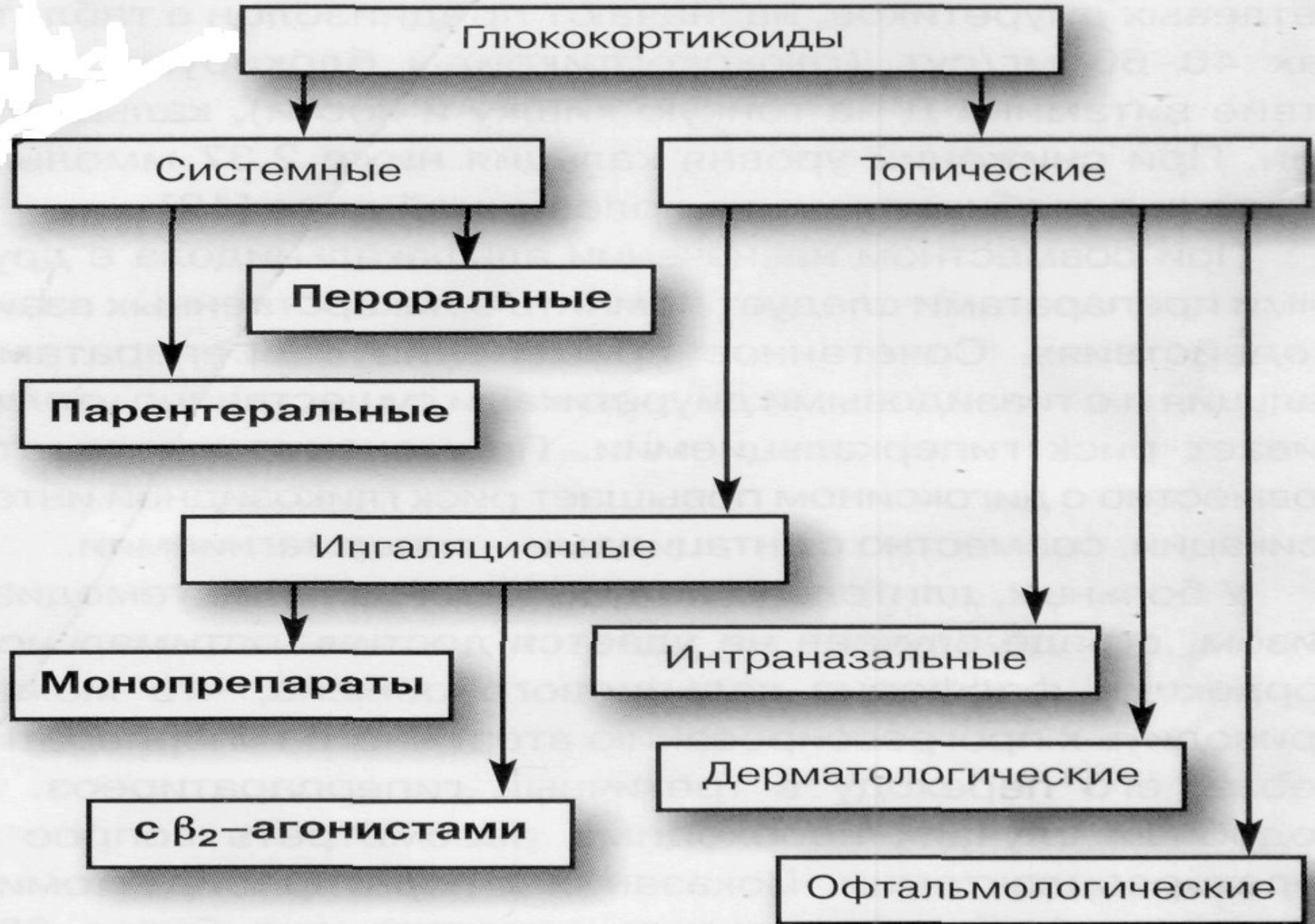


ГОРМОНЫ



Классификация глюкокортикоидов



Фармакодинамика глюкокортикостероидов

ГКС проникают внутрь клетки, где взаимодействуют со специфическим белковым рецептором

