**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**

**высшего образования**

**«Оренбургский государственный медицинский университет»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**ФГБОУ ВО ОРГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ**

**Фармакология**

**Учебно-методическое пособие**

**ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

**Оренбург- 2022**

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**

**высшего образования**

**«Оренбургский государственный медицинский университет»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**ФГБОУ ВО ОРГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ**

**Кафедра фармакологии**

**О.Б. Кузьмин, Н.В. Бучнева, Л.Н. Ландарь, Л.М.Тулина**

**Фармакология**

**Учебно-методическое пособие**

**Специальность 31.05.01 Лечебное дело**

**Оренбург- 2022**

УДК 615.357 (075.8)

ББК 52.817.174я73

 Г 69

Составители:

Кузьмин О.Б. – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета.

Бучнева Н.В. – кандидат мед. наук, доцент кафедры фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета.

Ландарь Л.Н. – кандидат мед. наук, доцент кафедры фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета.

Тулина Л.М. – кандидат мед. наук, доцент кафедры фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета.

Рецензенты:

Зайцева Е.Н. – доктор мед. наук, заведующая кафедрой фармакологии Самарского государственного медицинского университета.

Саньков А.Н. – кандидат мед. наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии Оренбургского государственного медицинского университета.

Кузьмин О.Б. и соавт. Гормональные лекарственные средства [Текст]: учебное пособие по специальности 31.05.01 Лечебное дело / О.Б.Кузьмин, Н.В. Бучнева, Л.Н. Ландарь, Л.М. Тулина; Оренбургский государственный медицинский университет. – Оренбург: ОРГМУ, 2022. – 69 с.

Учебно-методическое пособие содержит материал по теоретическому и методическому обеспечению самостоятельной внеаудиторной подготовки студентов 3 курса лечебного факультета к практическим занятиям учебного модуля «Средства, регулирующие обмен веществ».

© Кузьмин О.Б.

ФГБОУ ВО ОРГМУ

МИНЗДРАВА РОССИИ

**Оренбург- 2022**

**Содержание**

|  |  |
| --- | --- |
| Введение …………………………………………………………………………1. Введение в фармакологию гормональных препаратов ………………………..1.1. Гормональные препараты белковой и пептидной структуры …………..1.1.1. Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза ……………………. 1.1.2. Препараты гормонов поджелудочной железы и синтетические противодиабетические средства …………………..1.1.3. Препараты гормонов паращитовидной железы ……………………..1.1.4. Препараты гормонов щитовидной железы и антитиреоидные средства …………………………………………..1.2. Гормональные препараты стероидной структуры ………………………. 1.2.1. Препараты глюкокортикоидных гормонов корынадпочечников и их синтетические заменители ……………………1.2.2. Препараты минералкортикоидных гормонов корынадпочечников и антагонисты минералкортикоидныхрецепторов ……………………………………………………………..1.2.3. Препараты женских половых гормонов …………………………….1.2.4. Препараты мужских половых гормонов.Анаболические стероиды ……………………………………………..2. Гормональные лекарственные средства.Практическое занятие ……………………………………………………………2.1. Вопросы для подготовки к занятию ……………………………………… 2.2. Контрольные тестовые задания …………………………………………..2.3. Задания для систематизации знаний ……………………………………..2.4. Ситуационные задачи по фармакодинамике и фармакотерапии …………………………………………………………3. Критерии оценки знаний обучающихся ………………………………………..4. Эталоны ответов к контрольным тестовым заданиям …………………………Список рекомендуемой литературы ………………………………………………. | 56101018283236364647525657586464676869 |

**Введение**

Учебное пособие предназначено для методического обеспечения самостоятельной подготовки студентов 3 курса лечебного факультета к 1 занятию 5 учебного модуля « Средства, регулирующие обмен веществ». Объём занятия составляет 4 академических часа из 16 часов цикла. В состав занятия включены темы по фармакологии лекарственных препаратов гормонов гипофиза, щитовидной железы, противодиабетических средств, препаратов гормонов коры надпочечников, женских и мужских половых гормонов. Лекарственные средства этих групп широко используются для терапии пациентов с патологией желез внутренней секреции, включая такие тяжелые заболевания как сахарный диабет и расстройства женских и мужских половых органов.

В учебном пособии представлен теоретический материал по данному разделу модуля, сформулированы цели изучения соответствующих тем дисциплины, направленные на формирование у обучающихся компетенций ОПК-6, ОПК-7, ОПК-8, ПК-11, сформированных учебной программой специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело в соответствии с ФГОС ВО от 12 августа 2020 года (Приказ № 988). Пособие содержит вопросы для самоподготовки, типовые тестовые задания, ситуационные задачи по фармакодинамике и практическому применению различных групп гормональных препаратов, а также письменные задания для самостоятельного заполнения на занятиях образцов учебных таблиц. Используемые методические подходы способствуют систематизации знаний студентов и их более полному усвоению в процессе домашней подготовки к практическим занятиям. Для самостоятельного контроля уровня усвоения учебного материала студентам предлагается выполнить задания тестового контроля знаний, сравнив свои ответы с эталонами ответов, приведенных в пособии. Для оценки уровня усвоения знаний и формирования компетенций студентам предлагается также решение типовых ситуационных задач с последующим обсуждением выводов на практических занятиях. Аналогичные тестовые задания и ситуационные задачи будут использованы в ходе занятий при выполнении заданий по входному и заключительному контролю знаний студентов.

Выполнение заданий по врачебной рецептуре предполагает использование учебного пособия по общей рецептуре и письменное оформление прописей на указанные лекарственные препараты с последующим проведением фармакотерапевтического анализа выписанных рецептов.

В ходе самостоятельной подготовки к занятиям студенты имеют возможность ознакомиться с критериями оценки знаний и всеми видами промежуточного контроля знаний, которые будут предложены на практических занятиях.

**1. ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Гормоны представляют собой биологически активные вещества, которые продуцируются различными специализированными секреторными клетками. Большинство из них выделяются железами внутренней секреции в системный кровоток, транспортируются с кровью и оказывают специфический эффект в клетках-мишенях, расположенных в других органах и тканях (классический “эндокринный” эффект), Другие действуют на сами клетки, продуцирующие биологически активные вещества (“аутокринный” эффект), или на клетки-мишени, расположенные неподалеку от самих секреторных клеток (“паракринный” эффект).

Система эндокринных желез включает секреторные клетки, которые продуцируют соответствующие гормоны в гипоталамусе, гипофизе и периферических железах (щитовидная, паращитовидная железы, островковый аппарат поджелудочной железы, кора надпочечников, семенники (яички) и яичники). Гипоталамус, являющийся одной из подкорковых структур центральной нервной системы (ЦНС), продуцирует рилизинг-гормоны (либерины) и ингибирующие гормоны-статины, которые контролируют секреторную активность железистых клеток передней доли гипофиза, выделяющих тиреотропин, кортикотропин и другие тропные гормоны (табл. 1.1.). Тропные гормоны передней доли гипофиза выделяются в кровь, достигают соответствующей периферической железы, взаимодействуют со специфическими рецепторами ее секретирующих клеток и увеличивают их секреторную активность. В свою очередь гормоны, продуцируемые периферическими железами, также выделяются в системный кровоток, доставляются до клеток-мишеней, взаимодействуют со своими рецепторами и запускают внутриклеточные сигнальные пути, которые ведут к формированию различных функциональных эффектов. Одновременно гормоны периферических желез по принципу отрицательной обратной связи тормозят продукцию и поступление в кровь соответствующих рилизинг-гормонов гипоталамуса и тропных гормонов передней доли гипофиза.

Гормоны гипофиза и периферических желез играют ключевую роль в регуляции метаболических процессов в организме и контролируют практически все виды обмена веществ (табл. 1.2.).

Для лечения эндокринных расстройств и патогенетической терапии различных соматических заболеваний используют препараты естественных гормонов, их синтетические аналоги и антагонисты гормонов.

Таблица 1.1.

Классификация гормонов и механизмы их клеточных эффектов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Источник | Гормоны | Рецепторы и механизм действия |
|  **Гипоталамус** *Нейроны, продуцирующие пептидные рилизинг-гормоны (либерины) и гормоны-статины*  | Гормоны-либерины, стимулирующие высвобождение соматотропина, тиреотропина, кортикотропина, гонадоторопина, пролактина, меланотонинаГормоны-статины, ингибирующие высвобождение соматотропина, пролактина, меланотонина  | Точные данные о механизмах внутриклеточного эффекта большинства рилизинг-гормонов отсутствуют |
| **Гипофиз***Передняя доля**Железистые клетки* | Соматотропный гормонПролактин | Взаимодействие с рецептором мембраны клеток-мишеней → активация протеинкиназы тирозина → фосфорилирование внутриклеточных эффекторных белков → транскрипция специфических генов ДНК → синтез мРНК → увеличение синтеза белка |
|  | Адренокортикотропный гормонТиреотропный гормонФолликулостимулирующийгормонЛютеинизирующий гормон | Взаимодействие с рецептором мембраны клеток-мишеней → стимуляция аденилатциклазы → увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ → активация протеинкиназы А → фосфорилирование внутриклеточных эффекторных белков → формирование эффекта |
| *Задняя доля**Оба гормона синтезируются в нейронах гипоталамуса, депонируются в гипофизе, где выделяются в кровь*  | Окситоцин | Взаимодействие с рецептором мембраны клеток-мишеней → увеличение содержания в клетке инозитол-3-фосфата → увеличение выделения Са2+ из клеточных депо → сокращение миоэпителиальных клеток альвеол грудной железы и мускулатуры матки |
| Аргинин-вазопрессин(антидиуретический гормон) | Взаимодействие с V1-рецептором гладкой мускулатуры сосудов → увеличение содержания в клетке инозитол-3-фосфата → увеличение выделения Са2+ из клеточных депо → увеличение тонуса гладкой мускулатуры сосудов Взаимодействие с V2-рецептором мембраны клеток собирательных трубок почки → стимуляция аденилатциклазы → увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ → активация протеинкиназы А → увеличение реабсорбции воды |
| **Щитовидная железа** *Тиреоглобулин фолликулов железы* | ТироксинТрийодтиронин | Проникновение гормона в ядро клетки-мишени → взаимодействие с ядерным рецептором → транскрипция специфических генов ДНК → синтез мРНК → увеличение синтеза белков  |
| *Межфолликулярные* *С-клетки* | Кальцитонин | Взаимодействие с рецептором мембраны клеток-мишеней → стимуляция аденилатциклазы → увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ → активация протеинкиназы А → формирование эффекта |
| **Паращитовидная железа***Главные клетки*  | Паратгормон | Взаимодействие с рецептором мембраны клеток-мишеней → стимуляция аденилатциклазы → увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ → активация протеинкиназы А → формирование эффекта |
| **Поджелудочная железа***Островки Лангерганса**α-клетки:* | Глюкагон | Взаимодействие с рецептором мембраны клеток-мишеней → стимуляция аденилатциклазы → увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ → активация протеинкиназы → активация фосфорилазы гликогена → увеличение поступления глюкозы в кровь  |
| *β-клетки:* | Инсулин | Взаимодействие с рецептором мембраны клеток-мишеней → активация рецепторной протеинкиназы тирозина → фосфорилирование специфических внутриклеточных белков → формирование эффектов  |
| **Кора надпочечников***Клетки пучковой зоны**Клетки клубочковой зоны* | Глюкокортикоиды (кортизол) | Проникновение в клетку → связывание с цитоплазматическим рецептором → миграция комплекса гормон-рецептор в ядро и связывание с рецепторами ДНК → стимуляция/угнетение транскрипции специфических генов → увеличение/угнетение синтеза белков  |
|  | Минералкортикоиды (альдостерон) | Проникновение в ядро клетки собирательных трубок → увеличение транскрипции генов ДНК и синтеза белков Na+-каналов и Na+, K+-АТФ-азы. |
| **Семенники (яички)***Интерстициальные железистые клетки Лейдига* | Андрогены (тестостерон) | Механизм действия похож на механизм внутриклеточного действия глюкокортикоидов, но реализация эффектов половых гормонов стероидной структуры происходит в других клетках-мишенях. |
| **Яичники***Фолликулы**Желтое тело* | Эстрогены (эстрадиол)Гестагены (прогестерон) |

***Виды гормонотерапии***

1. *Стимуляция функции периферических ж*елез – применение препаратов тропных гормонов передней доли гипофиза или блокаторов специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы для активации выделения рилизинг-гормонов гипоталамусом и соответствующих тропных гормонов передней долей гипофиза.
2. *Подавление функции периферических желез* – угнетение синтеза гормона непосредственно в железе или стимуляция соответствующих рецепторов гипоталамуса, ведущая к угнетению продукции рилизинг-гормонов и тропных гормонов передней долей гипофиза.
3. *Заместительная терапия* – применение препаратов естественного гормона или его синтетических аналогов в небольших физиологических дозах для возмещения недостаточной продукции гормона периферическими железами.
4. *Патогенетическая терапия* – использование препаратов естественного гормона или его синтетических аналогов в больших (гиперфизиологических) терапевтических дозах для подавления патогенетических механизмов развития и прогрессирования соматических заболеваний.

***Классификация гормонов и их синтетических аналогов***

 ***по химической структуре***

В соответствии с химическим строением выделяют три группы препаратов гормонов и их синтетических аналогов.

1. *Гормональные препараты белковой и пептидной структуры* (препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы, паращитовидной железы).
2. *Гормональные препараты производные аминокислот* (препараты гормонов щитовидной железы).
3. *Гормональные препараты стероидной структуры* (препараты гормонов коры надпочечников и половых желез мужчин и женщин).

Таблица 1.2.

Функциональная роль гормонов в организме

|  |  |
| --- | --- |
| Гормоны | Основная функция |
| Инсулин, глюкагон, соматотропный гормон | Регуляция включения глюкозы в энергетический метаболизм клеток |
| Тиреоидные гормоны*(тироксин, трийодтиронин)* | Регуляция скорости обмена веществ |
| Соматотропный гормон, инсулиноподобные факторы роста | Соматический рост |
| Гонадотропины, андрогены, эстрогены, гестагены | Пол и репродукция |
| Альдостерон, вазопрессин | Регуляция водно-солевого баланса |
| Глюкокортикоидные гормоны, адреналин | Адаптация к стрессу, противошоковое действие |
| Паратгормон, кальцитонин | Регуляция обмена кальция |
|  |

**1.1. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БЕЛКОВОЙ И ПЕПТИДНОЙ СТРУКТУРЫ**

В эту группу лекарственных средств входят препараты естественных гормонов, продуцируемых гипоталамусом, передней и задней долей гипофиза, поджелудочной и паращитовидной желез, и их синтетические заменители.

* + 1. **Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза**

Гормональные препараты этого ряда включают группы лекарственных средств, которые обладают широким спектром биологической активности и используются в различных областях медицинской практики для лечения эндокринных заболеваний и патологических состояний (рис. 1.1.).

***Препараты гормонов гипоталамуса***

В эту небольшую группу входят лекарственные средства, которые являются синтетическими аналогами рилизинг-гормонов или гормонов-статинов, вырабатываемых гипоталамусом. Эти препараты стимулируют или ингибируют процессы синтеза и выделения тропных гормонов из передней доли гипофиза и имеют ограниченное применение в клинической практике.

***Серморелин*** – синтетический пептид, соответствующий по структуре N-концевому фрагменту естественного рилизинг-фактора гормона роста человека. По действию аналогичен рилизинг-гормону соматотропина, который, взаимодействуя с рецепторами соматотропных клеток, сопряженными с Gs-белками, стимулирует продукцию и секрецию гормона роста передней долей гипофиза. Препарат применяют в диагностических целях при подозрении на недостаточность соматотропного гормона у низкорослых детей. Побочные эффекты в виде ощущения жара, чувства прилива крови к лицу и боли в месте инъекции встречаются редко

***Соматостатин*** – синтетический аналог синтезируемого в гипоталамусе гормона-статина, который, напротив, угнетает продукцию гормона роста в передней доле гипофиза, возбуждая рецепторы соматотропных клеток, сопряженные с Gi-белками. Естественный соматостатин продуцируется также дельта-клетками, локализованными в островках Лангерганса поджелудочной железы, слизистой желудка и кишечника. В этих органах он функционирует как паракринный гормон, который подавляет секреторную активность клеток, секретирующих инсулин, глюкагон, гастрин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид и некоторые другие биологически активные вещества. Способность соматостатина снижать активность пищеварительных желез желудочно-кишечного тракта, его моторику, вызывать дилатацию сосудов и уменьшать кровоснабжение кишечника и других внутренних органов определяет основные показания к применению этого препарата в клинической практике:

1. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе из варикозно-расширенных вен пищевода.
2. Профилактика послеоперационных осложнений после хирургических операций на поджелудочной железе, свищах поджелудочной железы, кишечника и желчных протоков.

