

Лекция №10

**Гормональные
препараты**

План лекции

- **Определение**
- **Виды гормональной терапии**
- **Классификация по химическому строению**
- **Препараты гормонов коры надпочечников**
- **Гормональные препараты щитовидной, паращитовидных желез.**
- **Инсулины. Классификация по происхождению и продолжительности действия**
- **Пероральные гипогликемические средства. Синтетические антидиабетические средства**
- **Современные противодиабетические средства**

- **Гормоны** – биологически активные вещества, вырабатываемые эндокринными железами и специальными группами клеток в различных тканях

ВИДЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Гормоны и гормональные препараты применяются для 2-х видов терапии:

- **Заместительной**
- **Регулирующей**

Особенности гормональных препаратов

- Гормоны не имеют видовой специфичности - поэтому многие препараты приготовлены из желез животных.
- У каждого гормона своя органотропность и клетки-мишени

Классификация гормональных препаратов по химической структуре

1. **Стероиды**: андрогены, эстрогены, прогестерон, глюкокортикоиды, минералкортикоиды.

2. **Производные аминокислот**: тироксин, трийодтиронин.

3. **Белковой и пептидной природы** (не назначаются энтерально - разрушаются в кишечнике): инсулин, кальцитонин, паратгормон.

Препараты гормонов коры надпочечников (кортикостероиды)

Глюкокортикоиды

Противовоспалительное и
иммунодепрессивное
действие

Препараты: гидрокортизон,
гидрокортизона ацетат
(препараты естественных
гормонов)

Преднизолон, дексаметазон,
триамцинолон, синафлан,
беклометазон
(синтетические препараты)

Минералкортикоиды

Заместительная терапия
(болезнь Аддисона)

Препарат: гидрокортизона
ацетат

ГОРМОНЫ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Существует 2 основных гормона:
тироксин и трийодтиронин.**

Были открыты в 1915 году Кеделом.

Тиреотропные средства

- препараты гормонов щитовидной железы



- **Левотироксин** (L-тироксин, эутирокс)
- **левотироксин + лиотиронин** (новотирал, тиреонорм)
- **левотироксин + лиотиронин + калия иодид** (тиренокомб)
- **левотироксин + калия иодид** (иодтирокс)
- **лиотиронин** (трийодтиронин)

Тиреотропные средства

- **Антитиреоидные препараты**
 - **пропилтиоурацил** (пропицил)
 - **тиамазол** (мерказолил, тирозол)

Тиреотропные средства

- препараты, содержащие иод
 - калия иодид (йодид, иодомарин, иодостин)





- **Лиотиронин.** - эффект развивается быстро, препарат эффективен при толерантности к тироидину.
- Другие препараты: **Тиреостом, Лиотироксин** (быстрое действие, хорошо всасывается), **Тиреокomb** (тироксин + трийодтиронин + йодид калия).

Гиперфункция щитовидной железы

- ⦿ Чаще наблюдается гиперфункция щитовидной железы (токсический зоб или Базедова болезнь). Проявления: тиреотоксикоз с разрастанием щитовидной железы и окологлазничной клетчатки (экзофтальм (пучеглазие)).
- ⦿ Механизм: в результате аутоиммунных нарушений вырабатываются антитела против рецепторов к тиреотропному гормону.
- ⦿ Клинические проявления: резко активирован метаболизм, увеличение температуры ("симптом простыни"), увеличение аппетита одновременно с потерей веса, тахикардия, аритмии, вымывание кальция до остеопороза.
- ⦿ **Лечение - анти tireоидные средства:**



⊙ **Мерказолил.** - уменьшает синтез тироксина и трийодтиронина, нарушает йодирование на стадии моно- и дийодтирозина, уменьшение захвата и окисления йода (перехода из ионизированной формы в молекулярную). К свойства препарата относятся:

- ⊙ Хорошо проникает через плаценту – тератогенное действие
- ⊙ Нейтропения, агранулоцитоз
- ⊙ При энтеральном применении - диспептические явления (тошнота и рвота)
- ⊙ Нарушение функций печени

Кальцитонин

Уменьшает концентрацию кальция в плазме, способствует отложению кальция в костях. Не влияет на всасывание и выделение кальция. В костях тормозит остеокласты, увеличивает количество коллагена, увеличивает количество остеобластов, активирует окостенение, уменьшает содержание фосфора в плазме крови за счет усиления выделения его почками.

КАЛЬЦИТРИН

Применяется внутримышечно, дозируется в ЕД (единицах действия). Используется при лечении остеопорозов, труднозаживающих переломов (в сочетании с кальцием).

ИНСУЛИН

Дозировка только в ЕД.

1 ЕД = 0,04 мг кристаллического инсулина.