Рецептор содержит 2 домена:

- 1) Имеющий два участка связывания цинка (цинковые пальцы) необходим для взаимодействия с ДНК
- 2) Расположенный на С-конце, необходим для связывания ГКС

После взаимодействия с гормоном рецептор освобождается от других белков, активируется, рецептор-ГКС димер транспортируется в ядро клетки, где взаимодействует с ДНК регуляторных участков генов-мишеней и вызывает изменение экспрессии генов → ↑ образования иРНК → изменяется синтез белков.

Механизм противовоспалительного действия ГКС:

↑ синтеза белка ингибитора фермента фосфолипазы А₂ – липокортин → ↓ образование арахидоновой кислоты → ↓ образование простагландинов и лейкотриенов

Некоторые эффекты ГКС возникают немедленно и связаны со взаимодействием с мембранными рецепторами

Фармакологические эффекты ГКС

- Углеводный обмен (↓ гликогенолиза, ↑ глюконеогенеза в печени, ↑ инсулинорезистентности): ↑ глюкозы крови, стероидный СД у предрасположенных лиц
- Белковый обмен (↑ протеолиза), но ↑ синтез фибриногена, сурфактанта, эритропоэтина, пермеазы
- Жировой обмен (перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу): ↑ липолиза на конечностях, ↑ липогенеза животе, верхнем плечевом поясе, лице)
- Обмен кальция (↓ всасывания кальция в кишечнике, ↑ выхода из костной ткани, ↑ экскреции с мочой)
- Водно-электролитный баланс (увеличение реабсорбции Na и воды → ↓ их выведения из организма, ↑ выведения калия). Минералокортикоидная активность более присуща природным ГКС, менее синтетическим и не характерна фторированным

Фармакологические эффекты ГКС

- Влияние на сердечнососудистую систему (↑ АД, ↑ чувствительности рецепторов к прессорным агентам (АТ II, КА) и оказывают пермессивное действие)
- Влияние на кровь (цитопении, но ↑ тромбоцитов, нейтрофилов, эритроцитов)
- Влияние на скелетные мышцы (стероидная миопатия, вследствие атрофии мышц и гипокалиемии)
- Противовоспалительное действие (все фазы воспаления)
- Иммуномодулирующее и противоаллергическое действие (угнетение пролиферации лимфоидной ткани и клеточного иммунитета)
- Влияние на эндокринную систему (угнетение ГНС по принципу отрицательной обратной связи)

Препарат	Эквивалентные дозы(мг)	ГК* активность	МК* активность	Период полужизни	
				В плазме (минуты)	в тканях (сутки)
<i>Короткого действия:</i>					
гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
кортизон	25	0,8	1	30	0,5
<i>Средней продолжительности действия:</i>					
преднизолон	5	4	0,8	200	0,5-1,5
преднизон	5	4	0,8		60
метилпреднизолон	4	5	0,5		200
<i>Длительного действия:</i>					
триамцинолон	4	5	-	>200	1-2
дексаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3
бетаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3

Побочные эффекты ГКС

□ Ятрогенная надпочечниковая недостаточность

Факторы риска:

- супрафизиологическая доза ГКС (более 5 мг/сут по преднизолону)
- длительность курса лечения (до 10 дней безопасна доза до 40 мг/сут по преднизолону)
- время приёма (циркадный ритм выработки ГКС) в вечерние часы
- вид препарата (чаще синдром отмены вызывают фторированные ГКС продолжительного действия)

□ Инфекционные осложнения

□ Туберкулёз

□ Остеопороз (асептические некрозы кости, переломы)

