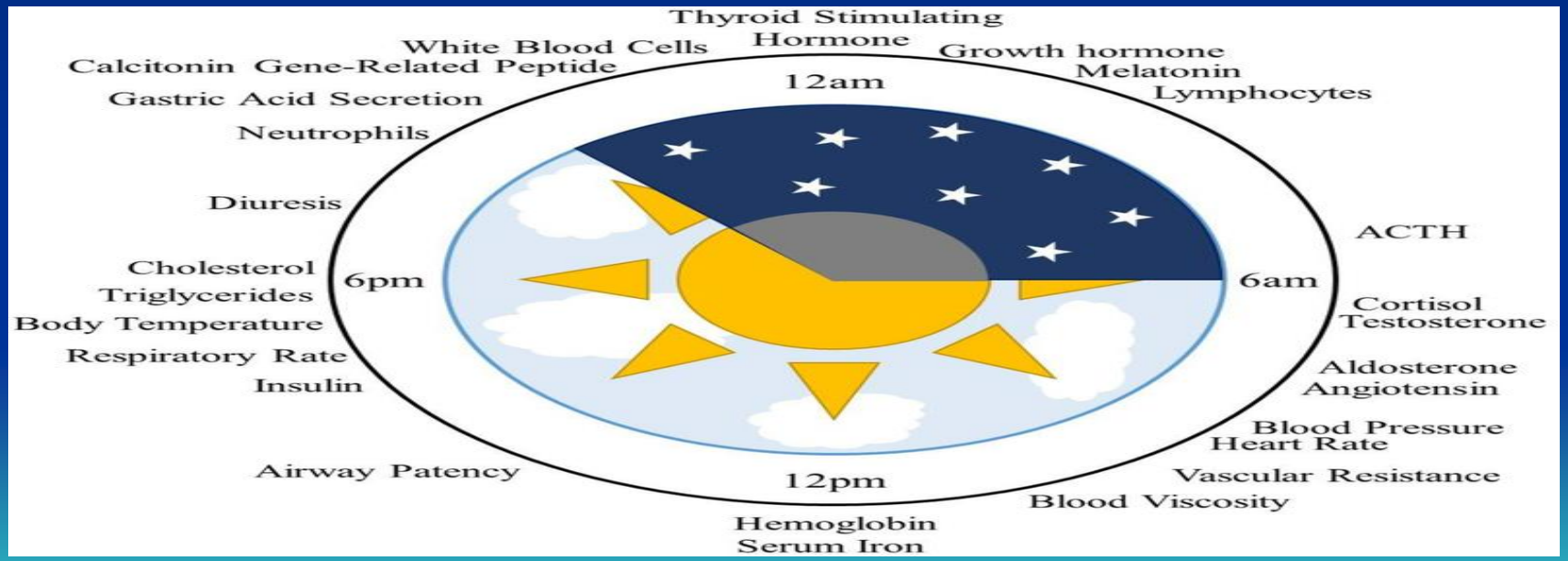
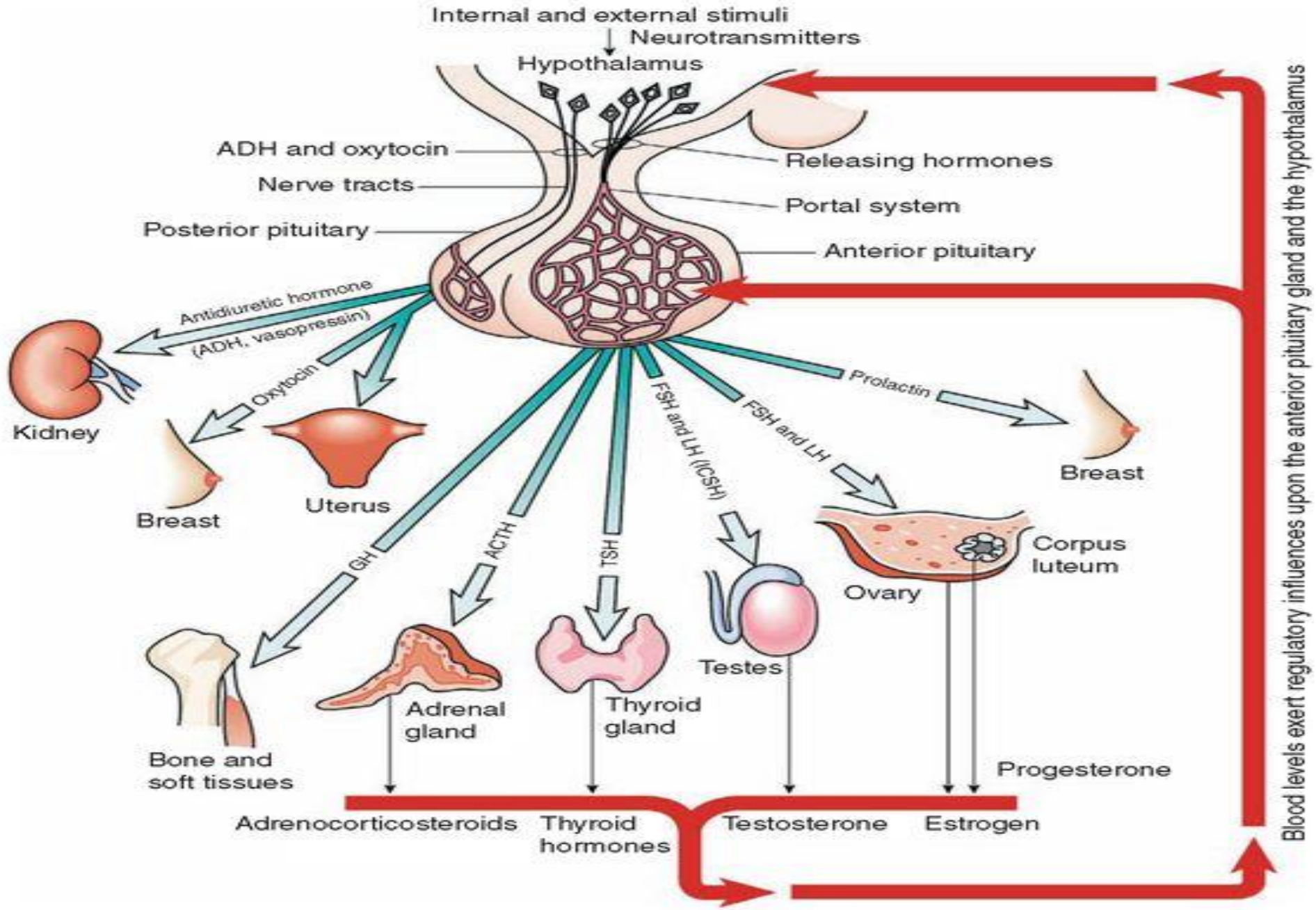
Гормональные препараты щитовидной железы, противодиабетические препараты, глюкокортикоиды



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 синтетиечские 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



Классификация по химической структуре

А. Белковые и полипептидные

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

В. стероидные

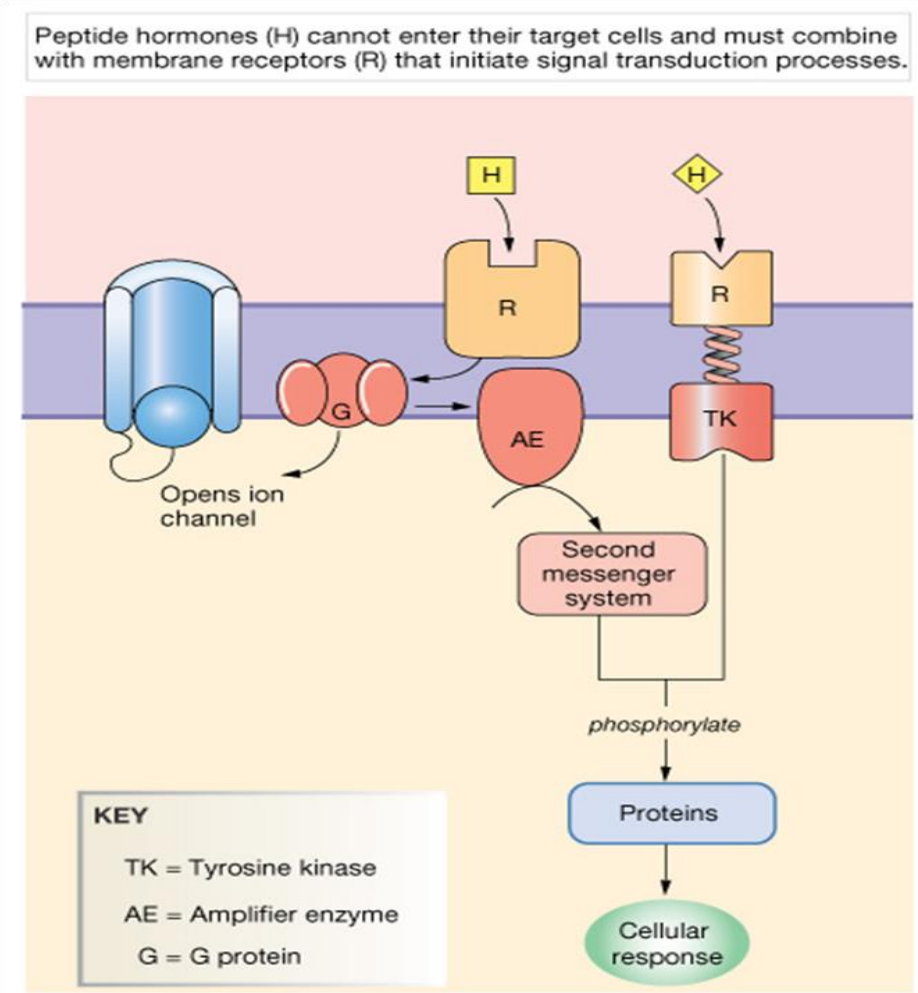
- **Гормоны и гормональные препараты коркового вещества надпочечников (glucocorticoizii şi mineralocorticoizii);**
- **Гормоны и гормональные препараты половых желез (androgenii, estrogenii, progestativele).**

С. Производные аминокислот (tirozinei şi metioninei)

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

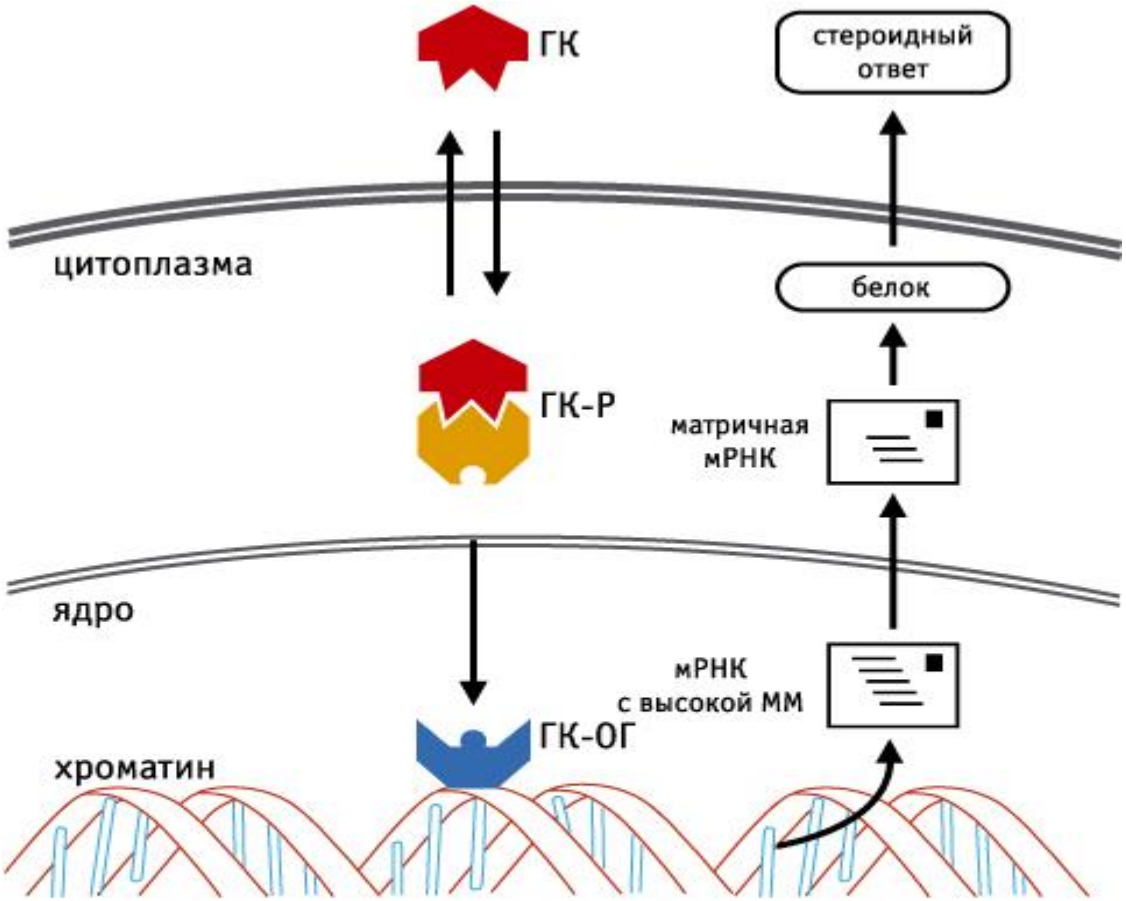
Классификация по механизму действия

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 (AMPc, 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 рецпторами и далее проникают в ядро с изменением синтеза нуклеиновых кислот, белков или экспресией 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 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	Вариабиль-ное	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 путем влияния на метаболические процессы в тканях, образование и высвобождения гормона роста.