Концентрация в плазме в течении суток подвержена значительным колебаниям. При его дефиците - в плазме большая концентрация глюкозы, но она не утилизируется - страдают все виды обмена.

Эндогенный инсулин

- ⊙ *вырабатывается со скоростью 0.5 - 1.5 ЕД в час, между приемами пищи. Колебания глюкозы и инсулина параллельны, глюкоза служит пусковым механизмом, проникая внутрь бета-клеток поджелудочной железы и приводя к началу синтеза проинсулина и инсулина.*
- ⊙ **В механизме синтеза инсулина выделяют 2 фазы:**
 - ⊙ **Быстрая** - выброс уже синтезированного инсулина
 - ⊙ **Медленная** - усиление синтеза и секреции инсулина
 - ⊙ Есть 5 видов собственных инсулиновых рецепторов. При ожирении уменьшается сродство рецепторов к инсулину - возникает инсулин-резистентный диабет. Период полураспада инсулина = 4-5 минут. Есть антагонисты (в плазме - синальбумин). К антагонистам инсулина относятся соматостатин и глюкагон.

Эффекты инсулина:

Влияние на углеводный обмен

1. Уменьшение содержания сахара в плазме
2. Увеличение проникновения глюкозы через мембраны
3. Увеличение активности гекса- и глюкокиназы в печени
4. Снижает тормозящее действие глюкокортикоидов и кортикотропина на гекса- и глюкокиназу.
5. Увеличивает количество глюкозы, поступающей в пентозный цикл
6. Активирует гликогенсинтетазу, угнетает фосфоорилазу (особенно в печени).
7. Резко угнетает глюконеогенез из пирувата

Инсулины человеческие

- Инсулины быстрого действия
- **актрапид НМ, актрапид НМ пендфилл, бринсулрапи, инсуман рапид ГТ, пенсулин ЧР, новорапид пенфилл**



Инсулины человеческие

- Инсулины средней продолжительности действия
- **Бринсулмиди Ч 40 ЕД/мл, монотард НМ**



Инсулины человеческие

- Инсулины средней продолжительности действия в комбинации с инсулинами короткого действия
- **Инсуман комб 25 ГТ**
- **микстард 30 НМ**
- **микстард Нь Пенфил**



Инсулины человеческие

- Инсулины длительного действия
- **Левемир**





Инсулины животного происхождения

- Инсулины короткого действия
 - актрапид МС, бринсульрапи МК, пенсулин
- Инсулины средней продолжительности действия
 - Бринсулмиди МК, монотард МС, пенсулин

Пероральные гипогликемические средства

Производные сульфонилмочевины

- **Препараты 1 поколения**
 - карбутамид
 - хлорпропамид
 - толазамид
 - толбутамид

Пероральные гипогликемические средства Производные сульфонилмочевины

- ⊙ Препараты 2-го поколения



Аптека На Дом

препарат второго поколения действия

- ⊙ глибенкламид (глибенкламид АД, манинил)
- ⊙ гликлазид (диабетон)
- ⊙ глимепирид (амарил)
- ⊙ гликюидорм (глюренорм)

Пероральные гипогликемические средства



● Бигуаниды

● буформин

● метформин
(дианормет,
сиофор, формин)