□ Кровоизлияния, угри, атрофия кожи и клетчатки

Побочные эффекты ГКС

- Отёки
- Артериальная гипертензия
- Стероидный диабет
- Задержка роста и полового развития у детей
- Неустойчивое настроение, психозы
- Глаукома, возможен экзофтальм
- Синдром Иценко-Кушинга
- Стероидные язвы ЖКТ, кровотечения из ЖКТ, эзофагит, панкреатит

Показания к назначению ГКС

- **Надпочечниковая недостаточность** – заместительная терапия (при ХНН используют физиологические дозы ГКС 2/3 утром, 1/3 вечером или в обед (кортизон, гидрокортизон), другие ГКС вводят 1 р/д утром) При ОНН дексаметазон 4 мг. п/к или в/м или гидрокортизон в/в струйно 100 мг, затем – длительная инфузия со скоростью 100 мг за каждые 8 ч.
- **Адреногенитальный синдром** (супрессивная терапия). Используют супрафизиологические дозы кортизона или гидрокортизона 1/3 дозы утром, 2/3 дозы вечером
- **Ревматические болезни** – патогенетическая терапия (СКВ, узелковый периартериит, ревматоидный артрит) Лечение начинают с более высоких доз, при получении эффекта постепенно снижают дозу до минимальной эффективной

Показания к назначению ГКС

- Аллергические реакции (анафилактический шок, отёк Квинке, сезонный ринит, сывороточная болезнь, крапивница, контактный дерматит, реакции на укусы насекомых, ЛС). При аллергическом рините – интраназальное введение ГКС
- Бронхиальная астма, ХОБЛ
- Глазные болезни (местно в виде капель или мази дексаметазона или системно. Противопоказаны при инфекционных процессах)
- Кожные болезни (псориаз, экзема, пузырьчатка)
- Заболевания ЖКТ (НЯК, болезнь Крона, хронический активный гепатит)
- Злокачественные новообразования (химиотерапия острого лимфолейкоза, лимфом)
- Отёк головного мозга
- Саркоидоз
- Аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения
- Трансплантация органов

Локальная терапия ГКС

(инъекции в мягкие ткани полость сустава)

- Имеет вспомогательное значение, оказывает влияние только на местное воспаление, причём временное
- В опорные суставы не следует делать более 3 инъекций в год, в один и тот же сустав – 1 раз в 3 мес.
- Используют триамцинолон, метилпреднизолон, бетаметазон (быстрое и пролонгированное действие, не вызывает местных микрокристаллических реакций и дистрофического действия на ткани)
- В крупные суставы и кисту Бейкера вводят по 1 мл препарата, в средние – по 0,5 мл., в мелкие – 0,25 мл.
- Для уменьшения травматизации суставного хряща используют иглы с минимальным диаметром
- Для введения в мягкие ткани, плечевой сустав, подакромиальную и вертельную сумки ГКС с местными анестетиками или физ. раствором в равных количествах (в плечевую и вертельную области 1:2-1:5).
- После инъекции – частичная иммобилизация сустава на 1 сут., исключают физическую активность на 1 нед.
- Противопоказания: инфекционный артрит, любые изменения кожи рядом с местом пункции, нестабильность опорного сустава

ЛС
для лечения
сахарного диабета



Инсулины короткого действия (пищевые)

1. Инсулин короткого действия (регулятор, растворимый)
Начинает действовать при подкожном введении через 30 минут (поэтому вводят за 30-40 минут до еды), пик действия наступает через 2 часа, полностью выводится через 6 часов.

Представители:

- Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) — Актрапид НМ, Биоинсулин Р, Гансулин Р, Генсулин Р, Хумулин Регуляр.
- Инсулин растворимый (человеческий полусинтетический) — Биогулин Р, Хумодар Р.
- Инсулин растворимый (свиной монокомпонентный) — Актрапид МС, Монодар.

Инсулины короткого действия (пищевые)

2. Инсулин ультракороткого действия (аналоговый, соответствует человеческому)

Начинает действовать через 15 минут, пик через 2 часа, исчезают из организма через 4 часа. Он более физиологичный и его можно вводить непосредственно перед приёмом пищи (за 5-10 минут) или сразу после еды.

