

**ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
АМИНОКИСЛОТНОГО И ПЕПТИДНОГО
СТРОЕНИЯ.
ПЕРОРАЛЬНЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ
ПРЕПАРАТЫ.
АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА**

Лекция для МБХ

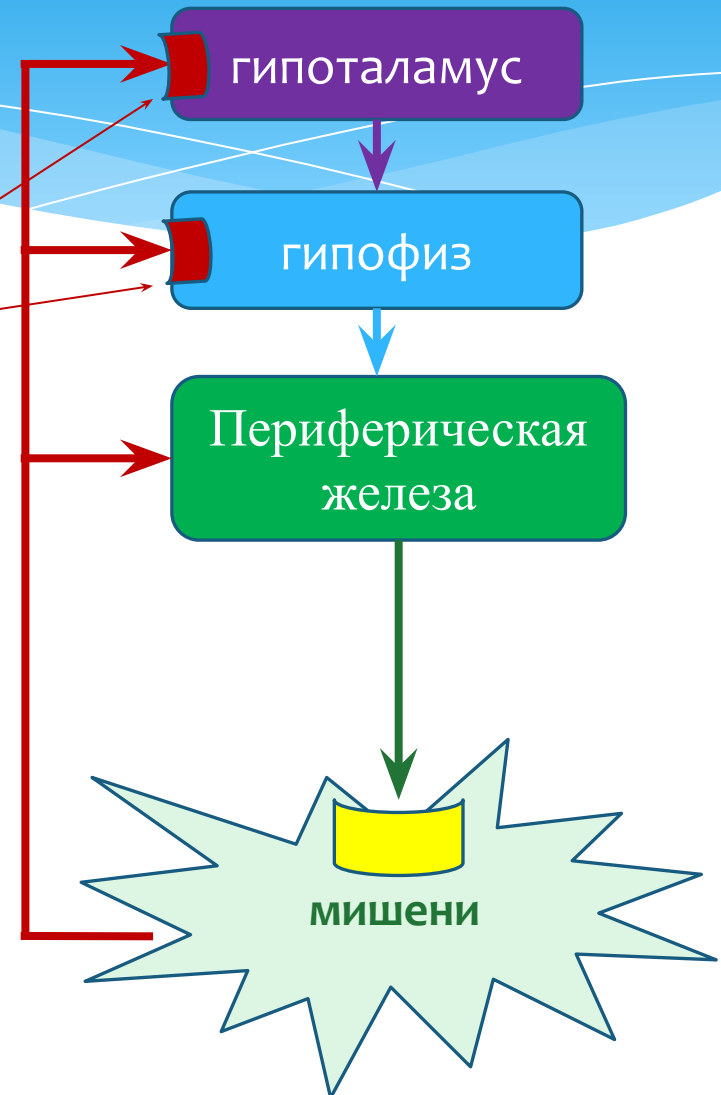
Виды гормональной терапии

1. Стимуляция функции периферических желез - применение препаратов:

- релизинг-гормонов гипоталамуса (ГП),
- тропных гормонов передней доли гипофиза (ГФ) (кортикотропин при атрофии коры надпочечников);
- блокаторов специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы → ↑ выделение релизинг-гормонов ГП и тропных гормонов передней долей ГФ (кломифен при ановуляторном бесплодии).

2. Подавление функции периферических желез:

- угнетение синтеза гормона в самой железе (тиамазол при гипертиреозе);
- стимуляция специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы → ↓ выделению релизинг-гормонов ГП и тропных гормонов передней долей ГФ (комбинированные противозачаточные средства для приема внутрь, даназол).
- Блок рецепторов в органах мишенях



Виды гормональной терапии

Заместительная терапия — введение извне препарата гормона при недостаточной его продукции в организме (инсулинотерапия при сахарном диабете, поддерживающие дозы глюкокортикоидов при индуцированной атрофии коры надпочечников).

Патогенетическая терапия (внегормональная) - при кровотечении, воспалении, аллергии, шоке, остеопорозе

Типовые механизмы действия гормонов

(на уровне клетки, по Боумену и Рэнду, 1980 г.)

структура	аминокислот		пептидной	
гормоны	щитовидной железы, трийодтиронин		гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы, паращитовидных желез, кальцитонин;	
		(в высоких дозах)		
Первичная «мишень» - рецепторы	внутри клеток	наружная поверхность клеточной мембраны	Мембранные рецепторы (7-TMS), взаимодействующие с гетеротримерными G-белками	
Системы вторичного сопряжения возбуждения	Т ₃ + ядерный рецептор → димеризация рецептора Т ₃ с рецептором ретиноевой кислоты → активный гетеродимер устанавливает связь с промотором ДНК → активация транскрипции	↓ ФДЭ → ↑ в клетках цАМФ,	G _q -белок → ↑ ФЛ-С → расщепление ФИФ ₂ на ДАГ и ИФ ₃ . ДАГ → ↑ ПК-С → фосфорилирование белков-мишеней. ИФ ₃ → открытие Ca ²⁺ -каналов → ↑ Ca ²⁺ (участие в сокращении и т.п.) или в комплексе с белками - кальмодулином)	G _s – активация АЦ → ↑ цАМФ → ПК – А → фосфорилирование белков-мишеней

Препараты гормонов гипоталамуса и др препараты, влияющие на высвобождение гормонов ГПФ: серморелин, соматостатин (стиламин), октреотид (сандостатин), ланреотид; протирелин (рифатиринон); гонадорелин, кломифен; бусерелин, трипторелин, гoserелин, даназол.

Препараты гормонов гипофиза:

Передней доли: соматропин, соматрем; тиротропин; кортикотропин, тетракозактид; хорионический гонадотропин, менопаузальный гонадотропин, фоллитропин-бета; лактин, бромокриптин, каберголин (достинекс)

Средней доли: интермедин

Задней доли: окситоцин, демокситоцин (сандопарт); вазопрессин, адиуретин (десмопрессин, адиурекрин, гифотоцин, питуитрин, глюкагон

Препараты гормонов эпифиза: мелатонин (мелаксен)

Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза

синтетический аналог соматостатина

Серморелин

— синтетический аналог эндогенного рилизинг-фактора гормона роста человека. Стимулирует продукцию и секрецию гормона роста соматотрофными клетками передней доли гипофиза.

Показания к применению в диагностических целях, при подозрении на недостаточность гормона роста у малорослых детей. Вводится внутривенно с предварительным (за 15 и 1 мин до введения) и последующим (через 15, 30, 45, 60 и 90 мин после введения) забором венозной крови для определения концентрации гормона роста. Если в диагностических пробах уровень гормона роста составляет 7 нг/мл и менее, причиной низкорослости можно считать недостаточность гормона роста. Кроме внутривенного возможны подкожный и интраназальный способы введения.

Побочные эффекты редки. Могут быть ощущение жара и чувство прилива крови к голове. Возможна болезненность на месте инъекции.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, беременность, период грудного вскармливания.

аналог соматостатина

Соматостатин (Стиламин), Естественный соматостатин угнетая продукцию гормона роста передней долей гипофиза.

значительно снижать кровоток в чревных артериях и уменьшать объем кровотока во внутренних органах, не вызывая значительных колебаний системного артериального давления. →сферу применения этого препарата в клинической практике→ ↓ кровотечений из варикознорасширенных вен пищевода (а также — для профилактики послеоперационных осложнений при хирургических операциях на поджелудочной железе и при свищах поджелудочной железы, кишечника и желчных протоков).

Невысокая продолжительность ($t_{1/2}$ от 2—3 до 36 мин по разным данным). действия обусловлена тем, что препарат легко деградирует под действием эндопептидаз и аминопептидаз плазмы крови. Применяется внутривенно капельно. Может вызвать головокружение, ощущение приливов крови к лицу, брадикардию, тошноту и рвоту.

Октреотид (Сандостатин) — синтетический октапептидный аналог соматостатина. Основные свойства октреотида соответствуют таковым у соматостатина, а значительно большая продолжительность около 12ч $t_{1/2}$ около 100 мин действия позволяют расширить сферу применения этого препаратам) угнетает повышенную продукцию серотонина и пептидов, продуцируемых в гастро-этеропанкреотической эндокринной системе

Показания к применению:

- * акромегалия (в связи со способностью октреотида подавлять инкрецию гормона роста) в случае неэффективности дофаминомиметиков и невозможности хирургического лечения;
- * Лечение острых панкреатитов язвенная болезнь, гастриномы, глюкагономы, карциноид и другие секреторирующие опухоли (в связи со способностью октреотида подавлять экскреторную активность железистой ткани).
- * Применяется также для остановки и профилактики кровотечений из варикознорасширенных вен пищевода у больных циррозом печени (в связи со способностью снижать кровоток в чревных артериях).

Побочные эффекты: колебания уровня глюкозы в плазме крови, тошнота, рвота, понос, нарушение функции печени, при длительном использовании может вызвать образование и рост желчных камней.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, беременность, период грудного вскармливания.

Аналогично, но еще более продолжительно действует ланреотид. Его $t_{1/2}$ составляет 2,7-7,7 сут. Вводят его внутримышечно 1 раз в 10-14 сут.

Протирелин (Рифатируин) синтетический аналог тиротропин-рилизинггормона.

протирелин (рифотироин)

Тиролиберин

Имеет трипептидную структуру (5оксобпролилгистидильпролинамид).

Стимулирует продукцию и секрецию тиреотропного гормона и пролактина передней долей гипофиза. Пик стимулированной концентрации ТТГ отмечается (после внутривенного введения) через 20-30 мин и возвращается к исходному уровню через 2—3 ч.

Показания к применению: для диагностики и лечения гипотиреоза дифференциальная диагностика дисфункций щитовидной железы (первичный, вторичный, скрытый гипотиреоз), гипертиреоз. Вывод о характере поражения делается на основании изменения уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы в плазме крови до и через 30 мин после внутривенного введения протирелина.

Побочные эффекты: головная боль, колебания артериального давления, тревожность, потливость, чувство сжатия в груди, аллергические реакции, покраснение и болезненность на месте инъекции.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, нестабильная стенокардия, сердечные аритмии, предрасположенность к бронхообструктивному синдрому.

аналоги гонадотропин-рилизинг гормона

дофаминомиметические средства:
Бромокриптин, а ка**берголин** (Достинекс)

гонадорелин, ановуляторное бесплодие и гипогонадизм, (при «пульсирующем введении»)

бусерелин (Бусерелина ацетат) выпускается в виде капель в нос ($t_{1/2}$ 3 ч) и в виде имплантанта (Супрефактдепо), биотрансформирующегося более 2 мес;

трипторелин (Декапептил депо) выпускается в виде микрокапсул для приготовления суспензии для инъекций ($t_{1/2}$ 7,6 ч);

госерелин (Золадекс) в капсуле-депо для подкожного введения ($t_{1/2}$ 2—4 ч).