Побочные эффекты: пациенты могут испытывать головокружение, брадикардию, ощущение приливов крови к лицу при превышении скорости в/в введения, тошноту и рвоту.

***Гонадорелин*** *(гонадолиберин)*и препараты гонадотропного рилизинг-фактора длительного действия представляют собой синтетические полипептидные аналоги естественного гонадотропного рилизинг-гормона.

Гонадотропный рилизинг-гормон вызывает увеличение выделения передней долей гипофиза гонадотропных гормонов – фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. В естественных условиях секреция гонадотропного рилизинг-гормона происходит не постоянно, а волнообразно в виде коротких пиков, следующих друг за другом с определенными интервалами, которые отличаются у мужчин и женщин. В норме у женщин выбросы следуют каждые 15 минут в фолликулярной фазе и каждые 45 минут в лютеиновой фазе цикла, а у мужчин – каждые 90 минут.

Эти особенности гормональной регуляции репродуктивной системы учитываются при практическом применении препаратов гонадотропного рилизинг-гормона. Для стимуляции гонадотропной функции гипофиза и увеличения продукции половых гормонов назначается прерывистое (пульсирующее) введение гонадорелина или его аналогов у лиц с отставанием в половом развитии, гипогонадизме (недостаточность половых желез) у мужчин, нарушениях функционирования яичников, бесплодии у женщин. Для подавления гонадотропной функции гипофиза препараты этой группы назначаются с целью создания в крови постоянной концентрации, длительное поддержание которой по механизму отрицательной обратной связи приводит к десентитизации, снижению чувствительности гипофизарных рецепторов к гонадотропному рилизинг-гормону и угнетению продукции гормонов половых желез. Этот фармакологический эффект используется для лечения гормонозависимой фибромиомы матки, раке предстательной железы.

Побочные эффекты: слабость, головная боль, боли в суставах и костях, нарушение либидо (сексуального влечения) и потенции.

Соответствующим образом изменяется выделение гонадотропных гормонов гипофизом и связанная с ними продукция эстрогенов и гестагенов у женщин и тестостерона у мужчин.

|  |
| --- |
| ЦНС  Гипоталамус |

Растущие органы и ткани

Рилизинг-гормоны

Гормоны-статины

Соматотропин

Вазопрессин

Кортикотропин

Окситоцин

Тиротропин

Пролактин

Фолликулостимулирующий, люте-

низирующий гормоны

Кора

 надпочечников

Щитовид-

ная железа

Семенники

Яичники

Молочная железа

Матка, молочная железа

Собирательные

трубки нефрона

Рис. 1.1. Основные компоненты гормональной гипоталамо-гипофизарной системы

и органы-мишени гормонов передней и задней доли гипофиза

***Препараты гормонов передней доли гипофиза***

Лекарственные средства этой группы включают препараты естественных тропных гормонов и их синтетических заменителей. Из них в клинической практике наиболее широко применяются естественные и синтетические аналоги кортикотропина, соматотропин (генно-инженерный аналог человеческого соматотропного гормона) и препараты гонадотропных гормонов.

***Кортикотропин*** – препарат естественного кортикотропного гормона.Специфически возбуждает рецепторы клеток пучковой зоны коры надпочечников и запускает внутриклеточные процессы, ведущие к стимуляции аденилатциклазы, образованию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и увеличению синтеза и выделению глюкортикоидных гормонов (кортизол, гидрокортизон). На продукцию минералкортикоидного гормона альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников, которая контролируется системой ренин-ангиотензин-альдостерон, оказывает слабое влияние.

Фармакологические эффекты, возникающие при назначении кортикотропина и его синтетических аналогов, напоминают действие глюкокортикоидных гормонов: оказывает противоаллергическое, противовоспалительное, иммуносупрессивное действие, атрофия соединительной ткани. Лечение препаратами адренокортикотропного гормона проводят курсами, так как при их длительном введении и поддержании в крови постоянной концентрации развивается атрофия коры надпочечников с уменьшением продукции глюкокортикоидных гормонов.

Основные показания – недостаточная продукция адренокортикотропного гормона передней долей гипофиза, восстановление функции коры надпочечников после длительного применения глюкокортикоидов (профилактика синдрома отмены), диагностика функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Побочные эффекты связаны с избыточным действием продуцируемых глюкокортикоидных гормонов: возбуждение, бессонница, повышение АД, гипергликемия и стероидный диабет, язвы ЖКТ, подавление иммунитета и обострение инфекционных заболеваний.

***Соматотропин*** представляет собой генно-инженерный полипептидный аналог человеческого соматотропного гормона. В клетках-мишенях взаимодействует с рецептором, связанным с тирозин-киназой и фосфолипазой С, инициирует каскад фосфорилирований эффекторных белков и конечном итоге активирует транскрипцию ряда генов, осуществляющих синтез белков, участвующих в регуляции углеводного, белкового и жирового обмена.

Соматотропин оказывает мощное анаболическое и антикатаболическое действие, усиливает синтез белков и тормозит их распад, способствует снижению отложения подкожного жира, усилению сгорания жиров и увеличению соотношения мышечной массы и жира. Под его влиянием происходит увеличение транспорта аминокислот в клетки, ускоряется синтез белка и нуклеиновых кислот, тормозятся процессы катаболизма белков. Одновременно стимулируются процессы липолиза в жировой ткани, увеличивается мобилизация жира из депо и его использование в качестве источника энергии. Помимо этого, соматотропин является одним из контринсулярных гормонов, который ускоряет процессы гликогенолиза в печени и мышцах и вызывает выраженное повышение уровня глюкозы в крови, препятствуя ее использованию в качестве энергетического источника. Часть эффектов соматотропина опосредуется инсулиноподобным фактором роста-1, который вырабатывается под действием гормона в печени и, стимулируя в клетках-мишенях активность митоген-активируемой протеинкиназы, способствует увеличению синтеза белка, росту костей, мышечной ткани и большинства органов.

Показания к применению: гипофизарный нанизм (недостаток гормона роста в детском возрасте, проявляющийся в карликовом росте), нарушение роста, связанное с хронической почечной недостаточностью.

Побочные эффекты: артралгия, миалгия, гинекомастия, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд).

***Гонадотропные гормоны*** *(гонадотропины)* фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны передней доли гипофиза вырабатываются у мужчин и женщин и не обладают половой специфичностью. По своей химической структуре являются гликопротеинами, которые контролируют процессы полового созревания организма и репродукции. В клетках-мишенях оба гормона взаимодействуют с рецепторами, повышают активность аденилатциклазы и увеличивают внутриклеточную продукцию цАМФ, который активирует протеинкиназу А и запускает сигнальные пути, участвующие в формировании их специфических эффектов.

*Фолликулостимулирующий гормон* у женщин стимулирует в яичниках созревание фолликула с яйцеклеткой, у мужчин – развитие эпителия семенных канальцев яичек, созревание сперматоцитов и высвобождение сперматозоидов из клеток Сертоли. На выработку эстрогенов оказывает незначительное влияние.

 *Лютенизирующий гормон* необходим для роста и созревания фолликула яичника на стадии, предшествующей овуляции, разрыва оболочки созревшего фолликула и выхода из него яйцеклетки. Стимулирует образование и выделение эстрогенов фолликулом. Под его воздействием из лопнувшего фолликула образуется желтое тело и стимулируется выработка им прогестерона. В семенниках мужчин лютенизирующий гормон стимулирует развитие интерстициальных клеток Лейдига и выработку ими тестостерона.

В клинической практике в качестве лекарственных препаратов используются препараты естественных гонадотропных гормонов – гонадотропин менопаузный, гонадотропин хорионический и их рекомбинатные аналоги.

***Гонадотропин менопаузный*** содержит фолликулостимулирующий и лютенизирующий гормоны. Применяется у женщин при ановуляторном бесплодии и у мужчин при бесплодии, связанном с нарушением сперматогенеза.

***Рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон*** *(Фоллитропин-бета).* Аналог естественного фолликулостимулирующего гормона человека. Повышает уровень половых гормонов в крови, стимулирует созревание фолликулов в яичниках (активнее, чем менопаузный гонадотропин) и пролиферацию эндометрия.

Применяют при ануволяторном бесплодии у женщин. Побочные эффекты: синдром гиперстимуляции яичников (прогрессирующее увеличение яичников, дискомфорт и боли в нижней части живота, нарастающий асцит), кисты яичников, многоплодная и внематочная беременность.

***Гонадотропин хорионический –*** аналог естественного лютенизирующего гормона, продуцируемого плацентой. Применяют при нарушении менструального цикла, некоторых видах бесплодия у женщин и инфантилизме (недоразвитии мужских половых органов) у мужчин.

***Рекомбинантный лютенизирующий гормон*** *(Луверис).* Идентичен естественному лютенизирующему гормону человека.Стимулирует образование эстрогенов фолликулами. Введение в середине менструального цикла запускает процесс образования желтого тела и овуляцию, введение в постовуляторный период поддерживает функционирование желтого тела.

Основное показание – бесплодие у женщин, вызванное гипоталамо-гипофизарными нарушениями, приводящими к снижению уровня лютенизирующего гормона в организме. Побочные эффекты проявляются в синдроме гиперстимуляции яичников, болях в молочных железах и кистах яичников.

***Препараты гормонов задней доли гипофиза***

Гормоны окситоцин и вазопрессин (в виде аргинин-вазопрессина) синтезируются в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, транспортируются вниз по их аксонам в заднюю долю гипофиза, где депонируются в гранулах и выделяются в кровь.

***Окситоцин*** – синтетический пептидный аналог естественного гормона окситоцина. Основные фармакологические эффекты этого препарата связаны с влиянием на окситоциновые рецепторы мускулатуры матки и миоэпителиальных клеток альвеол грудной железы. В результате возбуждения этих рецепторов в клетках возрастает активность фосфолипазы С, увеличивается продукция инозитол-3-фосфата, который стимулирует высвобождение из саркоплазматического ретикулума и других клеточных депо ионов Са2+, повышающих сократительную способность клеток-мишеней.

Окситоцин не влияет на тонус шейки матки, но увеличивает ритмические сокращения маточной мускулатуры. Этот эффект наиболее выражен непосредственно перед родами на фоне максимальной секреции эстрогенных гормонов, повышающих плотность окситоциновых рецепторов в миометрии, в период и сразу же после родов. Во время беременности окситоцин не влияет на сократительную способность маточной мускулатуры, так как выделяющийся из желтого тела прогестерон резко снижает чувствительность матки к этому гормону. В молочной железе окситоцин усиливает сокращение гладкомышечных элементов альвеол, повышает тонус протоков и облегчает выделение молока. В больших дозах возбуждает V2-рецепторы вазопрессина в клетках собирательных трубок почки и оказывает слабое антидиуретическое действие.

Показания к применению:

1. Стимуляция родовой деятельности при полном раскрытии шейки матки или в сочетании с препаратами, снижающими ее тонус.

2. Остановка послеродовых кровотечений, связанных с атонией матки.

3. Облегчение отделения грудного молока в раннем послеродовом периоде.

Побочные эффекты: дискординированная и чрезмерная родовая деятельность, преждевременное отхождение плаценты, задержка жидкости в организме (при длительном в/в введении).

***Адиурекрин*** – препарат лиофилизированного порошка задней доли гипофиза, содержащий вазопрессин. В периферических тканях действие вазопрессина связано с возбуждением V1- и V2-вазопрессиновых рецепторов, локализованных соответственно в гладкой мускулатуре сосудов и апикальных мембранах клеток собирательных трубок почек. Внутриклеточные механизмы, опосредующие сосудосуживающее и антидиуретическое действие гормона в клетках-мишенях, различны. В гладкомышечных клетках возбуждение V1-вазопрессиновых рецепторов вызывает активацию фосфолипазы С, увеличение продукции инозитол-3-фосфата и высвобождение из клеточных депо ионов Са2+, которое сопровождается сужением периферических сосудов и повышением АД.

В клинической практике сосудосуживающее действие вазопрессина не используется, так как выявляется только при назначении в дозах, в сотни раз превосходящих терапевтические дозы, необходимые для формирования его антидиуретического действия.

Таблица 1.3.

Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Названиепрепарата | Формы выпуска,пути введения | Длительность действия | Основныепоказания |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Серморелин*Sermorelin*(синтетический аналог рилизинг-фактора гормона роста) | Ампулы по 1 мл (50 мкг сухого вещества) | 2-3 часа | Диагностикафункциональной недостаточностисоматотропина передней доли гипофиза |
| Соматотропин*Somatotropinum*(рекомбинантный)препарат | Инъекционныекартриджы по 1,5 млраствора, содержащего5мг, 10 мг, 15 мгп/к | 12-48 часов | Нарушение ростаиз-за недостаточной секреции гормонау детейНарушение роста, связанное с почечнойнедостаточностью |
| Кортикотропин*Corticotropinum*Синактен-депо(синтетический)аналог | Флаконы, содержащие по 10, 20, 30, 40 ЕД стерильного порошка  в/м, в/вАмпулы по 1 мл (0,25 мг)  | 6-8 часов12 часов | НадпочечниковаянедостаточностьПрофилактикасиндрома отменыпосле длительноголеченияглюкокортикоидами |
| Окситоцин*Oxytocinum* | Ампулы по 1 мл (5МЕ)в/м, в/в | 2-3 часа | Слабость родовойдеятельностиКровотечения после родов, связанные с атонией маткиНарушения лактации |
| Адиурекрин*Adiurecrunum*Десмопрессин*Desmopressin*(синтетический)аналог АДГ  | Капли в нос Флаконы-капельницы по 5 мл (20 ЕД)Спрей для ингаляций в носТаблетки по100-200 мг Ампулы по 1 млвнутрь, п/к, в/м, в/в | 6 часов8-12 часов | Несахарный диабетНочноенедержание мочи Полиурия и полидипсия(жажда) после операцийна гипофизе |

Результатом возбуждения вазопрессином V2-рецепторов клеток собирательных трубок является увеличение реабсорбции воды в дистальных сегментах нефрона и снижение объема выделяемой мочи. В формировании этого эффекта участвуют аденилатциклаза, цАМФ и протеинкиназа А, которая включает сигнальные пути, ведущие к увеличению синтеза белков-аквапоринов-2, выполняющих в клетках собирательных трубок функцию водных каналов. Снижение синтеза и выделения вазопрессина задней долей гипофиза является причиной возникновения несахарного диабета.

 Адиурекрин применяется в каплях в нос и обычно назначается для лечения энуреза (ночного недержания мочи) и несахарного диабета, при котором способствует уменьшению сухости во рту, прекращению жажды и снижению мочеотделения. Применяется также для снижения полиурии и чувства жажды после операций на гипофизе. Побочные эффекты адиурекрина проявляются в раздражении слизистой полости носа, полости рта и повышении АД, могут наблюдаться боли в животе, связанные с возбуждением V1-вазопрессиновых рецепторов и спазмом гладкой мускулатуры кишечника.

***Десмопрессин*** *(адиуретин СД)* – синтетический пептидный аналог вазопрессина, который действует преимущественно на V2-вазопрессиновые рецепторы. Более удобен в применении и обладает более длительным антидиуретическим действием. Назначается по тем же показаниям, что и адиурекрин, может вызывать похожие побочные эффекты.

**1.1.2. Препараты гормонов поджелудочной железы**

**и синтетические противодиабетические средства**

Поджелудочная железа продуцирует и выделяет в кровь два основных гормона – инсулин и глюкагон, которые контролируют уровень глюкозы в крови и ее утилизацию клетками периферических тканей.

***Инсулин*** – гормон, который не только участвует в обеспечении клеток глюкозой как энергетическим субстратом, но и оказывает выраженное анаболическое действие, увеличивая в них синтез гликогена, жиров и белков. Наиболее чувствительными к нему являются клетки скелетной мускулатуры и жировой ткани. В отличие от других органов и тканей, в мембранах этих клеток располагаются белки транспортера глюкозы 4-го типа (ГЛЮТ-4), которые связаны с инсулиновыми рецепторами и специфически опосредуют стимулирующее действие гормона на процесс утилизации глюкозы клетками. В утилизации глюкозы клетками других органов и тканей инсулин участия не принимает, поскольку белки-переносчики глюкозы ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-2 и ГЛЮТ-3, локализованные в мембранах этих клеток, малочувствительны к этому гормону.