2. Влияние на ЦНС :

- **Для развития интелектуальных 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 зазват 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 посрецепторного 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 диагносцированный или повышение потребности в инсулине у больных СД 1-го типа.

Показания к применению

- **<u>заместительная терапия</u>**:

- **гипотироидизм (первичный, вторичный, третичный);**
- **Врожденный гипотироидизм (кретинизм);**
- **Скрытый гипотироидизм ;**
- **Аутоимунный тироидит с гипофункцией (boala Haşimoto);**
- **Сома при микседеме;**
- **Тиреоидэктомия при раке щитовидной железы;**
- **тиреотоксикоз (в ремиссии, после или при лечении тиамазолом для предупреждения зобогенного эффекта).**

В. **<u>Супрессивная терапия</u>**:

- **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 преймущественно 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 липопртеидов высокой плотности

- **Концентрация T_4 в крови – 5-11 μg/100 ml, свободная – 1-2 ng/100ml (0,03%);**
  T_3 - 95-190 ng/100 ml; свободная – 1,5 ng/100 ml (0,3%).

Фармакокинетика

Метадолизм

- **Переход T_4 в T_3 под влиянием 5^1 – дейодиназы I, II şi 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 Т3 из крови.**
- **Levotiroxina şi liotironina метаболизируются преймущественно в печени путем дейодирования, дезаминирования и конъбгацией.**

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 şi kaliu, soluţia 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**

  - percloratul de potasiu.

- **Препараты разрушающие фоликулы щит железы:**

  Iodul radioactiv.

Принципы дозирования

Заместительная терапия.

- **Левотироксин является наиболее подходящим препаратом для заместительной терапии, поскольку его активность предсказуема, а действие достаточно продолжительно.**
- **Лиотиронин с этой целью применяют только тогда, когда требуется быстрый эффект (при гипотиреоидной коме) или подготовка к лечению рака щитовидной железы радиоактивным йодом.**
- **Первоначально применяют более низкие дозы - 25-50 мкг/сут, постепенно увеличивая дозу с интервалом в 2 недели по мере необходимости до достижения эутиреоза или появления токсических эффектов.**
- **У пожилых людей, гипертоников и кардиологических больных начальная доза должна быть в 2 раза ниже (12,5-25 мкг/сут) с постепенным увеличением под контролем ЭКГ и клинической картины.**
- **При тяжелых формах гипотиреоза лечение начинают также с более низких доз – 12,5 мкг/сут, постепенно увеличивая дозу.**
- **При вторичном или третичном гипотиреозе левотироксин комбинируют с глюкокортикоидами для предотвращения криза Аддисона.**
- **Для детей доза на кг/организм выше, чем для взрослых: младенцы - 10-15 мкг/кг; 6 месяцев – 1 год – 8-10 мкг/кг; 1-5 лет – 6 мкг/кг; 5-15 лет – 3-6 мкг/кг.**
- **Лиотиронин можно назначать в дозах 50–75 мкг/сут в несколько приемов.**

Контроль эффективности терапии

А. определение содержания в крови:

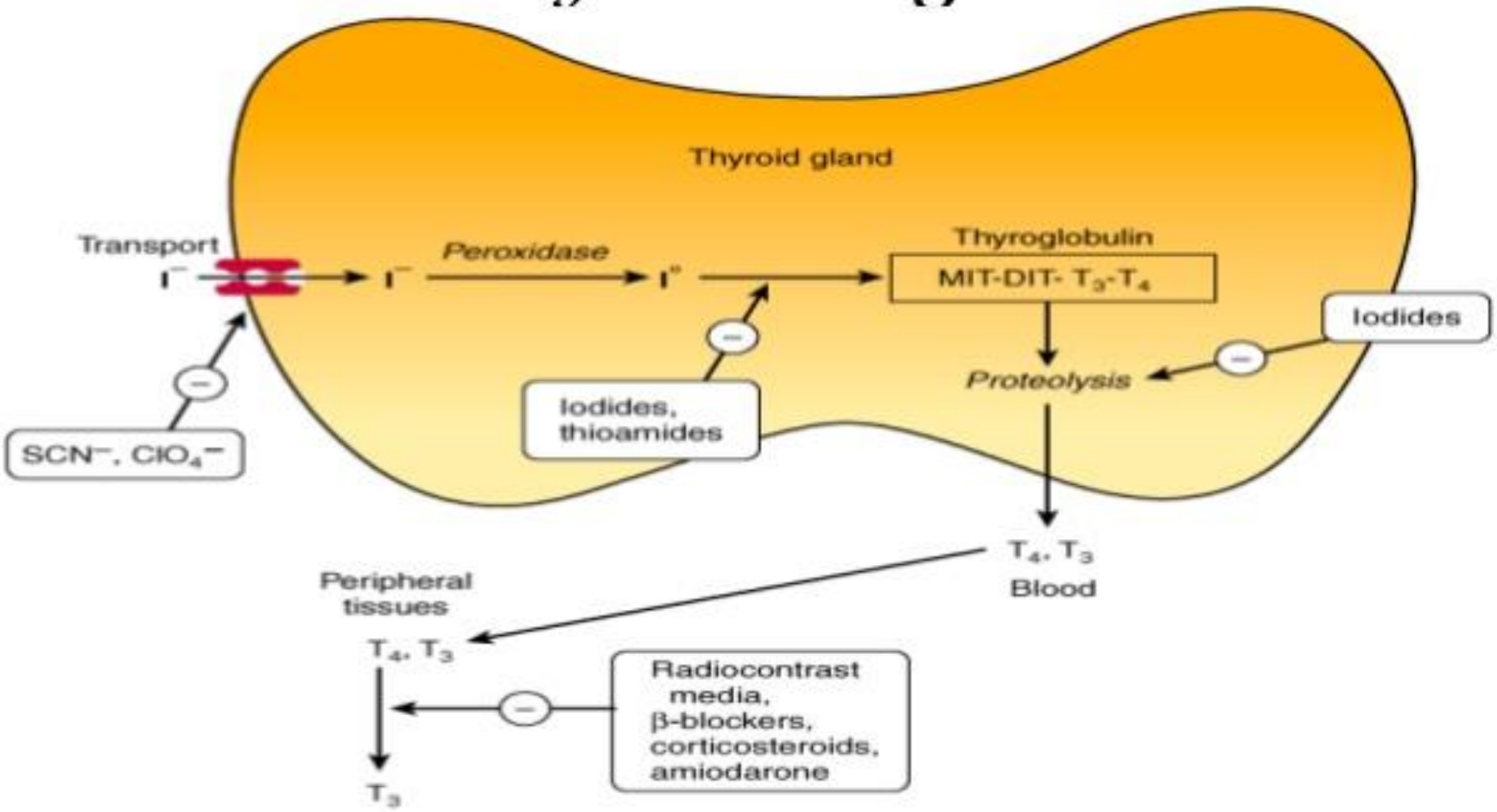
-ТТГ (при его уровне выше 4 μЕд/мл дозу увеличивают, ниже 1,5 μЕд/мл – уменьшают),

Т4 (свободный тироксин),

Б. по клинической картине.

Механизм действия антитиреоидных средств

Mechanism of action of anti thyroid drugs



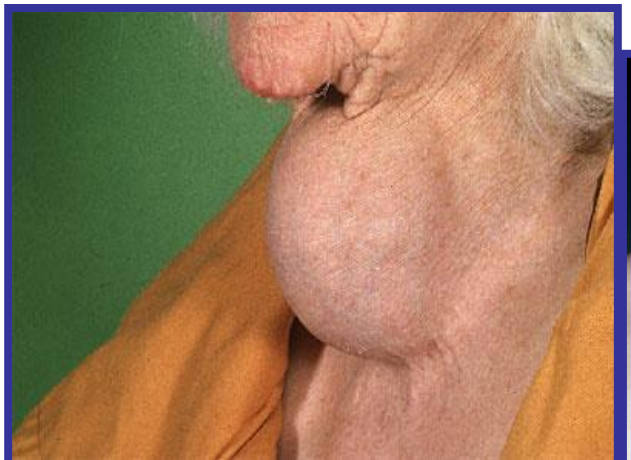
Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology, 11th Edition*: http://www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Препараты нарушающие синтез гормонов (тиоамиды)

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 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, котоый может проходить самостоятельно или требует применение Н1-антигиастаминных препаратов, глюкокортикоидов или отмена тиоамидов,

Другие ПЭ:

- **Боль и нарушения движений в суставах,**
- **парестезии, головные боли,**
- **тошнота, рвота, диарея,**
- **Пигментация кожи и аллопеция.**
- **Редко:**
- **Лекарственная лихорадка, порадение 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 şi 24-48 часа – tiamazol).**
- **Метаболизируются в печени (тиамазол образует карбимазол), выводтся с мочой.**

Препараты нарушающие процессы йодирования и освобождения тиреоидных гормонов

- **Механизм действия**

- Iodura de natriu şi kaliu , soluţia 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

- **Пкрвщначально 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 →↓ образования ТЗ**
- **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 :

- ***метразахариды: acarboza, vogliboza, miglitol***

5. препараты увеличивающие чувствительность клето-мишеней к инсулину:

- ***тиазолидиндионы: pioglitazon, balaglitazon, rivoglitazon roziglitazon***

6. препараты нарушающие метаболизм глюкозы:

- ***tolrestat, - epalrestat***

***7.* Ингибиторы котранспортера 2 натрия и глюкозы**

- **глифлозины:** dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina;

8. Комбинированные препараты:

- ***Glibomed şi glucovance(glibenclamidă+metformină);***
- ***(vildagliptina + metformina)***
- ***Avandamet (mrtformină+roziglitazonă)***
- ***Avandaril (roziglitazon+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

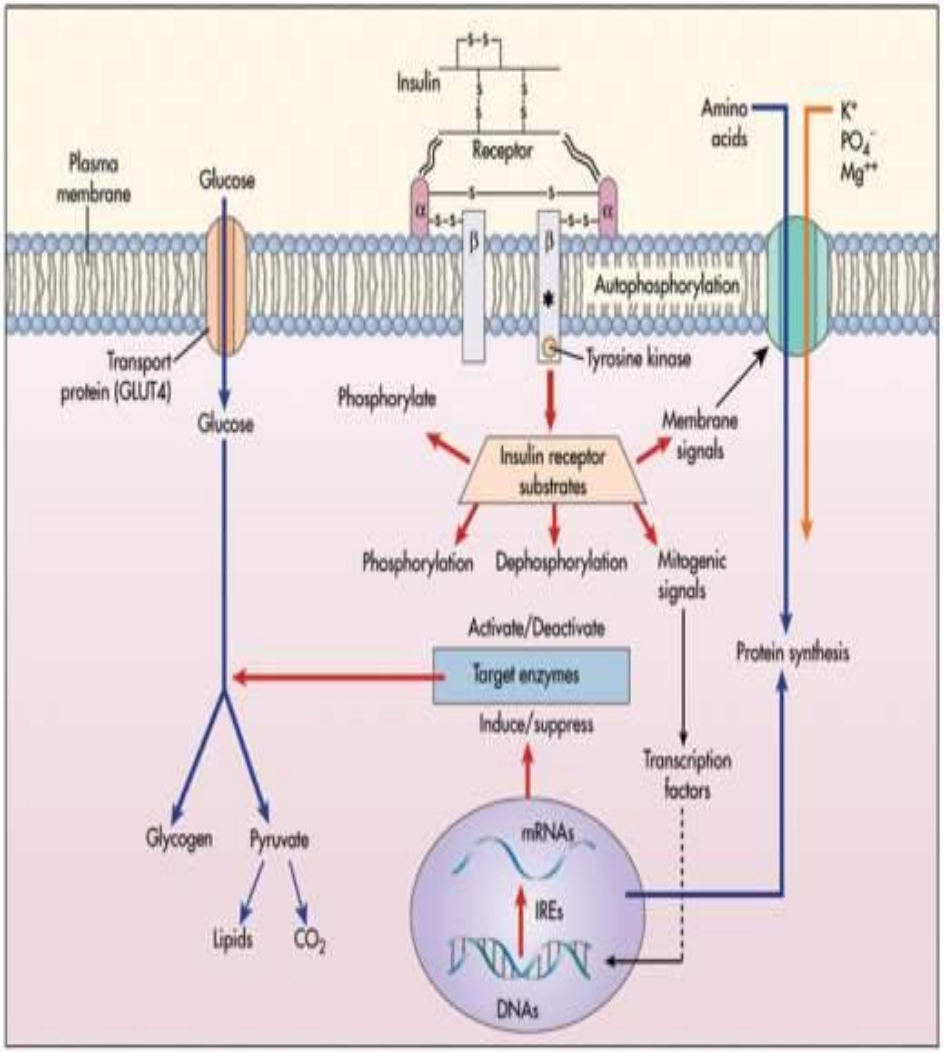
Инсулин – механизм жействия

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:

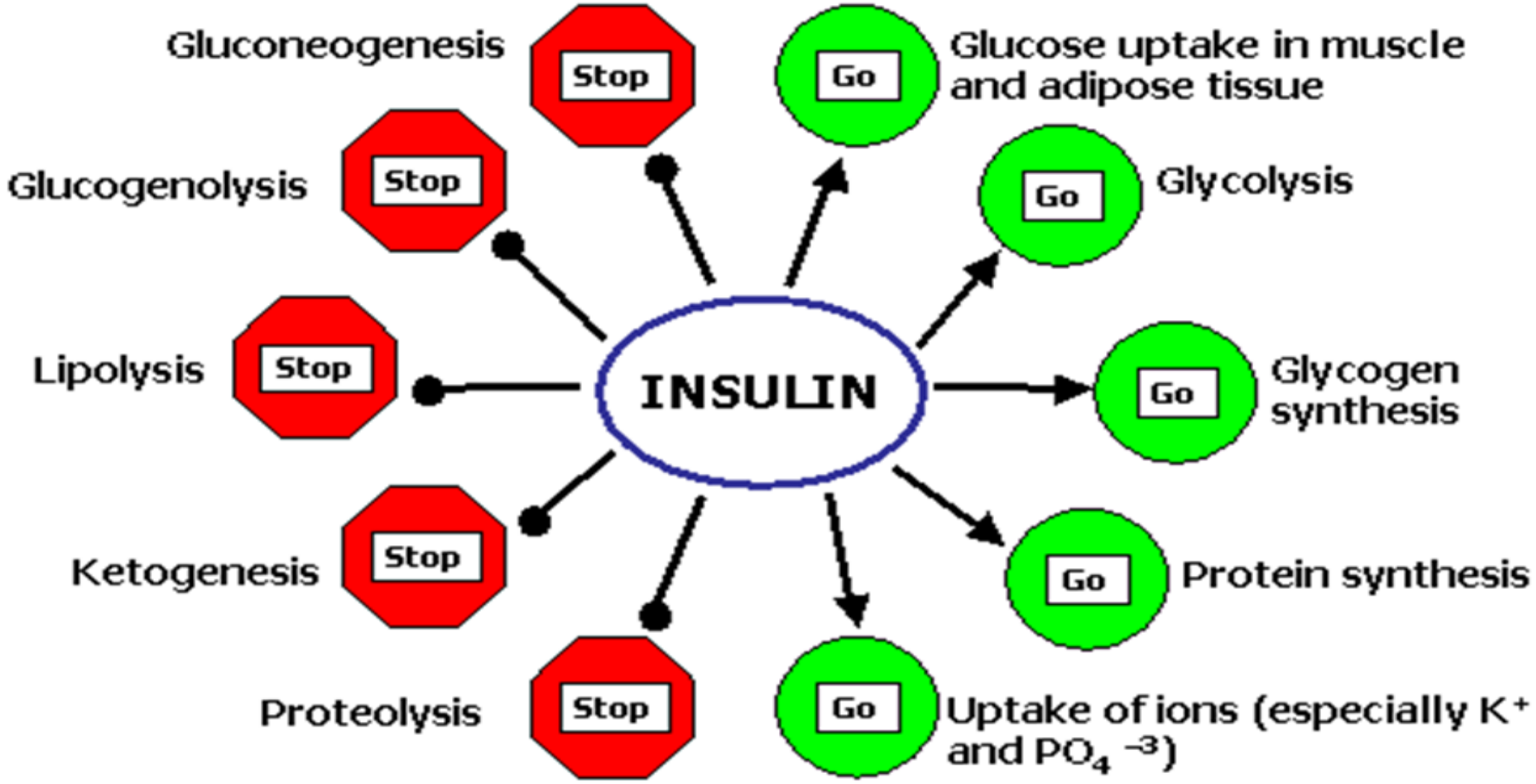
Комплекс инсулин + рецептор → в клетке путем эндоцитоза → расщепляется. Рецептор проникает обратно в мембрану, и инсулин может оказывать внутриклеточное действие, влияя на поглощение аминокислот, транслируя и удлиняя пептидные цепи, предотвращая действие протеолитических систем, повышение синтеза ДНК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



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

ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА

Actions of Insulin



Modified from Clinical Biochemistry, A. Gaw et al, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.

Insulin preparations

Rapid acting:
Insulin lispro, aspart or glulisine

Short acting:
Regular Insulin

Adapted from Nolte (2009)

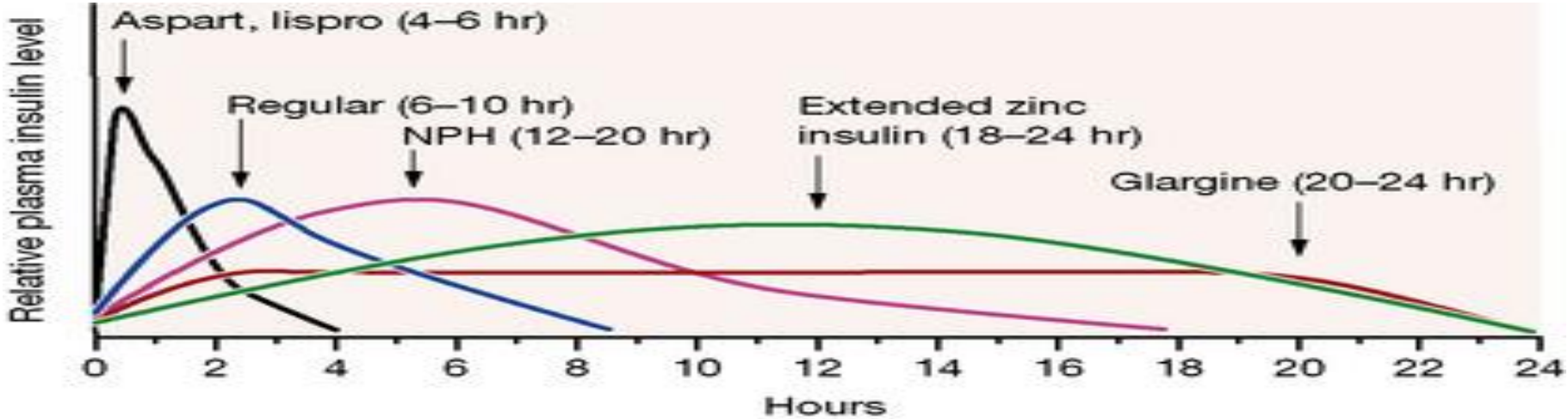
Intermediate acting:
NPH

Long acting:
Insulin detemir
Insulin glargine

Insulin Effect

0 5 10 15 20 25

Time (hours)



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

Принципы дозирования инсулина

- Первоначально исходят из физиологических данных – в норме за 24 ч секретируется 18–40 ЕД или 0,2–0,6 ЕД/кг.
- Примерно 50% составляет базальная секреция и 50% в ответ на прием пищи;
- У людей с ожирением и инсулинорезистентностью, но без диабета секреция гормона после еды увеличивается в 4 раза.
- У больных СД 1 типа потребность в инсулине может составлять 0,2-1 ЕД/кг (в среднем 0,5-0,7 ЕД/кг), а у лиц с ожирением - до 2 ЕД/кг.
- Предполагается, что у пациентов с потребностью ниже 0,5 ЕД/кг сохраняется некоторая секреция инсулина или они более чувствительны к гормону из-за хорошего физического состояния.
- Наиболее оптимальным считается введение инсулина согласно биологическим ритмам секреции (во время еды).
- У больного с впервые выявленным сахарным диабетом начальную дозу инсулина определяют путем расчета:

- 0,2-0,6 ЕД/кг для взрослого человека,
- у детей - 0,7-1 МЕ/кг;
- у беременных - 0,7-0,8 ЕД/кг;
- При коме – 1 ЕД/кг.

Побочные эффекты инсулинов

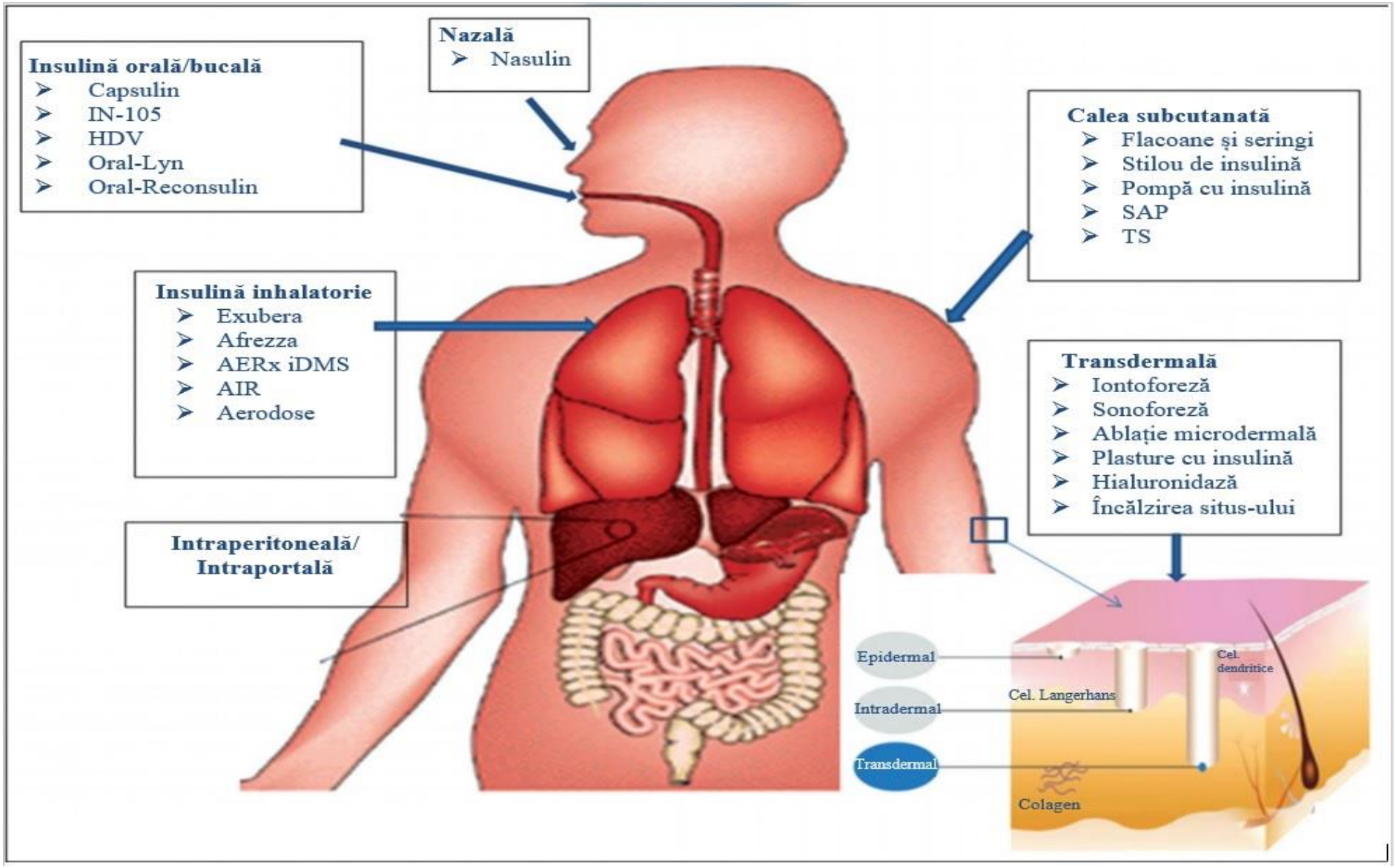
- **Гипогликемия:** бледность, пототделение, сердцебиение и др.
- **Неврологические симптомы:** слабость, боязнь, раздражительность, головокружение; затем: тошнота, юоли в эпигастрии, головные боли, нарушения зрения, спутанность, состояние опъянения, агресивность. Отмечаются тахикардия, повышение АД, потливость, тремор, бледность→ кома.
- **Липодистрофии :** липоатрофия; липогипертрофия.
- **Антитела против инсулина;**
- **Местные и системные аллергиечсике реакции:**

- зуд, уплотнение, гиперемия;

- крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, вторичный дисстресс синдром, отек гортани, коллапс, артрадгии, анафилактический шок (rar).

- **Инсулиновые отеки;**
- **Абсцессы или флегмоны;**
- **Эффект самоджи.**

Пути введения инсулина



Наночастицы пртиводиабетических (инсулинов)

Type of Delivery System	Loaded Bioactive/Drug	Administration Route	In vivo Effects
Insulin-loaded chitosan nanoparticles	Insulin	Oral	BSL reduction Prolonged effect Biodistribution (SPECT): stomach, small and large intestine, kidney, urinary bladder
Insulin-loaded alginate nanoparticles	Insulin	Oral	BSL reduction Prolonged hypoglycemic effect
Insulin-loaded dextran nanoparticles	Insulin	Oral	BSL reduction Prolonged hypoglycemic effect
Insulin-loaded PLGA nanoparticles	Insulin	Oral	BSL reduction Prolonged hypoglycemic effect
Insulin-loaded PLA nanoparticles	Insulin	Oral	BSL reduction Prolonged hypoglycemic effect biodistribution: spleen, kidney, liver, heart, lungs
Insulin-loaded PAA nanoparticles	Insulin	Oral	Only in vitro studies in Caco-2 cell line
Insulin-loaded nanoparticles containing CPP	Insulin	Oral	BSL reduction
Insulin-loaded inorganic nanoparticles and Insulin-loaded nanoparticles containing Eudragit®	Insulin	OralNasal	BSL reduction Maximal hypoglycemic effect No toxicity in Zebrafish
Insulin-loaded SLN	Insulin	Oral	BSL reduction
Liposomes	Insulin Metformin Calcein GLP-1	Oral	Hypoglycemic effect Enhance absorption of insulin Maximum oral bioavailability
Niosomes	Insulin Metformin Metformin Repaglinide Pioglitazone Gliclazide	Oral	Enhance insulin permeation Enhance bioavailability
Dendrimers	Human and bovine pancreatic insulin Calcitonin	Subcutaneous	Enhance glucoregulatory effects
Micelles	Lyophilized human and porcine insulin Insulin	Oral	Prevention of aggregation of insulin Enhance bioavailability

Концентрированные инсулины

Type of insulin	PK/PD profile*	
	Distinct	Similar
Short acting	U500 regular insulin	U200 lispro; U200 regular insulin
Long acting	U300 glargine	U200 degludec; U200 NPH insulin
Premixed		U200 30:70 insulin