Имплантант (Супрефактдепо) вводят под кожу живота один раз в 2 мес, капсулу-депо (Золадекс) вводят под кожу живота один раз в 28 сут, суспензию микрокапсул (Декапептилдепо) вводят подкожно или внутримышечно один раз в 28 сут. Капли в нос применяют 3 раза в сутки с интервалом 6—8 ч.

Показания к применению: эндометриоз, миома матки, бесплодие (при проведении программы экстракорпорального злокачественные новообразования яичников ПЖ (при непрерывном введении)

* эндометриоз, миомаоплодотворения), рак предстательной железы.

Побочные эффекты: гиперчувствительность, психическая лабильность, нестабильность АД.

Противопоказания: беременность, лактация, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

* **Трипторелин** (Гонадорелин, Декапептил, ГТ-РФ),

* **Гозерелин** (Золадекс) (синт.аналог ГТ-РГ, снижает

* выделение ФСГ и ЛГ гипофизом)

* **Ганиреликс** (синт.антагонист ГТ-РГ)

в гипоталамо-гипофизарной
Бромокриптин — прямо стимулирует постсинаптические дофаминовые рецепторы Снижает инкрецию пролактина и гормона роста (СТГ).

Показания к применению: акромегалия, галакторея, пролактинзависимая аменорея, для прекращения физиологической лактации.

Побочные эффекты: тошнота и рвота, психотические реакции бред, галлюцинации, дискинезии, нарушения периферического кровообращения ортостатическая гипотензия, спазм периферических артерий и связанные с ним судороги икроножных мышц, сухость во рту, запоры.

Противопоказания: тяжелые формы артериальных гипертензий, окклюзионные заболевания сосудов, хорей Гентингтона

Активировать продукцию гонадотропин-рилизинггормона и гонадотропных гормонов гипофиза можно путем блокады эстрогеновых рецепторов гипоталамогипофизарной системы. С этой целью используют антиэстрогенные препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер. **Кломифен (Клостильбегит, Кломид)** синтетическое антиэстрогенное средство. Блокирует эстрогеновые рецепторы в гипоталамогипофизарной системе и периферических тканях. В связи с этим в малых дозах оказывает стимулирующее влияние на инкрецию гонадотропинов, в высоких антиэстрогенное действие на яичники. Применяется внутрь ($t_{1/2}$ 5—7 дней). Показания к применению: ановуляторное бесплодие (для стимуляции овуляции), аменорея, олигоспермия и задержка полового развития у лиц мужского пола. Побочные эффекты: тошнота, рвота, приливы, головокружения, головные боли, расстройства зрения и менструальноовариального цикла. Противопоказания: киста яичника, опухоль гипофиза, беременность, тяжелая печеночная недостаточность, гиперчувствительность к препарату.

Подавить продукцию гонадотропинрилизинггормона и гонадотропных гормонов гипофиза можно действуя на обратную отрицательную связь. Инкреция указанных гормонов снижается при стимуляции эстрогеновых и гестагеновых рецепторов гипоталамогипофизарной системы. С этой целью применяется препарат даназол (Дановал, Данол).

Дан аз ол (Дановал, Данол) — синтетический препарат стероидной структуры, производное 17 α -этинилтестостерона. По фармакологическим свойствам является частичным агонистом гестагеновых (а также андрогеновых и кортикостероидных) рецепторов. Собственно гестагеновая активность низкая, в связи с чем этот препарат не вызывает периферических гестагеновых эффектов. В то же время, проникая через гематоэнцефалический барьер, он стимулирует гестагеновые рецепторы в гипоталамусе и гипофизе, в связи с чем подавляет инкрецию ГТРГ и гонадотропных гормонов передней доли гипофиза (ФСГ и ЛГ). Это, в свою очередь, приводит к подавлению выделения половых гормонов и снижению пролиферации гормонозависимых тканей. Применяется внутрь ($t_{1/2}$ 1,5 ч). Показания к применению: эндометриоз и обусловленное им бесплодие, первичная меноррагия, макромастия, гинекомастия, мастопатия, предупреждение обострений при наследственном ангионевротическом отеке. Побочные эффекты: диспептические расстройства, нарушение функций печени, нервозность, приливы, головокружения, головная боль. Противопоказания: порфирия, беременность, период грудного вскармливания.

- Препараты гонадотропных гормонов гипофиза представлены:
- 1) препаратами естественных человеческих гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ);
 - 2) рекомбинантными препаратами с фолликулостимулирующей активностью.
- К первой из указанных групп относятся препараты гонадотропинов, получаемые из мочи беременных женщин или женщин в постменопаузном периоде.

Препараты гормонов передней доли гипофиза

а. Препараты гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ)

Гонадотропин хорионический (Прегнил, Профази) -
500-5000 МЕ,

Фоллитропин α (Гонал-Ф) (ФСГ)

б. Препараты АКТГ

Кортикотропин (АКТГ)

Тетракозактид (Синактен-Депо) -сусп 1 мг/мл)

в. Препараты ТТГ

Тиротропин

г. Препараты СТГ

Соматропин (Сайзен) (сам действует на органы-мишени)

д. Препараты ЛГ

Пролактин (-) + сам действует на органы-мишени, Каберголин (антагонист ЛГ)

Препараты гормонов передней доли гипофиза

ЛГ Гонадотропин хорионический (Прегнил, Профази, Хорагон).

Действующее начало (естественный человеческий хорионический гонадотропин) получают из мочи беременных женщин. Он способствует овуляции, стимулирует образование и выделение прогестерона и эстрогенов. У мужчин стимулирует развитие интерстициальных клеток Лейдига и выделение тестостерона.

Показания к применению: у женщин — ановуляторное бесплодие, привычное невынашивание беременности, угрожающий самопроизвольный выкидыш; у мужчин азооспермия, гипогонадизм гипоталамогипофизарного происхождения.

Побочные эффекты: головные боли, раздражительность, депрессия, кожные высыпания, у мужчин — задержка жидкости в организме.

Противопоказания: опухоль гипофиза, гормонозависимые злокачественные опухоли.

Фоллитропин-бета (Пурегон) рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Повышает уровень половых гормонов в крови. У женщин стимулирует созревание фолликулов в яичниках (действуя активнее, чем гонадотропин менопаузный) и пролиферацию эндометрия.

Показания к применению: ановуляторное бесплодие, индукция суперовуляции.

Побочные эффекты: синдром гиперстимуляции яичников, кисты яичников, многоплодная беременность, внематочная беременность.

Противопоказания: опухоли яичников, матки, молочных желез, гипофиза, пбликстоз яичников, доброкачественные опухоли матки.

Бесплодие у женщин, крипторхизм, гипогонадизм

ФСГ Гонадотропин менопаузный (Меногон, Хумегон) получают из мочи женщин в постменопаузном периоде. Препарат содержит равные количества (по 75 МЕ) естественного человеческого гипофизарного ФСГ и ЛГ. У женщин препарат индуцирует созревание фолликула, у мужчин индуцирует сперматогенез.

Показания к применению: у женщин — ановуляторное бесплодие, у мужчин — нарушения сперматогенеза. Ановуляторное бесплодие (↑ сперматогенез, развитие фолликулов в яичниках)

Побочные эффекты: синдром гиперстимуляции яичников у женщин (дискомфорт внизу живота), кисты яичников.

Противопоказания: опухоли гипофиза, яичников, яичек.

- ✦ кортикотропин,
- ✦ тетракозактид;
- ✦ синактен-депо

- ✦ Кортикотропин — препарат естественного АКТГ, получаемый из гипофиза крупного рогатого скота. Полипептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Стимулируя специфические рецепторы в коре надпочечников, усиливает продукцию глюкокортикостероидов. Вводится парентерально (чаще внутримышечно), продолжительность действия 6—8 ч. Применяется Атрофия коры надпочечников при вторичной медикаментозной атрофии коры надпочечников (после длительного применения препаратов глюкокортикостероидов).

Побочные эффекты связаны с усилением выделения ГКС и проявляются гипертензией, задержкой жидкости в организме, гипергликемией и катаболическим действием на белковый обмен. Кроме того, введение кортикотропина может приводить к усилению выработки антител. В связи с последним обстоятельством более предпочтительным является применение синтетического аналога кортикотропина.

Тетракозактид (Синактендепо) синтетический полипептидный аналог АКТГ, состоящий из 24 аминокислотных остатков. Их последовательность повторяет Nконцевую часть молекулы адренкортикотропного гормона и полностью сохраняет все его свойства. В отличие от кортикотропина, тетракозактид действует более продолжительно (его можно применять 1 раз в сутки) и реже вызывает аллергические реакции. Показания к применению тетракозактида несколько шире, чем у кортикотропина. Его можно использовать не только для профилактики осложнений после длительного применения ГКС, но и в комплексной терапии коллагенозов, бронхиальной астмы, дерматозов и неспецифического язвенного колита. Лечение препаратами АКТГ проводится курсами, поскольку при длительном непрерывном введении возможно «истощение» надпочечников. Противопоказания к применению обоих препаратов АКТГ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сердечная недостаточность, тяжелые формы гипертонической болезни и сахарного диабета.

Соматропин (Сайзен, Хуматроп) — аналог человеческого гормона роста, полученный генноинженерным способом. Содержит ту же последовательность аминокислот, что и естественный соматотропин. Действуя на периферические ткани, стимулирует образование «соматомединов» инсулиноподобных факторов роста. При этом инсулиноподобный фактор роста (ИПФР1), образующийся в печени, считается основополагающим фактором анаболического действия гормона роста. Выделяясь из печени, инсулиноподобный фактор роста стимулирует специфические рецепторы в периферических тканях. Это приводит: 1) к активации митогенактивной протеинкиназы и усилению тканевого роста; 2) к активации некоторых видов промежуточного обмена. В результате такого действия усиливается синтез белка, увеличивается рост костной и мышечной ткани, уменьшается выделение с мочой азотистых продуктов, задерживается фосфор, кальций и натрий. Показания к применению: карликовый рост (синдром Тернера). Побочные эффекты: отеки, слабость, головная боль, гипергликемия. Противопоказания: злокачественные новообразования.

- * соматропин,
- * соматрем
- * Карликовый рост

Задняя доля гипофиза, называемая нейрогипофизом, состоит в основном из окончаний нейронов, тела которых залегают в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Аксоны этих нейронов спускаются через ножку гипофиза в его заднюю долю (образуя гипоталамогипофизарный тракт) и заканчиваются сильно утолщенными терминалями, тесно контактирующими с капиллярами, в просвет которых и выделяют два основных гормона: окситоцин и вазопрессин.