Инсулин обладает широким спектром биологической активности, оказывая первостепенное влияние на метаболизм глюкозы и энергетический обмен. Реализация действия гормона связана с его воздействием на инсулиновые рецепторы, локализованные в мембранах клеток-мишеней. Возбуждение этих рецепторов сопровождается формированием в клетках многочисленных эффектов, которые лежат в основе механизма действия инсулина на энергетический обмен, метаболизм гликогена, жиров, белков, рост, пролиферацию и созревание клеток различных органов и тканей (рис. 1.2.). В результате в клетках основных органов-мишеней (скелетная мускулатура, жировая ткань, печень) развиваются характерные для инсулина метаболические сдвиги, которые сопровождаются снижением концентрации

глюкозы в крови (гипогликемия) и другими проявлениями действия гормона (рис. 1.3.).

Инсулин

Рис. 1.2. Основные звенья механизма действия инсулина в клетках-мишенях.

ГЛЮТ-4 (транспортер глюкозы 4-го типа) – инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы, осуществляющий ее транспорт через клеточную мембрану в клетку путем облегченной диффузии. Инсулин стимулирует процессы синтеза ГЛЮТ-4, его депонирования в секреторных везикулах и перемещения в мембрану клеток-мишеней.

рецептор

Инсулиновый

ГЛЮТ-4

↑Синтез пентоз,

 НАДФ(H2)

Сигнальные пути

Протеинкиназа

тирозина

↑ Синтез

 жиров

↑ Синтез

 белков

↑ Синтез

 гликогена

Рост, пролиферация,

 созревание клеток

Гликолиз

Пентозофосфатный

цикл

↑ Синтез

белков и липидов

Энергетический

обмен

Глюкозо-6 фосфат

Глюкоза

 Глюкоза

Перемещение

ГЛЮТ-4 в мембрану

Депонирование ГЛЮТ-4 в везикулах

Биосинтез ГЛЮТ-4

в цитоплазме

Экспрессия гена

ГЛЮТ-4 в ядре

Большинство метаболических эффектов инсулина, включая увеличение утилизации глюкозы инсулин-чувствительными клетками и снижение ее содержания в крови, развиваются в течение нескольких минут. Другие эффекты, связанные со стимуляцией гормоном внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих транскрипцию генов и синтез белков-переносчиков ГЛЮТ-4 и ферментов, участвующих в метаболизме аминокислот и белков, развиваются в течение нескольких часов. Метаболические эффекты, лежащие в основе влияния инсулина на процессы роста, пролиферации и созревания клеток различных тканей, являются долгосрочными и формируются в течение более длительного периода времени.

При недостаточной выработке инсулина поджелудочной железой развивается **сахарный диабет,** классическими признаками которого являются чувство жажды, сухость во рту, повышенное потребление жидкости, частое мочеиспускание, гипергликемия и глюкозурия. В зависимости от степени инсулиновой недостаточности выделяют два типа сахарного диабета. **Сахарный диабет 1-го типа** (инсулинзависимый) возникает на фоне дефицита инсулина. При этом типе поджелудочная железа либо совсем не вырабатывает инсулин, либо вырабатывает его в объеме, недостаточном для утилизации даже минимального количества глюкозы, циркулирующей в крови. **Сахарный диабет 2-го типа** (инсулиннезависимый), которым страдает большинство больных сахарным диабетом, характеризуется выработкой достаточного количества инсулина, к которому постепенно развивается резистентность (снижение чувствительности) инсулиновых рецепторов клеток периферических тканей и органов. Длительное время такой диабет компенсируется избыточной продукцией и повышенным содержанием инсулина в крови.

Для лечения сахарного диабета используется комплексный подход, в котором ключевую роль играют антигипергликемические лекарственные средства, главная цель применения которых постоянный контроль уровня глюкозы в крови. В эту группу препаратов входят препараты инсулина и синтетические противодиабетические средства для приема внутрь.

Основа лечения сахарного диабета 1-го типа – пожизненная ежедневная заместительная инсулинотерапия препаратами инсулина длительного действия и купирование подъемов уровня глюкозы в крови с помощью инсулинов ультракороткого и короткого действия. С этой целью применяют подкожные инъекции современных инсулинов разной длительности действия, которые выпускаются во флаконах, шприцах, шприцах-ручках и специальных помпах (инъекционные насосы), запрограммированных на почасовое введение лекарства (табл. 1.4.).

 Инсулин

**Скелетная мускулатура**

(миоциты)

1. Стимуляция транспорта глюкозы в клетки.
2. Увеличение образования гликогена из глюкозы с одновременным угнетением процессов гликогенолиза. Увеличение запасов гликогена.
3. Ускорение поступления аминокислот в клетки, стимуляция синтеза белков с одновременным торможением их распада.

**Печень**

(гепатоциты)

1. Незначительное увеличение транспорта глюкозы в

клетки с отсутствием ее использования в качестве энергетического субстрата.

1. Стимуляция синтеза гликогена с одновременным угнетением процессов гликогенолиза.
2. Торможение процессов глюконеогенеза из белков и жирных кислот.
3. Увеличение синтеза жиров.
4. Увеличение синтеза белков.

**Жировая ткань**

(адипоциты)

1. Стимуляция транспорта глюкозы в клетки.
2. Увеличение синтеза гликогена из глюкозы.
3. Увеличение синтеза жирных кислот и липидов с одновременным торможением процессов их метаболизма. Увеличение запасов жира.

Рис.1.3. Основные метаболические эффекты инсулина в клетках-мишенях.

Препараты инсулина применяются для лечения самого сахарного диабета 1-го типа и его тяжелого осложнения в виде диабетического кетоацидоза (диабетической комы). Побочные эффекты: гипогликемия – наиболее частое и серьезное осложнение, локальные кожные реакции в виде отека на месте инъекции, липодистрофии в местах частых инъекций. Аллергические реакции при применении высокоочищенных препаратов человеческого инсулина встречаются редко.

*Передозировка препаратов инсулина*

При передозировке препаратов инсулина развивается выраженная гипогликемическая реакция, которая может осложниться гипогликемической комой. В основе клинической картины этого осложнения лежит быстрое снижение на фоне гипогликемии поступления глюкозы в клетки головного

 Таблица 1.4.

Препараты инсулина

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа | Препараты | Начало действия | Длительность действия |
| Ультракороткого действия | Инсулин Лизпро (хумалонг)Инсулин Аспарт (новорапид) | 5-15 минут | 4-5 часов |
| Короткогодействия  | Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный(актрапид НМ, хумулин Регуляр, инсуман Рапид ГТ) | 20-30 минут | 5-6 часов |
| Среднейпродолжительностидействия | Инсулин-изофан человеческийгенно-инженерный(протофан НМ, хумулин НПХ ) | 2 часа | 12-16 часов |
| Длительногодействия | Аналоги инсулина человеческого(инсулин Гларин, инсулин-детемин) | 1-2 часа | До 36 часов |
| Сверхдлительного действия | Аналоги инсулина человеческого(инсулин Тресиба) | 0,5-1,5 часа | Более 42 часов |

При передозировке быстродействующих препаратов инсулина первоначальные симптомы выраженной гипогликемии наблюдаются примерно через 3 часа после введения. В случае использования препаратов инсулина длительного и сверхдлительного действия первые симптомы передозировки появляются через 18-38 часов. Развитию гипогликемического состояния способствуют интенсивная физическая нагрузка, нарушение диеты и перерыв в приеме пищи.

 Клинически передозировка инсулина первоначально проявляется в чувстве тревоги, ощущении сильного голода, обильном потоотделении, тошноте, нарастающем снижении АД и тахикардии. Затем наступает период возбуждения, могут наблюдаться бред, галлюцинации, впоследствии потеря сознания и переход в коматозное состояние.

Лекарственная терапия гипогликемии направлена на восстановление нормального уровня глюкозы в крови. С этой целью используют струйное в/в введение 20-40% раствора глюкозы. При необходимости дополнительно используют адреналина гидрохлорид, препараты глюкокортикоидных гормонов (чаще гидрокортизон) и препараты гормона глюкогона.

***Синтетические противодиабетические средства***

Синтетические противодиабетические средства для приема внутрь, которые при длительном применении эффективно снижают повышенное содержание глюкозы в крови, применяют для лечения сахарного диабета 2-го типа. Для улучшения контроля уровня глюкозы в крови к ним могут добавлять инъекции препаратов инсулина.

В большую группу синтетических противодиабетических средств входят лекарственные препараты различной химической структуры, механизм действия которых отличается от механизма действия инсулина. С учетом особенностей механизма их антигипергликемического действия выделяют несколько классов таких препаратов.

***Препараты, увеличивающие секрецию инсулина***

***β-клетками островков Лангерганса***

1. Производные сульфонилмочевины (блокаторы АТФ-зависимых К+-каналов)

  *Толбутамид (бутамид), Глибенкламид (манинил), Глимепирид*

2. Меглитиниды (глиниды) (блокаторы АТФ-зависимых К+-каналов)

*Репаглинид, Натеглинид*

3. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1(ГПП-1)

*Эксенатид (инъекционный препарат)*

4. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (Глиптины)

*Ситаглиптин, Вилдаглиптин, Саксаглиптин*

Препараты этой группы оказывают прямое стимулирующее влияние на секрецию инсулина поджелудочной железой, но отличаются по механизму своего действия.

Первоначально инсулин, синтезируемый в β-клетках островков Лангерганса, накапливается в секреторных гранулах, транспортируется вместе с ними в клеточную мембрану и выделяется из них путем экзоцитоза. При повышении уровня глюкозы в крови увеличивается ее поступление в β-клетки с помощью транспортера ГЛЮТ-2 и запускаются метаболические пути, которые ведут к биосинтезу и увеличению внутриклеточного содержания АТФ. Это приводит к инактивации АТФ-зависимых К+-каналов (КАТФ-каналы) клеточной мембраны, ее деполяризации и накоплению в клетке свободных ионов Са2+, которые активируют процессы экзоцитоза и выделения из клетки инсулина. Скорость секреция инсулина β-клетками регулируется уровнем глюкозы в крови и различными нейрогормональными факторами, которые усиливают (парасимпатическая нервная система, стимуляция β2-адренорецепторов, глюкагон, глюкагоноподобный полипетид-1, глюкозозависимый инсулинотропный пептид, амилоидный полипептид амилин) или угнетают его

(стимуляция α2-адренорецепторов, соматостатин, продуцируемый дельта-клетками поджелудочной железы).

***Толбутамид (бутамид)*** и другие производные сульфонилмочевины оказывают прямое стимулирующее влияние на выделение инсулина в течение нескольких месяцев после назначения. Эти препараты блокируют КАТФ-каналы цитоплазматической мембраны клеток, продуцирующих инсулин, и ограничивают выход ионов К+ из клеток на ее наружную поверхность. В результате этого снижается исходная разность потенциалов и облегчается процесс деполяризации клеточной мембраны, который активирует кальциевый механизм экзоцитоза секреторных гранул и выделения инсулина из клетки. Препараты этого ряда замедляют также метаболизм инсулина в печени. При длительном применении благоприятное влияние препаратов этого ряда на углеводный обмен сохраняется, несмотря на ослабление их стимулирующего действия на секрецию инсулина. Предполагается, что это связано с увеличением количества инсулиновых рецепторов и/или облегчением передачи внутриклеточных сигналов в клетках скелетной мускулатуры и других органов-мишеней.

Длительность действия толбутамида 6-8 часов. Производные сульфонилмочевины обычно хорошо переносятся больными, но могут повышать аппетит (нежелательно у больных-диабетиков, соблюдающих диету), вызывать эпизоды гипогликемии, нарушение функции печени, редко аллергические осложнения.

***Меглитиниды (глиниды)*** – блокаторы КАТФ-каналов с быстрым (через 5-10 минут) и коротким действием (не более 4-5 часов), что имитирует нормальную секрецию инсулина во время еды. Рекомендуются назначать больным СД 2-го типа перед основными приемами пищи для ослабления всплесков гипергликемии после приема пищи и облегчения соблюдения режима питания. Кратковременность действия практически полностью устраняет риск возникновения гипогликемических состояний. При длительном применении могут вызывать нарушение функции печени и почек.

***Агонисты рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1***. Препараты этой группы являются агонистами рецепторов *глюкагоноподобного полипептида-1* *(ГПП-1),* одного из основных **инкретинов** – метаболических гормонов, вырабатываемых в кишечнике в ответ на прием пищи и увеличение содержания глюкозы в крови. Эти лекарственные средства избирательно возбуждают в α- и β-клетках островков Лангерганса рецепторы ГПП-1 и воспроизводят в них эффекты естественного глюкагоноподобного полипептида-1: тормозят выделение α-клетками глюкагона и стимулируют в β-клетках процессы экзоцитоза и секреции инсулина, повышая его концентрацию в крови.

Сам глюкагоноподобный полипептид-1 не применяется в качестве лекарственного средства, так как быстро метаболизируется эндогенным *ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4)*. Вместо него используется инъекционный препарат э***ксенатид***, представляющий собой синтетический

аналог глюкагоноподобного полипептида-1, который не разрушается в организме. После подкожной инъекции длительность его антигипергликемического действия составляет 6-10 часов. Препарат тормозит скорость опорожнения желудка, снижает аппетит, уменьшает количество потребляемой пищи и массу тела. Примерно у 50% больных после назначения эксенатида наблюдается тошнота и рвота, у некоторых пациентов повышается риск развития панкреатита. В связи с этим его рекомендуют назначать больным СД 2-го типа при недостаточной эффективности других противодиабетических лекарственных препаратов.

***Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)*** тормозят метаболизм глюкагоноподобного полипептида-1, продуцируемого кишечником, вызывают его накопление и благодаря этому вторично стимулируют секрецию инсулина и угнетают выделение глюкагона поджелудочной железой. Эти препараты накапливают также *глюкозозависимый инсулинотропный пептид* – еще один инкретин кишечника, который выделяется после приема пищи и включается в стимуляцию выделения инсулина β-клетками островков Лангерганса в ответ на повышение содержания

глюкозы в крови. В связи с этим ингибиторы ДПП-4 оказывают, по сравнению с агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, более мощный и длительный инсулиностимулирующий эффект.

 ***Ситаглиптин*** – первый селективный ингибитор ДПП-4, усиливающий действие естественных инкретинов кишечника глюкагоноподобного полипептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного пептида на секрецию инсулина. По способности снижать содержание глюкозы в крови эквивалентен бигуанидному препарату **метформину**, который является основным лекарственным средством для лечения СД 2-го типа. Длительность действия составляет 12 часов. Ситаглиптин, в отличие от агонистов рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1, не влияет на скорость опорожнения желудка, аппетит и количество потребляемой пищи. Препарат хорошо переносится, хотя встречаются случаи тошноты, редко аллергические реакции и развитие панкреатита. Обычно его назначают при недостаточной эффективности метформина и других антидиабетических средств.

***Саксаглиптин*** в группе ингибиторов ДПП-4 обладает наиболее продолжительным инсулиностимулирующим действием, длительность которого достигает 24 часов.

***Препараты, снижающие***

***резистентность рецепторов к инсулину***

1. Бигуаниды (стимуляторы АМФ-активируемой протеинкиназы)

  *Метформин*

2. Тиазолидиндионы (глитазоны) (агонисты PPARγ-рецепторов)

*Пиоглитазон*

У больных СД 2-го типа с избыточной массой тела гипергликемия часто протекает на фоне метаболического синдрома с повышенным содержанием инсулина в крови. В его основе лежит резистентность к инсулину, которая проявляется в ослаблении реакции рецепторов инсулин-чувствительных тканей, особенно жировой ткани, скелетной мускулатуры и печени, к действию физиологических количеств гормона. Резистентность ведет к компенсаторному увеличению секреции инсулина, ожирению, артериальной гипертензии и нарастающему повреждению сердечно-сосудистой системы и почек. У таких пациентов целесообразно назначение противодиабетических препаратов, повышающих чувствительность рецепторов тканей к инсулину.

***Бигуаниды (стимуляторы 5’АМФ-активируемой протеинкиназы)***. В клинической практике из этой группы противодиабетических средств применяется только метформин, который рассматривается как препарат выбора для лечения больных СД 2-го типа.

***Метформин*** снижает содержание глюкозы в крови только у лиц с СД 2-го типа, так как для проявления его антигипергликемического действия необходимо наличие циркулирующего в крови инсулина. Не действуют у пациентов с СД 1-го типа, который развивается на фоне дефицита гормона.

 В клетках-мишенях, резистентных к инсулину, метформин активирует внутриклеточные процессы, которые ускоряют утилизацию глюкозы в печени, мышечной и жировой ткани. В основе его действия лежит улучшение связывания инсулина с резистентными к нему рецепторами тканей, активация рецепторной тирозинкиназы и восстановление активности сигнальных путей, опосредующих специфические эффекты гормона в клетках-мишенях (рис. 1.2.).