Представители:

- Инсулин лизпро (Хумалог) — полусинтетический аналог человеческого инсулина.
- Инсулин аспарт (НовоРапид Пенфилл, НовоРапид ФлексПен).
- Инсулин глулизин (Апидра).

Пролонгированные (базальные) инсулины

1. Инсулин средней продолжительности

Начинает действовать при подкожном введении через 1-2 часа, пик действия через 6-8 часов, длительность действия - 10-12 часов. Назначают в 2 приёма.

Представители:

- Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный) — Гансулин Н, Генсулин Н, Протафан НМ, Хумулин НПХ.
- Инсулин-изофан (человеческий полусинтетический) — Биогулин Н, Хумодар Б.
- Инсулин-изофан (свиной монокомпонентный) — Монодар Б, Протафан МС.
- Инсулин-цинк комбинированного суспензия (человеческий генно-инженерный, человеческий полусинтетический, свиной) — Монотард МС.

Пролонгированные (базальные)

инсулины

2. Инсулин длительного действия

Начинает действовать через 4-8 часов после п/к введения, пик действия наступает спустя 8-18 часов, продолжительность действия составляет 20-30 часов.

Представители:

- Инсулин гларгин (Лантус). Нет выраженного пика действия, т.к. высвобождается в кровоток с постоянной скоростью, поэтому вводится однократно. Действовать начинает через 1-1,5 часа. Никогда не даёт гипогликемий.
- Инсулин детемир (Левемир Пенфилл, Левемир ФлексПен). Поскольку обладает небольшим пиком, суточную дозу лучше разбивать на 2 приёма.
- Инсулина-цинк кристаллического суспензия (человеческого генно-инженерного): монодар лонг

Инсулины комбинированные

Инсулины комбинированного действия (бифазные препараты) - готовые смеси пролонгированного и короткого инсулинов. Обозначаются дробью, например, 25/75 (где 25% — короткий инсулин, а 75% — пролонгированный инсулин).

Введение инсулина в виде смеси осуществляется 2 раза в день (утро и вечер), за 30 мин до еды (в состав входит инсулин короткого действия).

Представители:

- Инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный) — Гансулин 30Р, Генсулин М 30, Хумулин М3.
- Инсулин аспарт двухфазный — НовоМикс 30 Пенфилл, НовоМикс 30 ФлексПен.
- Инсулин лизпро двухфазный: Хумалог Микс 25

Фармакодинамика препаратов инсулина

□ Механизм действия

Инсулин → гликопротеиновые рецепторы инсулина на клетках-мишенях → фосфорилирование рецептора → фосфорилирование других протеинов внутри клетки → фармакологические эффекты

□ Инсулин действует на все органы и ткани, но наиболее важными его **«мишенями»** являются:

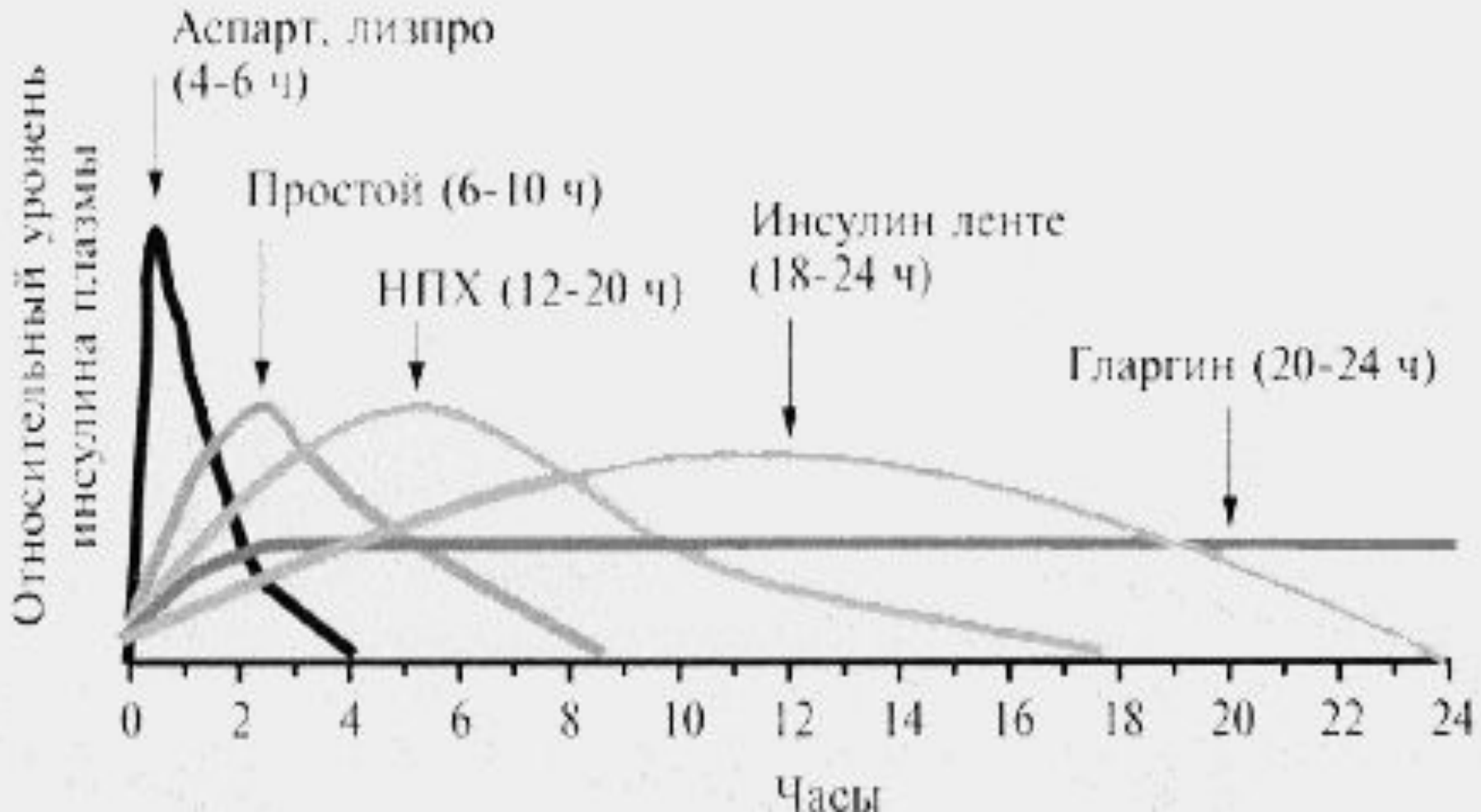
-печень: активация синтеза гликогена, подавление гликогенолиза, подавление кетогенеза, подавление глюконеогенеза, активация синтеза триглицеридов и ЛПОНП

-мышечная ткань: активация синтеза белков и гликогена

-жировая ткань: угнетение липолиза и стимуляция липогенеза

Фармакокинетика препаратов инсулина

- Основной путь введения инсулинов – подкожный. В неотложных ситуациях можно вводить в/в или в/м.



Факторы, влияющие на фармакокинетику препаратов инсулина

- **Доза инсулина** (чем больше доза, тем медленнее всасывание и дольше действие)
- **Место инъекции** (бедро < плечо < живот. Возрастает скорость всасывания)
- **Путь введения** (при в/м введении всасывание быстрее, чем при п/к, но длительность действия короче)
- Наличие **липодистрофий** или **липом**
- **Локальная температура** (скорость всасывания возрастает при её повышении)
- **Мышечная работа или массаж**
- Рекомендуют ИКД и ИУД вводить под кожу живота, а ИСД и ИДД – в плечо или бедро

Большая часть инсулина подвергается протеолитическому распаду в печени, меньшее количество – в почках, небольшая часть в мышечной и жировой тканях.