. Препараты задней доли гипофиза

Окситоцин,

Демокситоцин(Сандопарт) синтетическое пр-ное окситоцина,

Десмопрессин (Минирин)

(модифицированная молекула Вазопрессина, слабый сосудистый эффект)

Вазопрессин (АДГ), вазопрессин и его аналоги

Терлипрессин (Реместип) — синт. аналог вазопрессина

Препараты задней доли гипофиза

Окситоцин — синтетический октапептидный аналог эндогенного окситоцина. Состоит из пентапептидного цикла (цикл замкнут дисульфидным мостиком между двумя группами цистеина) и боковой цепи из трех аминокислотных остатков. Препарат стимулирует специфические рецепторы матки, в связи с чем повышает тонус и сократительную активность миометрия. Плотность рецепторов в миометрии увеличивается с увеличением срока беременности и соответственно этому возрастает утеротонизирующее действие препарата, достигая максимума непосредственно перед родами, в период родов и сразу после родов. Действуя на миоэпителиальные клетки молочных желез, окситоцин усиливает сокращение гладкомышечных элементов альвеол, что приводит к облегчению выделения молока. Кроме того, окситоцин обладает слабым вазопрессиноподобным антидиуретическим действием (см. ниже). Препарат вводят внутримышечно или внутривенно, $t_{1/2}$ 35 мин.

Показания к применению: для стимуляции родов (поскольку окситоцин не расслабляет шейку матки, применять его можно либо при полном раскрытии шейки, либо в комбинации с препаратами, снижающими тонус шейки матки); для остановки послеродовых кровотечений, связанных с атонией матки и ее недостаточной инволюцией; для облегчения отделения грудного молока в раннем послеродовом периоде.

- * Возбуждение и усиление родовой деятельности – утеротонизирующее
 - * Ускорение инволюции матки в послеродовом периоде (0,5-1,5 мл 2-3 р/сут)
 - * Стимуляция лактации
 - * Гипотонические маточные кровотечения
- Побочные эффекты: тахикардия, гипотензия, возможна задержка воды в организме (при длительной инфузии).
Противопоказания: преждевременные роды, несоответствие головки плода размерам таза роженицы, повышение АД.

Демокситоцин (Сандопарт) — синтетический аналог окситоцина с дезаминированным цистеином в положении 1. От окситоцина отличается устойчивостью к пептидазам, в связи с чем может применяться трансбуккально и внутрь. $t_{1/2}$ 35 мин. В отличие от окситоцина не обладает вазопрессиноподобным действием, что позволяет применять его при гипертензии. Показания и противопоказания сходны с таковыми у окситоцина.
Дезаминокситоцин Метилнокситоцин (сандопарт)

- * Препараты, получаемые из задней доли гипофиза убойного скота (крупного рогатого и свиней) и содержащие окситоцин и вазопрессин, называются **гифотоцин и питуитрин**. Гифотоцин отличается от питуитрина большей степенью очистки и меньшим содержанием вазопрессина. Применяют как средства, стимулирующие миометрий (для стимуляции родов, ускорения инволюции матки и остановки кровотечений послеродового периода). Несахарное мочеизнурение
- * Энурез (ночное недержание мочи)

* **Десмопрессин (Адиуретин СД)** синтетический пептидный аналог вазопрессина. Действие препарата связано со стимуляцией вазопрессинических рецепторов. U_2 рецепторы находятся в дистальной части нефрона. Они связаны с аденилатциклазой и при их стимуляции в клетках эпителия происходит активация синтеза «водных пор», а также увеличивается встраивание «водных пор» в люминальные мембраны эпителиоцитов. В результате усиливается реабсорбция воды и проявляется антидиуретическое действие вазопрессина. U_1 рецепторы находятся в артериальных сосудах. Они связаны с фосфолипазой C. При их стимуляции в ангиомиоцитах накапливается $1P_3$ (инозитолтрифосфат) и увеличивается содержание Ca^{2+} , что приводит к повышению тонуса сосудов и артериального давления. Кроме того, препарат увеличивает агрегацию тромбоцитов и повышает активность VIII фактора свертываемости крови (стимуляция соответственно V_1 и U_2 рецепторов). Антидиуретический эффект развивается при парентеральном применении (подкожном, внутривенном, внутримышечном, закапывании в нос) и продолжается 8-20 ч, несмотря на то, что $t_{1/2}$ составляет лишь 75 мин.

Показания к применению: несахарный диабет, острая полиурия (закапывание в нос), гемофилия А и болезнь Виллебранда (внутривенно). Несахарное мочеизнурение центрального генеза;

- * Энурез (ночное недержание мочи)
- Побочные эффекты: гипертензия, головная боль, тошнота, боли в животе, связанные со спазмом кишечника.
Противопоказания: задержка жидкости в организме, анурия, недостаточность кровообращения, нуждающаяся в терапии диуретиками.
Несмотря на производство синтетических препаратов гормонов задней доли гипофиза, до сих пор не утратили значение препараты, получаемые из естественного сырья.

Препарат лиофилизированного порошка задней доли гипофиза, содержащий вазопрессин, называется **адиурекрин**. Выпускается в виде капель в нос, применяется при несахарном мочеизнурении и ночном недержании мочи. Эффект наступает через 15—20 мин после закапывания и сохраняется до 6 ч. Разовая доза 23 капли (46 ЕД), суточная доза не должна превышать 10 капель (20 ЕД).

Десмопрессин (минирин)

Средняя доля гипофиза находится под контролем гипоталамических факторов и продуцирует меланоцитстимулирующие гормоны, стимулирующие пигментные клетки сетчатки

4. Препараты гормонов эпифиза

Препараты средней доли гипофиза
Мелатонин (Мелаксен, Мелатон, Юкалин) Циркадные ритмы, сон

Интермедии — препарат естественного меланофорного гормона, получаемый из гипофиза рогатого скота и свиней. Выпускается в виде порошка во флаконах для приготовления раствора для закапывания в конъюнктивальный мешок. Применяют при гемералопии, дегенеративных изменениях сетчатки, пигментном ретините в виде 5% раствора (по 3 капли в конъюнктивальный мешок каждого глаза). Продолжительность курса — несколько месяцев.

- * Несахарное мочеизнурение
- * Энурез (ночное недержание мочи)

Эпифиз (шишковидная железа) играет ключевую роль в механизмах циркадианных (околосуточных) ритмов. Гормоном эпифиза является мелатонин. Он образуется в шишковидной железе из серотонина путем ацетилирования и Ометилирования. Инкреция мелатонина зависит от времени суток. Выделение гормона регулируется импульсацией от сетчатки. Аfferентация поступает по адренергическим волокнам в супрасхизматическое ядро гипоталамуса, которое, возбуждаясь, подавляет инкрецию мелатонина при помощи нисходящих адренергических влияний. Таким образом, продукция и выделение мелатонина в светлое время суток снижается, а в темное увеличивается. Рецепторы к мелатонину сопряжены с Gбелками. Максимальная концентрация их обнаруживается в центральной нервной системе, где они, вероятно, играют роль в регуляции временной адаптации. Мелатонин (Мелаксен) — синтетический аналог естественного мелатонина (1Чацетил5метокситриптамин). Нормализует циркадные ритмы, ускоряет адаптацию к быстрой смене часовых поясов, нормализует психоэмоциональный статус при десинхронозах, регулирует нейроэндокринные функции, проявляет иммуностимулирующие и антиоксидантные свойства. Наиболее выраженным является снотворное действие при бессонницах, связанных со сменой часовых поясов. Это проявляется ускорением засыпания, уменьшением количества ночных пробуждений, возрастанием эффективности сна при одновременном увеличении количества и эмоциональной насыщенности сновидений. Не оказывает «последствия» и нормализует самочувствие после утреннего пробуждения. Кроме того, препятствует развитию депрессий в ответ на сезонное укорочение светового дня, нормализуя настроение, эмоциональную и интеллектуально-ментальную сферу. Применяется внутрь, за 30—40 мин до сна. Показания к применению: в качестве снотворного средства, для нормализации биологического ритма при смене часовых поясов. Побочные эффекты: в первую неделю приема возможны отеки и сонливость по утрам. Противопоказания: аутоиммунные заболевания, заболевания крови (лимфома, лейкемия), почечная недостаточность

Паратгормон и кальцитонин регулируют обмен кальция, оказывая взаимно противоположное влияние на его концентрацию в плазме крови (паратгормон повышает, а кальцитонин снижает). Выделение обоих гормонов регулируется концентрацией ионов кальция в плазме крови

регулируют обмен кальция

Препарат гормона паращитовидных желез

Выделяясь, паратгормон снижает резорбцию кальция из костной ткани и реабсорбцию кальция (и фосфатов) в проксимальных извитых канальцах нефрона, что приводит к понижению концентрации ионов кальция в плазме крови. Терапевтически ценной является не столько способность гормона вызывать гипокальциемию, сколько способность подавлять декальцификацию костей. Паратгормон стимулирует специфические рецепторы остеокластов и снижает их активность. Таким образом, он препятствует развитию и прогрессированию остеопороза и других заболеваний, связанных с деструкцией костной ткани.

Паращитовидные железы инкретируют паратгормон. Он представляет собой полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. На мембранах клеток паращитовидных желез имеется так называемый «кальциевый сенсор». В связи с этим уровень инкреции паратгормона усиливается при снижении концентрации ионизированного кальция в плазме крови. Выделяющийся паратгормон:

- 1) стимулирует активность остеокластов, что приводит к мобилизации кальция из «костных депо»,
- 2) снижает выведение кальция почками и
- 3) увеличивает всасывание кальция из кишечника. В результате концентрация ионизированного кальция в плазме крови возрастает. Указанные эффекты паратгормон оказывает и сам по себе и за счет накопления в организме кальцитриола (концентрация которого увеличивается под действием паратгормона). Кроме того, паратгормон усиливает выведение фосфатов, что приводит к уменьшению их концентрации в плазме крови.

Паратиреоидин — препарат естественного паратгормона, получаемый из паращитовидных желез крупного рогатого скота. Применяется внутримышечно или подкожно при спазмофилии и синдроме тетании, связанном с недостаточностью паращитовидных желез. Действие препарата начинается через 4 ч и продолжается около суток. В связи с длительным латентным периодом, при тетании введению паратиреоидина должно предшествовать применение препаратов кальция. При длительном применении паратиреоидина возможно формирование толерантности (привыкания), в связи с чем применение препарата следует прекращать сразу после устранения гипокальциемии. После отмены паратиреоидина назначают препараты витамина D и диету, богатую кальцием и бедную фосфором.

Кальцитонин продуцируется С-клетками фолликулов щитовидной железы. Он представляет собой полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков. Его инкреция усиливается при повышении кальция в плазме крови.