*As compared to U100 version. PK/PD: Pharmacokinetic/ pharmacodynamics

Concentrated insulin	U200 degludec	U300 glargine	U200 lispro	U500 regular insulin
Type of insulin	Basal analogue	Basal analogue	Regular analogue	Basal + prandial combined
U-100 comparator	U100 degludec	U100 glargine	U100 lispro	U100 regular
Delivery device	Prefilled pen (3 mL)	Prefilled pen (1.5 mL)	Prefilled pen (3 mL)	Prefilled pen (20 mL); vial (30 mL)
Maximum dosage	160U	80U	120U	300U; 250U
Minimum increment	2U	1U	1U	5U; 5U
Timing of admin	Per EU label, any time of the day, preferably at the same time every day	Per EU & Indian label, any time of the day, preferably at the same time every day	With meals	30 min before meals 2-3 times/day
Efficacy*	Similar	Similar	Similar	Greater
Variability*	Less	Less	Similar	Less
Duration of action*	Similar	Greater	Similar	Greater
Risk of hypoglycemia*	Similar	Less	Similar	Greater
Risk of nocturnal hypoglycemia	Similar	Less	Similar	Greater

*As compared to U100 version

Пр.сульфонилмочевины (СМ)

- **I поколения:** **tolbutamidă, clorpropamidă, tolazamidă, acetohexamidă;**
- **II поколения**

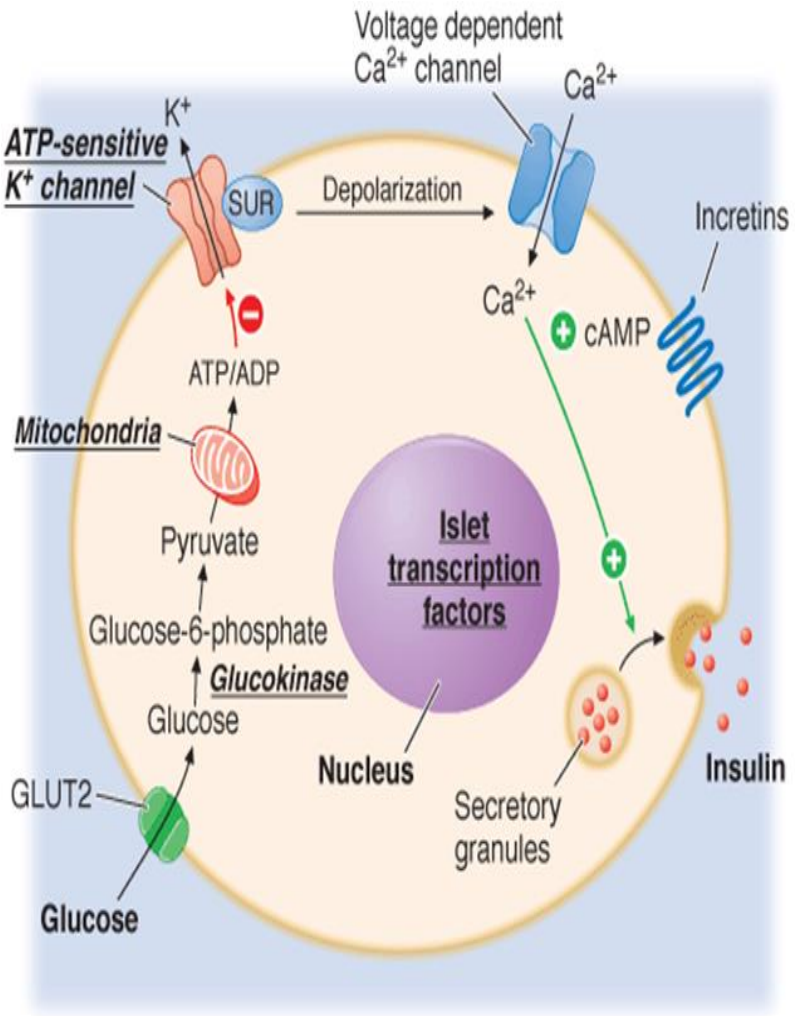
- glibenclamida (maninil, daonil, euglicon, betanaz etc.),
- glipizida (glucotrol), glibornurida,
- gliclazida (predian, diamicron, diabeton MB),
- gliquidona (glurenorm), glimepirida (amaril, glemaz),

A. Панкреатический механизм:

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

B. Внепанкреатический механизм:

- ***Повышенние плотности рецепторов инсулина***
- ***Стимуляция синтеза переносчиков глюкозы;***
- ***Ингибирование глюконеогенеза;***
- ***Повышенние 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;
- Натощак 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 больше100 ЕД/день)

Бигуаниды

А. Внепанкреатичекое действие.

I. Повышение чувствительности тканей к инсулину:

а) усиление действия инсулина;

б) повышенние сродства и количества рецепторов инсулина;

в) стимуляция экспрессии и активности переносчиков глюкозы (GLUT4);

г) стимуляция тирозинкиназной активности рецепторов инсулина;

II. Снижение продукции глюкозы печенью:

a)Повышенная чувствительность гепатоцитов к инсулину;

b)Снижение глюконеогенеза;

c)Ингибирование гликогенолиза;

d)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

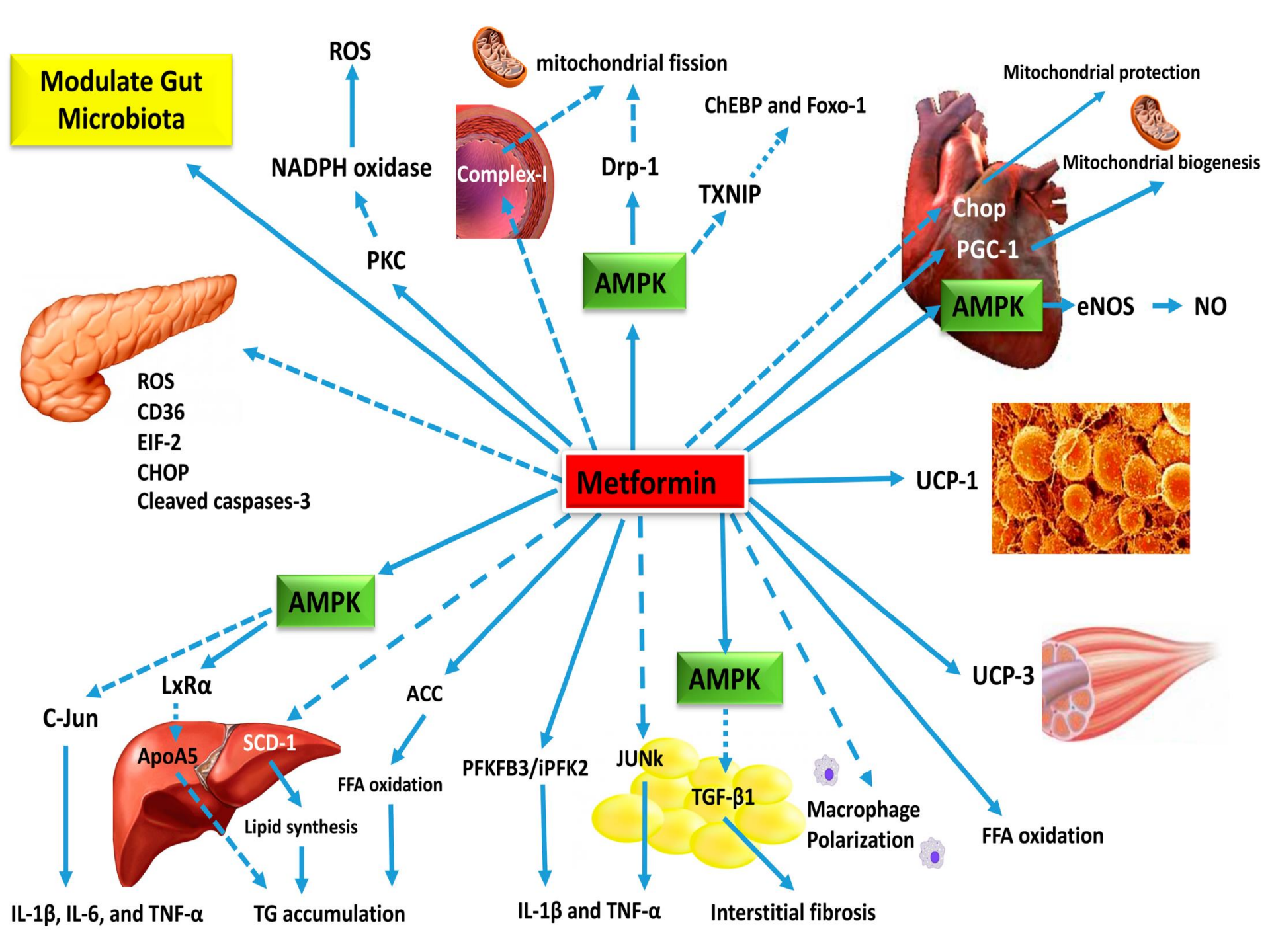
Гипогликемический эффект

- 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);
- могу уменьшать избыточный вес;
- Может предотвратить развитие сахарного диабета II типа у пациентов с толерантностью к глюкозе.

Другие эффекты бигуанидов

Липидный обмен

- Благотворное 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
- анорекигенный (снижение ожирения и инсулинорезистентности);
- Фибринолитический, антиагрегантный
- кардиопротективный
- антиоксидантный (снижение образования и/или усиление захвата совбодных радикалов)


Modulate Gut Microbiota
ROS
NADPH oxidase
PKC
mitochondrial fission
Complex-I
Drp-1
ChEBP and Foxo-1
TXNIP
AMPK
Mitochondrial protection
Mitochondrial biogenesis
Chop
PGC-1
AMPK
eNOS
NO
ROS
CD36
EIF-2
CHOP
Cleaved caspases-3
Metformin
UCP-1
AMPK
LxRα
C-Jun
ApoA5
SCD-1
Lipid synthesis
ACC
FFA oxidation
PFKFB3/iPFK2
JUNk
AMPK
TGF-β1
Macrophage Polarization
UCP-3
FFA oxidation
IL-1β, IL-6, and TNF-α
TG accumulation
IL-1β and TNF-α
Interstitial fibrosis

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

ACARBOZA (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 холестериновую гиперхолестеринемию.
- 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 Са++ 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

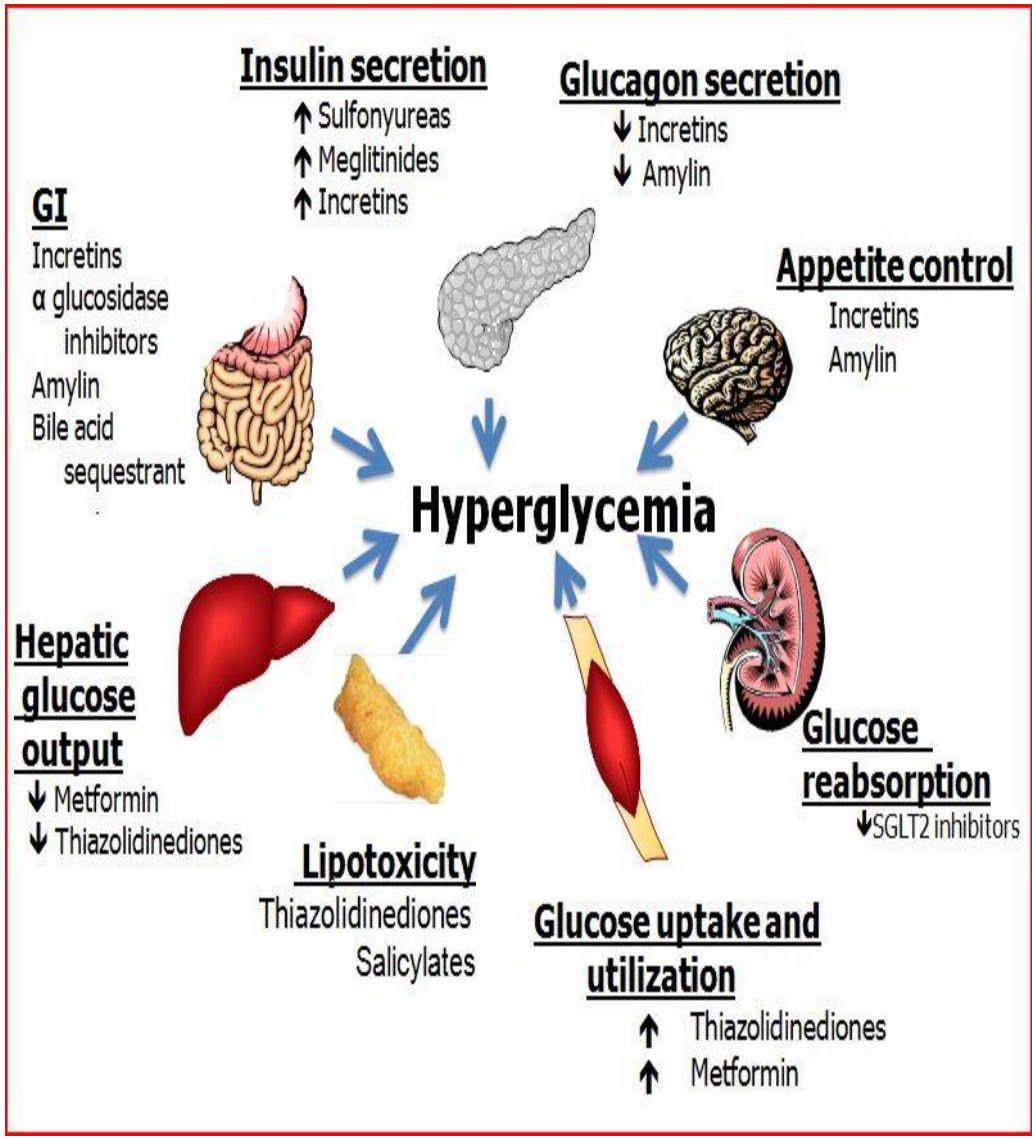
- **СД 2 типа:**

- **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 пролиферации пероксисом (PPARгама) 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 НВ1с;
- 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 альдоредуктазы