Показания к назначению инсулинотерапии

- СД 1 типа – базисно-болюсная терапия;
- Кетоацидоз - ИКД;
- Комы (кетоацидотическая, лактатацидотическая, гиперосмолярная) - ИКД;
- Тяжёлые, гнойные инфекции - ИКД;
- Хронические рецидивирующие заболевания в стадии обострения (туберкулёз, панкреатит) - ИКД;
- Тяжёлые микроангиопатии (с нарушением функции органа) - ИКД;
- Неэффективность диеты и максимальной дозы ПССП (Hb A1C более 7,5%, гликемия натощак более 8 ммоль/л);
- Панкреатэктомия – базисно-болюсная терапия;
- ОНМК, ОИМ - ИКД;
- Оперативные вмешательства - ИКД;
- Беременность – базисно-болюсная терапия.

Виды инсулинотерапии

- **Традиционная:** ежедневное введение одной и той же дозы инсулина. Стандартные готовые смеси ИКД+ИСД вводят 2 р/д, 2/3 дозы перед завтраком, 1/3 перед ужином. Показана лицам пожилого возраста, больным требующим ухода.
- **Интенсивная (базисно-болюсная):** больше соответствует физиологической секреции инсулина. Базисную потребность в инсулине обеспечивают ИСД 2р/д или ИДД 1-2 р/д. Пищевую (болюсную) секрецию инсулина замещают инъекциями ИКД или ИУД перед каждым приёмом пищи. Дозу ИКД рассчитывает сам пациент в зависимости от количества ХЕ, уровня гликемии.

Средства доставки инсулинов

Традиционно введение инсулина осуществляется с помощью инсулиновых шприцев (используют флаконы 100 ЕД/мл). Удобнее шприц-ручки со сменными картриджами – пенфиллами. Картриджи нужно использовать только со шприц-ручками соответствующих фирм-производителей