Кроме того, отмечается выраженное болеутоляющее действие, что, вероятно, связано с центральным действием кальцитонина. В медицинской практике применяются препараты естественного кальцитонина, получаемые из разного сырья, а также синтетические аналоги.

Кальцитрин препарат кальцитонина из щитовидных желез свиней, вводят внутримышечно и подкожно. Показания к применению: остеопороз, костная болезнь Педжета (деформирующий остит), замедление сращения костей после переломов, боли в костях, связанные с остеолизом.

Побочные эффекты: приливы, головокружения, повышение АД.

Противопоказания: гипокальциемия, не следует назначать детям до 6 лет ввиду отсутствия опыта применения.

Миакальцик — препарат синтетического кальцитонина лосося. По сравнению с кальцитонином млекопитающих, обладает более выраженным аффинитетом к рецепторам. В связи с этим оказывает более выраженное и продолжительное действие. Препарат выпускается в дозированном назальном аэрозоле, содержащем 14 доз (200 МЕ каждая). Эффект развивается в течение часа от момента ингаляции. T_{1/2} 1643 мин. Суточная доза (200-400 МЕ) может быть введена одномоментно. Показания к применению, побочные эффекты и противопоказания такие же, как у кальцитрина.

Этапы синтеза тиреоидных гормонов:

- 1) захват иодида I^- из плазмы в тироциты с помощью насосов базальной мембраны Na^+/I^- и Na^+/K^+ -АТФазы
- 2) окисление и органификация иодида в тироцитах с помощью тиреопероксидазы: $I^- \rightarrow I^+$ и включение его в состав тиреоглобулина
- 3) экзоцитоз тиреоглобулина в просвет фолликула
- 4) иодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина в полости фолликула: 3-монийсдигидрофин (MIT) + MIT \rightarrow DIT (3,5-дийодтиронин), DIT + DIT \rightarrow T4, MIT + DIT \rightarrow T3 (очень редко, обычно T3 образуется из T4 с помощью дейодазы)
- 5) апикальная мембрана (белок пендрин) в виде лепестков розы охватывает капли коллоида и поглощает их с образованием лизосом, затем T3 и T4 попадают в кровь, где переносятся белками к мишеням.

«ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ»

классификация

Гипофункция ЩЖ (гипотиреоз) проявляется у взрослых микседемой, у детей кретинизмом.

* Гиперфункция (гипертиреоз, тиреотоксикоз)— базедовой болезнью

* 1. Средства, используемые при гипотиреозе (средства заместительной терапии):

1. препараты гормонов ЩЖ,
2. препараты нерадиоактивного неорганического йода,
3. комбинированные препараты гормонов ЩЖ и неорганического нерадиоактивного йода.

* 2. Средства, используемые при гипертиреозе (антигипертиреозные средства):

1. Препараты, разрушающие клетки фолликулов ЩЖ.
2. Препараты, нарушающие захват йода ЩЖ.
3. Препараты, угнетающие синтез тиреоидных гормонов.
4. Препараты, угнетающие продукцию ТТГ аденогипофизом.

* Влияние тиреоидных гормонов на обмен веществ (углеводного, жирового и белкового):

- 1) путем прямой стимуляции некоторых ферментов углеводного обмена;
- 2) 2) через посредство других гормонов: инсулина, глюкагона, глюкокортикоидов;
- 3) 3) через посредство катехоламинов.
- 4) В целом действие тиреоидных гормонов проявляется усилением основного обмена и повышением потребности тканей в кислороде, повышением температуры тела (особенно в ответ на охлаждение), усилением работы сердца (повышение силы, частоты сердечных сокращений, увеличение сердечного выброса).

* Тканями-мишенями для тиреоидных гормонов являются сердце, почки, печень и двигательные мышцы. Половые железы, мозг и селезенка не чувствительны к тиреоидным гормонам. Особого внимания заслуживает стимулирующее действие тиреоидных гормонов на рост и развитие. Частично это связано с прямым влиянием Т₃ и Т₄ на ткани. Частично с их способностью усиливать выделение и эффекты гормона роста. Кроме того, тиреоидные гормоны увеличивают чувствительность тканей к паратгормону и кальцитонину, что способствует нормальному формированию скелета, развитию и нормализации функций мышечной и нервной ткани. Механизм действия тиреоидных гормонов связан с их способностью стимулировать специфические. Нарушения функции щитовидной железы могут проявляться ее гипофункцией и гиперфункцией).

- * **Препараты гормонов щитовидной железы:**
- * Тиреоидин, левотироксина натриевая соль, трийодтиронина гидрохлорид (лиотиронин), тиреотом, калия йодид, йодтирокс (130,8 мкг), тиреокомб (115 мкг)
- * С-клеток: кальцитонин, кальцитрин, миакальцик,
- * **Антитиреоидные средства:**
- * **Ингибиторы синтеза T_3 и T_4** – пр-е сульфомочевины: тиамазол (мерказолил), карбимазол⁴, метилтиоурацил, пропилтиоурацил;
- * **Ингибиторы захвата йода железой:** калия перхлорат, калия тиоцианат;
- * **Ингибиторы инкреции ТТГ:** органические соединения йода (дийодтирозин);
- * **Ингибиторы инкреции T_3 и T_4 (ингибиторы протеаз):** неорганические соединения йода и препараты лития (калия или натрия йодид, р-р Люголя, лития карбонат, ацетат или хлорид);
- * **Радиоактивный йод:** I^{131}

Средства, используемые при гипотиреозе

препараты гормонов ЩЖ

препараты йода

Лиотиронин (Трийодтиронина гидрохлорид)

Латентный период 4—8 ч, $t_{1/2}$ 2,5 сут, максимальный терапевтический эффект наступает через 23 сут.

Показания к применению: первичный гипотиреоз, микседема, кретинизм, эндемический и спорадический зоб, церебругипофизарные заболевания с гипотиреозидизмом, гипотиреозидное ожирение, рак щитовидной железы, диагностика гипотиреоза.

Побочные эффекты: тахикардия, аритмии, стенокардия, сердечная недостаточность, раздражительность, головная боль, аллергические реакции, подавление выделения ТТГ (по принципу обратной отрицательной связи).

Противопоказания: тиреотоксикоз, сахарный диабет, кахексия, надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона), стенокардия.

Левотироксин натрий синтетическим аналогом тироксина (T_4). лечебный эффект наступает через 3—4 сут.

Тиреотом (40 мкг левотироксина и 10 мкг лиотиронина)

Тиреодин препарат, из ЩЖ убойного скота.

Содержит левовращающие изомеры обоих тиреоидных гормонов.

- * 1. **Лиотиронин** (Трийодтиронин, T_3) - 20-50 мкг
- * 2. **Левотироксин** (L-тироксин, T_4) - 25-100 мкг
- * 3. **Калия йодид** - 100-200 мкг
- * 4. **Новотирал, Тиреотом** (1+2)
- * 5. **Йодтирокс** (2+3)
- * 6. **Тиреокс** (1+2+3)

Калия йодид

Комбинированные препараты:

Йодтирокс (100 мкг левотироксина натрия и 130,8 мкг калия йодида)

Тиреокс (70 мкг левотироксина натрия, 10 мкг лиотиронина и 150 мкг калия йодида)

При недостатке йода препарат возмещает его дефицит в организме и восстанавливает нарушенный синтез тиреоидных гормонов (100-200 мкг в сутки)

При нормальном содержании йода в организме препарат создает его избыток и, по принципу обратной отрицательной связи, угнетает инкрецию ТТГ аденогипофизом (профилактика эндемического зоба).

Для лечения гипотиреоза используется в комбинации с препаратами тиреоидных гормонов. калия йодид, накапливаясь в щитовидной железе, защищает ее от действия радиации, препятствуя накоплению в ней радиоактивного йода.

Побочные эффекты: аллергических реакций, тахикардии и бессонницы.

«анти tireоидные» препараты

Препараты, разрушающие клетки фолликулов ЩЖ: препараты радиоактивного йода

широко используются за рубежом, считаясь анти tireоидными средствами «первого ряда». Радиоактивный йод захватывается щитовидной железой и включается в тироглобулин (как и нерадиоактивный йод). Изотоп излучает ульчи и рчастицы. При этом рчастицы оказывают цитотоксическое действие на клетки эпителия фолликулов. Период полураспада радиоактивного изотопа йода 8 сут, при этом излучение регистрируется около 2 мес. После однократного применения анти tireоидное действие радиоактивного йода сохраняется 12 мес.

2. Препараты, нарушающие захват йода железой: Калия перхлорат

тормозит способность щитовидной железы захватывать и накапливать йод.

Применяется внутрь, как правило, при легких и средних формах токсического зоба. Курс лечения в среднем 12 мес.

побочные эффекты: угнетение кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия), гепатотоксическое действие, струмогенный эффект (развитие зоба по принципу обратной отрицательной связи).

3. Препараты, угнетающие синтез тиреоидных гормонов: Тиамазол (Мерказолил, Метизол, Тирозол),

блокируя пероксидазу, угнетает йодирование тирозина, в связи с чем уменьшается синтез трийодтиронина и тетраiodтиронина (тироксина).

Применяется внутрь обычно при диффузном токсическом зобе. В терапевтических дозах хорошо переносим.

Возможные побочные эффекты: тошнота, рвота, угнетение кроветворения, увеличение размеров щитовидной железы (по принципу обратной отрицательной связи).

4. Препараты, угнетающие продукцию ТТГ аденогипофизом: неорганический нерадиоактивный йод, могут использоваться для профилактики струмогенного действия калия перхлората и тиамазола.