 Ключевую роль в антигипергликемическом действии метформина играет увеличение в мембране клеток-мишеней количества (плотности) белков-переносчиков ГЛЮТ-4, осуществляющих транспорт глюкозы в клетку. Поступающая в мышечные клетки глюкоза не вовлекается при этом в процессы аэробного окисления, участвующие в энергетическом обеспечении работы клетки, а в основном депонируется в виде гликогена или подвергается анаэробному гликолизу с образованием молочной кислоты. Предполагается, что этот метаболический сдвиг связан со стимуляцией бигуанидами 5’АМФ-активируемой протеинкиназы, которая переводит клетки в энергосберегающее состояние. В клетках жировой ткани метформин тормозит синтез жирных кислот и триглицеридов из углеводов (липогенез), ускоряет утилизацию жиров и окисление жирных кислот, необходимых для продукции энергии в клетке. В клетках печени подавляет образование глюкозы из свободных аминокислот и других соединений (глюконеогенез) и ее повышенное выделение в кровь. Снижению содержания глюкозы в крови способствует угнетение метформином всасывания глюкозы в кишечнике, которое ослабляет пики гипергликемии после приема пищи.

Длительность антигипергликемического действия составляет 8-12 часов. Метформин уменьшает аппетит, массу тела и препятствует развитию атеросклероза, снижая в крови уровень триглицеридов, холестерина и его содержание в атерогенных липопротеидах (ЛПНП, ЛПОНП). Препарат практически нетоксичен, но в начале лечения могут быть преходящие тошнота, рвота, диарея. Очень редко гепатит, молочнокислый ацидоз, причиной которого является избыточное накопление лактата в поперечно-полосатой мускулатуре.

***Тиазолидиндионы (глитазоны) (агонисты PPAR***γ***-рецепторов).*** Из этих лекарственных средств для лечения больных СД 2-го типа рекомендован только ***пиоглитазон***, имеющий наиболее высокий профиль безопасности.

Молекулярной мишенью для этого препарата является ядерный PPARγ(гамма)-рецептор, один из трех разновидностей PPAR-рецепторов, которые в ядре клеток контролируют интенсивность транскрипции генов ДНК и синтез соответствующих белков. Пиоглитазон селективно активирует PPARγ-рецепторы ряда генов клеток-мишеней, чувствительных к инсулину, и восстанавливает в них синтез белков-ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы и жиров в печени, жировой и мышечной ткани. Возникающие при этом метаболические эффекты снижают резистентность тканей к инсулину, увеличивают утилизацию глюкозы мышечной тканью, уменьшают ее выход из печени и вторично снижают уровень глюкозы в крови. На сам процесс выделения инсулина поджелудочной железой с участием ГЛЮТ-4 пиоглитазон не влияет и не увеличивает количество инсулина, циркулирующее в крови. По клинической эффективности уступает метформину.

Продолжительность антигипергликемического действия пиоглитазона достигает 24 часов. У лиц с нарушением жирового обмена улучшает липидный спектр крови, снижая уровень триглицеридов и повышая количество ЛПВП, но не оказывает благоприятного влияния на содержание холестерина в атерогенных ЛПНП и ЛПОНП. Препарат хорошо переносится больными, имеет низкий риск развития гипогликемии, но способствует прибавке массы тела, задержке жидкости и появлению периферических отеков.

***Препараты, препятствующие всасыванию***

***глюкозы в кишечнике***

1. Ингибиторы α-глюкозидазы (*Аскарбоза*)

***Аскарбоза*** – олигосахарид, который обратимо ингибирует пищеварительные ферменты-карбогидразы *α-амилазу* поджелудочной железы и *α-глюкозидазу* слизистой кишечника, необходимые для расщепления углеводов до глюкозы. В результате замедляется расщепление полисахаридов, поступающих с пищей, до дисахаридов (угнетение α-амилазы), а имеющиеся в кишечнике дисахариды не расщепляются до моносахаридов (угнетение α-глюкозидазы). Благодаря этому в тонком кишечнике нарушается образование и всасывание глюкозы и других моносахаридов, а в толстом кишечнике расщепление углеводов до углекислого газа и воды.

Аскарбоза обладает слабым антигипергликемическим действием и не вызывает гипогликемии. Обычно назначается перед едой, препятствуя подъемам гипергликемии, возникающей после приема пищи. Аскарбоза не влияет на уровень липидов в крови и массу тела. Часто вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, метеоризм, понос), которые обусловлены ферментацией бактериями углеводов, не всосавшихся в тонком кишечнике.

***Препараты, увеличивающие выделение***

 ***глюкозы с мочой***

1. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (Глифлозины)

 *Канаглифлозин, Дапаглифлозин, Эмпаглифлозин*

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин являются препаратами нового класса противодиабетических лекарственных средств. Эти препараты избирательно ингибируют активность белка-переносчика, осуществляющего реабсорбцию натрия и глюкозы в клетках проксимальных канальцев почек, и увеличивают их выделение с мочой. Повышенная потеря с мочой натрия и глюкозы сопровождается увеличением диуреза, умеренным снижением содержания глюкозы в крови и антигипертензивной реакцией, вызывающей снижение АД.

***Канаглифлозин*** и другие глифлозины обладают умеренным антигипергликемическим действием, которое не зависит от наличия инсулина в крови и сопровождается снижением массы тела. Продолжительность действия – 24 часа. Препараты этого класса имеют низкий риск развития гипогликемии и могут применяться у больных на фоне значительного снижения секреции инсулина, когда многие синтетические противодиабетические средства становятся малоэффективными.

*Главное достоинство глифлозинов*, отличающее их от всех других противодиабетических средств, – способность длительно снижать системное АД, оказывать выраженное кардиопротективное и нефропротективное действие и замедлять прогрессирование сердечно-сосудистых и почечных осложнений, которые у больных СД 2-го типа являются основной причиной неблагоприятных исходов.

Основные побочные эффекты: повышенный риск инфекций мочевыводящих путей у женщин, гиповолемия, редко ортостатическая гипотония. Полипептидный паратгормон секретируется базофильными паратироцитами паращитовидной железы и совместно с кальцитонином и витамином D3 участвует в поддержании стабильной концентрации ионов Са2+ в плазме крови (рис. 1.3.).

В клетках-мишенях паратгормон взаимодействует с рецепторами, стимулирует активность аденилатциклазы, увеличивает внутриклеточную концентрацию цАМФ и включает зависимый от Са2+ механизм реализации специфических эффектов.

*Костная ткань*. При снижении в крови концентрации Са2+ паратгормон быстро увеличивает его поступление в кровь из костной ткани. Это наиболее важный эффект паратгормона связан с локальной резорбцией костей и активацией остеокластов. Физиологическое действие паратгормона включает также стимуляцию образования костной ткани. Временное повышение концентрации гормона в крови после подкожной инъекции стимулирует новообразование костной ткани на

поверхности губчатых и трубчатых костей за счет преимущественной стимуляции остеобластов по сравнению с остеокластами.

* + 1. **Препараты гормонов паращитовидной железы**

КАЛЬЦИТОНИН

(снижает концентрацию Са2+ в крови)

Почка

реабсорбция Са2+

 Са2+

 Кровь

 Са2+

Костная

ткань

 25-ОН-D3 → 1,25(ОН)2-D3

 (увеличение реабсорбции Са2+)

 Са2+

 Кишечник

ПАРАТГОРМОН

(повышает концентрацию Са2+ в крови)

 Рис. 1.3. Гормональная регуляция концентрации кальция в крови.

*Паратгормон* восстанавливает концентрацию Са2+ в крови в ответ на ее снижение. В костной ткани стимулирует мобилизацию и поступление Са2+ в кровь, в кишечнике повышает его всасывание, в дистальных отделах нефрона увеличивает реабсорбцию этого иона и сохраняет его в организме. В почке стимулирует превращение неактивного витамина D3 (25-ОН-D3) в активный витамин D3 кальцитрол (1,25(ОН)2-D3), который также вовлекается в поддержание стабильной концентрации Са2+ в крови. Гормон щитовидной железы *кальцитонин*, напротив, снижает повышенное содержание Са2+ в крови. Этот гормон способствует отложению Са2+ в костной ткани, замедляет всасывание его кишечнике и тормозит реабсорбцию Са2+ в почке, препятствуя сохранению его в организме.

Прирост уровня Са2+ в крови (3%-5%) увеличивает секрецию кальцитонина и тормозит выделение паратгормона и синтез кальцитрола. Снижение уровня Са2+ в крови (3%-5%) стимулирует секрецию паратгормона, синтез кальцитрола и тормозит выделение кальцитонина.

*Почка*. Паратгормон стимулирует реабсорбцию Са2+ в дистальных сегментах нефрона, одновременно увеличивая выделение фосфатов с мочой.

*Тонкий кишечник*. Сам паратгормон не оказывает прямого стимулирующего влияния на процесс всасывания Са2+ в кишечнике. Паратгормон увеличивает в почке синтез активной формы витамина D3 кальцитриола (рис. 1.3.), который затем опосредует его специфический эффект на всасывание Са2+ в кишечнике, способствуя повышению концентрации этого иона в крови.

***Паратиреоидин*** – гормональный препарат из паращитовидных желез крупного рогатого скота. Повышает содержание Са2+ в крови и применяется совместно с препаратами кальция для устранения синдрома тетании (судороги), вызванного недостаточной функцией паращитовидной железы. Показания к применению: гипопаратиреоз (недостаточность функции околощитовидной железы), различные формы тетании, спазмофилия (заболевание у детей, связанное с уменьшением содержания Са2+ в крови). Побочные эффекты: аллергические реакции на компоненты препарата, остеодистрофия. При передозировке – общая слабость, вялость, тошнота, рвота, диарея. Применение ограничено.

***Паратиреоидный гормон*** – рекомбинантный человеческий паратгормон. После подкожного введения препарата концентрация Са2+ в крови постепенно повышается и достигает максимума спустя 6-8 часов после инъекции. Продолжительность действия 24 часа. Основные показания к применению: остеопороз у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов и остеопороз у мужчин и женщин с повышенным риском переломов, вызванным длительным приемом глюкокортикоидов.

Побочные эффекты: гиперкальциемия, при передозировке –тошнота, рвота, диарея, могут быть мышечные судороги. Аллергические реакции встречаются редко.

***Терипаритид*** – активный рекомбинантный фрагмент человеческого паратиреоидного гормона. По своим фармакологическим свойствам соответствует рекомбинантному человеческому паратгормону. Применяют для лечения остеопороза у мужчин, вызванного гипогонадизмом (недостаточность функции семенников со снижением уровня мужских половых гормонов) и остеопороза у женщин в постменопаузном периоде. Побочные эффекты: боли в конечностях, мышечные судороги, могут быть тошнота, рвота.

Таблица 1.4.

Синтетические противодиабетические средства и гормональные препараты

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Названиепрепарата | Формы выпуска,пути введения | Длительность действия | Основныепоказания |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Инсулин Лизпро*Insulinum Lizpro* | Ампулы по 3 мл(100 МЕ/1 мл)п/к | 4-5 часов | Сахарный диабет1-го типа  |
| Метформин*Metformin* | Таблетки по 500 мг, 1000 мгвнутрь | 6-8 часов | Сахарный диабет2-го типаМетаболический синдром(устранение резистентности к инсулину) |
| Пиоглитазон*Pioglitazone* | Таблеткипо 15 мг, 30 мг, 45 мгвнутрь  | 24 часа | Сахарный диабет 2-го типаМетаболический синдром(устранение резистентности к инсулину) |
| Глибенкламид*Glibenclamide* | Таблеткипо 1,75 мг, 3,5 мг, 5 мгвнутрь | 24 часа | Сахарный диабет 2-го типа |
| Ситаглиптин*Sitagliptin* | Таблетки100 мгвнутрь  | 24 часа | Сахарный диабет 2-го типа |
| Канаглифлозин*Canagliflozinum* | Таблеткипо 100 мг и 300 мгвнутрь | 24 часа | Сахарный диабет 2-го типа |
| Паратиреоидин*Parathyreoidinum* | Ампулыпо 1 мл (20 ЕД)п/к, в/м | До 12 часов | ГипопаратиреозОстрые приступы тетанииСпазмофилия у детей |
| Паратиреоидный гормон*Parathyroid hormone* | Инъекционные картриджипо 1,61 мг | 24 часа | Остеопороз у женщин и мужчин с высокимриском переломов костей |

**1.1.4. Препараты гормонов щитовидной железы**

**и антитиреоидные средства**

Щитовидная железа секретирует три гормона – тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3) и кальцитонин. Образование первых двух гормонов происходит внутри фолликулов железы с участием коллоидного белка тиреоглобулина (рис. 1.4.). Кальцитонин продуцируется межфолликулярными С-клетками, отличается от тиреоидных гормонов по химической структуре, биологическим свойствам и участвует в регуляции обмена кальция в организме.

Действие тироксина (Т4), основного гормона щитовидной железы, и трийодтиронина (Т3) идентично и распространяется на клетки всех органов и тканей организма. Оба гормона проникают в клетку-мишень путем активного транспорта, перемещаются в ядро клетки, где взаимодействуют с ядерными рецепторами. В результате повышается транскрипция специфических генов, возрастает продукция соответствующих мРНК и увеличивается синтез белков, вызывающих физиологические и фармакологические эффекты тиреоидных гормонов.

1. Тиреоидные гормоны *необходимы для* *нормального роста и развития* всех органов и тканей организма, включая центральную нервную систему. В детском возрасте участвуют в нормальном росте и развитии нервной ткани, формировании скелета, развитии и нормализации функций всех других органов и систем.

2. Тиреоидные гормоны активируют все виды обмена веществ (углеводный, жировой и белковый).

*Углеводный обмен.* Оба гормона увеличивают утилизацию тканями глюкозы, стимулируют в печени процессы гликогенолиза и гликонеогенеза, ускоряют всасывание глюкозы в кишечнике. Увеличивается интенсивность окислительных процессов и потребление кислорода поперечно-полосатой мускулатурой, миокардом и

другими органами и тканями организма. У лиц с повышенной активностью щитовидной железы повышается содержание глюкозы в крови и возрастает потребность организма в инсулине.

*Жировой обмен*. Тиреоидные гормоны увеличивают липолиз, потенцируя действие катехоламинов и других липолитических гормонов. Предполагается, что этот эффект связан с угнетением фосфодиэстеразы цАМФ и дополнительным приростом в клетках уровня этого биологически активного вещества, образование которого стимулируется липолитическими гормонами. У пациентов с гипертиреозом снижается содержание холестерина и липопротеинов в крови.

*Белковый обмен*. Тиреоидные гормоны увеличивают синтез белков, но у лиц с повышенной функцией щитовидной железы преобладают катаболические процессы за счет избыточного использования белков для энергетического обеспечения работы клеток.

 3. Многие эффекты тиреоидных гормонов (тремор (ритмичное непроизвольное сокращение мышц), тахикардия, артериальная гипертензия, гипергликемия) опосредованы, по крайней мере частично, *повышением чувствительности α- и β-адренорецеторов клеток-мишеней* к медиатору норадреналину и циркулирующим в крови катехоламинам.

Коллоид внутри фолликула, содержащий тиреоглобулин

 Йодирование

 Конденсация

Монойодтирозин

 Дийодтирозин

(в составе коллоида)

 Трийодтиронин (Т3)

Тетрайодтиронин (Т4)

 (в составе коллоида)

Тирозин

3 этап

I0

I─

2 этап

4 этап

Тиреоглобулин

Эндоцитоз

коллоида с Т3, Т4

Синтез

тиреоглобулина

Протеолиз коллоида

с высвобождением Т3, Т4

Клетка

фолликула

Эндоплазматический

ретикулюм

Na+

Секреция

Т3, Т4

I─

Na+, I─-котранспортер

1 этап этапэтап

5 этап

Na+

Тиреотропный

гормон

I─

Т3, Т4

Кровь

Рис. 1.4. Биосинтез тиреоидных гормонов щитовидной железы.

Тиреоидные гормоны синтезируются и сохраняются в фолликулах (полость, образованная одним слоем эпителиальных клеток) щитовидной железы как часть молекулы тиреоглобулина, который продуцируется клетками фолликула и выделяется из них путем экзоцитоза. Синтез, сохранение и выделение гормонов включают пять основных этапов. 1 этап – активный транспорт йода (I─) в клетки фолликула, поступление его в фолликулярный коллоид и окисление до молекулярного йода (I0). 2 этап – йодирование аминокислоты тирозина с участием йодпероксидазы и образованием моно- и дийодтирозинов. 3 этап – конденсация моно- и дийодтирозинов с образованием Т3 и Т4. 4 этап – поступление гормонов, связанных с коллоидом, в клетку фолликула путем эндоцитоза. 5 этап – протеолиз коллоида в клетке с высвобождением Т3 и Т4 и их секрецией в кровь. Тиреотропный гормон специфически активирует 1 и 5 этапы синтеза и выделения в кровь тиреоидных гормонов.