**Шприц-ручка Новопен 3
(NovoPen 3) - Актрапид НМ**



**Шприц-ручка
ОптиКлик (OptiClik)-
Лантус**



Инсулиновые шприц-ручки

ФлексПен-

Новорапид,
новомикс 30, левемир



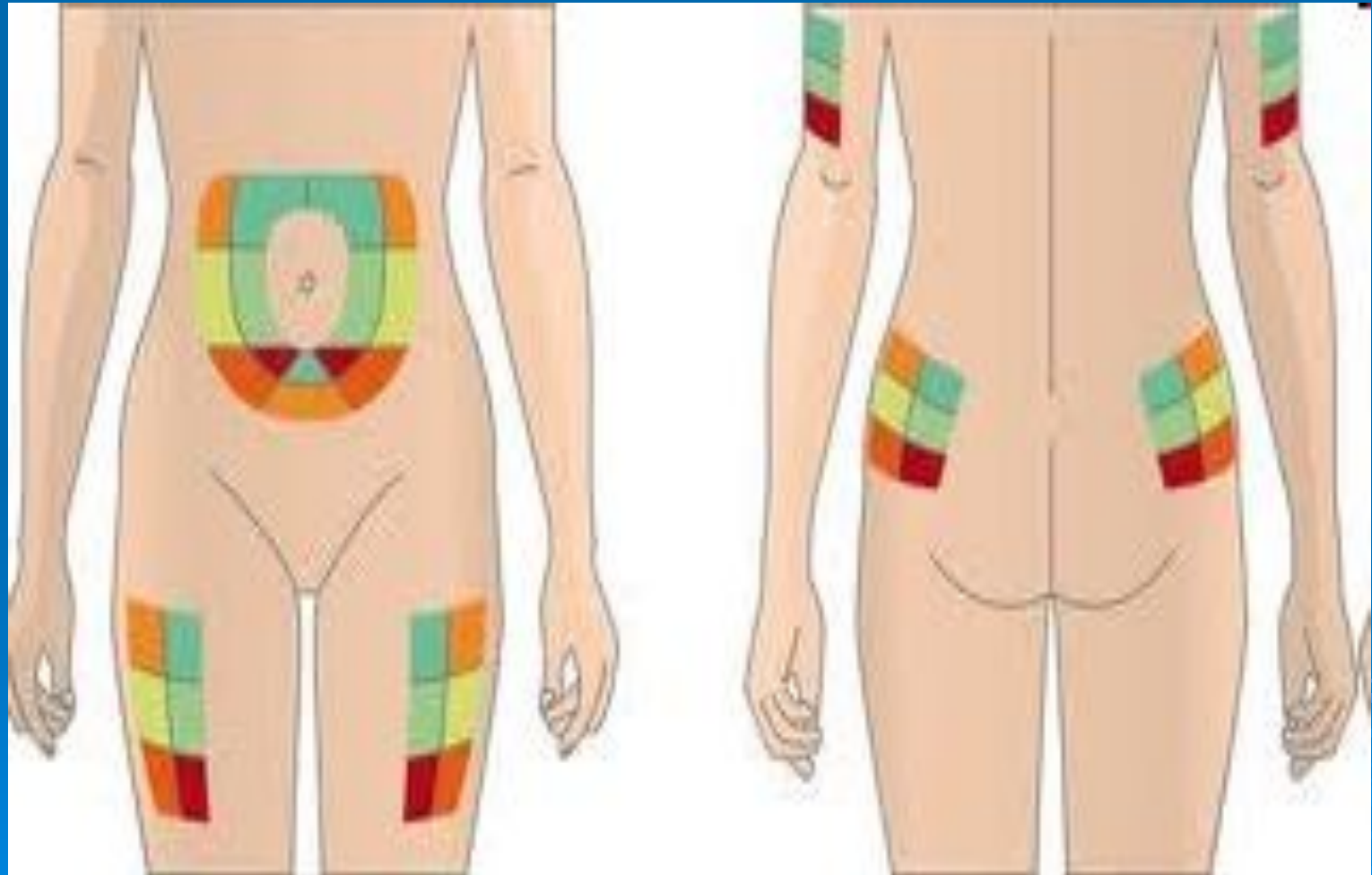
ХумаПен Люксера-

Хумулин Р, хумулин НПХ,
Хумулин М3, Хумалог, Хумалог
Микс 25



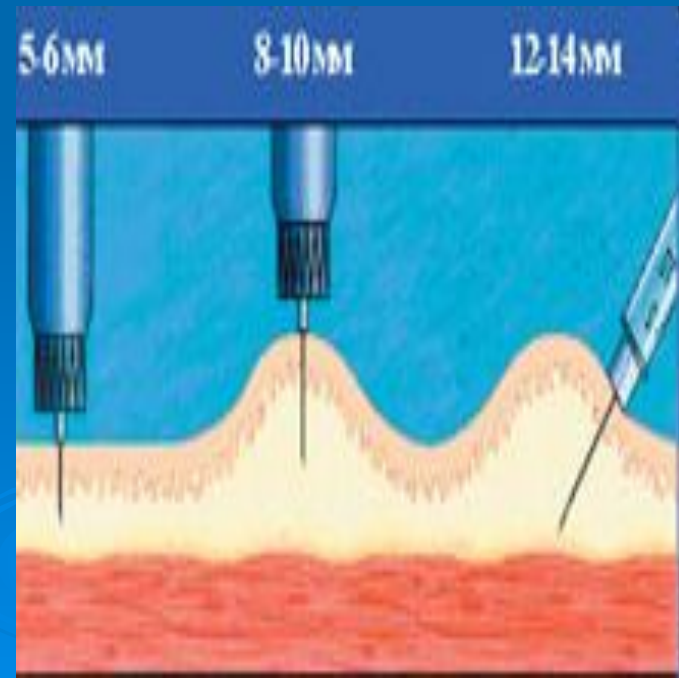
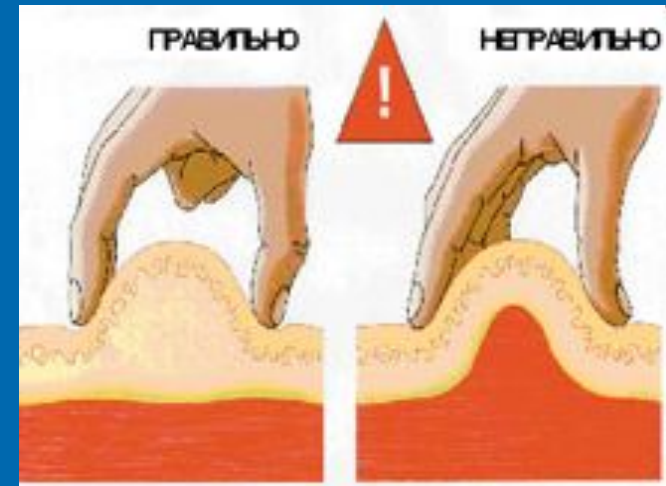