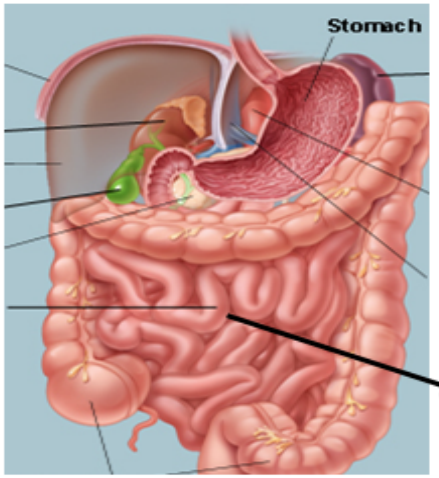
Гипогликемический эффект

- 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***

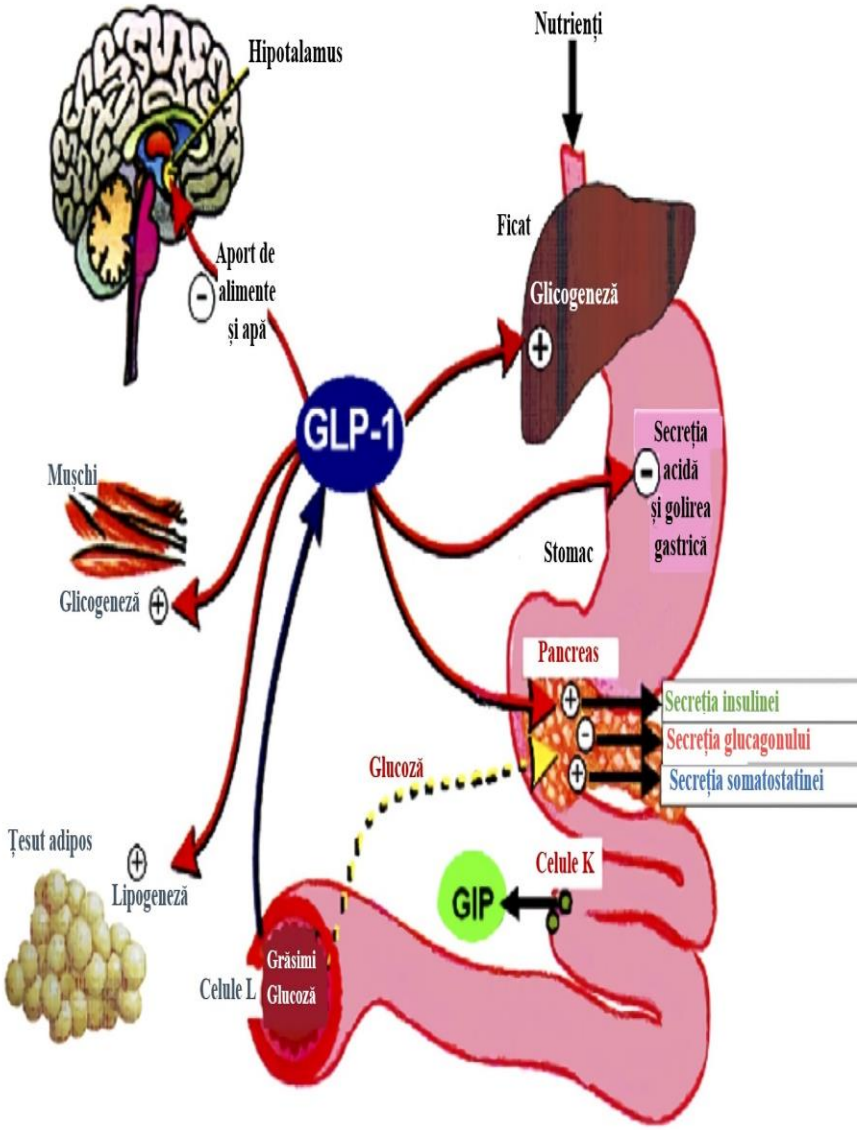
GLP-1 → **DPP-IV enzyme** → Inactive metabolites

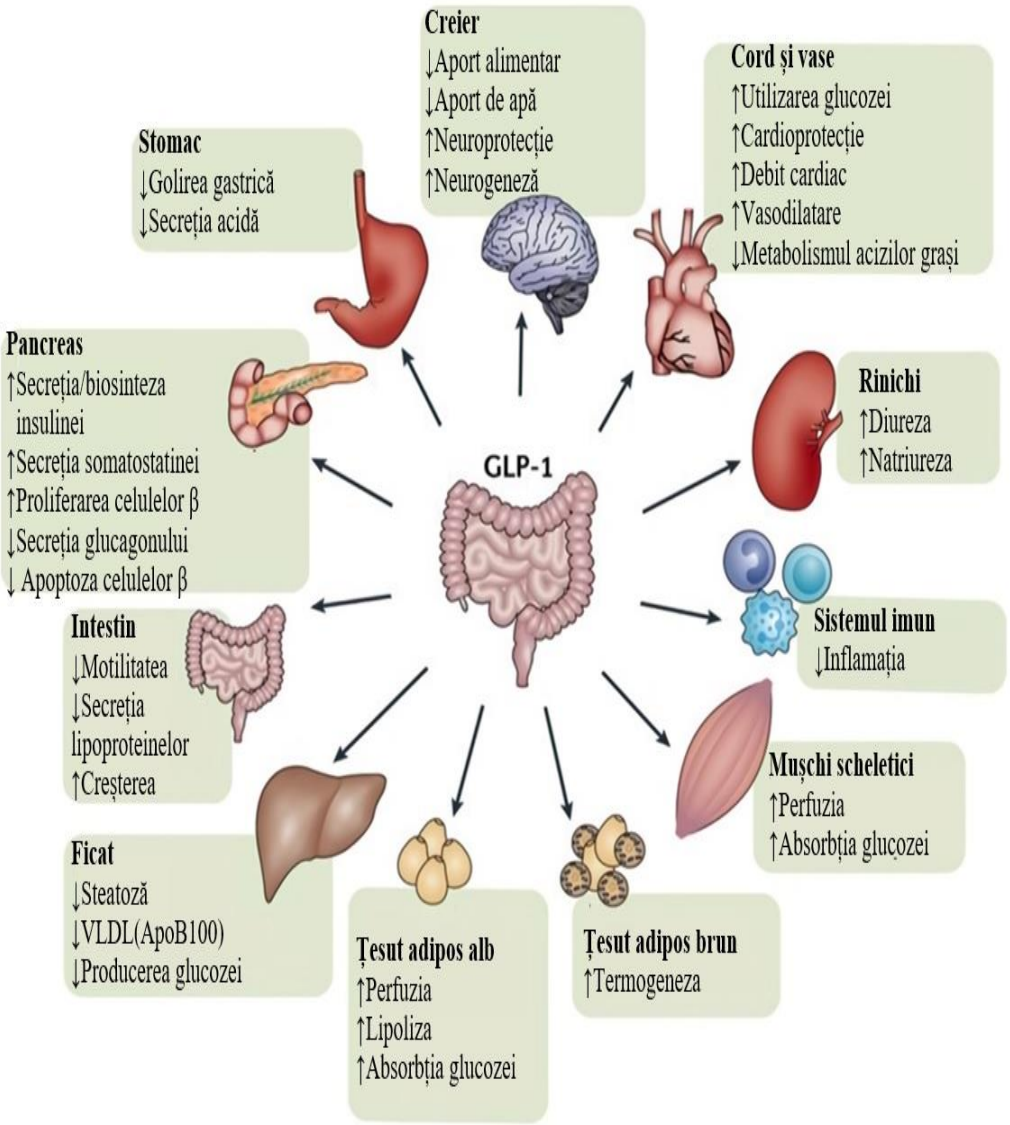
GLP-1 *(Glucagon Like Peptide 1)*

DPP-4 *(dipeptidyl peptidase-4) enzyme*

GIP-4 *(Gastric inhibitory peptide)*

Эффекты агонистов GLP-1 рецепторов (*lixisexenatida, liraglutida, albiglutida, semaglutida*)





Агонисты GLP-1 рецепторов

Гипогликемический эффект:

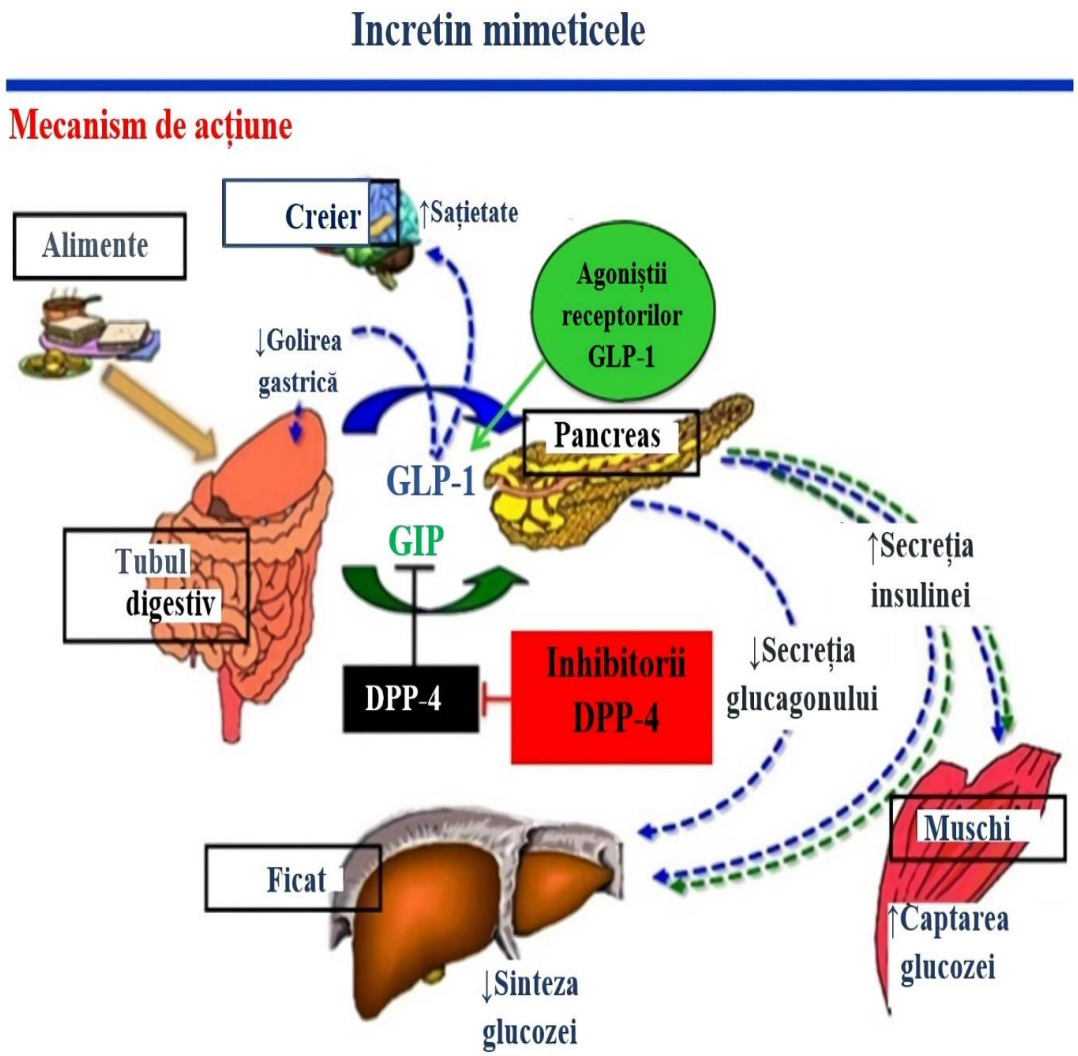
- восстановление физиологических механизмов регуляции глюкозы.
- ↓ HbA1c и гликемия в сочетании с дозозависимым снижением массы тела и низким риском гипогликемии;
- ↓ масса тела и уровень глюкозы в крови натощак более выражены при сочетании инкретиномиметиков с бигуанидами и пр.сульфонилмочевиной;
- ↓ 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;**

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2

Группа противодиабетических препаратов, продемонстрировавших улучшение показателей почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с заболеванием почек, с диабетом и без него.

Механизм действия: ингибирует реабсорбцию глюкозы в почках, блокируя котранспортеры SGLT2 в проксимальных канальцах и вызывая глюкозурию.