Угнетающие синтез тиреоидных гормонов

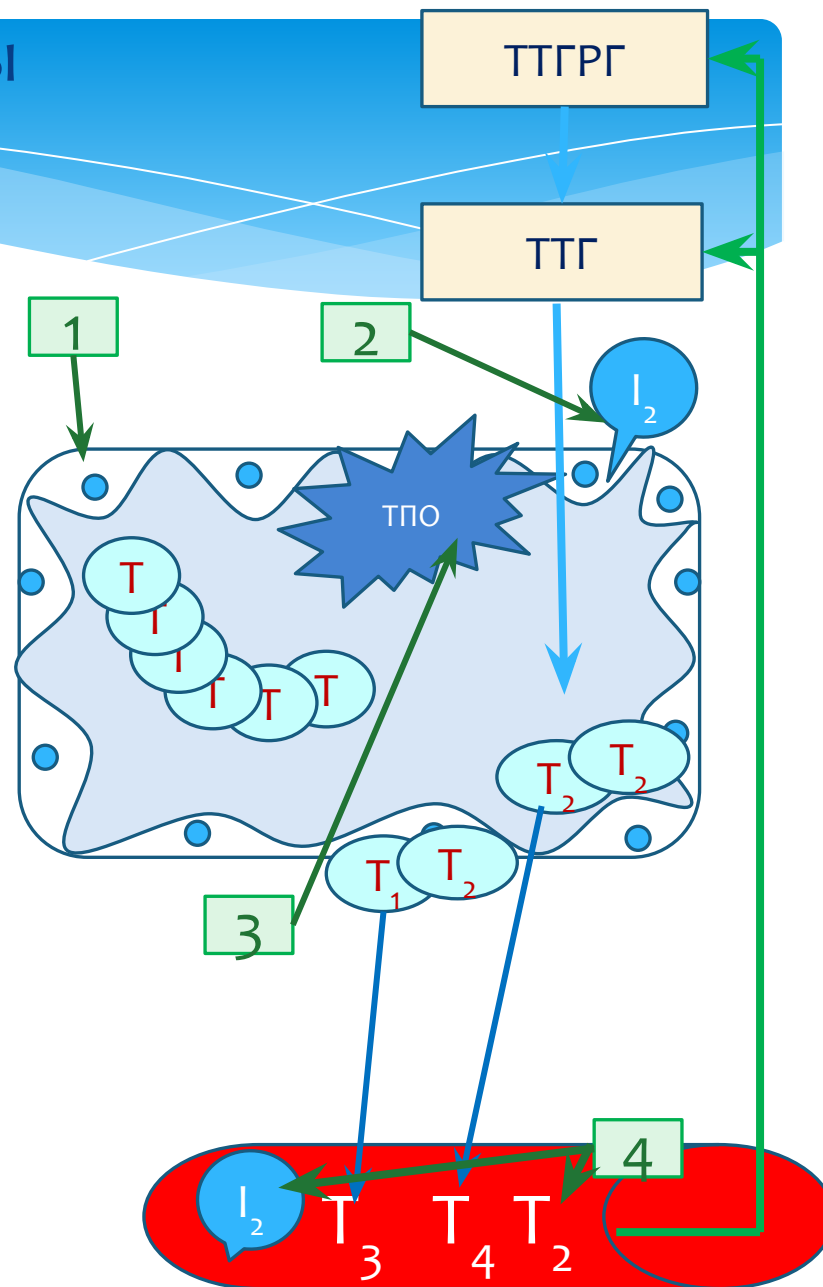
Тиамазол (Мерказолил) - 5 мг

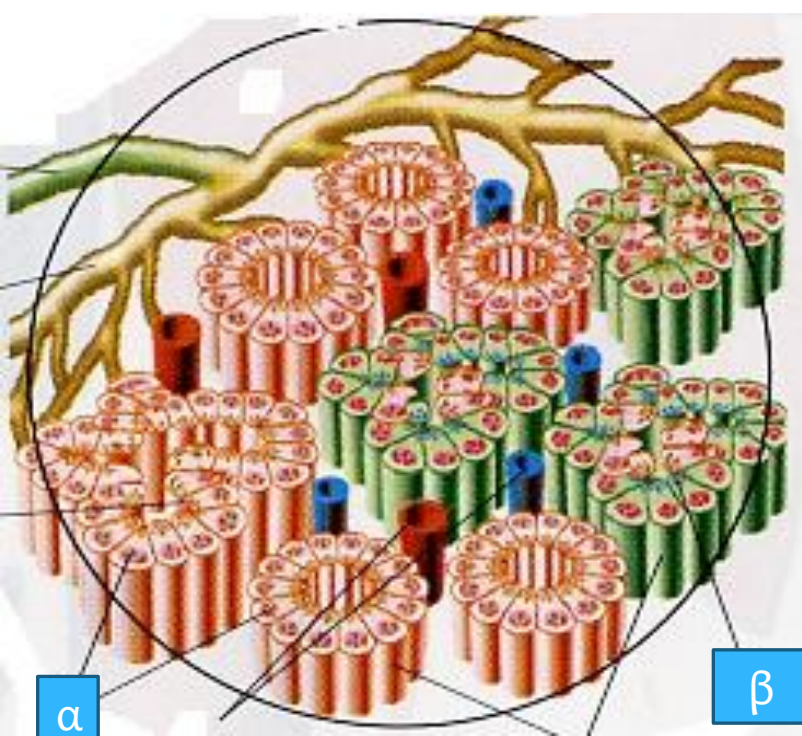
Угнетающие продукцию ТТГ аденогипофизом.

Препараты йода (подавляющая терапия)

Разрушающие клетки фолликулов ЩЖ

Радиоактивный йод (^{131}I)





Поджелудочная железа функционирует как железа наружной и внутренней секреции.

Инкреторную функцию выполняет островковый аппарат. Островки Лангерганса состоят из 4 типов клеток:

A (α) клетки, вырабатывающие глюкагон;

B (β) клетки, вырабатывающие инсулин и амилин;

D (δ) клетки, вырабатывающие соматостатин;

Соматостатин, продуцируемый в периферических тканях (как указывалось выше), выполняет функции паракринного ингибитора секреции. Соматостатин, продуцируемый Dклетками угнетает, а некоторые аминокислоты (фенилаланин), жирные кислоты, глюкагон, амилин

и клетки, вырабатывающие

Поджелудочная железа

* . Глюкагон и инсулин гормоны, регулирующие уровень глюкозы в плазме крови взаимно противоположным образом (инсулин понижает, а глюкагон повышает).

Недостаточность инкреторной функции поджелудочной железы проявляется симптомами дефицита инсулина (в связи с чем его принято считать основным гормоном поджелудочной железы).

Инсулин представляет собой полипептид, состоящий из двух цепочек А и В, соединенных между собой двумя дисульфидными мостиками. Цепочка А состоит из 21 аминокислотного остатка, цепочка В — из 30. Инсулин синтезируется в аппарате Гольджи (з клеток в виде препроинсулина и преобразуется в проинсулин, который представляет собой две цепи инсулина, и соединяющую их цепь С-белка, состоящую из 35 аминокислотных остатков. После отщепления С-белка и присоединения 4 аминокислотных остатков, образуются молекулы инсулина, которые упаковываются в гранулы и подвергаются экзоцитозу.

- * Инкреция инсулина имеет пульсирующий характер с периодом 15—30 мин. В течение суток в системный кровоток выделяется 5 мг инсулина, а всего в поджелудочной железе содержится (с учетом препроинсулина и проинсулина) 8 мг инсулина.
- * Секреция инсулина регулируется нейрональными и гуморальными факторами. Парасимпатическая нервная система (через посредство Мзхолинорецепторов) усиливает, а симпатическая нервная система (через посредство адренорецепторов) угнетает выделение инсулина (з клетками).
- * глюкоза усиливают выделение инсулина.
- * При этом уровень глюкозы в плазме крови является определяющим фактором регуляции выделения инсулина. Глюкоза проникает в клетку и запускает цепь метаболических реакций, в результате чего в (з клетках увеличивается концентрация АТФ. Это вещество блокирует АТФзависимые калиевые каналы и мембрана Рклетки приходит в состояние деполяризации. В результате деполяризации увеличивается частота открытия потенциалзависимых кальциевых каналов. Концентрация ионов кальция в Рклетках увеличивается, что приводит к усилению экзоцитоза инсулина.

Инсулин регулирует обмен углеводов, жиров, белков, а также рост тканей.

Механизм влияния инсулина на рост тканей тот же, что и у инсулиноподобных факторов роста (см. соматотропный гормон). Влияние инсулина на обмен веществ в целом можно охарактеризовать как анаболическое (усиливается синтез белка, жиров, гликогена), при этом первоочередное значение имеет влияние инсулина на углеводный обмен.

Чрезвычайно важно отметить, что указанные в табл. 31.1 изменения обмена веществ в тканях сопровождаются снижением уровня глюкозы в плазме крови (гипогликемией). Одной из причин гипогликемии является увеличение захвата глюкозы тканями. Движение глюкозы через гистогематические барьеры осуществляется посредством облегченной диффузии (энергонезависимого транспорта по электрохимическому градиенту через специальные транспортные системы). Системы облегченной диффузии глюкозы называются GLUT. Указанные в табл. 31.1 адипоциты и волокна поперечнополосатых мышц содержат GLUT 4, через которые глюкоза и входит в «инсулинозависимые» ткани.

Влияние инсулина на обмен веществ осуществляется при участии специфических мембранных инсулиновых рецепторов. Они состоят из двух α и двух β субъединиц, при этом α субъединицы расположены с наружной стороны мембран инсулинозависимых тканей и имеют центры связывания молекул инсулина, а β субъединицы представляют собой трансмембранный домен с тирозинкиназной активностью и тенденцией к взаимному фосфорилированию. При связывании молекулы инсулина с α субъединицами рецептора происходит эндоцитоз, и димер инсулинрецептор погружается в цитоплазму клетки. Пока молекула инсулина связана с рецептором, рецептор пребывает в активированном состоянии и стимулирует процессы фосфорилирования. После разъединения димера рецептор возвращается в мембрану, а молекула инсулина деградирует в лизосомах. Запускаемые активированными инсулиновыми рецепторами процессы фосфорилирования приводят к активации некоторых ферментов.

При недостаточной продукции эндогенного инсулина возникает сахарный диабет. Его основными симптомами являются гипергликемия, глюкозурия, полиурия, полидипсия, кетоацидоз, ангиопатии и др.

Сахарный диабет I типа

(деструкция β -клеток с дефицитом инсулина)

- А. Иммуно-опосредованный диабет (ADA) или аутоиммунный
- Б. Идиопатический

2. Сахарный диабет II типа

(резистентность тканей к инсулину)

3. Другие специфические типы диабета

Генетические дефекты β -клеток, генетические дефекты в действии инсулина

Диабет, индуцированный лекарствами или токсическими веществами

Другие

Противодиабетические средства

4. Гестационный сахарный диабет

Инсулиновая недостаточность может быть абсолютной (аутоиммунный процесс, приводящий к гибели островкового аппарата) и относительной (у пожилых и тучных людей). В связи с этим принято различать сахарный диабет 1 типа (абсолютная инсулиновая недостаточность) и сахарный диабет 2 типа (относительная инсулиновая недостаточность). При обеих формах сахарного диабета показана диета. Порядок же назначения фармакологических препаратов при разных формах диабета неодинаков.

Биохимическая диагностика сахарного диабета:

- 1) качественное и количественное определение глюкозы в моче (в связи с глюкозооксидазным методом).
- 2) тест на толерантность к глюкозе (проба с нагрузкой глюкозой).
- 3) метод Хагедорна-Йенсена - количественный метод определения уровня сахара в крови, основанный на способности сахаров восстанавливать в щелочной среде красную кровяную соль в желтую; о содержании сахара судят по избытку красной кровяной соли, определяемому титриметрией.
- 4) качественное и количественное определение сахара в моче (качественные реакции: Тромера, Фелинга, количественные реакции: глюкозооксидазный метод).