Клинически гипофункция щитовидной железы (гипотиреоз) у взрослых проявляется *микседемой*, у детей – врожденным *кретинизмом* с разной степенью нарушения умственных способностей. У многих пациентов, особенно старшего возраста, часто выявляется субклинический гипотиреоидизм, который также требует заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов. Гиперфункция щитовидной железы (гипертиреоз) клинически проявляется в различных формах тиреотоксикоза, включая *базедову болезнь*, для лечения которых используют антитиреоидные лекарственные средства.

***Препараты гормонов щитовидной железы***

Эти лекарственные средства применяют для заместительной терапии различных клинических форм гипотиреоза.

***Тиреоидин*** – препарат, получаемый из высушенных щитовидных желез свиней и крупного рогатого скота. Содержит оба тиреоидных гормона. Терапевтический эффект развивается медленно и достигает максимума спустя несколько дней после начала лечения. Применяют для лечения первичного гипотиреоза, микседемы, кретинизма, гипофункции щитовидной железы при эндемическом зобе. Побочные эффекты: повышенная возбудимость, раздражительность, нарушение сна, тахикардия, провоцирование приступов стенокардии, аллергические реакции.

***Трийодтиронин (лиотиронин)*** – синтетический аналог естественного гормона трийодтиронина. По силе действия превосходит тиреоидин в 3-5 раз. Максимальный терапевтический эффект наступает через 2-3 дня после начала приема препарата. Показания и побочные эффекты соответствуют тиреоидину. Назначают при резистентности пациентов к тиреоидину. Аллергические реакции встречаются редко.

 ***L-тироксин (левотироксин)*** – синтетический аналог естественного гормона тироксина. По силе действия уступает трийодтиронину. Отличается от предыдущих препаратов тем, что медленно всасывается и медленно выводится из организма. Терапевтический эффект проявляется через 7-12 дней и достигает максимума

спустя 10-15 суток после начала лечения. Показания и побочные эффекты такие же, как у трийодтиронина.

***Антитиреоидные лекарственные средства***

Антитиреоидные препараты используют для лечения различных клинических форм тиреотоксикоза, связанного с гиперфункцией щитовидной железы.

1. Препараты, угнетающие выработку тиреотропного гормона гипофизом.

 *Препараты неорганического йода (Калия йодид, раствор Люголя)*

 *Органические препараты йода (Дийодтирозин)*

2. Препараты, угнетающие синтез тиреоидных гормонов щитовидной железы.

*Тиоамиды (Мерказолил, Тиамазол)*

***Препараты йода***. Спустя несколько минут после введения в организм йод накапливается в коллоиде фолликулов в избыточном количестве, тормозит синтез тиреоидных гормонов и их выделение из фолликулярных клеток в кровь. Одновременно йод угнетает выработку передней долей гипофиза тиреотропного гормона и ослабляет его специфические эффекты в щитовидной железе, снижая чувствительность к нему рецепторов фолликулярных клеток.

***Калия йодид*** – препарат неорганического йода. Фармакологические эффекты определяются содержанием йода в организме и величиной дозы препарата. При недостатке йода калия йодид возмещает его дефицит и восстанавливает синтез тиреоидных гормонов. Это свойство используется для лечения гипотиреозов. Основное показание – профилактика и лечение эндемического зоба (компенсаторное увеличение размеров щитовидной железы, связанное с недостатком йода в окружающей среде). Для лечения гипотиреозов калия йодид обычно используется в комбинации с препаратами тиреоидных гормонов.

***Дийодтирозин*** – синтетический препарат, похожий по химической структуре на йодированную аминокислоту дийодтирозин, промежуточный продукт синтеза тиреоидных гормонов (рис. 1.4.). Содержит большое количество йода, обладает выраженным антитиреоидным действием. Применяют для подавления избыточной активности щитовидной железы при гипертиреозах. Побочные эффекты: при повышенной чувствительности к йоду – явления “йодизма” (насморк, крапивница, зуд кожи, бронхит, конъюнктивит), аллергические реакции.

***Мерказолил*** (т*иамазол*) – синтетический антитиреоидный препарат. По своим свойствам является ингибитором йодпероксидазы щитовидной железы, которая участвует в процессах йодирования аминокислоты тирозина и образования моно- и йодтирозинов (рис.1.4.). Тормозит продукцию тиреоидных гормонов, одновременно увеличивает синтез и выделение гипофизом тиреотропного гормона, что может вызывать гиперплазию щитовидной железы. Длительность антитиреоидного эффекта составляет 6-8 часов. Применяют для лечения различных форм тиреотоксикоза и для его профилактики при назначении препаратов йода. При приеме высоких доз мерказолила может развиваться гипотиреоз. Наиболее серьезный побочный эффект – лейкопения разной степени тяжести вплоть до агранулоцитоза.

***Кальцитонин***

Кальцитонин – гормон щитовидной железы, который совместно с витамином D3 и паратгормоном участвует в регуляции уровня Са2+ в крови (рис. 1.3).

Кальцитонин выделяется из фолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы в ответ на увеличение содержания Са2+ во внеклеточной жидкости. Основные органы-мишени этого гормона – костная ткань и почки. В этих органах кальцитонин взаимодействует с рецепторами клеток, стимулирует активность аденилатциклазы, увеличивает продукцию цАМФ, который реализует биологические эффекты этого гормона через активацию протеинкиназы и изменение активности различных внутриклеточных ферментов.

В костной ткани кальцитонин тормозит активность остеокластов. В результате снижается протеолиз матриксного белка коллагена и разрушение гидроксиапатитов, которые являются основным минеральным компонентом костей (около 50% от общей массы костной ткани). Стимулирует активность остеобластов, активируя синтез коллагена, других матриксных белков, замедляет резорбцию костей, препятствуя выходу Са2+ в кровь. В почках кальцитонин угнетает реабсорбцию Са2+ и увеличивает его выделение с мочой. Благодаря этим биологическим эффектам снижает повышенное содержание Са2+ в крови до нормального уровня.

Основные препараты кальцитонина – сибкальцин (синтетический кальцитонин человека) и кальцитрин (природный свиной кальцитонин). Применяют для лечения деформирующей остеодистрофии (болезнь Педжета), гиперкальциемии, остеопороза различного происхождения (старческий, постклимактерический, длительный прием глюкокортикоидов).

**1.2. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ**

К гормонам стероидной структуры относят гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды и минералкортикоиды), женские и мужские половые гормоны. В основе их химической структуры лежит циклопентанпергидрофенантрен.

**1.2.1. Препараты глюкокортикоидных гормонов**

**коры надпочечников и их синтетические заменители**

Естественные глюкокортикоиды (кортизол и гидрокортизон) контролируют концентрацию глюкозы в крови, углеводный, белковый и жировой обмен в клетках разных органов и тканей, поддерживают функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, скелетной мускулатуры и нервной системы. Они участвуют также в адаптации организма к различным стрессовым воздействиям.

Циркулирующие в крови глюкокортикоиды взаимодействуют с глюкокортикоидными рецепторами клеток-мишеней и вызывают в них эффекты, возникновение которых связано с *внегеномным* или *геномным* механизмом их внутриклеточного действия. В первом случае гормоны чаще всего возбуждают рецепторы, локализованные на поверхности клеток, и в течение ближайших 1-3 минут вызывают быстро возникающие фармакологические эффекты: угнетают образование и выделение медиаторов аллергической реакции, прямо тормозят фазы альтерации и эксудации воспалительного процесса, повышают чувствительность к катехоламинам α1-рецепторов сосудов, β2-рецепторов бронхов и т.д. Во втором случае гормоны проникают в клетку, образуют с цитоплазматическим рецептором комплекс гормон-рецептор, который перемещается в ядро клетки. В ядре клетки этот комплекс взаимодействует с регуляторными участками ДНК и активирует или ингибирует транскрипцию генов с последующим синтезом или угнетением продукции эффекторных белков, участвующих в реализации действия глюкокортикоидных гормонов. При геномном механизме действия фармакологические эффекты развиваются спустя 4-24 часа после введения глюкокортикоидного препарата.

Глюкокортикоиды оказывают специфическое влияние не только на углеводный, белковый и жировой обмен (рис. 1.5.), но и на другие виды метаболизма, органы и ткани.

Глюкокортикоидные гормоны

**Жировой обмен**

1. Стимуляция липолиза с мобилизацией жира из жировых депо с увеличение содержания в крови жирных кислот. Этот эффект опосредован действием глюкагона, гормона роста, адреналина и тиреоидных гормонов.

2. Одновременно происходит перераспределение отложения жира в теле: увеличивается его отложение в области лица, шеи, верхней части груди и на боковых поверхностях тела.

**Углеводный обмен**

1. Стимуляция в печени глюконеогенеза за счет дезаминирования аминокислот при усилении распада белков с увеличением образования и выделения глюкозы в кровь.

2. Перемещение транспортеров глюкозы из клеточной мембраны вглубь клетки и угнетение ее утилизации периферическими тканями.

3. Гипергликемия, возникающая под влиянием глюкокортикоидов, увеличивает резистентность к инсулину и способствует развитию сахарного диабета.

**Белковый обмен**

1. Стимуляция катаболизма белков и мобилизация аминокислот из периферических тканей. Этот эффект вызывает снижение массы и атрофию мышц, лизис лимфоцитов, остеопороз костной ткани и истончение кожи.

Рис. 1.5. Основные метаболические эффекты глюкокортикоидных гормонов.

***Обмен кальция***. Глюкортикоиды тормозят всасывание Са2+ в кишечнике и увеличивают его выделение с мочой, способствуя снижению его содержания в крови. Этот метаболический эффект способствует вымыванию Са2+ из костной ткани и повышению риска переломов костей. Особенно подвержены переломам губчатые кости (ребра, грудина), реже кости конечностей.

**Сердечно-сосудистая система**. Глюкокортикоиды снижают проницаемость капилляров, поддерживают тонус артериол и сократительную способность миокарда. Они усиливают действие адреналина и ангиотензина II, циркулирующих в крови, на тонус гладкой мускулатуры сосудов, повышают АД и способствуют развитию и прогрессированию артериальной гипертензии.

***Центральная нервная система***. Фармакологические дозы глюкокортикоидов могут вызывать легкое возбуждение, эйфорию, повышать двигательную активность и нарушать сон.

В клинической практике наиболее широко используется противоаллергическое, иммуносупрессивное, противовоспалительное и противошоковое действие глюкокортикоидных гормонов.

***Противоаллергическое действие***. Противоаллергический эффект глюкокортикоидов связан с их прямым вмешательством в патофизиологический механизм аллергической реакции немедленного типа. Эти препараты препятствуют развитию всех трех стадий аллергии (рис. 1.6.).

1. Нарушают взаимодействие иммуноглобулина Е с Fc-рецепторами клеточной мембраны и фиксацию антител на поверхности тучных клеток.

2. Препятствуют взаимодействию антигенов с комплексом антиген-антитело и тормозят активацию Са2+-механизма, запускающего в ходе развития аллергической реакции процессы биосинтеза, активации и выброса медиаторов аллергии из тучных клеток.

 3. Подавляют активность фосфолипазы А2 и липооксигеназы в процессах метаболизма фосфолипидов клеточной мембраны и тормозят синтез и выделения из клеток лейкотриенов, мощных медиаторов аллергии немедленного типа (рис. 1.8).

4. Снижают чувствительность Н1-гистаминовых, лейкотриеновых и других рецепторов к действию медиаторов аллергии и тормозят развитие структурных и функциональных нарушений в органах и тканях.

*Противоаллергический эффект* после введения глюкокортикоидных препаратов развивается через 2-3 минуты и используется для лечения тяжелых приступов бронхиальной астмы и опасных аллергических осложнений (ангионевротический отек (отек Квинке), анафилактический шок).

Антиген

Иммуноглобулин E

*Иммунологическая*

*стадия*

 Антиген

Fab-фрагмент

Комплекс

антиген-антитело

Fc-фрагмент

Фосфолипаза С

Fc-рецептор

Инозитол-3-фосфат

Депо Са2+

*Патохимическая*

*стадия*

ионы Са2+

Биосинтез, активация и выброс из клетки медиаторов аллергии

 ***Гистамин******Лейкотриены******Брадикинин******Тромбоксан А2*** *и др.*

Тучная клетка

*Патофизиологическая*

*стадия*

Тромбоксановые

рецепторы

В1-кининовые

рецепторы

Н1-гистаминовые

рецепторы

Лейкотриеновые

рецепторы

*Патологические эффекты возбуждения рецепторов медиаторов аллергии, структурные*

*и функциональные нарушения в органах и тканях и клинические проявления*

Рис. 1.6. Схема развития аллергической реакции немедленного типа.

Первичный контакт организма с антигеном вызывает продукцию иммуноглобулинов E, их фиксацию на поверхности клеток-мишеней с помощью Fc-рецептора и образование иммунных комплексов антиген-антитело. При повторном поступлении в организм антигена происходит возбуждение Fc-рецептора и запускается внутриклеточный механизм развития аллергической реакции немедленного типа.

***Иммуносупрессивное действие***. В терапевтических дозах глюкокортикоиды угнетают Т-систему клеточного иммунитета и подавляют реакцию гиперчувствительности замедленного типа (рис. 1.7.). На активность В-системы антительного иммунитета и продукцию иммуноглобулинов G, M и иммуноглобулина E, участвующего в развитии аллергической реакции немедленного типа, существенного влияния не оказывают.

Антиген-

представляющие

клетки

Антиген

Антиген

Макрофаги и другие

антиген-представляющие клетки обрабатывают антиген и выставляют его активный фрагмент на поверхности клетки.

Клон лимфоцитов

 Т-хелперов антительного иммунитета (Тх0)

Клон лимфоцитов

Т-хелперов клеточного иммунитета (Тх0)

Лимфоциты Тх0 обоих клонов распознают фрагмент антигена в антиген-представляю- щих клетках с помощью антиген-распознающего рецептора и после пролиферации и созревания превращаются в активированные Тх1, контролирующие Т- и В-систему иммунитета.

Активированные

Т-хелперы (Тх1)

Активированные

Т-хелперы (Тх1)

Т-клетка предшественник Т-киллеров

Выделяемые активированными Тх1 цитокины стимулируют пролиферацию, созревание предшественников Т-киллеров и превращение их в активные Т-киллеры и Т-клетки памяти. Аналогичные процессы в системе антительного иммунитета приводят к превращению В-клеток в активные плазмоциты, продуцирующие антитела, и В-клетки памяти.

В-клетка предшественник плазмоцитов

Плазмоцит

Т-клетка

памяти

Т-киллер

Лизис клеток,

содержащих антиген

Плазмоцит

Плазмоцит

В-клетка

памяти

Иммуноглобулины G

 Иммуноглобулины М

Агглютинация возбудителя, увеличение активности фагоцитов, активация системы комплемента, нейтрализация вирусов, токсинов, и т.д.

Рис. 1.7. Схема клеточного и антительного иммунного ответа с участием Т-хелперов.

Т-клетки и В-клетки иммунологической памяти хранят информацию о ранее действовавших антигенах и формируют вторичный иммунный ответ в более короткие сроки по сравненипю с первичным иммунным ответом.

Основные звенья механизма иммуносупрессивного действия глюкокортикоидов.

1. Угнетение антиген-представляющей функции макрофагов и других клеток, препятствующее обработке антигена и выставлению его активного фрагмента на поверхности клетки.

2. Подавление продукции иммунокомпетентными клетками IL-1, IL-2, других интерлейкинов и цитокинов, контролирующих Т-систему иммунитета, угнетение пролиферации и хелперной активности клонов Тх0- и Тх1-лимфоцитов и созревания активных Т-киллеров и Т-клеток памяти.

 *Иммуносупрессивное действие* глюкокортикоидов развивается медленно и проявляется, в отличие от их противоаллергического действия, на 2-3 день после начала лечения. Наиболее отчетливо этот эффект выявляется на ранних стадиях развития иммунной реакции замедленного типа, когда только начинается пролиферация клонов Т-хелперов и созревание активных лимфоцитов Т-киллеров. Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов используют для лечения острого лимфоидного лейкоза, аутоиммунных воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, хронический гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит) и предотвращения реакции отторжения при пересадке органов и тканей.

***Противовоспалительное действие***. Глюкокортикоиды прямо тормозят все три фазы воспалительного процесса (альтерации, эксудации и пролиферации клеток соединительной ткани на месте повреждения). Противовоспалительное действие глюкокортикоидов обусловлено многими факторами.

1. Ингибирование в клетках воспаленной ткани ферментов *фосфолипазы А2* и *индуцируемой циклооксигеназы-2*, с быстрым подавлением избыточной продукции простагландинов Е2, I2 и тромбоксана А2, выполняющих функцию медиаторов воспаления (рис. 1.8.).