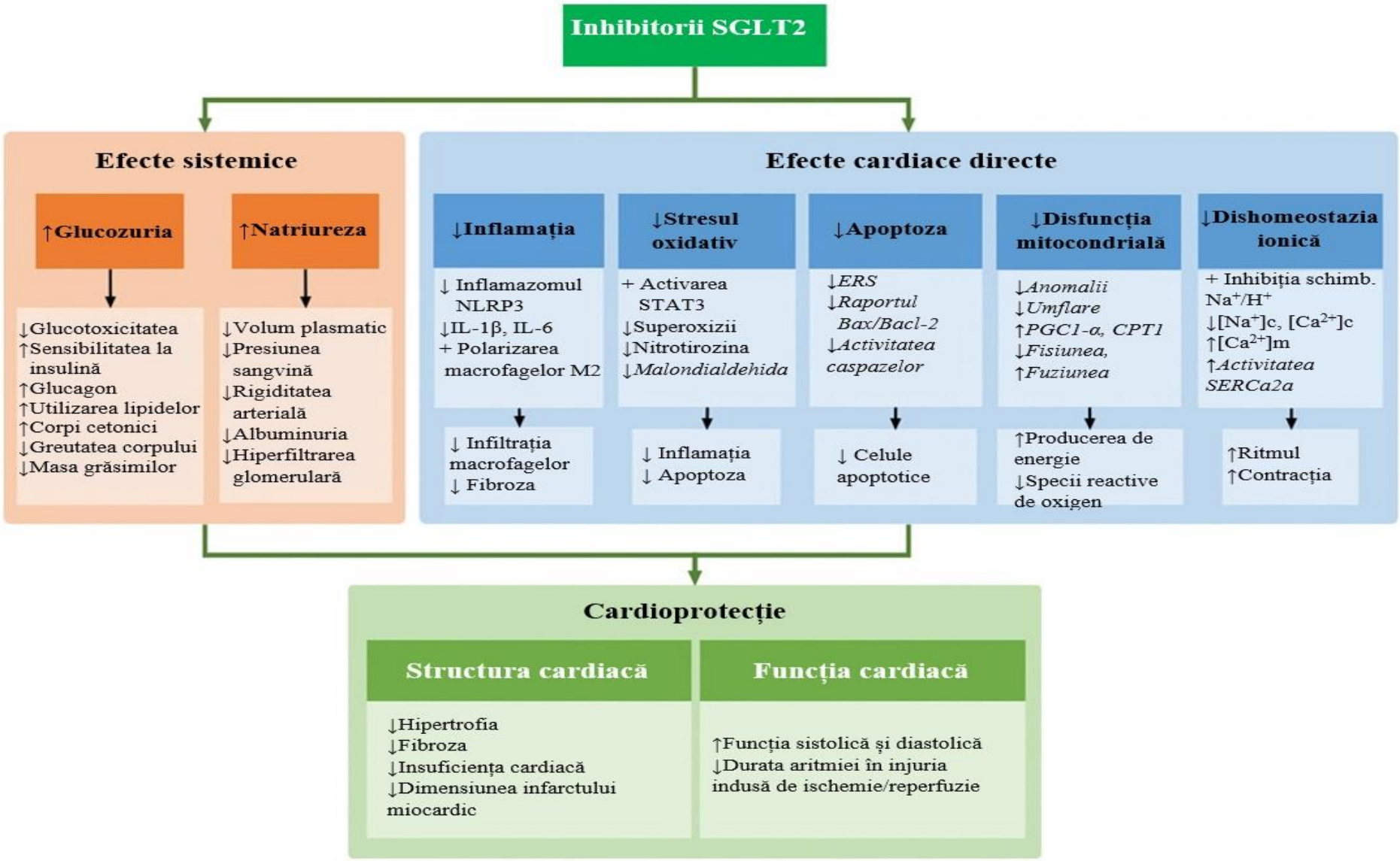
Эффекты:

- **снижает уровень сахара в крови, снижает HbA1c примерно на 1,0%.**
- **сопровождающая экскреция натрия изменяет тубуло-клубочковую обратную связь и ⇓ внутриклубочковое давление⇒ что важно для нефропротективного действия SGLT2.**
- **снижение веса из-за потери калорий ,**
- **повышает чувствительность к инсулину,**

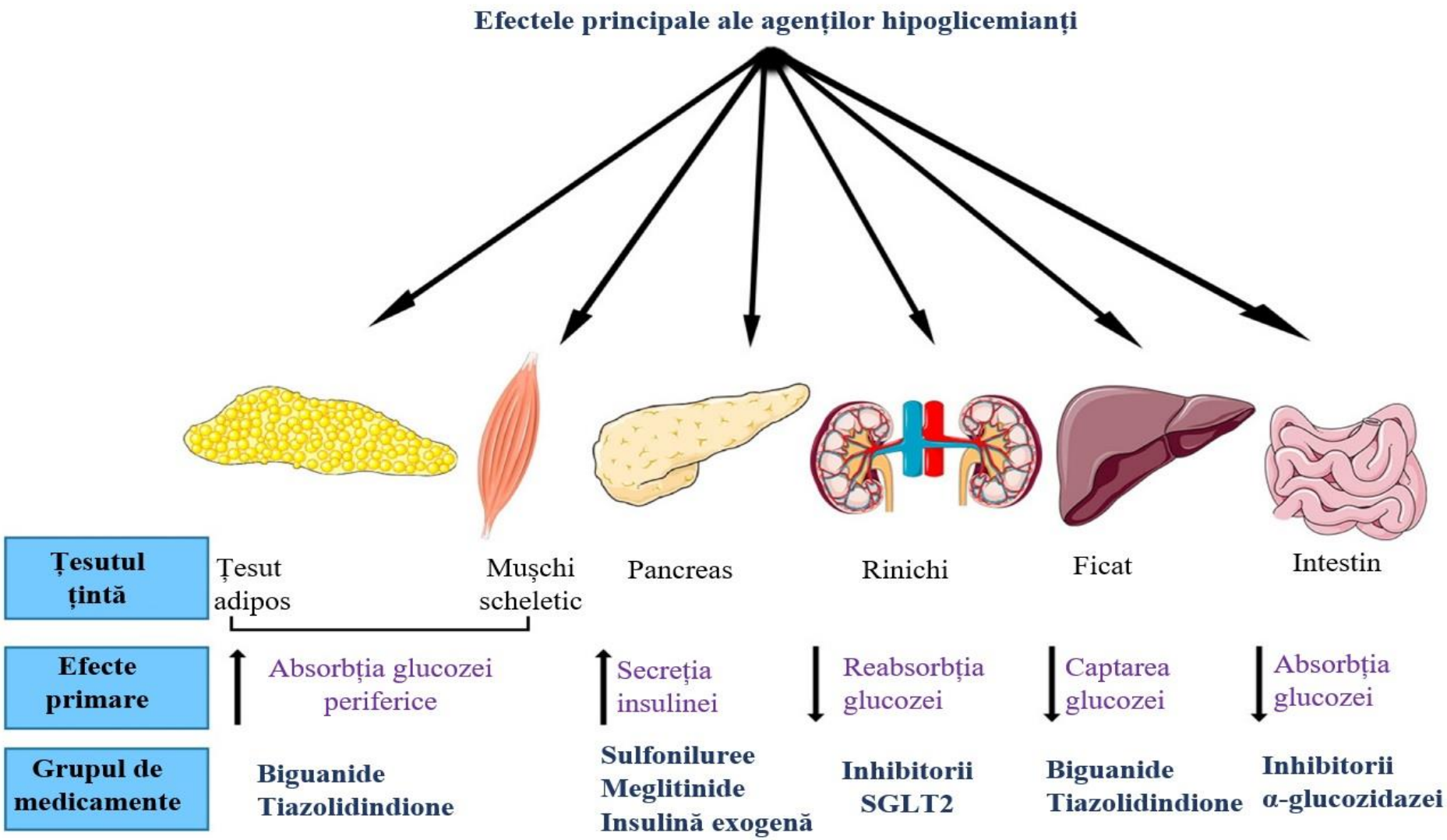
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2

- **липидный обмен – ⇓ липотоксичность.**
- **метаболизм смещается в сторону глюконеогенеза и кетогенеза, ответственные за кардио- и ренопротективный эффект;**
- **Имеются данные о снижении глюкотоксичности канальцевых клеток за счет уменьшения митохондриальной дисфункции и воспаления.**
- **SGLT2 ⇓ почечная гипоксия за счет снижения канальцевой энергии и потребности в кислороде.**
- **SGLT2 улучшает АД за счет отрицательного баланса натрия и воды и, возможно, за счет ингибирования симпатической нервной системы ⇒ способствует улучшению сердечно-сосудистой функции и считается центральным фактором сердечно-сосудистых преимуществ SGLT2**
- **Глифлозины ⇓ уровень гепсидина, улучшающие эритропоэз и анемию.**
- **снижение маркеров воспаления, фиброза, повреждения подоцитов и других сопряженных механизмов.**

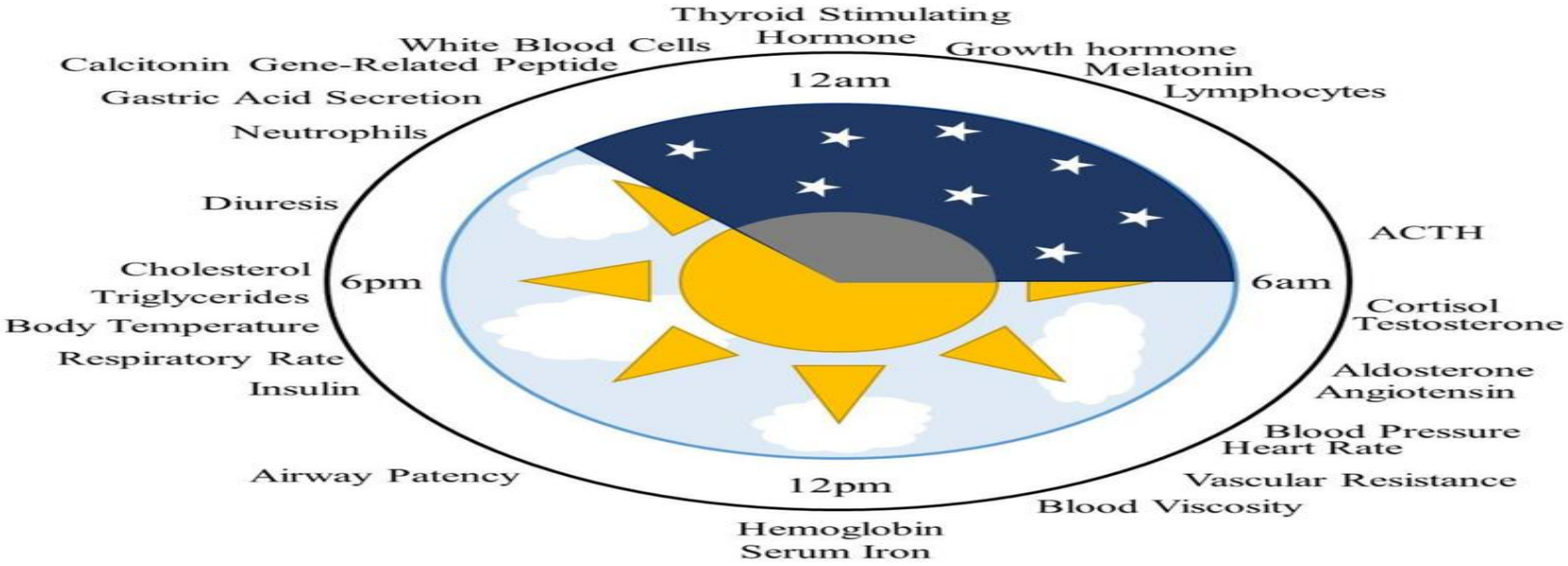
Эффекты селективных ингибиторов сотранспорта натрия и глюкозы



Эффекты и точки приложения действия противодиабетических средств



ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ



Терминология

Стероиды – широкий спектр веществ стероидной структуры, включающий холестерин, половые гормоны, кортикостероиды.

Кортикостероиды (кортикоиды) – вещества, синтезируемые корой надпочечников, подразделяющиеся на собственно кортикостероиды (содержат 21 атом углерода) и андрогены (содержат 19 атомов углерода).

Собственно кортикостероиды подразделяют на глюкокортикоиды (по влиянию на углеводный обмен) и минералокортикоиды (влияние на электролитный обмен).

Глюкокортикоиды (ГК) – синтетические кортикостероиды, обладающие противовоспалительным действием и влиянием на углеводный обмен (способность повышать уровень глюкозы в крови и отложение гликогена в печени) и белковый, но со слабым или отсутствующим действием на электролитный обмен. метаболизм.

Классификация глюкокортикоидов по способу применение

I. Для перорального применения

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

II. Для парентерального введения

A. Внутривенного введения

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

B. Внутримышечного введения

- *hidrocortizon acetat,*
- *prednisolon acetat,*
- *metilprednisolon acetat şi ciclopentilpropionat,*
- *triamcinolonă acetonid,*
- *Плюс препараты для внутрвенного введения*

III. Для местного применения

hidrocortizon, prednisolon,

- *flumetazonă, fluocortolon,*
- *fluocinolonă acetonid, mometazonă,*
- *budesonidă, beclometazonă,*
- *Fluticazonă* maziprednon,
- clobetazol, galometazonă*;*

IV. ингаляционные

- *beclometazonă,*
- *budesonidă,*
- *flunisolidă*
- *fluticazonă.*

Классификация глюкокортикоидов

Іпо длительности действия

- **короткого** – **$T_{0,5}$ в плазме≈ 90-120 мин., $T_{0,5}$ биологический – 8-12 ч:** ***кортизон, гидрокортизон;***
- **средней– $T_{0,5}$ в плазме≈ 200 мин., $T_{0,5}$ биологический – 12-36ч:**
  – ***преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон;***
- **длительного – $T_{0,5}$ в плазме> 300 мин., $T_{0,5}$ биологический – 36-54 ч:** ***дексаметазон, бетаметазон***

По активности

- **Слабо активные (единица активности = 20-25 mg) -**
  кортизон, гидрокортизон;

В. активные (единица активности = 4-7,5 mg);

– ***преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон;***

C. foarte active (единица активности = 0,5-0,75 mg) -
дексаметазон, бетаметазон

Классификация глюкокортикоидов

По соотношению противовоспалительного и минеролокортикоидному эффекту.