Противодиабетические средства

- * Препараты инсулина можно рассматривать как универсальные антидиабетические средства, эффективные при любой форме диабета. Диабет 1 типа иногда называют инсулинозависимым или инсулинопотребным. Лица, страдающие таким диабетом, пожизненно применяют препараты инсулина в качестве средств заместительной терапии.
 - * При сахарном диабете 2 типа (иногда называется инсулинонезависимым) лечение начинают с назначения синтетических противодиабетических средств. Препараты инсулина таким больным назначают лишь при неэффективности высоких доз синтетических гипогликемических средств.
- Препараты инсулина могут производиться из поджелудочных желез убойного скота — это бычий (говяжий) и свиной инсулин. Кроме того, существует генноинженерный способ получения человеческого инсулина. Препараты инсулина, получаемые из поджелудочных желез убойного скота, могут содержать примеси проинсулина, С-белка, глюкагона, соматостатина. Современные технологии позволяют получать высокоочищенные (монокомпонентные), кристаллизованные и монопиковые (хроматографически очищенные с выделением «пика» инсулина) препараты. Активность препаратов инсулина определяется биологическим путем и выражается в единицах действия. Применяется инсулин только парентерально (подкожно, внутримышечно и внутривенно), поскольку, являясь пептидом, разрушается в ЖКТ. Подвергаясь протеолизу в системном кровотоке, инсулин имеет невысокую продолжительность действия, в связи с чем были созданы препараты инсулина пролонгированного действия. Их получают методом преципитации инсулина с протамином (иногда в присутствии ионов Zn, для стабилизации пространственной структуры молекул инсулина). В результате получается либо аморфный твердый, либо относительно малорастворимые кристаллы. При введении под кожу такие формы обеспечивают эффект депо, медленно высвобождая инсулин в системный кровоток. С физикохимической точки зрения пролонгированные формы инсулина являются суспензиями, что служит препятствием к их внутривенному введению. Одним из недостатков пролонгированных форм инсулина является длительный латентный период, поэтому иногда их комбинируют с непродолжительными препаратами инсулина. Такая комбинация обеспечивает быстрое развитие эффекта и его достаточную продолжительность.

* **По степени очистки выделяют инсулины :**

- * **Обычный** (очистка кристаллизацией) - **дешевые.**
- * **Монопиковый** или **высокоочи-**
- * **щенный** (с помощью гелевой хро-
- * **матографии) Монокомпонентный (очистка с** - **дорогие**
- * **помощью ионнообменной**
- * **хроматографии):** МП, МК, СМК

- * **Инсулины**
- * по источнику получения и длительности действия:
- * **Животные инсулины** (свиной нейтральный монопиковый – МС);
- * **Короткие и быстрые:** (Начало действия через 15-30 мин. Максимум действия между 1-3 ч. Продолжительность действия 6-8 ч): Актрапид МС, Моносуинсулин МК;
- * **Средней продолжительности** (базальные) (При п/к введении начало через 1-2ч, пик 10-12ч):
- * Инсулин изофан (Протофан МС),
- * **Длительного действия** (При п/к введении начало через 4-8ч., пик 8-18ч., длителън. д-я 20-30 ч.): Инсулин-цинк суспензия составная монокомпонентный свиной аморфный и кристаллический инсулин (Монотард МС)

- * **Человеческие инсулины** (полусинтетические, генноинженерные – НМ);
- * **Ультракороткие и сверхбыстрые** (Начало действия через 15 мин. Максимум действия между 0.5-2.5 ч. Продолжительность действия 3-5 ч): Инсулин Аспарт (Новорапид), инсулин лизпро (Хумалог);
- * **Короткие и быстрые** (Начало действия через 15-30 мин. Максимум действия между 1-3 ч. Продолжительность действия 5-8 ч): Актрапид НМ, Хумулин Регуляр
- * **Средней продолжительности действия** (базальные) (При п/к введении начало через 1-2ч, пик 10-12ч): инсулин изофан-протамин человеческого (хумулин, протофан НМ);
- * **Длительного действия** (При п/к введении начало через 4-8ч., пик 8-18ч., длителън. д-я 20-30 ч.): инсулин цинк-суспензия человеческого кристаллический (ультратард НМ); Инсулин гларгин (Лантус), Инсулин детемир (Левемир);
- * **Инсулины комбинированого действия** (бифазные препараты короткого и средней продолжит. д-я (эффект начинается через 30 мин !! после п/к введения, максим. эффект через 2-8 ч. и продолжительностью до 18-20 ч): Инсулин двухфазный [человеческий полусинтетический] – Биогулин 70/30, Инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный]- Гансулин 30Р

- * **Препараты гормонов поджелудочной железы:**
- * Животные инсулины (свиные)
- * Человеческие инсулины (полусинтетические, ген-инженерные)
- * Аналоги инсулинов (лизпро, аспарт, гларгин, детемир)
- * Ультракороткого (аналоги инсулина) Инсулин ЛизПро (хумалог), аспарт (новорапид), глудизин (апидра) в/в; п/к непосредственно перед/е или п/е 10-203-5 Мах 0,5-2
- * Быстро- и короткодействующие (гексамеры) **Инсулин растворимый (Актрапид НМ, хумулин R, инсуман, рапид, генсулин R, ринсулин R, Инсулин регуляр, актрапид МС) 30 6-8 Мах 1-3**
- * Ср продолжительности действия Инсулин изофан (Протафан НМ, (4-12)
- * Хумулин НПХ, 18-20 (2-8)
- * **инсуман Базал) 6024 11-20 (3-4)**
- * Длительного действия 60 24
- * 24
- * * Гларгин (лантус), детемир (левемир) 3-4ч
- * Комбинированные Новомикс-30
- * Хумулин-М3,
- * Хумалог-Микс-25
- * * – равномерное поступление; 1 ХЕ = 10-12 г углеводов

1. Препараты инсулина (заместительная терапия

) Препараты генноинженерного инсулина человека

Препараты инсулина классифицируют по продолжительности действия (основной параметр):

1. Инсулин быстрого действия (начало действия обычно через 30 мин; максимум действия через 1,52 ч, общая продолжительность действия 4—6 ч).
2. Инсулин длительного действия (начало через 4—8 ч, пик спустя 8—18 ч, общая продолжительность 20—30 ч).
3. Инсулин средней длительности действия (начало через 1,52 ч, пик спустя 312 ч, общая продолжительность 8—12 ч).
4. Инсулин средней длительности действия в комбинациях.

Препараты инсулина быстрого действия могут использоваться как для систематического лечения, так и для купирования диабетической комы. С этой целью их вводят внутривенно. Пролонгированные формы инсулина внутривенно вводить нельзя, поэтому основная сфера их применения — систематическое лечение сахарного диабета.

Актрапид НМ — раствор биосинтетического человеческого инсулина короткого и быстрого действия во флаконах по 10 мл (1 мл раствора содержит 40 или 100 МЕ инсулина). Может выпускаться в картриджах (Актрапид НМ Пенфилл) для использования в инсулиновой шприцручке НовоПен. В каждом картридже 1,5 или 3 мл раствора. Гипогликемическое действие развивается через 30 мин, достигает максимума через 13 ч и длится 8 ч.

Изофанинсулин НМ — нейтральная суспензия генноинженерного инсулина средней продолжительности действия. Флаконы по 10-мл суспензии (40 МЕ в 1 мл). Гипогликемическое действие начинается через 1—2 ч, достигает максимума через 612 ч, продолжается 1824 ч.

Монотард НМ составная суспензия цинкинсулина человека (содержит 30% аморфного и 70% кристаллического цинкинсулина). Флаконы по 10 мл суспензии (40 или 100 МЕ в 1 мл). Гипогликемическое действие начинается через 2,5 ч, достигает максимума через 7—15 ч, продолжается 24 ч.

Ультратард НМ — суспензия цинкинсулина кристаллического. Флаконы по 10 мл суспензии (40 или 100 МЕ в 1 мл). Гипогликемическое действие начинается через 4 ч, достигает максимума через 824 ч, продолжается 28 ч.

Препараты свиного инсулина

Инсулин нейтрал для инъекций (ИнсулинС, Актрапид МС) нейтральный раствор монопикового или монокомпонентного свиного инсулина короткого и быстрого действия. Флаконы по 5 и 10 мл (1 мл раствора содержит 40 или 100 МЕ инсулина). Гипогликемическое действие начинается через 2030 мин после подкожного введения, достигает максимума через 1—3 ч и длится 68 ч. Для систематического лечения вводят под кожу, за 15 мин до еды, начальная доза — от 8 до 24 МЕ (ЕД), высшая разовая доза — 40 ЕД. Для купирования диабетической комы вводят внутривенно.

Инсулин изофан монопиковый монокомпонентный свиной изофан протамин инсулин. Гипогликемическое действие начинается через 1—3 ч, достигает максимума через 318 ч, продолжается около 24 ч. Наиболее часто используется как компонент комбинированных препаратов с короткодействующим инсулином.

Инсулин Ленте СПП — нейтральная составная суспензия монопикового или монокомпонентного свиного инсулина (содержит 30% аморфного и 70% кристаллического цинкинсулина). Флаконы по 10 мл суспензии (40 МЕ в 1 мл). Гипогликемическое действие начинается через 1—3 ч после подкожного введения, достигает максимума через 715 ч, продолжается 24 ч.

Монотард МС нейтральная составная суспензия монопикового или монокомпонентного свиного инсулина (содержит 30% аморфного и 70% кристаллического цинкинсулина). Флаконы по 10 мл суспензии (40 или 100 МЕ в 1 мл). Гипогликемическое действие начинается через 2,5 ч, достигает максимума через 7—15 ч, продолжается 24 ч.

* Побочные эффекты. В настоящее время в медицинской практике применяются либо генноинженерные человеческие инсулины, либо высокоочищенные свиные. В связи с этим осложнения инсулинотерапии встречаются относительно редко. Возможны аллергические реакции, липодистрофии на месте инъекций. При введении слишком высоких доз инсулина или при недостаточном поступлении алиментарных углеводов может развиваться чрезмерная гипогликемия. Ее крайним вариантом является гипогликемическая кома с потерей сознания, судорогами и явлениями сердечнососудистой недостаточности. При гипогликемической коме больному следует вводить внутривенно 40% раствор глюкозы в количестве 20—40 (но не более 100) мл.