2. Стабилизация мембран клеточных лизосом, снижение выхода из клеток лизосомальных протеолитических ферментов (катепсинов), разрушающих окружающую ткань.

3. Снижение повышенной проницаемости сосудистой стенки капилляров, выхода жидкой части крови и инфильтрации макрофагами и лимфоцитами воспаленной ткани.

4. Подавление продукции макрофагами, тучными клетками и лимфоцитами провоспалительных цитокинов интерлекинов-1, 6, фактора некроза опухоли-альфа (ФНОα), гамма-интерферона и их выделения в воспаленную ткань.

5. Ограничение миграции фагоцитов в очаг воспаления и торможение пролиферации фибробластов – основных клеток соединительной ткани, участвующих в регенерации ткани на месте очага воспаления.

Глюкокортикоиды оказывают быстрый противовоспалительный эффект и наиболее эффективны при аллергическом и аутоиммунном воспалении, так как, помимо прямого противовоспалительного действия, тормозят пусковые механизмы этих воспалительных процессов. В связи с этим препараты глюкокортикоидных гормонов используют не только для лечения аутоиммунных воспалительных заболеваний, но и тяжелых форм воспалительных аллергических заболеваний кожи (аллергические дерматиты), глаз (аллергические конъюктивиты) и слизистой дыхательных путей (аллергический ринит).

***Противошоковое действие***. Глюкокортикоиды включаются в комплексную лекарственную терапию анафилактического, нейрогенного (травма спинного мозга) и септического шока. Благоприятное действие этих препаратов связано, прежде всего, с *восстановлением нарушенной системной гемодинамики*: увеличение сердечного выброса (стимуляция сократительной способности миокарда) и восстановление сниженного тонуса артериол и АД (увеличение высвобождения адреналина, норадреналина и повышение чувствительности рецепторов гладкой мускулатуры сосудов к циркулирующим в крови катехоламинам и ангиотензину II). Глюкортикоиды повышают также устойчивость организма к действию повреждающих факторов и улучшают антитоксическую функцию печени, увеличивая активность ферментов, участвующих в биотрансформации и обезвреживании токсинов и ксенобиотиков (чужеродных веществ), циркулирующих в крови.

***Классификация препаратов глюкокортикоидных гормонов***

***и их синтетических заменителей***

1. Препараты естественных глюкокортикоидных гормонов

  *Кортизон, Гидрокортизон*

Длительность действия 8-12 часов

Длительность действия 12-36 часов

2. Синтетические производные гидрокортизона

*Преднизолон, Метилпреднизолон*

3. Фторированные синтетические производные глюкокортикоидов

*Дексаметазон, Триамцинолон*

Длительность действия 36-54 часа

Глюкокортикоиды для местного применения

*Флуметазон, Бетаметазон*

Глюкокортикоиды для ингаляционного применения

*Беклометазон*

Фосфолипиды клеточной мембраны

Фосфолипаза А2

Арахидоновая кислота

Липооксигеназа

Циклооксигеназа-2

Индуцируется в

в воспаленной ткани

Циклооксигеназа-1

Функционирует в

физиологических условиях

Гидроксипероксиды

Лейкотриены

С4, D4, Е4

Медиаторы аллергической

реакции:

Вазоконстрикция

Увеличение проницаемости

сосудистой стенки

Спазм бронхов

Спазм кишечника

Циклические

эндоперекиси

Циклические

эндоперекиси

Простагландин Е2

ПГЕ2

Гастропротекторное

Действие

Вазодилатация

Тромбоксан А2

ТХА2

Увеличение агрегации тромбоцитов

Вазоконстрикция

Простациклин I2

ПГI2

Тромбоксан А2

ТХА2

Простациклин

ПГI2

Торможение агрегации тромбоцитов

Вазодилатация

Гастропротекторное

действие

Предотвращение

избыточного

сужения сосудов

Простагландин Е2

ПГЕ2

 В воспаленной ткани ПГЕ2, ПГI2 и ТХА2 выполняют функцию медиаторов воспаления, так как их продукция под влиянием индуцируемой (патологической) циклооксигеназы-2 возрастает в сотни раз по сравнению с физиологическими условиями. Вызывают воспаление, чувство боли и лихорадку.

Рис.1.8. Метаболизм фосфолипидов клеточной мембраны.

Препараты глюкокортикоидных гормонов и их синтетические заменители существенно отличаются по глюкокортикоидной и минералкортикоидной активности (способности возбуждать минералкортикоидные рецепторы и воспроизводить действие альдостерона). Синтетические фторированные производные глюкокортикоидов (дексаметазон, триамцинолон и другие лекарственные средства) значительно превосходят по силе и длительности действия препараты естественных гормонов и их синтетических заменителей (преднизолон и метилпреднизолон).

 Таблица 1.5.

Сравнение глюкокортикоидной и минералкортикоидной

активности глюкокортикоидных препаратов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Глюкокортикоиднаяактивность | Минералкортикоиднаяактивность  |
| Кортизон | 1 | 1 |
| Гидрокортизон | 1 | 1 |
| Преднизолон | 4 | 0,7 |
| Дексаметазон | 40 | 2 |
| Альдостерон | 0,1 | 400 |

Глюкокортикоидные препараты очень широко применяются в медицинской практике.

***Показания к применению препаратов***

***глюкокортикоидных гормонов***

1. Заместительная терапия при острой и хронической (болезнь Аддисона) недостаточности коры надпочечников.

2. Профилактика и купирование тяжелых приступов бронхиальной астмы.

3. Аллергические заболевания кожи, глаз, дыхательных путей.

4. Аутоиммунные заболевания (коллагенозы, гепатит, язвенный колит, гломерулонефрит и др.).

5. Острый лимфоидный лейкоз.

6. Острый отек головного мозга и легких.

7. Анафилактический шок и другие разновидности шоковых состояний.

8. Предотвращение реакции отторжения при пересадке органов и тканей.

***Побочные эффекты глюкокортикоидной терапии***

Длительное назначение глюкокортикоидных препаратов в фармакологических дозах сопровождается поддержанием в крови избыточной, гиперфизиологической концентрации глюкокортикоидов, которая может осложняется нежелательными побочными эффектами.

1. *Синдром Иценко-Кушинга*. Клинически проявляется как гиперфункция коры надпочечников, которая сопровождается *специфическим ожирением* лица, шеи, плеч; *отеками*, обусловленными стимуляцией минералкортикоидных рецепторов и увеличением реабсорбции натрия и воды в почках; *стероидным сахарным диабетом*, вызванным длительной гипергликемией*; снижением либидо*.

2. *Образование язв желудка и 12-перстной кишки* (ульцерогенное действие). Главная причина – стимуляция глюкокортикоидами в слизистой желудка и начальной части 12-перстной кишки G-клеток, вырабатывающих гастрин. Избыточная продукция этого гормона ведет к повышенному выделению обкладочными клетками соляной кислоты, пепсина и образованию язвенных дефектов в слизистой желудочно-кишечного тракта.

3. *Стероидный сахарный диабет*, основная причина которого длительное поддержание глюкокортикоидами повышенного уровня глюкозы в крови и снижение чувствительности рецепторов тканей к инсулину.

4. *Длительное повышение АД*, способствующее развитию и прогрессированию артериальной гипертензии.

5. *Остеопороз*, который является следствием вызываемого глюкокортикоидами отрицательного баланса Са2+ в организме и ведет к повышению риска переломов костей у пожилых людей и женщин, находящихся в менопаузе.

6. *Синдром отмены*. Глюкокортикоиды по принципу отрицательной обратной связи тормозят продукцию гипофизом адренокортикотропного гормона, который в обычных условиях стимулирует выработку естественных глюкокортикоидных гормонов. При длительном приеме глюкокортикоидов постепенно развивается недостаточность коры надпочечников, которая после быстрой их отмены проявляется симптомами острой надпочечниковой недостаточности и обострением клинической картины заболевания, для лечения которого назначались эти препараты. Для профилактики синдрома отмены необходимо постепенное снижение суточной дозы глюкокортикоидных препаратов, длительность которого может достигать нескольких месяцев.

**1.2.2. Препараты минералкортикоидных гормонов и антагонисты**

 **минералкортикоидных рецепторов**

Минералкортикоидный гормон альдостерон является основным регулятором водно-солевого баланса организма, необходимого для поддержания АД и нормального функционирования сердечно-сосудистой системы.

В почках альдостерон взаимодействует с минералкортикоидными рецепторами клеток собирательных трубок, проникает в ядро клетки, стимулирует транскрипцию генов ДНК и увеличивает синтез белков Na+-каналов и Na+, K+-АТФ-азы, осуществляющих транспорт натрия в этом сегменте нефрона.

Действие альдостерона проявляется в увеличении реабсорбции ионов Na+ в клетках собирательных трубок почек и задержке Na+ и воды в организме для поддержания нормального объема циркулирующей крови и АД. Этот эффект сопровождается снижением диуреза, стимуляцией секреции клетками ионов К+ и Н+ в просвет канальцев и увеличением их выделения с мочой. В результате при избыточном действии альдостерона может наблюдаться не только увеличение объема внеклеточной жидкости, но и снижение содержания К+ в крови (гипокалиемия) с одновременным увеличением концентрации Н+ и развитием ацидоза.

Главные клинические эффекты альдостерона и препаратов минералкортикоидных гормонов – увеличение объема внеклеточной (внутрисосудистой) жидкости и повышение АД. Повышенная продукция альдостерона корой надпочечников (вторичный гиперальдостеронизм) и избыточная стимуляция этим гормоном минералкортикоидных рецепторов участвует также в механизме фибротического повреждения кардиомиоцитов, клеток клубочков и почечных канальцев у пациентов с сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек.

***Классификация препаратов минералкортикоидных гормонов***

***и антагонисты минералкортикоидных рецепторов***

1. Препараты минералкортикоидных гормонов

*Дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА)*

 *Флудрокортизон*

2. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов

*Спиронолактон, Эплеренон*

***Препараты минералкортикоидных гормонов.*** Дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) – синтетический аналог природного минералкортикоидного гормона дезоксикортикостерона и синтетический препарат флудрокортизон (по активности соответствует альдостерону) применяют для лечения хронической надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона), артериальной гипотонии и миастении (мышечной слабости), так как они повышают тонус и работоспособность поперечно-полосатой мускулатуры. Побочные эффекты: гипокалиемия, метаболический ацидоз, отеки, увеличение объема циркулирующей крови и АД.

***Антагонисты минералкортикоидных рецепторов***. Спиронолактон и заменяющий его эплеренон входят в группу слабых калийсберегающих диуретиков, конкурентных антагонистов альдостерона. Показания к применению: отеки различного происхождения, усиление действия антигипертензивных препаратов при резистентной форме артериальной гипертензии, профилактика и лечение гипокалиемии(мышечной слабости), так как они повышают тонус и работоспособность поперечно-полосатой мускулатуры. Побочные эффекты: гипокалиемия, метаболический ацидоз, отеки, увеличение объема циркулирующей крови и АД.

***Антагонисты минералкортикоидных рецепторов***. Спиронолактон и заменяющий его эплеренон входят в группу слабых калийсберегающих диуретиков, конкурентных антагонистов альдостерона. Показания к применению: отеки различного происхождения, усиление действия антигипертензивных препаратов при резистентной форме артериальной гипертензии, профилактика и лечение гипокалиемии. В последнее время широко используют для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточности и, реже, для лечения больных с заболеваниями почек, осложненными хронической почечной недостаточностью. Побочные эффекты проявляются в гиперкалиемии, нарушении кислотно-основного баланса (метаболический алкалоз), гинекомастии у мужчин и нарушении менструального цикла у женщин, связанных с возбуждением спиронолактоном прогестиновых рецепторов (рецепторов гормона прогестерона).

**1.2.3. Препараты женских половых гормонов**

Женские эстрогенные (эстрадиол, эстрон, эстриол) и гестагенные (прогестиновые) половые гормоны (прогестерон) синтезируются в яичниках из холестерина.

С активностью эстрогенных гормонов, из которых главным является эстрадиол, связано развитие первичных и вторичных половых признаков у женщин и фолликулярная фаза менструального цикла. В начале этой фазы под влиянием интенсивной импульсной секреции *гонадотропного релизинг-гормона* гипоталамуса увеличивается выделение передней долей гипофиза *лютеинизирующего* и *фолликулостимулирующего* *гормонов*. Фолликулостимулирующий гормон стимулирует созревание фолликула с яйцеклеткой, синтез и выделение из его гранулезных клеток эстрогенов, которые по принципу отрицательной обратной связи тормозят продукцию

Таблица 1.5.

Препараты глюкокортикоидных и минералкортикоидных гормонов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Названиепрепарата | Формы выпуска,пути введения | Длительность действия | Основныепоказания |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Гидрокортизон*Hydrocortisone* | Ампулы  1мл, 2 мл (25 мг/1 мл)в/м, внутрь суставаМазь0,5% 3-5 г, 1% 10 г | 8-12 часов | Тяжелые приступы бронхиальной астмыКоллагенозыАллергические заболевания кожи и глаз |
| Преднизолон*Prednisolonum* | Таблетки по 5 мгвнутрьАмпулы 1 мл (30 мг)в/м, в/вМазь 0,5% 10-15 г  | 24-36 часов | Все показания для глюкокортикоидных гормонов |
| ФлуметазонFlumetason(Лоринден) | Мазь, крем0,02% 15 г | 8-12 часов | Аллергические заболевания кожи(экзема, дерматит, нейродермит, псориаз)  |
| Беклометазон*Beclometasone* | Аэрозоль для ингаляций дозированный250 мкг/разовая дозаинтраназально | 6-12 часов | Профилактика приступов бронхиальной астмыАллергический ринит различногопроисхождения |
| Дезоксикортикостеронаацетат*Desoxycorticosteroni* *acetas* | Таблетки по 5 мгпод языкАмпулы по 1 мл0,5% масляного растворав/м | 24-48 часов | Хроническая недостаточность надпочечников(болезнь Аддисона)Артериальная гипотонияМиастения(мышечная слабость) |

гонадотропного релизинг-гормона гипоталамуса и фолликулостимулирующего гормона гипофиза. В *фолликулярную* *(пролиферативную) фазу* цикла эстрогены подготавливают слизистую эндометрия к возможной имплантации оплодотворенной яйцеклетки (эмбриона) внутри матки.

В середине менструального цикла высокая концентрация эстрогенов в крови стимулирует после периода угнетения по принципу положительной обратной связи секрецию гипоталамусом гонадотропного релизинг-гормона и выброс под его влиянием лютеинизирующего гормона. Под воздействием этого гормона происходит разрыв оболочки созревшего фолликула (овуляция) и выход из него яйцеклетки, которая через маточные трубы попадает в полость

матки. Из лопнувшего фолликула образуется желтое тело, которое под влиянием лютенизирующего гормона начинает вырабатывать гормон прогестерон, запускающий *лютеиновую (секреторную) фазу менструального цикла*. Прогестерон, без которого невозможно развитие нормальной беременности, стимулирует секреторную трансформацию эндометрия, подготавливая оптимальные условия для имплантации эмбриона в матке. Если оплодотворения не происходит, желтое тело прекращает функционировать, в крови снижается концентрация прогестерона и эстрогенов и матка начинает отслаивать эндометрий. Начинается новый менструальный цикл.

***Классификация препаратов женских половых гормонов***

1. Препараты эстрогенных гормонов

*Препараты природных эстрогенов*

 *Эстрадиол, Эстриол*

*Препараты синтетических эстрогенов*

 *Этинилэстрадиол, Диэтилстилбестрол*

2. Препараты гестагенных (прогестиновых) гормонов

*Препараты природных гестагенов*

 *Прогестерон*

*Препараты синтетических гестагенов*

 *Медроксипрогестерон, Дигидростерон*

Препараты эстрогенных гормонов

**Водно-солевой**

**обмен**

1. В эндотелии капилляров активируют NO-синтазу, продуцирующую оксид азота, и увеличивают синтез PGI2. В результате повышения проницаемости сосудистой стенки увеличивается выход внутрисосудистой жидкости в окружающую ткань. Возникающее при этом снижение объема крови ведет к увеличению секреции альдостерона и антидиуретического гормона, задержке жидкости и образованию отеков.

**Система**

**свертывания крови**

1. Ускоряют процесс свертывание крови, увеличивая в печени синтез фибриногена и зависимых от витамина К факторов свертывания: II (протромбин), VII, IX (фактор Кристмаса) и X (фактор Стюарта-Прауэра).

**Сосудистая**

**система**

1. Препятствуют развитию атеросклероза сосудов благодаря снижению содержания холестерина в атерогенных липопротеинах низкой плотности и увеличению его содержания в липопротеинах высокой плотности.