- **Противовоспалительный/минералокортикоидный** (1:1)
  - *кортизон, гидрокортизон*;
- **Противовоспалительный выражен/минералокортикоидный слабый** (3-5:1)
  - *преднизон, преднизолон, метилпреднизолон*;
- **Противовоспалительный сильный/ минералокортикоидный практически отсутствует**(30:1)
  - *триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон*

по иммуносупрессивному эффекту:

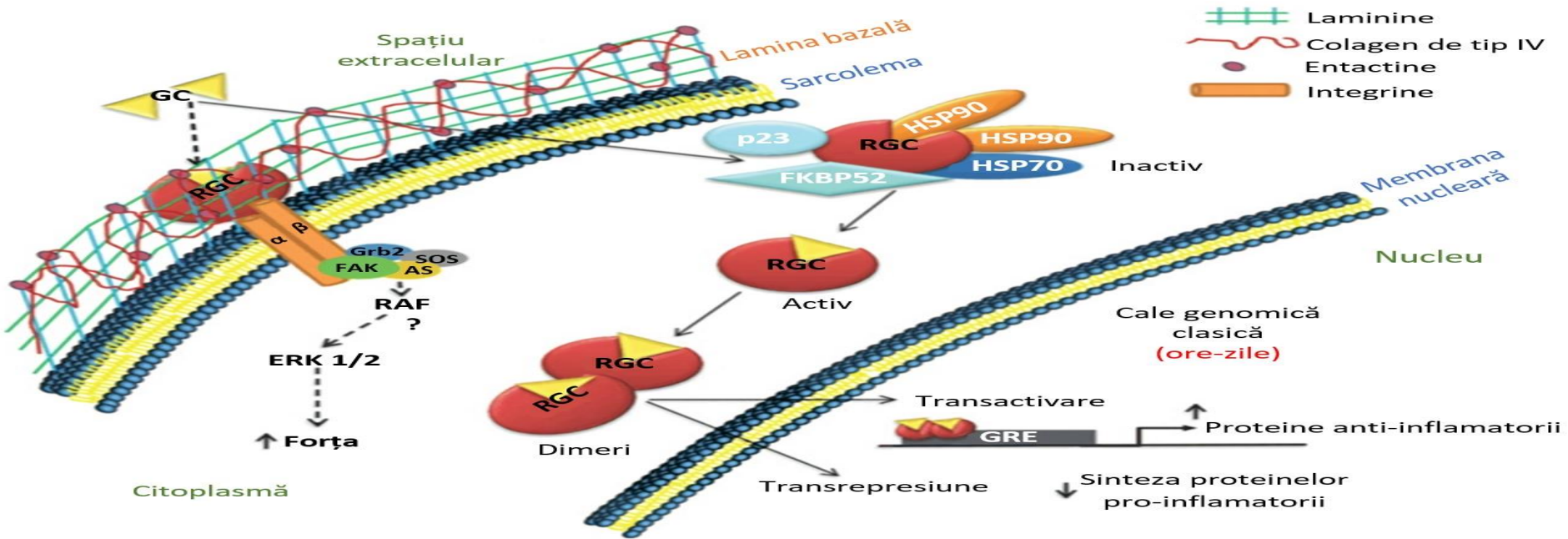
Сильные: метилпреднизолон, бетаметазон;

Средние: дексаметазон; преднизолон; гидрокортизон;

Слабые: Преднизолон

Геномный механизм действия глюкокртикоидов

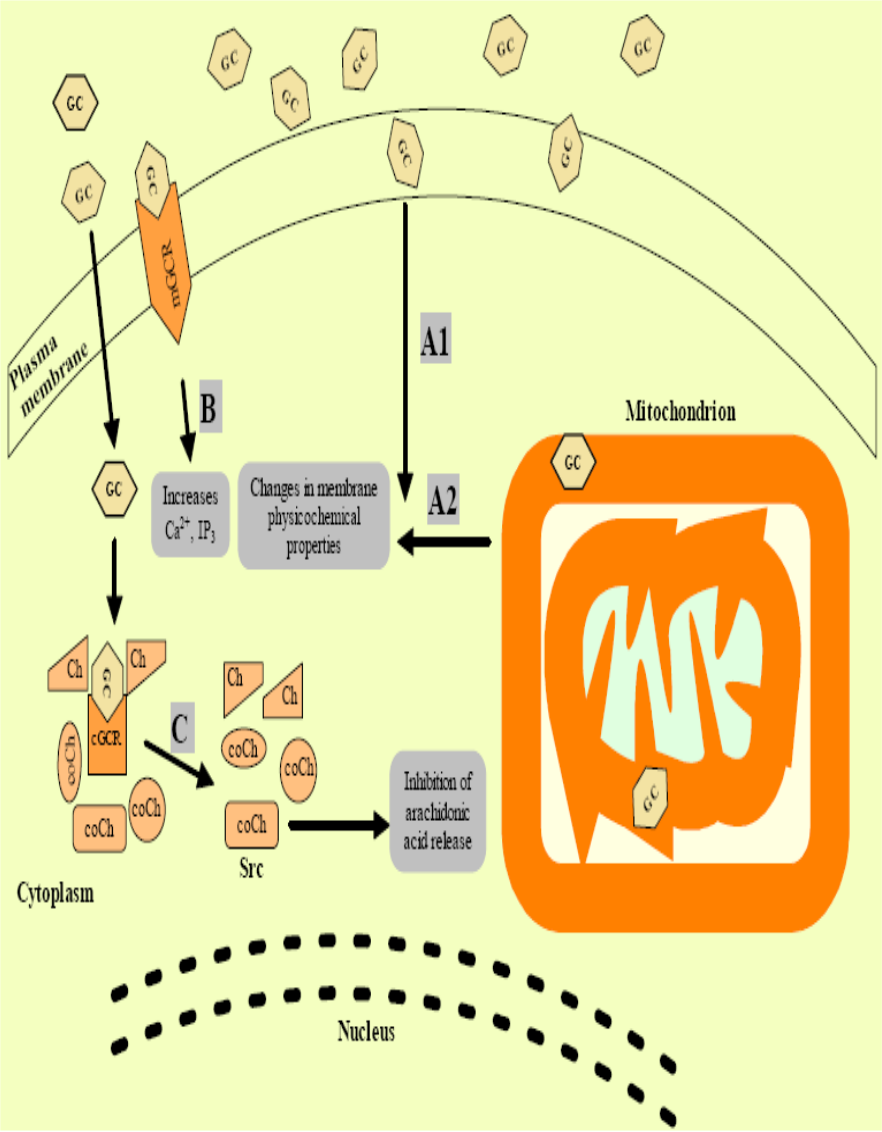
- **GC, как липофильные молекулы, проникают через клеточные мембраны и связывается с белковым комплексом и внутриклеточным цитоплазматическим глюкокортикоидным рецептором (cGR), а комплекс GC-cGR транслоцируется в ядро и связывается с сайтами связывания ДНК, называемыми глюкокортикоидными ответными элементами (GRE), который определяет:**
- **трансрепрессию генов, кодирующих воспалительные цитокины (интерлейкин-6, интерлейкин-8, TNF-альфа);**
- **трансактивацию противовоспалительных генов (интерлейкин-10, липокортина);**
- **влияет на метаболические процессы в клетке.**



Негеномный механизм действия глюкокортикоидов

Негеномные механизмы:

- ГК могут действовать: неспецифически на плазматическую или митохондриальную мембрану (препятствуя транспорту протонов и катионов) (А1 и А2);
- ГК специфически путем связывания с мембранным рецептором увеличенивают содержание инозитолтрифосфата (IP3) и внутриклеточного Ca2+ (В);
- ГК, после связывания с цитозольными рецепторами через кошапероны, отщепленные от белкового комплекса, могут ингибировавать продукцию арахидоновой кислоты и простагландинов (С).



Негеномный механизм действия глюкокортикоидов

- Результат прямого физико-химического взаимодействия ГК с биологическими мембранами или селективными рецепторами стероидов;
- Развивается быстро (сек., мин);
- В высоких дозах (более 100 мг преднизолона);
- Стабилизация клеточных мембран и органелл;
- ↓проницаемость эндотелия капилляров;
- Защита клеток от цитотоксического действия;
- Ингибирование экспрессии Rec. к Fc-фрагменту Ig→
- быстрый эффект при гемолитической анемии и аутоиммунной тромбоцитопении;
- ↓миграция лейкоцитов за счет ингибирования экспрессии молекул адгезии →эфф. воспалительный

Геномные и негеномные механизмы ГК

- Геномные увеличиваются от низких доз до 100 мг, затем становится стабильными (до 30 мг эффекты практически геномны);
- Негеномные начинают проявляться с 30 мг и ↑ быстро с ↑ доз (при 100 мг они равны геномным), а выше 250 мг (пульс-терапия) преобладают негеномные;
- Соотношение геномные/негеномные зависит от дозы и препарата:
- Геномные: преднизолон (4); метилпреднизолон (5); декса- и бетаметазон (25);
- Негеномные: преднизолон (4); метилпреднизолон (13,3); дексаметазон (20); бетаметазон (2.7)

Механизмы противовоспалительного действия ГК

ГЕНОМНЫЕ:

- **↑ синтез липокортина с ингибированием фосфолипазы А2 с ингибированием каскада арахидоновой кислоты и синтез простагландинов и лейкотриенов, образование активных форм кислорода;**
- **↑ синтез регуляторных белков, которые↓ синтез ЦОГ-2, нитрик оксид синтазы (НОС);**
- **ингибирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов;**
- **↓ синтез провоспалительных ферментов (коллагеназы, эластазы, активатора плазминогена);**
- **Блокада ядерного фактора транскрипции (NF-kB) с ингибированием синтеза IL-1 и IL-6, TNF-альфа, металлопротеиназ;**
- **блокада индуцируемой НОС и ингибирует окислительный стресс и системные воспалительные реакции.**
- **ГК за счет комплексной модуляции интерлейкинов и молекул адгезии, а также вовлечения в процессы пролиферации и синтеза белков блокируют гиперактивацию клеточных звеньев иммуновоспалительного ответа, в том числе макрофагов, моноцитов, эндотелиальных клеток, базофилов, фибробластов и лимфоцитов.**

НЕГЕНОМНЫЕ:

- **стабилизация клеточных мембран и мембран органелл, снижение проницаемости капиллярного эндотелия, защита клеток от цитотоксического воздействия;**
- **угнетение активности фагоцитирующих мононуклеаров;**
- **подавление миграции лейкоцитов в очаг воспаления;**
- **снижение функциональной активности эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и фибробластов.**

Противоаллергическое действие ГК

- тормозит проявления немедленных и замедленных аллергических реакций.
- При аллергических реакциях немедленного типа действуют как функциональные антагонисты медиаторов аллергии;
- препятствует высвобождению медиаторов аллергии и повреждению тканей.
- угнетающее действие на иммунную систему реализуется путем:

а) ингибирование высвобождения ИЛ-2 активированными Т-лимфоцитами и их действие на активированные Т-лимфоциты и цитотоксические лимфоциты;

б) блокирование высвобождения ИЛ-1 и ФНО-альфа антиген-активированными моноцитами;

в) предотвращение процессов усиления иммунного ответа;

г) снижение продукции антител при высоких дозах.

д) борьба с неспецифическим противовоспалительным действием аллергической реакции.

Противошоковое действие ГК

- положительное действие на сердечно-сосудистую систему (положительный инотропный эффект в высоких дозах, увеличение минутного и систолического объема без тахикардии, адекватная реакция на катехоламины и др.);
- по пермиссивному механизму повышают чувствительность сосудов к сосудосуживающим веществам (адреналину и ангиотензину II и др.);
- устранение вазоконстрикции и снижение периферического сопротивления (за счет миотропного и альфа-адренолитического действия);
- улучшение микроциркуляции и снижение патологического депонирования крови;
- снижение проницаемости мембран и эффектов лизосомальных ферментов;
- ингибирование гиалуронидазы;
- стабилизация проницаемости гематоэнцефалического и гистогематического барьеров и др.;
- ингибирование синтеза токсинов;
- снижение высвобождения гистамина и других медиаторов.

Метаболические эффекты ГК

Углеводный обмен:

- **Контринсулиновый эффект – повышение уровня глюкозы в крови (гипергликемия);**
- **стимулирует глюконеогенез и синтез гликогена в печени**
- **снижает утилизацию глюкозы в периферических тканях (мышцы, жировая ткань, кожа, фибробласты, нейтрофилы и тимоциты);**
- **поддерживает физиологическую гликемию, обеспечивающую снабжение глюкозой глюкозозависимых тканей (мозг, миокард и др.) и их защиту от голода;**
- **благоприятное гипергликемическое действие в критических ситуациях (стресс и др.)**

Белковый обмен:

- **Стимулирует катаболизм белков в скелетных мышцах, коже, лимфоидной ткани, соединительной ткани и костях;**
- **Усиление катаболических процессов, что приводит к атрофии кожи, лимфоидной ткани и снижению мышечной массы;**
- **Отрицательный азотистый баланс;**
- **В виде исключения в печени усиливается усвоение аминокислот, увеличивается синтез белков.**
- **Аминокислоты также могут быть использованы в процессах глюконеогенеза.**

Метаболические эффекты ГК

Липидный обмен:

- на уровне адипоцитов усиливается липолитическое действие катехоламинов, гормона роста, гормонов щитовидной железы;
- повышает уровень свободных жирных кислот в плазме.
- высокие дозы в течение длительного времени - перераспределение жировой ткани на лице (facies luna) и туловище с уменьшением ее на конечностях.

Водно-электролитный обмен:

- Минералокортикоидное действие с задержкой воды и натрия с выделением с мочой ионов калия и водорода.
- В физиологических концентрациях оказывают пермиссивное действие на нормальную функцию почек с сохраненинием почечной фильтрации и функции почечных канальцев,
- При гиперкортицизме - вызывают гиперволемию и повышение артериального давления.
- Вызывают гипокальциемию за счет снижения всасывания в кишечнике и ускорения почечной элиминации,
- Длительное употребление приводит к остеопорозу.