Поскольку препараты инсулина применяются пожизненно, следует иметь в виду, что их гипогликемическое действие может изменяться другими препаратами. Усиливают гипогликемическое действие инсулина: осадреноблокаторы, Радреноблокаторы, тетрациклины, салицилаты, дизопирамид, анаболические стероиды, сульфаниламиды. Ослабляют гипогликемическое действие инсулина: радреномиметики, симпатомиметики, глюкокортикостероиды, тиазидные диуретики.

Противопоказания: заболевания, протекающие с гипогликемией, острые заболевания печени и поджелудочной железы, декомпенсированные пороки сердца.

1. Устраняет **катаболические** эфф. дефицита инсулина:

а) тормозит гликогенолиз, превращен. ЖК и аминокислот в кетокислоты, превращение аминокислот в глюкозу

2. **Анаболические** эффекты инсулина в печени:

а) депонирование глюкозы в виде гликогена, стимуляция синтеза ТГ и образование проатерогенных ЛПОНП !!

Действие на скелетные мышцы:

стимулирует транспорт в мышцы аминокислот и синтез белка, синтез гликогена.

Действие на жировую ткань:

стимулирует синтез ТГ, транспорт глюкозы, подавляет активность внутриклеточной липазы

* **Побочные действия:** увеличение массы тела, гипогликемия, аллергические реакции; задержка Na и H₂O; липодистрофия, микроангиопатии.

* **Передозировка:**

* гипогликемия - чувство голода, слабость, дрожь, холодный пот.

* **Лечение:** дать сахар

* или содержащий

* его продукт,

* ввести в/в глюкозу

Влияние инсулина на обмен веществ

<i>Тип обмена</i>	<i>Гепатоциты</i>	<i>Адиipoциты</i>	<i>Волокна поперечнополосатых мышц</i>
Углеводный	↑ Глюконеогенез ↑ Гликогенолиз Гликолиз ↑ Гликогенез	↑ Захват глюкозы ↑ Синтез глицерина	↑ Захват глюкозы ↑ Гликолиз ↑ Гликогенез
Жировой	↑ Липогенез ↑ Липолиз	↑ Синтез триглицеридов ↑ Синтез жирных кислот ↑ Липолиз	
Белковый	Распад белка		↑ Захват аминокислот ↑ Синтез белка

Применяемые при диабете 2 типа

1. Синтетические противодиабетические средства

* Одним из недостатков препаратов инсулина является невозможность энтерального применения. В связи с этим в течение длительного времени делались попытки обнаружения гипогликемических средств, эффективных при приеме внутрь. В настоящее время такие препараты широко применяются при сахарном диабете 2 типа. Они имеют отличные от инсулина механизмы действия и представлены несколькими подгруппами:

1. Производные сульфонилмочевины.
2. Производные аминокислот.
3. Тиазолидиндионы.
4. Бигуаниды.
5. Ингибиторы осглюкозидазы. Производные сульфонилмочевины

* **1. Пр. Сульфонилмочевины** (↑ секрецию инсулина, худым)

* I-генерации Хлорпропамид (1 р/день)

* II-генерация Глибенкламид, Глипизид, Гликвидон

*

* III-Глимеирид (Амарил)

* **2. Производные аминокислот** (↑ секрецию инсулина)

* Репаглинид (действуют 30 мин. - до еды)

* **3. Бигуаниды** (↓ глюконеогенез, ↑ чувствительность тканей – полным) **Метформин**

* **4. Тиазолидиндионы** (↑ секрецию, ↑ чувствительность - при резист.)

* Росиглитазон

* **5. Ингибиторы α-глюкозидазы** (↓ всасывание глюкозы в ЖКТ)

* Акарбоза

* **6. Инкретиномиметики** (инкретины -гормоны ки- шечника, регулирующие постпрандиальное выделение инсулина поджелудочной железой)

* а) **Ингибиторы дипептидилпептидазы-4** (повышает содержание инкретинов)

* **Вилдаглиптин** (Галвус)

* б) **Аналог эндогенного инкретина –глюкагоноподобного пептида-1**

* **Эксенатид** (Баета)

* **Синтетические сахаропонижающие средства:**

* **Увеличивают секрецию инсулина**

* **Производные сульфонилмочевины:** толбутамид (бутамид), хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, гликлазид, глимеирид,

* **Производные аминокислот (Меглитиниды, глиниды):** натеглинид (старликс), репаглинид (новонорм)

* **Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4):** видалглиптин, ситаглиптин (Янувия)

* **Повышают чувствительность рецепторов, уменьшают инсулинорезистентность (сенситайзеры)**

* **Бигуаниды:** метформин (буформин, буформин-ретард)

* **Тиазолидиндионы:** пиоглитазон (актос), росиглитазон (Авандия)

* **Уменьшают поступление глюкозы**

* **Ингибиторы α-глюкозидазы,** акарбоза, гуаровая смола

* **Синтетические сахаропонижающие средства:**

* **Увеличивают секрецию инсулина**

* **Производные сульфонилмочевины:**

* I поколение: толбутамид, хлорпропамид.

* II поколение: глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глипизид.

* III поколение: глимепирид.,

* **Производные аминокислот, бензойной кислоты (меглитиниды, глиниды):** натеглинид (старликс), репаглинид (новонорм)

* **Инкретиномиметики -**

* **Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4):** Видалглиптин (Галвус), ситаглиптин (Янувия)

* **Аналог эндогенного инкретина – глюкагоноподобного пептида-1 -** Эксенатид (Баета)

*

* **Повышают чувствительность рецепторов, уменьшают инсулинорезистентность (сенситайзеры)**

* **Бигуаниды:** метформин (сиофор,)

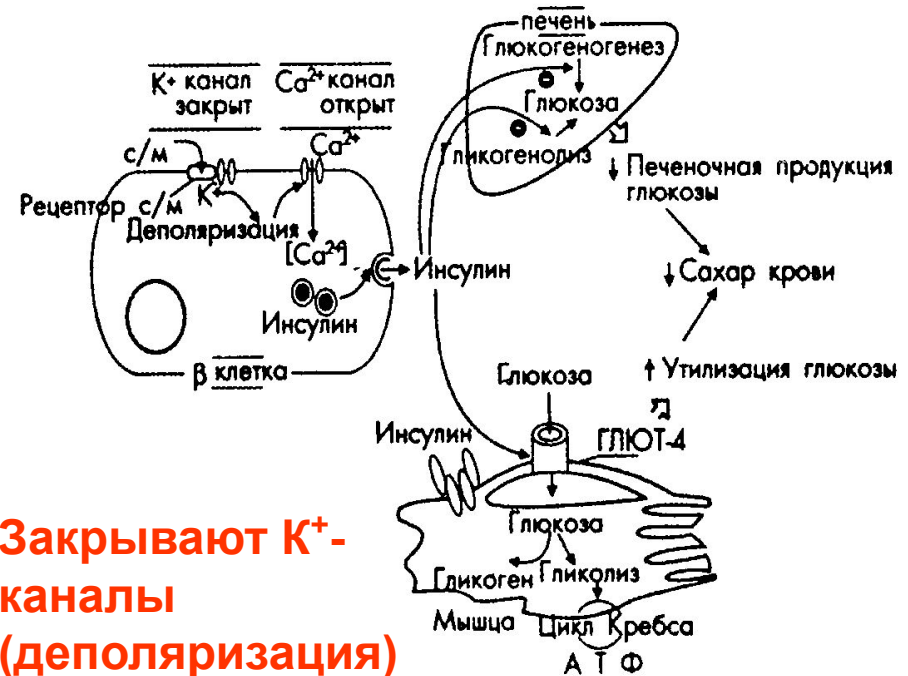
* **Тиазолидиндионы:** пиоглитазон (актос), росиглитазон (авандия);

* **Уменьшают поступление глюкозы из ЖКТ**

* **Ингибиторы α-глюкозидаз:** акарбоза, миглитол, гуаровая смола

- * ↑ плотность и чувств-ть β клеток, ↑ секр инсул
- * **Пр. сульфонилмочевины:** Глибенкламид тощаковую
- * Натеглинид, репаглинид постпрандиальную
- * **Ингиб. дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)** Ситаглиптин, видалглиптин ↓ фермент, расщепляющий глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1 - инкретины), ↓ секр глюкагона дискомфорт в желудке, диарея отсутствие прибавки веса на фоне лечения
- * Сенситайзеры активация транспорта глюкозы в клетки «в обход» инсулиновых рецепторов
- * **тиозолидиндионы:** пиоглитазон (актос), росиглитазон (Авандия) мышцах, (агонисты γ -р-ов, активируемых пролифератом пероксисом)
- * Метформин Печени (↓ глюконеогенез)

* Наиболее часто применяемая группа синтетических противодиабетических средств. Выделяют 2 поколения (генерации) производных сульфонилмочевины: 1е поколение: карбутамид, толазамид, толбутамид; 2е поколение: хлорпропамид, глибенкламид, гликлазид, глипизид, гликвидон. Все производные сульфонилмочевины имеют многокомпонентный механизм гипогликемического действия. Главным компонентом является способность этих веществ стимулировать выделение эндогенного инсулина Р клетками островкового аппарата. Такое действие препаратов является результатом блокады АТФзависимых калиевых каналов р клеток. Кроме того, производные сульфонилмочевины: 1) восстанавливают чувствительность р клеток к глюкозе; 2) увеличивают плотность инсулиновых рецепторов в инсулинозависимых тканях; 3) повышают чувствительность рецепторов к инсулину и улучшают трансдукцию пострецепторного сигнала. Группа производных сульфонилмочевины в целом хорошо переносится больными, однако имеет ряд фармакокинетических и фармакодинамических особенностей. Впервые, производные сульфонилмочевины повышают аппетит. Это свойство расценивается как побочное действие, поскольку антидиабетическая терапия проводится на фоне диетической коррекции. Вовторых, производные сульфонилмочевины связываются с белками плазмы крови, ввиду чего могут вступать в фармакокинетическое взаимодействие с нестероидными противовоспалительными средствами, антикоагулянтами непрямого действия и др. Втретьих, эти препараты проникают через плацентарный барьер, что следует учитывать при их назначении в период беременности. Вчетвертых, производные сульфонилмочевины имеют недостаточную селективность в отношении калиевых каналов р клеток, в связи с чем могут блокировать калиевые каналы кардиомиоцитов и ангиомиоцитов, что, в свою очередь, может приводить к увеличению смертности от заболеваний сердечнососудистой системы.