● Тиазолидиндионы

● пиоглитазон

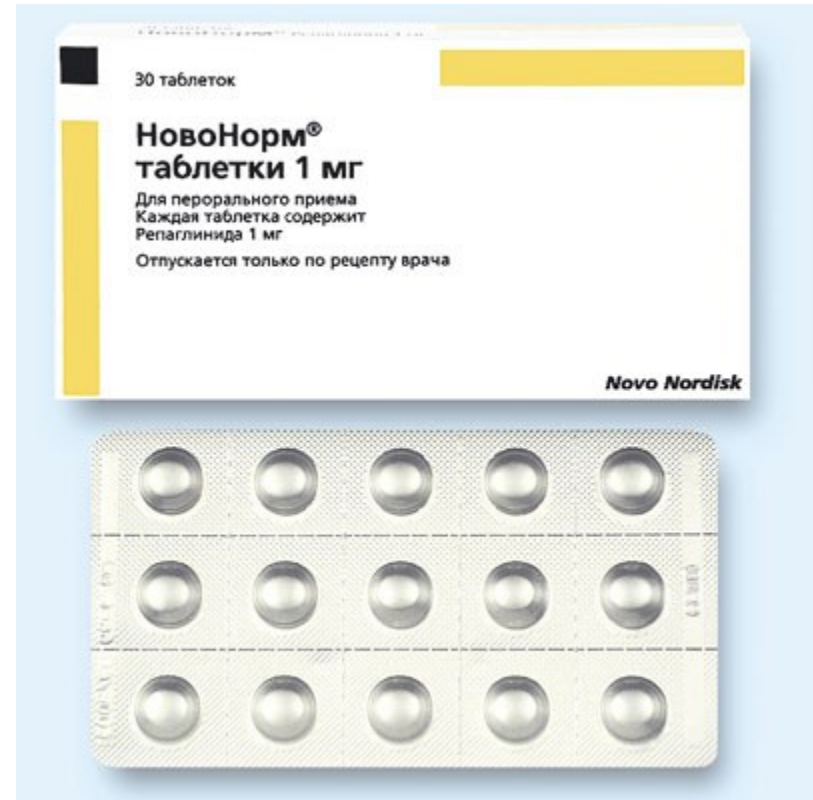
● Ингибиторы альфа-
глюкозидазы

● акарбозе
(глюкобай)



Пероральные гипогликемические средства

- Прочие
 - **натеглинид** (старликс)
 - **репаглинид** (новоном)
- Комбинированные
 - **глибенкламид + метформин** (глибомет)



Препараты короткого действия

- ◎ **Инсулин регулярный, Суинсулин (получают из поджелудочной железы свиней), Актрапид, Хумулин R.**
- ◎ Препараты активны, поэтому возможны передозировки, приводящие к гипогликемической коме. Симптомы комы: потеря сознания, судороги, гипотермия, нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы. Кома купируется введением глюкозы.
- ◎ Инсулин всегда дозируется в единицах действия. 1 ЕД способствует усвоению примерно 5-6 г сахара выделяемого с мочой за сутки (применявшийся ранее метод определения необходимой дозы инсулина).

Препараты средней продолжительности действия

Инсулин Семиленте

Начало через 1-1.5 часа, максимальная концентрация через 3-6 часов, продолжительность 8-10 часов.

Препараты длительного действия

- Суспензия инсулин-протамина, Инсулин Ленте
- Начало через 2 часа, максимум через 8-12 часов, длительность до 20 часов.

Препараты сверхдлительного действия

- **Ультраленте, Хумулин G**
- Начало через 4 часа, максимум через 10-16 часов, продолжительность до 30 часов.

Синтетические антидиабетические средства

Производные сульфанилмочевины

- Толбутамид (Оринад) 6-12 часов
- Ацетогексамид (Демилор) 10-24 часа
- Толазамид (Толинад) 10-24 часа
- Хлорпропамид (Диабеназ) 24-60 часов

Производные бигуанидинов

- ◎ **Глибутид, Меформин** - Не стимулируют бета-клетки, но: уменьшают:
 - ◎ всасываемость глюкозы, влияние антагонистов, усиливают транспорт глюкозы и утилизацию глюкозы, угнетают инсулиназу.
 - ◎ тормозят синтез холестерина.
 - ◎ малотоксичны, вызывают слабость, металлический привкус во рту, иногда - ацидоз.

Росиглитазон (авандия)

- **Фармакодинамика**
- Росиглитазон является селективным агонистом ядерных рецепторов PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) и представителем тиазолидиндионного класса гипогликемических средств. Росиглитазон снижает уровень глюкозы в крови, повышая чувствительность рецепторов к инсулину в жировой ткани, скелетной мускулатуре и печени, улучшает течение метаболических процессов, снижает уровень глюкозы, инсулина и свободных жирных кислот в крови.
- Препарат сохраняет функцию бета -клеток, о чем свидетельствует увеличение массы островков поджелудочной железы и содержания инсулина, и предотвращает развитие выраженной гипергликемии.



Росиглитазон (авандия)

- ◎ **Фармакокинетика**
- ◎ **Абсорбция:**
- ◎ Максимальная концентрация (C_{max}) росиглитазона в сыворотке крови достигается в пределах 1 часа после приема внутрь. В диапазоне терапевтических доз плазменные концентрации прямо пропорциональны дозе. Абсолютная биодоступность росиглитазона после его приема внутрь в дозах 4 мг или 8 мг составляет около 99%. Прием с пищей вызывает небольшое снижение максимальной концентрации (приблизительно на 20-28%) и задержку времени достижения максимальной концентрации (1.75 часа) по сравнению с приемом натощак. Эти небольшие изменения не являются клинически значимыми, и поэтому нет необходимости в каком-либо согласовании применения росиглитазона со временем приема пищи. Абсорбция росиглитазона не нарушается с увеличением значения pH желудочного секрета.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ◎ Сахарный диабет типа 2.
- ◎ В качестве монотерапии у пациентов, для которых лечение с помощью регулирования диеты и физических нагрузок является неэффективным, а также в комбинации с производными сульфонилмочевины, метформином или инсулином с целью улучшения контроля гликемии.
- ◎ Для улучшения гликемического контроля росиглитазон можно применять также в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия).