**Костная ткань**

 1. Увеличивают массу костной ткани, снижая активность остеокластов и повышая функцию остеобластов, синтезирующих матриксные белки (коллаген и др.).

 2. Поддерживают положительный баланс Са2+ в организме: увеличивают образование в почках активной формы витамина D3 и тормозят действие паратгормона, способствующего вымыванию Са2+ из костной ткани (см. рис. 1.3.).

Рис. 1.9. Фармакологические эффекты эстрогенных гормонов

***Препараты эстрогенных гормонов***

Циркулирующие в крови эстрогены проникают в клетки женских половых органов, молочной железы, гипофиза, костной ткани, других органов и тканей, образуют в цитоплазме комплекс гормон-эстрогеновый рецептор, который перемещается в ядро клетки, взаимодействует с регуляторными участками ДНК и активирует процесс транскрипции специфических генов. В результате ускоряется синтез белков, которые обусловливают биологические эффекты эстрогенных гормонов в органах-мишенях.

***Женские половые органы***. Эстрогены обладают анаболическим действием. Эстрогены стимулируют развитие матки, маточных труб, влагалища. Они обеспечивают пролиферацию эндометрия в фолликулярную (пролиферативную) фазу менструального цикла и контролируют процесс овуляции фолликула. Эстрогены усиливают ритмические сокращения маточных труб и мочеточника и индуцируют секрецию щелочной жидкости из шейки матки, что облегчает проникновение сперматозоидов в матку и оплодотворение яйцеклетки. Эстрогены активируют синтез и повышают чувствительность прогестиновых (гестагенных) рецепторов к прогестерону. Они необходимы также для развития молочных желез, в которых ускоряют

пролиферацию молочных протоков, стромы и отложение жира. Дефицит эстрогенов в период менопаузы вызывает у женщин атрофические изменения в репродуктивных органах и постепенное нарушение детородной функции.

Препараты эстрогенных гормонов вызывают в организме женщины разнообразные фармакологические эффекты, некоторые из которых могут оказывать неблагоприятное влияние на ее организм.

Эстрогены необходимы для развития и поддержания нормальной массы костной ткани. Этот эффект связан с их стимулирующим действием на синтез матриксных белков (коллаген, остеокальцин и др.), увеличением под их влиянием образования в почках активной формы витамина D3, необходимого для формирования костей, и ослаблением действия паратгормона, вымывающего Са2+ из костной ткани в кровь. В клинической практике этот

эффект эстрогенов используют в комплексной терапии остеопороза у женщин, находящихся в постменопаузном периоде.

При длительном применении эстрогенные препараты оказывают неблагоприятное влияние на процесс свертывания крови, способствуя развитию тромбоэмболических осложнений, и могут вызывать отеки, увеличивая выход внутрисосудистой жидкости в окружающую ткань (рис. 1.9.).

У беременных женщин препараты эстрогенов снижают порог возбудимости клеток миометрия за счет снижения потенциала покоя клеточной мембраны и повышают их чувствительность к действию окситоцина и других лекарственных средств, используемых для стимуляции ритмических сокращений матки при слабости родовой деятельности.

***Показания к применению препаратов***

***эстрогенных гормонов***

1. Заместительная терапия при недостаточной продукции эстрогенов яичниками (нарушения менструального цикла – аменорея, дисменорея).

2. Гипогенитализм у женщин (недостаточное развитие или снижение функции половых желез), бесплодие.

3. Слабость родовой деятельности (в сочетании с препаратами, стимулирующими сократительную способность матки).

4. Остеопороз у женщин в постменопаузном периоде.

Побочные эффекты: повышенный риск образования тромбов (тромбоэмболия), увеличение массы тела, могут быть метроррагии (частые необильные маточные кровотечения). При длительном применении – отеки из-за задержки жидкости в организме.

***Препараты гестагенных гормонов***

Основным природным гестагенным (прогестиновым) гормоном является прогестерон, продуцируемый желтым телом яичников.

Прогестерон, подобно другим стероидным гормонам, проникает в клетку-мишень (женские половые органы, молочные железы, гипоталамус, гипофиз), в цитоплазме связывается со специфическим прогестиновыми рецепторами А- и В-типов, перемещается в ядро клетки, где взаимодействует с регуляторными участками ДНК и стимулируют транскрипцию определенных генов. В результате увеличивается синтез специфических белков, которые участвуют в формировании разнообразных биологических эффектов этого гормона.

Прогестерон необходим для нормального развития беременности. Он подготавливает эндометрий в лютеиновой (секреторной) фазе менструального цикла к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, а затем способствует сохранению беременности: снижает сократительную активность мускулатуры

матки, стимулирует ее рост, оказывает иммуносупрессивное действие, подавляя реакцию отторжения развивающегося плода. Прогестерон стимулирует рост молочных желез, подготавливая их к нормальному процессу лактации. Одновременно он предотвращает появление новой беременности, угнетая в яичниках рост, созревание и овуляцию других фолликулов. Высокая концентрация прогестерона в крови во время беременности препятствует повышенной психической возбудимости женщин, оказывая выраженное седативное (успокаивающее) действие.

В клинической практике применяют природные и синтетические гестагенные препараты. Природный прогестерон используют только в инъекциях, при приеме внутрь он неактивен, так как быстро метаболизируется в печени после всасывания в кишечнике. Современные препараты прогестерона, представляющие собой взвеси микрочастиц вещества в масле, назначают внутрь в желатиновых капсулах. Медрооксипрогестерон и большинство других синтетических гестагенов применяют не только в инъекциях, но и назначают внутрь, поскольку они очень медленно инактивируются в печени, что обеспечивает им длительность действия более 24 часов.

Основные показания к применению: профилактика выкидыша в первой половине беременности, нарушения менструального цикла (дисфункциональные маточные кровотечения, аменорея), бесплодие, входят в состав противозачаточных средств.

Побочные эффекты проявляются в нарушениях менструального цикла, нарушении функции печени, увеличении массы тела, снижении тонуса кишечника и запорах, снижении либидо.

**1.2.4. Препараты мужских половых гормонов.**

**Анаболические стероиды**

Основным мужским половым гормоном является тестостерон, который синтезируется клетками Лейдига в семенниках (яичках) мужчин. Секрецию тестостерона контролируют гонадотропный релизинг-гормон гипоталамуса и лютенизирующий гормон гипофиза.

Циркулирующий в крови тестостерон свободно проникает в клетки-мишени (яички, предстательная железа, мышцы, костная ткань), где под влиянием фермента 5α-редуктазы частично превращается в 5α-дигидротестостерон и с участием фермента ароматазы в эстрадиол, обладающий эстрогенной активностью. Тестостерон и 5α-дигидротестостерон связываются в цитоплазме с одними и теми же андрогенными рецепторами и перемещаются в ядро клетки, где взаимодействуют с регуляторными участками ДНК и стимулируют синтез белков, определяющих биологические эффекты мужских половых гормонов (рис. 1.10.).

Тестостерон быстро метаболизируется в печени после всасывания в кишечнике и поэтому неактивен при приеме внутрь. Длительность его действия после в/м инъекции также небольшая. Поэтому в клинической практике чаще применяют эфиры тестостерона (тестостерона пропионат и др.), которые обладают более высокой липофильностью, лучше депонируются в жировых депо и оказывают значительно более продолжительный лечебный эффект. Метилтестостерон и другие синтетические аналоги тестостерона метаболизируются в печени значительно медленнее, назначаются внутрь, но обладают гораздо менее выраженной андрогенной активностью.

Тестостерон

Ароматаза

5α-редуктаза

*5α-Дигидротестостерон*

*Эстрадиол*

1. Половая дифференцировка.

2. Регуляция сперматогенеза.

3. Стимуляция синтеза белков и увеличение мышечной массы (анаболическое действие).

4. Стимуляция синтеза матриксных белков костной ткани (коллаген и др.) и увеличение роста костей (анаболическое действие).

5. Увеличение продукции эритропоэтина клетками капилляров клубочков почек и стимуляция эритропоэза в костном мозге.

6. Действие на центральную нервную систему (повышенная агрессивность и другие особенности поведения).

7. Поддержание либидо и потенции.

1. Половая дифференцировка.

2. Рост волос по мужскому типу.

3. Активность сальных желез.

4. Развитие и поддержание нормальной функции предстательной железы.

1. Отложение Са2+ в костной ткани.

2. Закрытие эпифизарных зон роста костей в конце пубертатного периода.

3. Влияние на функцию предстательной железы.

 Рис. 1.10. Прямые и опосредованные биологические эффекты тестостерона.

 ***Классификация препаратов мужских половых***

 ***гормонов и анаболических стероидов***

1. Препараты природных андрогенов

 *Тестостерона пропионат*

2. Препараты синтетических андрогенов

*Метилтестостерон*

3. Препараты анаболических стероидов

*Нандролон (феноболин, ретаболил), Метандростенолон*

Препараты тестостерона и его заменителей применяют при гипогонадизме (недоразвитии половых желез) у мужчин, нарушениях в половой сфере (импотенция, бесплодие и др.), возрастном дефиците андрогенных гормонов, гормонозависимых опухолях половых органов и раке молочной железы у женщин.

Побочные эффекты андрогенных препаратов связаны с гепатотоксичностью и/или с избыточной стимуляцией андрогенных рецепторов и проявляются в развитии печеночной недостаточности, холестатической желтухе, гиперплазии простаты, эритроцитозе (увеличенная продукция эритроцитов), угнетении сперматогенеза и повышении риска бесплодия. У женщин может развиваться маскулинизация (огрубление голоса, рост волос на лице) и нарушается регулярность менструального цикла.

***Анаболические стероиды***

Анаболические стероиды – лекарственные средства, которые являются производными мужских половых гормонов тестостерона и 5α-дигидротестостерона, но обладают по сравнению с ними значительно меньшей андрогенной и усиленной анаболической активностью. Механизм анаболического действия этих лекарственных средств не совсем понятен, так как проявляется на фоне их низкой андрогенной активности. В клинической практике наиболее часто применяют препараты нандролона и метандростенолон.

Наиболее чувствительны к действию анаболических стероидов мышцы и костная ткань. В мышцах под их влиянием увеличивается синтез белков, снижается влияние катаболических гормонов (кортизол и др.) и увеличивается масса и сила мышц. В костной ткани растет активность остеобластов, увеличивается синтез матриксных белков (коллаген и др.) и отложение Са2+. В терапевтических дозах эти препараты стимулируют рост костей в длину, но существенно не влияют на процесс окостенения скелета. Способствуют

Таблица 1.6.

Препараты женских, мужских половых гормонов и анаболические стероиды

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Названиепрепарата | Формы выпуска,пути введения | Длительность действия | Основныепоказания |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Эстрадиол*Oestradiolum* | Таблетки по 2 мгВнутрьАмпулы по 1 мл0,1% и 0,2% масляный растворв/м | 24 часа3-5 дней | Недостаточная продукцияэстрогенов яичникамиАменорея, дисменореяБесплодиеОстеопороз в период менопаузы |
| Прогестерон*Progesteronum* | Капсулыпо 100 мг, 200 мгвнутрьАмпулы по 1 мл 0,1% и 0,25% масляныйрастворв/м  | 12 часов24 часа | Дисфункциональные маточные кровотеченияБесплодиеПрофилактика выкидышаКомпонент противозачаточных препаратов |
| Тестостерона пропионат*Testosteroni**propionas* | Ампулы по 1 мл 1% и 5% масляныйрастворв/м | 24 часа | Гипогонадизм у мужчинНарушения в половойсфере (импотенциябесплодие и др.)Гормонозависимыеопухоли молочной железыу женщин  |
| Нандролона деканоат*Nandrolone decanoate* | Ампулы по 1 мл 10% и 20% растворв/м | До 28 дней | Прогрессирующаямышечная дистрофияОстеопороз у мужчин (старческий, постклимактерический, после глюкокортикоидной терапии)Тяжелые травмы, обширные ожоги |

формированию кости при переломах и улучшают структуру костной ткани при остеопорозе различного происхождения (старческий, постклимактерический, длительный прием глюкокортикоидов).

Анаболические стероиды наиболее часто применяют для лечения мышечной дистрофии, остеопороза, после тяжелых травм, крупных операций,

обширных ожогов и переломах костей. В спортивной медицине эти препараты запрещены, обнаружение их в моче спортсмена ведет к его дисквалификации.

При длительном применении или назначении чрезмерных доз этих препаратов существенно возрастает риск нежелательных побочных эффектов. Такие эффекты наиболее часто проявляются в повышении АД, увеличении риска развития атеросклероза (причина – гиперлипидемия, повышение содержания холестерина в атерогенных липопротеинах низкой плотности и снижение в липопротеинах высокой плотности), появлении признаков маскулинизации и нарушении менструального цикла у женщин. Несмотря на сниженную андрогенную активность, анаболические стероиды по принципу отрицательной обратной связи подавляют выделение гипофизом лютенизирующего гормона, что у мужчин может проявляться в нарушении (иногда необратимом) синтеза яичками тестостерона, снижении либидо и потенции.

**2. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Практическое занятие

*Цель занятия*– усвоение объема знаний, достаточного для овладения умениями и практическими навыками (компетенциями) в фармакологии гормональных лекарственных препаратов.

*В ходе занятия необходимо усвоить следующий объем знаний*:

1. Классификации гормональных препаратов и их синтетических заменителей.

2. Особенности фармакокинетики, фармакодинамики основных гормональных препаратов и их синтетических заменителей, показания к применению и основные побочные эффекты

3. Правильное оформление прописей рецептов на основные лекарственные средства из разных групп гормональных препаратов и их синтетических заменителей.

*На занятии необходимо овладеть следующими умениями и практическими навыками (компетенциями)*:

1. Уметь по совокупности физиологических и фармакологических свойств анализировать действие в организме основных гормональных препаратов и их синтетических заменителей.

2. Уметь оценивать возможность практического применения указанных групп лекарственных препаратов при соответствующих заболеваниях и патологических состояниях.

3. Уметь выписывать основные лекарственные средства из указанных групп препаратов в рецептах с учетом их показаний к применению и особенностей практического применения.

**2.1. Вопросы для подготовки к занятию**

*Теоретические вопросы*

***Гормональные препараты полипептидной структуры,***

 ***производные аминокислот***

1. Гормоны и гормональные препараты гипоталамуса и передней доли гипофиза. Физиологическая роль. Показания к применению.

2. Гормоны задней доли гипофиза окситоцин и вазопрессин. Влияние на тонус матки, кишечника, сосудов и диурез. Препараты и их применение.

3. Препараты гормонов щитовидной железы и антитиреоидные средства.

3.1. Влияние тироксина и трийодтиронина на обмен веществ. Применение, побочные эффекты.

3.2. Антитиреоидные средства. Мерказолил, препараты йода. Механизм действия. Применение, побочные эффекты.

3.3. Физиологическая роль и применение кальцитонина.

4. Препараты гормонов паращитовидной железы. Паратиреоидин. Влияние на обмен кальция. Применение.

5. Препараты инсулина и синтетические антигипергликемические средства.

5.1. Препараты инсулина, классификация. Влияние на обмен веществ. Применение. Передозировка инсулина, клинические симптомы, меры помощи.

5.2. Синтетические антигипергликемические средства. Классификация по механизму действия. Применение, побочные эффекты.

***Гормональные препараты стероидной структуры***

1. Препараты природных и синтетических гормонов яичников. Классификация. Влияние на организм эстрогенов и гестагенов. Применение, побочные эффекты.

2. Препараты природных и синтетических мужских половых гормонов. Влияние на организм. Применение, побочные эффекты.

3. Анаболические стероиды. Отличие от препаратов мужских половых гормонов. Влияние на организм. Применение, побочные эффекты.

*Список препаратов, включенных в тему занятия:*

Кортикотропин, соматотропин, окситоцин, адиурекрин, тироксин, трийодтиронина гидрохлорид, тиреоидин, мерказолил, кальцитонин, паратиреоидин, инсулин Лизпро (хумалонг), бутамид, глибенкламид, метформин, ситаглиптин.

Эстрадиол, этинилэстрадиол, прогестерон, тестостерона пропионат, нандролон (феноболин, ретаболил).

*Задания по рецептуре*

Выпишите рецепты и укажите показания к применению препаратов.

1. Кортикотропин.

2. Трийодтиронина гидрохлорид.

3. Мерказолил.

4. Инсулин Лизпро

5. Бутамид (толбутамид)

5. Метформин.

6. Эстрадиол в таблетках и ампулах.

***План занятия***

1. Выполнение задания по входному тестовому контролю знаний.

2. Выполнение задания по врачебной рецептуре.

3. Самостоятельная работа по выполнению программированных заданий.