Закрывают K^+ -каналы (деполяризация) → открывают Ca^{++} -каналы в β -клетках ПЖ

- * Толбутамид (Бутамид) относится к производным сульфонилмочевины первого поколения. Гипогликемическое действие развивается в течение 1 ч (уровень глюкозы снижается на 30%), достигает максимума через 5—7 ч и продолжается около 12 ч. Назначается в дозе 1 г (2 таблетки по 0,5 г) 2 раза в сутки при сахарном диабете 2 типа. Побочные эффекты: повышение аппетита, гипогликемия, при длительном применении повышение смертности от заболеваний сердечнососудистой системы. Парестезии, бессонница, головокружение, тошнота, рвота. Противопоказания: гиперчувствительность, кетоацидоз, беременность, лактация.
- Хлорпропамид (Диабенезе) отличается от толбутамида большей продолжительностью действия (24—36 ч после однократного применения), более высокой активностью (назначают по 0,25—0,5 г 1 раз в сутки) и наличием «тетурамоподобного» эффекта (угнетает альдегиддегидрогеназу, в связи с чем останавливает окисление этилового спирта на стадии образования уксусного альдегида). О последнем следует оповещать больных и рекомендовать воздерживаться от приема спиртных напитков на время лечения хлорпропамидом.
- Глибенкламид (Манинил, Гилемал, Глюкобене, Даонил) отличается от толбутамида и хлорпропамида более высокой (на 2 порядка) активностью (назначают по 0,005-0,001 г 12 раз в сутки). Гипогликемическое действие наступает через 2 ч, достигает максимума через 7—8 ч и продолжается до 24 ч. Кроме гипогликемического действия обладает также гиполипидемическим (снижает в плазме крови уровень атерогенных липопротеинов) и антитромбогенным эффектами.
- Глипизид (Антидиаб, Глибенез ретард, Минидиаб) отличается от глибенкламида (и прочих производных сульфонилмочевины 2 поколения) относительно малым периодом полуэлиминации ($t_{1/2}$ 3—4 ч), в связи с чем имеет менее выраженную способность к кумуляции.
- Гликвидон (Глюренорм) рассматривается как наиболее эффективное и хорошо переносимое производное сульфонилмочевины, в связи с чем может назначаться лицам с заболеваниями печени и почек.
- Гликлазид (Глиорал, Диабетон, Диабрезид, Реклид) в ходе метаболических изменений образует 8 метаболитов, один из которых оказывает выраженное влияние на микроциркуляцию. Это проявляется снижением агрегации тромбоцитов, снижением коагуляции (гепариноподобное действие), активацией фибринолиза, а также некоторым антиоксидантным действием. В связи с этим при применении гликлазида улучшается микроциркуляция, снижается выраженность ангиопатий, ретинопатии, нефропатий, улучшается васкуляризация и трофика конъюнктивы, уменьшаются признаки микрозастоя. Препарат особо показан при сахарном диабете 2 типа, осложненном ангиопатиями, ретинопатиями, нефропатиями.

* Производные аминокислот

Натеглинид (Старликс) производное фенилаланина. Как указывалось в общей части, некоторые аминокислоты способны активировать выделение инсулина Рклетками островкового аппарата поджелудочной железы. На этом основано гипогликемическое действие натеглимида. Очевидно, повышение выделения инсулина при применении натеглимида является результатом блокады АТФзависимых калиевых каналов (5клеток и повышения чувствительности Рклеток к глюкозе (без изменения базального уровня инкреции инсулина). Отличительной особенностью препарата является короткий латентный период (несколько секунд) и небольшая продолжительность действия (не более 30 мин). В связи с этими свойствами препарат применяют для уменьшения постпрандиальной гипергликемии (повышение глюкозы в крови после приема пищи). С этой целью натеглинид назначают внутрь непосредственно перед едой (за 130 мин). Из побочных эффектов наиболее вероятны аллергические реакции.

Тиазолидиндионы

Пиоглитазон (Актос) повышает выделение инсулина (5клетками островков поджелудочной железы). Кроме того, пиоглитазон повышает чувствительность инсулинозависимых тканей к инсулину, что, вероятно, связано с сенсбилизацией инсулиновых рецепторов. Это свойство тиазолидиндионов весьма ценно при формировании инсулинорезистентных форм сахарного диабета.

Бигуаниды

Метформин (Глюкофаг, Глиформин, Сиофор) единственный представитель данной группы синтетических противодиабетических средств (буформин и фенформин выведены из употребления). Гипогликемическое действие метформина (и прочих бигуанидов) не является следствием увеличения секреции инсулина рклетками поджелудочной железы. Детальный механизм действия не вполне ясен, но не вызывают сомнения следующие компоненты: 1) снижение всасывания глюкозы в кишечнике; 2) увеличение захвата глюкозы скелетными мышцами; 3) увеличение утилизации глюкозы (стимуляция анаэробного гликолиза); 4) снижение продукции глюкозы гепатоцитами; 5) понижение уровня глюкогона в крови; 6) повышение чувствительности инсулинозависимых тканей к инсулину.

- * Метформин обладает рядом ценных свойств: снижает уровень атерогенных липопротеинов (ЛГТНГТ), холестерина, триглицеридов в плазме крови, уменьшает аппетит и массу тела.
Показания к применению: сахарный диабет 2 типа (в особенности — диабет «тучных»).
Побочные эффекты: тошнота, рвота, понос, метеоризм, боли в животе. Указанные побочные эффекты, не являясь жизнеопасными, ограничивают применение метформина, поскольку возникают довольно часто. Кроме того, возможен лактатный ацидоз. Его возникновение обусловлено тем, что метформин стимулирует анаэробный гликолиз, конечным продуктом которого является молочная кислота. Лактацидоз, диарея. Симптомыми лактацидоза являются слабость, сонливость, мышечные боли, одышка, гипотермия, гипотония, брадикардия.
Противопоказания: гиперчувствительность, нарушения функции печени и почек, метаболический ацидоз, беременность, лактация.

- * Ингибиторы аглюкозидазы
Акарбоза (Глюкобай) — олигосахарид, получаемый из микроорганизмов *Actinoplanes utahensis* путем ферментации. Акарбоза является обратимым ингибитором панкреатической амилазы и кишечной мембранно-связанной дисахаридазы (угнетение амилазы), а дисахариды не расщепляются до моносахаридов и всасывание моносахаридов в кишечнике. Выраженной гипогликемии и постпрандиальную гипергликемию.
Показания к применению: сахарный диабет 2 типа (чаще всего в комбинации с метформин).
Побочные эффекты: метеоризм (отмечается у 20—30% пациентов), понос, не всосавшиеся углеводы ферментируются кишечной микрофлорой с выделением газа.
Противопоказания: хронические воспалительные заболевания кишечника.
Кроме указанных препаратов, в комплексном лечении сахарного диабета применяют при легком течении заболевания как дополнение к диетотерапии.



<i>Препараты гормонов</i>	<i>Взаимодействующий препарат (группа препаратов)</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Октреотид	Циклоспорин Циметидин	Замедление всасывания циклоспорина и циметидина
Даназол	Антикоагулянты непрямого действия	Усиление действия антикоагулянтов непрямого действия
Адиуретин-СД	Индометацин	Усиление действия адиуретина
Тиамазол	Йодсодержащие рентгеноконт-растные препараты	Ослабление действия тиамазола
Миакальцик	Препараты паратгормона	Ослабление эффекта взаимодействующих препаратов
Препараты инсулина	Препараты ГКС, глюкагон, препараты тиреоидных гормонов, тиазидовые диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты	Ослабление гипогликемического действия инсулина
	Неселективные р-адреноблокаторы, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, ингибиторы MAO	Усиление гипогликемического действия инсулина
Производные сульфонилмочевины	Препараты ГКС, препараты тиреоидных гормонов, тиазидовые диуретики, барбитураты, фено-тиазины, симпатомиметики, глюкагон, препараты гестагенов, препараты эстрогенов	Ослабление гипогликемического действия производных сульфонил-мочевины
	Неселективные р-адреноблокаторы, бигуаниды, антикоагулянты непрямого действия, ингибиторы АПФ, НПВС, ингибиторы MAO	Усиление гипогликемического действия производных сульфонилмочевины

Международное непатентованное название
Патентованные (торговые) названия
Формы выпуска

Информация для пациента

1	2	3	4
Октреотид	Сандостатин	Ампулы по 1 мл раствора, содержащего по 50 мкг, 100 мкг или 500 мкг свободного пептида	При акромегалии по 50—100 мкг расширенных вен пищевода 25-50 мкг/ч, внутривенно, в виде продолжительных инфузий в течение 5 дней
Даназол	Данол, Дановал, Данодиол	Капсулы по 100 мг и 200 мг	Применяют с 1-го дня менструального цикла курсом не более 6 мес. При эндометриозе начальная суточная доза 400 мг (в 4 приема), далее дозу корректируют в зависимости от течения процесса (либо снижают до 200 мг/сут, либо повышают до 800 мг/сут)
Экситоцин	Окситоцин	Ампулы по 1 мл (5 МЕ)	Внутримышечно или внутривенно по 1—3 МЕ, по гинекологическим показаниям - подкожно или внутривенно по 5-10 МЕ, при кесаревом сечении — по 5 МЕ в мио-метрий
Цесмопрессин	Ддиуретин СД	Ампулы по 1 мл (4 мкг); флаконы по 5 (100 мкг) - капли в нос	При несахарном диабете суточная доза колеблется от 3,5 мкг (1 млкапля) до 42 мкг (12 капель) в 1-3 приема. Лечение начинают с 1 капли, повышая дозу до установления нормального диуреза
У1елатонин	Мелаксен	Таблетки по 3 мг	По 1-2 таблетки за 30 мин до сна. При перемещении в западном направлении: принимают в течение 4 дней после прибытия. При перемещении в восточном направлении: прием начинают за 2 дня до поездки и продолжают в течение 4 дней после прибытия
Кальцитонин	Миакальцик	Ампулы по 1 мл (500 МЕ, 100 МЕ); назальный аэрозоль (дозированный)	При остеопорозе: 50—100 МЕ в сутки подкожно или внутримышечно (ежедневно или через день), 100-200 МЕ в сутки (ингаляционно доза-50 МЕ, 100 МЕ или 200 МЕ)
Тиреотин		Таблетки по 100 мг	0,05—0,2 г в сутки внутрь, в первой половине дня
Левотироксин	Тиреотом	Каждая таблетка содержит левотироксина 40 мкг	Начальная доза 0,5 или 1 таблетка внутрь. Дозу увеличивают каждые 2-4 нед, доводя до поддерживающей дозы 3-6 таблеток.
Пиотиронин		Каждая таблетка содержит левотироксина 10 мкг	Принимают натошак
Г1евотироксин	Тиреокомб	Каждая таблетка содержит левотироксина 70 мкг	При гипотиреозе 0,5 — 1,5 таблетки внутрь, натошак, с последующим увеличением дозы до 3-5
Г1иотиронин			