Росиглитазон (авандия)

• ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к росиглитазону или другим компонентам препарата.
- Сахарный диабет типа 1 (в отсутствии инсулина росиглитазон неэффективен).
- Умеренное или тяжелое нарушение функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не определены).



Вилдаглиптин (ГАЛВУС)

- Фармакокинетика
- Абсорбция
- Вилдаглиптин быстро абсорбируется при приеме внутрь с абсолютной биодоступностью 85%. В терапевтическом диапазоне доз увеличение максимальной концентрации вилдаглиптина в плазме (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) практически прямо пропорционально повышению дозы препарата. После приема внутрь натощак время достижения C_{max}, вилдаглиптина в плазме крови составляет 1 час 45 минут. При одновременном приеме с пищей скорость абсорбции препарата снижается незначительно: отмечается уменьшение C_{max} на 19% и увеличение времени ее достижения до 2 часов 30 минут.

Вилдаглиптин (ГАЛВУС)

- **Показания**

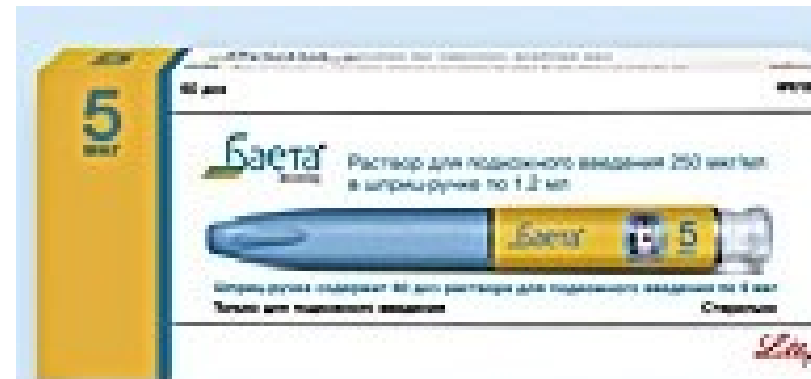
Сахарный диабет 2 типа:

- в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями;
- в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этих препаратов.



Эксенатид (БАЕТА)

- **Фармакологическое действие**
- Эксенатид (эксендин-4) представляет собой миметик инкретина и является 39-аминокислотным амидопептидом. Инкретины, такие как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, улучшают функцию бета-клеток, подавляют неадекватно повышенную секрецию глюкагона и замедляют опорожнение желудка после попадания их в общий кровоток из кишечника. Эксенатид является мощным миметиком инкретина, который вызывает усиление глюкозозависимой секреции инсулина и оказывает другие гипогликемические эффекты, присущие инкретинам, что позволяет улучшать гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2.



Эксенатид (БАЕТА)

- **Показания**

- сахарный диабет типа 2 в качестве дополнительной терапии к метформину, производному сульфонилмочевины, тиазолидиндиону, комбинации метформина и производного сульфонилмочевины, или метформина и тиазолдиндиона в случае, недостижения адекватного гликемического контроля

Эксенатид (БАЕТА)

⦿ Противопоказания

- ⦿ сахарный диабет типа 1 или наличие диабетического кетоацидоза;
- ⦿ почечная недостаточность тяжелой степени (КК<30 мл/мин);
- ⦿ наличие тяжелых заболеваний ЖКТ с сопутствующим гастропарезом;
- ⦿ беременность;
- ⦿ период лактации (грудное вскармливание);
- ⦿ детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата у детей не установлена);
- ⦿ повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Препараты гормонов гипофиза

- рекомбинантный соматотропный гормон
- **соматотропин** (нордитропин, сайзен)
- Аналоги АКТГ
- синактен депо
- Аналоги вазопрессина
- минирин, реместип
- Аналоги окситоцина
- **ОКСИТОЦИН**



Гонадотропные гормоны

- Гонадотропин с фолликулостимулирующей активностью
- Человеческие хорионические гонадотропины
- Препараты человеческого менопаузного гонадотропина
- Гонал-Ф, пурегон
- прегнил, профази, хорагон
- меногон, пергонал

Средства, влияющие на продукцию гормонов гипофиза

- Соматотропин - релизинг гормон
- Аналоги соматотропина
- Тиротропин - релизинг гормон
- Антагонисты гонадотропин - релизинг гормона
- серморелин
- сандостатин
- протирелин (декапептил, диферелин)
- цетротид
- оргалутран

Средства, влияющие на продукцию гормонов гипофиза

● Стимуляторы продукции гонадотропных гормонов

● клостилбегит

● Ингибиторы продукции гонадотропных гормонов

● Ингибиторы секреции пролактина

● Даназол (дановал)

● Бромкриптин, парлодел

● Достинекс, норпролак