Показания к применению глюкокортикоидов

с заместительной целью :

- ***Острая надпочечниковая недостаточность***
- ***Хроническая надпочечниковая недостаточность;***

с супрессивной целью:

- ***Врожденная дисфункция (гиперплазия) надпочечников;***

с диагностической целью:

- ***Диагностика и дифференциальный диагноз синдрома Кушинг.***

С фармакодинамической целью

A. Ревматические заболевания

1. системные заболевания соединительной ткани (коллагенозы):

- системная красная волчанка; узловой полиартрит, полимиозит;

2. Заболевания суставов

- ревматоидный артрит; ревматический полиартрит; тендиниты

- обострение подагрического артрита; деформирующий артроз, бурситы

B. Заболевания почек

- гломерулонефрит; нефротический синдром; гломерулосклероз;

• C. Заболевания печени и ЖКТ

- Хронический активный гепатит, подострый некроз печени; Цирроз печени (выборочно); Алкогольный гепатит (тяжелые формы); Неспецифический язвенный коллит; болезнь Крона;

• D. Заболевания глаз

- иридоциклиты; неврит зрительного нерва; ириты, конъюнктивиты;

• E. Аллергические заболевнаия

- **Анафилактический шок; астматический статус и тяжелые формы БА**
- **Отек Квинке; аллергия на лекарства; Дерматиты и дерматозы (тяжелые формы); Аллергический ринит (тяжелые формы)**

• F. Опухоли

- **острый лимфолейкоз; злокачественные лимфомы;**

• G. Другие патологические состояния

- **Отек мозга Шоковые и коллаптоидные состояния трмбоцитопения;**
- **дерматиты различной этологии; гемолитическая иммунная анемия;**
- **травмы позвоночника; саркоидоз; Преждевременные роды; Трансплантация органов; Инфекция вызванная коронавирусом (КОВИД-19)**

Фармакокинетика глюкокортикоидов.

Всасывание.

- хорошо всасываются из ЖКТ
- Пища снижает скорость всасывания, но не его степень.
- проникает через любые слизистые и гистогематические барьеры, включая ГЭЦБ и плацентарный
- Максимальная концентрация достигается через 0,5-1,5 часа.
- эфиры хлоргидрат, гемисукцинат при внутривенном введении вызывают быстрый и и относительно более короткий эффект, если эти препараты вводить внутримышечно, эффект наступает через 1-2 часа.
- Ацетаты и ацетониды при в/м - эффект наступает через 24-48 ч, максимально через 4-8 дней при продолжительности 4 нед.
- Глюкокортикоиды, применяемые местно (на кожу, в конъюнктивальный мешок, ингаляционно) на больших участках и в высоких концентрациях, могут всасываться, вызывая системные эффекты, включая угнетение надпочечников.

Фармакокинетика глюкокортикоидов.

Распределение.

- Природные глюкокортикоиды в крови на 90-97% связаны с белками, на 80% со специфическим транскортином, на 10% с альбумином, обладающим низким сродством, но высокой емкостью.
- Уровни транскортина повышены при беременности, приеме эстрогенов, гипертиреоидизме, но снижаются при гипотиреоидизме, гипопротеинемии, генетических дефектах.
- Синтетические глюкокортикоиды связываются с белком на 60% и практически только с альбумином, свободная фракция - 40%.
- Синтетические глюкокортикоиды более длительно задерживаются в крови и тканях, угнетая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему по принципу отрицательной обратной связи.
- Проникновение через плаценту зависит от фермента 11-бета-гидрогеназы, который превращает активную форму глюкокортикоидов в неактивную:

❖ гидрокортизон превращается около 67%,

❖ преднизолон - 51%,

❖ декса- и бетаметазон - 2-3%.

Фармакокинетика глюкокортикоидов.

Метаболизм.

метаболизируется в печени и других органах путем гидрирования, восстановления и конъюгации

кортизон, преднизон являются пролекарствами и активирую тся в гидрокортизоном и преднизолоном.

Синтетические глюкокортикоиды инактивируются медленнее, чем природные.

Кратность введения:

- **4 раза в сутки для гидрокортизона,**
- **2-3 раза/сут для преднизолона, пренсдизолона, метилпреднизолона**
- **1 раз в сутки для триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона.**

Элиминация.

Глюкокортикоиды выводятся с мочой в виде метаболитов.

Дозы глюкокортикоидов

Дозы ГК (в соответствии с эквивалентом преднизолона для приема внутрь):
Малые - до 7,5 мг/сут - дозы, занимающие менее 50% рецепторов ГК и применяемые для поддерживающей терапии при ревматических заболеваниях, вызывают минимальное количество ПЭ;
Средние - 7,5-30 мг/сут - занимают от 50% до 100% рецепторов ГК, эффективны при первично-хронических ревматических заболеваниях; длительное применение вызывают тяжелые ПЭ (остеопороз и др.);
Большие - 31-≤100 мг/сут - занимают 100% рецепторов ГК и вызывает полное проявление геномных эффектов, показан при лечении подострых ревматических заболеваний (подострая эволюция красной волчанки), обострений, без угрозы для жизни; не рекомендуется длительное использование из-за серьезных ПЭ;
Очень большие - свыше 100 мг/сут – связываются с 100% рецепторами ГК, а при увеличении дозы можно получить дополнительные терапевтические эффекты, обусловленные негеномным действием при обострениях опасных для жизни; длительное применение противопоказано в связи с развитием серьезных ПЭ;
Пульс-терапия, мегадозы- свыше 250 мг/сут - в течение очень короткого времени 1 раз/сут в течение 1-5 дней при неотложных состояниях; основаны на негеномных эффектах при относительно низкой частоте ПЭ

Принципы дозирования ГК
Фармакодинамическая терапия

I. Интенсивная терапия

А. Неотложные состояния - анафилактический, септический, токсический, кардиогенный шок, тяжелые аутоиммунные заболевания;

- применяют очень высокие дозы глюкокортикоидов: вначале в дозах 5 мг/кг/сут с увеличением потребности каждые 2-4 ч до 500-4000 мг преднизолона за 24 ч (20-30 мг/кг) - в/в время 1-2 дня, максимум 3 дня

- Возможна быстрая отмена или в течении нескольких часов, так как не представляет опасности ятрогенного гипокортицизма.

Б. Тяжелые острые заболевания - при астматическом статусе назначают преднизолон в дозах от 50 до 250 мг в/в 1-3-5 дней (эффект наступает через 4-6 часов). Отмена в течение нескольких часов или дней.

II. Ограниченная терапия

1) **Подострые или хронические заболевания: лейкоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия иммунного генеза и др.**

- **Преднизолон назначают внутрь в дозах 2-3 мг/кг/сут (80-200 мг) в соответствии с суточными ритмами в течение нескольких недель.**
- **Отмену проводят по 2,5-5 мг каждые 3-7 дней также в течение нескольких недель.**

1) **Острое обострение хронических заболеваний: ревматоидный артрит, бронхиальная астма и др.**

- **вначале показаны средние или большие дозы 20-100 мг преднизолона до наступления ремиссии, затем постепенно переходят на поддерживающие дозы.**

Принципы дозирования ГК
Фармакодинамическая терапия

III. Длительная терапия

Показана поддерживающая доза преднизолона 2,5-10 мг, но чаще 5-15 мг. Схемы можно использовать:

а) классический - ежедневное введение поддерживающей дозы или разделение на два приема: 2/3 утром и 1/3 дозы в течение дня;

б) алтернирующий - двойную или тройную поддерживающую дозу вводят в течение суток, утром. Терапевтический эффект сохраняется, но побочные эффекты могут быть значительно уменьшены. Переход с классической схемы на переменную осуществляется постепенно, в течение 2-3 месяцев;

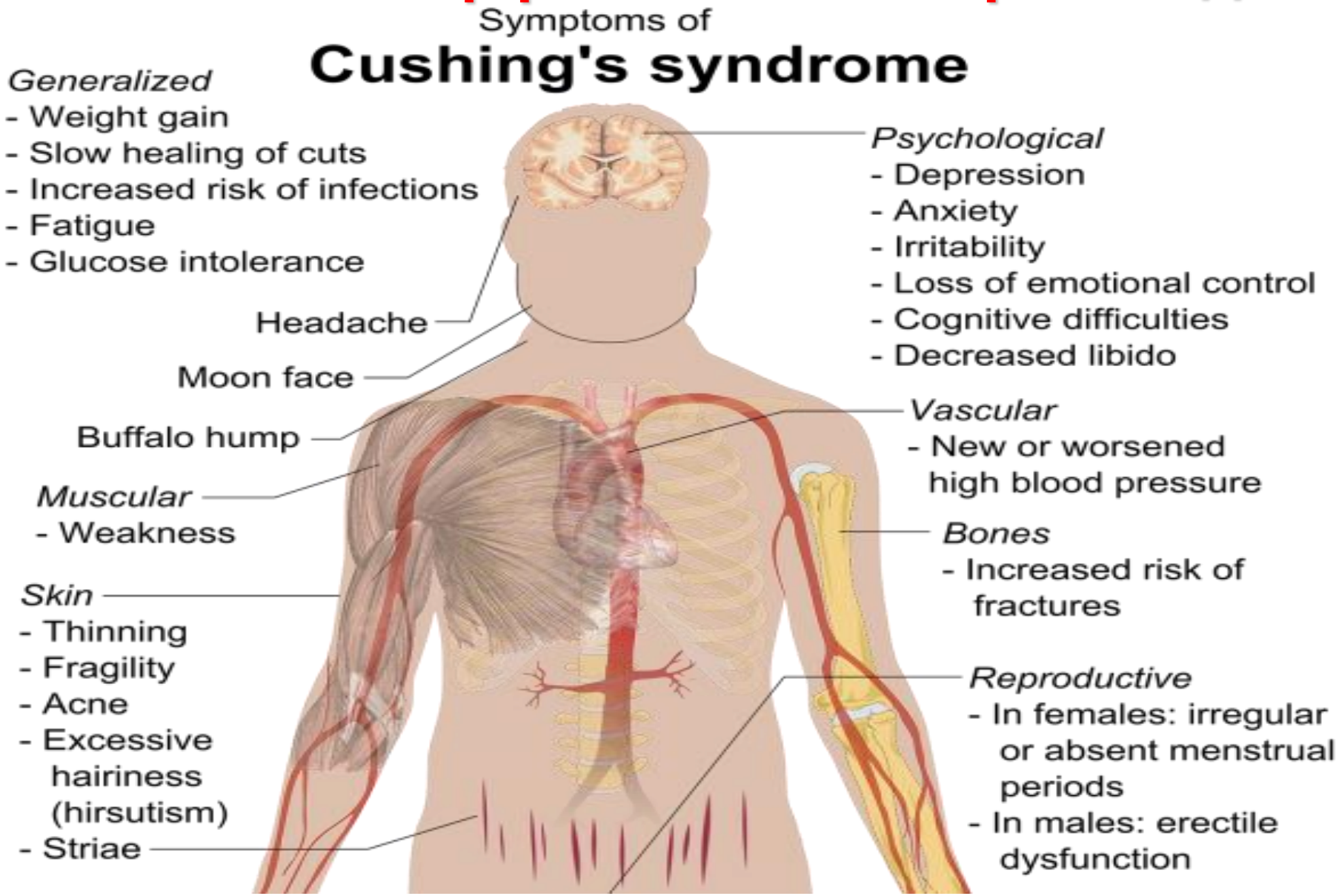
в) прерывистый - введение в течение 3-4 дней глюкокортикоидов с перерывом в 4 дня.

Приоритет в длительном лечении отдается глюкокортикоидам среднего или короткого действия. Снижение дозы от средней до поддерживающей происходит постепенно. Чем длительнее лечение, тем медленнее прекращение. В среднем рекомендуется снижение на 2,5-5 мг в неделю, иногда дозы могут быть снижены на 1 мг в месяц.

Побочные эффекты глюкокортикоидов.

- Отеки (задержка натрия и воды, ↑ОЦК);
- гипокалиемия;
- гипергликемия (стероидный диабет);
- остеопороз (патологические переломы ребер, позвоночников);
- Асептические неркозы сосудов;
- миопатии; васкулиты;
- Генерализация или обострение хронических инфекций;
- Феномен отдачи (острый гипокортицизм);
- Синдром отмены;
- Язва желудка и 12-ой кишки;
- Атрофия кожи, стрии, экимозы, кровоподтеки;
- Депрессия, тревога, возбуждение, бессноица, раздражительность, когнитивные нарушения;
- Кортизоновая глаукома; стероидная катаракта;
- Ятрогенный синдром Кушинга (луноподобное лицо);
- Снижение либидо, нарушения менструального цикла и эректильная дисфункция

Побочные эффекты глюкокортикоидов.



Обследование больного

Перед назначением глюкокортикоидами на более длительный срок во избежание побочных реакций необходимо следующее:

- **психический статус пациента;**
- **масса тела;**
- **анализ крови и мочи;**
- **время коагуляции;**
- **уровень остеокальцина (биохимический маркер остеосинтеза);**
- **активность щелочной фосфатазы**
- **уровень дезоксипиридинолина и пиридинолина в моче (маркеры разрушения кости);**
- **определение минеральной плотности костной ткани**
- **уровень глюкозы и электролитов;**
- **уровень глюкозы в моче;**
- **фиброгастроскопия;**
- **рентген легких и позвоночника (поясничный отдел);**
- **определение артериального давления и проведение ЭКГ;**
- **определение внутриглазного давления и обследование на предмет выявления катаракты;**

Именно такие критерии безвредности позволят вовремя обнаружить и предотвратить неблагоприятное воздействие глюкокортикоидов.

Спасибо за внимание!

Корни учебы горькие, а плоды сладкие

ARISTOTEL