4. Собеседование.

5. Выполнение заданий по заключительному контролю знаний.

**2.2. Контрольные тестовые задания**

Выберите в каждом из предложенных вопросов один или несколько правильных ответов. Для самоконтроля сравните свои ответы с эталоном ответов к контрольным тестовым заданиям.

1. УКАЖИТЕ ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

1. Флуметазон

2. Окситоцин

3. Метформин

4. Кортикотропин

5. Адиурекрин

6. Соматотропин

2. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

1. Метформин

2. Окситоцин

3. Дексаметазон

4. Кортикотропин

5. Адиурекрин

6. Соматотропин

3. ВЫБЕРИТЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ОКСИТОЦИНА

1. Гипофизарный нанизм

2. Болезнь Аддисона

3. Бесплодие

4. Стимуляция родовой деятельности

5. Энурез (ночное недержание мочи)

6. Несахарный диабет

4. УКАЖИТЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АДИУРЕКРИНА

1. Гипофизарный нанизм

2. Болезнь Аддисона

3. Бесплодие

4. Стимуляция родовой деятельности

5. Энурез (ночное недержание мочи)

6. Несахарный диабет

5. КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ВХОДЯТ В ГРУППУ СИНТЕТИЧЕСКИХ

ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ?

1. Мерказолил

2. Метформин

3. Глибенкламид

4. Кальцитонин

5. Нандролон

6. Пиоглитазон

6. КАКИЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ СНИЖАЮТ

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ РЕЦЕПТОРОВ К ИНСУЛИНУ?

1. Бутамид

2. Метформин

3. Глибенкламид

4. Пиоглитазон

5. Ситаглиптин

6. Эксенатид

7. КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИМЕНЯЮТ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

 1-ГО ТИПА?

1. Адиурекрин

2. Нандролон

3. Глибенкламид

4. Препараты инсулина

5. Метформин

6. Мерказолил

8. КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИМЕНЯЮТ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

2-ГО ТИПА?

1. Соматотропин

2. Нандролон

3. Глибенкламид

4. Препараты инсулина

5. Метформин

6. Мерказолил

9.ВЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ МЕХАНИЗМ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА?

1. Повышение чувствительности рецепторов мышц, жировой

 ткани и печени к инсулину

2. Стимуляция активности транспортера глюкозы ГЛЮТ-4

 и увеличение ее поступления в мышечную и жировую ткань

3. Усиление секреции гормона β-клетками поджелудоч­ной железы

4. Торможение активности дипептидилпептидазы-4 и накопление

глюкагоноподобного полипептида-1, секретируемого кишечником

5. Повышение утилизации глюкозы мышечной тканью за счет

стимуляции анаэробного гликолиза

10. С ЧЕМ СВЯЗАН МЕХАНИЗМ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОГО

 ДЕЙСТВИЯ МЕТФОРМИНА?

1. Повышение чувствительности рецепторов мышц, жировой

 ткани и печени к инсулину

2. Стимуляция активности транспортера глюкозы ГЛЮТ-4

 и увеличение ее поступления в мышечную и жировую ткань

3. Усиление секреции гормона β-клетками поджелудоч­ной железы

4. Торможение активности дипептидилпептидазы-4 и накопление

глюкагоноподобного полипептида-1, секретируемого кишечником

5. Повышение утилизации глюкозы мышечной тканью за счет

стимуляции анаэробного гликолиза.

11.В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ МЕХАНИЗМ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БИГУАНИДОВ?

1. Повышение чувствительности рецепторов мышц, жировой

 ткани и печени к инсулину

2. Стимуляция активности транспортера глюкозы ГЛЮТ-4

 и увеличение ее поступления в мышечную и жировую ткань

3. Усиление секреции гормона β-клетками поджелудоч­ной железы

4. Торможение активности дипептидилпептидазы-4 и накопление

глюкагоноподобного полипептида-1, секретируемого кишечником

5. Повышение утилизации глюкозы мышечной тканью за счет

стимуляции анаэробного гликолиза.

12. КАКИМ ОБРАЗОМ РЕАЛИЗУЕТСЯ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ БУТАМИДА И ДРУГИХ ПРОИЗВОДНЫХ МОЧЕВИНЫ?

1. Повышение чувствительности рецепторов мышц, жировой

 ткани и печени к инсулину

2. Стимуляция активности транспортера глюкозы ГЛЮТ-4

 и увеличение ее поступления в мышечную и жировую ткань

3. Усиление секреции гормона β-клетками поджелудоч­ной железы

4. Торможение активности дипептидилпептидазы-4 и накопление

глюкагоноподобного полипептида-1, секретируемого кишечником

5. Повышение утилизации глюкозы мышечной тканью за счет

стимуляции анаэробного гликолиза

13. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Прогестерон

2. Мерказолил

3. Тироксин

4. Нандролон

5. Тиреоидин

6. Трийодтиронин

14. ВЫБЕРИТЕ АНТИТИРЕОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1. Прогестерон

2. Мерказолил

3. Тироксин

4. Нандролон

5. Тиреоидин

6. Трийодтиронин

15. КАКИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВЫЗЫВАЕТ ТИРОКСИН

В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ (ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ) ДОЗАХ?

1.Увеличение поступления в клетки глюкозы и аминокислот

2. Снижение поступления в клетки глюкозы и аминокислот

3. Повышение продукции АТФ с увеличением утилизации

 кислорода в митохондриях

4. Снижение продукции АТФ с резким увеличением утилизации

кислорода в митохондриях

5. Увеличение синтеза белков (анаболическое действие)

6. Увеличение распада белков (катаболическое действие)

16. ПРИ КАКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НАЗНАЧАЮТ ПРЕПАРАТЫ

ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ?

1. Кретинизм

2. Синдром Иценко-Кушинга

3. Болезнь Аддисона

4. Микседема

5. Базедова болезнь

6. Профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода

17. УКАЖИТЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ ТИРЕОИДНЫХ

ГОРМОНОВ

1. Кардиотоксическое действие с повышением потребления

 кислорода

2. Кардиодепрессивное действие с уменьшением потребления

 кислорода

3. Повышение возбудимости и автоматизма мио­карда

4. Снижение возбудимости и автоматизма миокарда

5. Тахикардия

6. Брадикардия

18. КАКИЕ ПРОЦЕССЫ СИНТЕЗА ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ТОРМОЗИТ МЕРКАЗОЛИЛ?

1. Поглощение йода щитовидной железой

2. Окисление йода в молекулярный йод

3. Йодирование аминокислоты тирозина с образованием

йодтиронинов

4. Образование тироксина и трийодтиронина

5. Выделение тиреоидных гормонов в кровь

19. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕРКАЗОЛИЛА

1. Кретинизм

2. Синдром Иценко-Кушинга

3. Болезнь Аддисона

4. Микседема

5. Базедова болезнь

6. Профилактика зобогенного действия (увеличения размеров

щитовидной железы) антитиреоидных препаратов

20. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ПРЕПАРАТЫ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

1. Окситоцин

2. Метилтестостерон

3. Нандролон

4. Прогестерон

5. Этинилэстрадиол

6. Метформин

21. УКАЖИТЕ ПРЕПАРАТЫ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

1. Нандролон

2. Метилтестостерон

3. Адиурекрин

4. Прогестерон

5. Метформин

6. Эстрадиол

22. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ПРЕПАРАТЫ АНАБОЛИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ

1. Нандролон

2. Метилтестостерон

3. Адиурекрин

4. Пиоглитазон

5. Метформин

6. Эстрадиол

23. КАКИЕ ЭФФЕКТЫ ОПРЕДЕЛЯЮТ ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЭСТРОГЕНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ У ЖЕНЩИН

В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ?

1. Ускорение всасывания Са2+ из кишечника и увеличение

его концентрации в крови

2. Снижение выделения кальция с мочой и сохранение его

в организме

3. Стимуляция синтеза матриксных белков (коллагена и др.)

в костной ткани

4. Антагонизм с паратгормоном, вымывающим Са2+ из

костной ткани

5. Повышение содержания в крови кальцитонина, увеличивающего

поступление Са2+ в костную ткань

24. УКАЖИТЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ

МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

1. Ускорение заживление ран, ожогов

2. Гипогонадизм (недоразвитие половых органов)

3. Переломы костей

4. Остеопороз в постклимактерическом периоде

5. Возрастной дефицит андрогенных гормонов

25. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ

АНАБОЛИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ

1. Ускорение заживление ран, ожогов

2. Гипогонадизм (недоразвитие половых органов)

3. Переломы костей

4. Остеопороз в постклимактерическом периоде

5. Возрастной дефицит андрогенных гормонов

**2.3.Задания для систематизации знаний**

Для систематизации знаний о фармакологических эффектах, возникающих при назначении гормональных препаратов, их сравнительной характеристике и показаниям к применению предлагаем выполнить следующие задания.

Задание 1. Заполните таблицу 2.1. «Сравнительная характеристика антигипергликемических средств».

Задание 2. Заполните таблицу 2.2. «Сравнительная характеристика препаратов тиреоидных гормонов».

Задание 3. Заполните таблицу 2.3. «Особенности действия и показания к применению гормональных препаратов».

Таблица 2.1.

Сравнительная характеристика антигипергликемических средств

Зарисуйте и заполните таблицу. Проанализировав её, обратив внимание на особенности

действия препаратов. Укажите показания к применению.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Механизмантигипергликемического действия | Время действия | Показания к применению | Побочныеэффекты |
| Начало эффекта | Длительность действия |
| ИнсулинБутамидМетформинСитаглиптин |  |  |  |  |  |

Таблица 2.2

Таблица 2.2.

Сравнительная характеристика препаратов тиреоидных гормонов

Зарисуйте и заполните таблицу. Проанализировав ее, обратите внимание

 на особенности действия препаратов. Укажите показания к применению.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препараты | Механизмдействия | Время действия | Показания кприменению | Побочныеэффекты |
| Началоэффекта | Длительность действия |
| ТиреоидинТироксинТрийодтиронинагидрохлорид |  |  |  |  |  |

Таблица 2.3.

Особенности действия и применения гормональных препаратов

Зарисуйте и заполните таблицу. Проанализировав ее, обратите внимание

на особенности действия препаратов. Укажите показания к применению.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Основные свойства  | Показания к применению | Побочныеэффекты |
| КортикотропинАдиурекринТестостеронапропионатЭстрадиолПрогестерон |  |  |  |

**2.4. Ситуационные задачи по фармакодинамике**

**и фармакотерапии**

Решите задачи. Дайте теоретическое обоснование правильным ответам*.*

1. Спустя 2 часа после подкожного введения инсулина больной с сахарным диабетом почувствовал выраженное чувство голода, появилась потливость, сердцебиение, дрожание рук. Пульс частый, напряженный, АД снижено, зрачки расширены, спинномозговые рефлексы сохранены. Отмечается неадекватность поведения. Что случилось с больным? Какие лекарственные средства следует назначить в подобной ситуации?

2. В приемный покой больницы доставлен больной с увеличенной щитовидной железой в состоянии психического и двигательного возбуждения. Дыхание частое, поверхностное. Пульс частый, скачущий, боли в сердце, АД повышено.

Зрачки расширены, спинномозговые рефлексы сохранены, температура тела повышена.

Дежурный врач поставил диагноз тиреотоксического криза и назначил мерказолил внутрь, натрия йодид и анаприлин в вену. Объясните механизм действия препаратов.

3. Определите группы гормональных средств А и Б. Укажите основные

препараты каждой группы.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Эффекты | А | Б |
| Задержка натрия и воды в организмеПовышение уровня глюкозы в кровиПротивовоспалительное действиеПротивоаллергическое действиеКатаболическое действиеЛимфопения, эозинопения | + + +++ | ++ + ++ + ++ + ++ + ++ |

4. У пожилой больной микседемой после перенесенной стрессовой ситуации развивается гипотиреоидная кома со спутанностью сознания, угнетением спинномозговых рефлексов, снижением температуры тела, брадикардией и артериальной гипотонией. Перечислите препараты для лечения этого состояния. Какой из них является препаратом выбора? Объясните свой выбор.

5. Определите антидиабетические препараты А, Б, В.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Путьвведения | Время действия | Показанияк применению |
| Началоэффекта | Длительностьдействия |
| А | под кожу | 1-2 часа | 24-36часов | Сахарный диабет1-го типа |
| Б | внутрь | 1-1.5 часа | 8-12 часов | Сахарный диабет2-го типа |
| В | под кожу, в мышцу, в вену | 5-15 минут | 4-5 часов | Сахарный диабет1-го типа |

6

. Чем опасен длительный прием анаболических стероидов у мужчин и женщин? Дайте ему теоретическое объяснение.

 **3. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЗНАНИЙ ОБУЧАЮЩИХСЯ**

Уровень усвоения учебного материала на занятии оценивается следующими критериями.

***Удовлетворительно****.* Знание классификаций лекарственных средств по теме занятия, их основных фармакологических эффектов, особенностей фармакокинетики и показаний к применению. Умение без грубых ошибок оформлять рецепты на основные лекарственные средства при определенных заболеваниях и патологических состояниях.

 ***Хорошо.*** Знание классификаций лекарственных средств по теме занятия, их основных фармакологических эффектов, принципов механизмов действия и особенностей фармакокинетики. Умение оценивать возможности применения лекарственных средств для фармакотерапии на основе представлений об их основных фармакологических свойствах. Умение выписывать основные лекарственные препараты в рецептах при определенных заболеваниях и патологических состояниях.

***Отлично.*** Знание классификаций лекарственных средств по теме занятия, их основных фармакологических эффектов, механизмов их формирования, особенностей фармакокинетики. Умение анализировать действия лекарственных средств в организме по совокупности их фармакологических свойств. Умение оценивать возможности применения препаратов для фармакотерапии на основе представлений об их свойствах. Умение выписывать основные лекарственные средства в рецептах при определенных заболеваниях и патологических состояниях.

***Эталоны ответов к контрольным тестовым заданиям***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| №вопроса | Правильные ответы | №вопроса | Правильные ответы |
| 1. | 4, 6 | 14 | 2 |
| 2. | 2, 5 | 15 | 1, 3, 5 |
| 3. | 4 | 16 | 1, 4 |
| 4. | 5, 6 | 17 | 1, 3, 5 |
| 5. | 2, 3, 6 | 18 | 2, 3 |
| 6. | 2, 4 | 19 | 5 |
| 7. | 4 | 20 | 4, 5 |
| 8. | 3, 5 | 21 | 2 |
| 9. | 2, 5 | 22 | 1 |
| 10. | 1 | 23 | 3, 4 |
| 11. | 1 | 24 | 2, 5 |
| 12. | 3 | 25 | 1, 3, 4 |
| 13. | 3, 5, 6 |  |  |

 ***Список рекомендуемой литературы***

*Основная литература*

1. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник.-13-е изд.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2020.-752с.

2. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник. -12-е изд.-М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017.-720с. (<https://kingmed.info/knigi/Farmakologia/book_4464/Farmakologiya_Uchebnik_12-e_izdanie-Harkevich_DA-2017-pdf>)

*Дополнительная литература*

1. Аляутдин Р.Н. Фармакология: учебник.-6-е изд., перераб. и доп.-М.: ГЕОТАР-Медиа, 2020.-1104с. (<https://kingmed.info/knigi/Farmakologia/book_4530/Farmakologiya-Alyautdin_RN_Preferanskiy_NG_Preferanskaya_NG-2020-pdf>)

2. Нил. М.Дж.: Пер. с англ.: Наглядная фармакология.-М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014.-156с. (<https://kingmed.info/knigi/Farmakologia/book_4027/Naglyadnaya_farmakologiya_2-e_izdanie-Nil_Maykl_Dj-2014-djvu>)

3. Кукес В.Г., Сычев Д.А. и др.; Под ред. В.Г. Кукеса. Клиническая фармакология: учебник.-6-е изд., испр. и доп..-М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017.-1024с. (<https://kingmed.info/knigi/Farmakologia/book_4502/Klinicheskaya_farmakologiya_5-e_izdanie-Kukes_VG_Sichev_DA-2017-pdf>)

4. Люлльман Х., Мор К., Хай Л.: Пер. с англ.: Фармакология. Атлас.-М.: Практическая медицина, 2018.-384с. (<https://kingmed.info/knigi/Farmakologia/book_3876/Naglyadnaya_farmakologiya-Lyulman_H_Mor_K_Hayn_L-2008-djvu>)

5. Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Жежа В.В., Сердюк С.В. Ландарь Л.Н. Общая рецептура. Учебное пособие.- Оренбург: Изд-во ОрГМУ.- Оренбург, 2015.- 114с. (<https://docplayer.com/58405463-Kafedra-farmakologii-obshchaya-receptura-uchebnoe-posobie-po-farmakologii.html>)