**Ручка для прокалывания Auto-Lancet (Авто-ланцет +3
ланцета)**



ТЕХНИКА ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА

1. Протирать спиртом место инъекции не нужно.
2. Большим и указательным пальцем взять кожу в складку (для уменьшения вероятности попадания в мышцу).
3. Ввести иглу у основания кожной складки перпендикулярно поверхности или под углом 45 градусов.
4. Не отпуская складку, нажать до упора на поршень шприца.
5. Подождать несколько секунд после введения инсулина, затем вынуть иглу.



Носимые дозаторы инсулина (инсулиновые помпы)



- Обеспечивают постоянное введение инсулина короткого или сверхкороткого действия через тонкий пластиковый катетер. Катетер вводится под кожу живота, а сама помпа крепится на поясе.

преимущества	недостатки
удобны в применении и обеспечивают больному наибольшую свободу действий	Необходимо часто определять уровень глюкозы в крови и уметь рассчитывать дозу инсулина в зависимости от результатов, физической активности, количества и состава пищи.
наиболее точно имитируют уровень инсулина в крови здорового человека.	дороговизна самой помпы и расходных материалов.

Другие пути введения инсулинов

- **Эксубера (Exubera)** – первый ингаляционный препарат инсулина генно-инженерного человеческого – в январе 2006, получил одобрение FDA в качестве препарата для лечения диабета I и II типов.
- Используется для снижения постпрандиальной гипергликемии в дополнение к другим сахароснижающим средствам (продолжительные инсулины, ПССП)
- Начало действия – 30 мин., пик действия – 2-2,5 ч., продолжительность действия – 6-8 ч.
- Эксубера не рекомендуется курящим и бросившим курить в течение последних шести месяцев, а также страдающим астмой, бронхитом и эмфиземой.

Фармацевтическая компания Pfizer выяснила, что применение ингаляционного препарата инсулина "Эксубера" (Exubera) повышает вероятность заболевания раком легких.



Другие пути введения инсулинов

- Компания NanoDerma разработала наноэмульсионную лекарственную форму **NanoEmulsion**. Эмульсионная система состоит из воды, масла и поверхностно-активных веществ, образующих частицы размером 10-50 нм.
- Пик плазменного уровня инсулина наступает быстрее, чем при подкожном введении, а биодоступность интраназального инсулина составляет в среднем 43% от доступности инъекционной формы (10% у ингаляционной формы инсулина Эксубера).
- Высокая концентрация активного вещества обеспечивает возможность введения небольшого объёма ЛП (до 100 мкл), что уменьшает раздражение слизистых оболочек.
- Достоинством является также отсутствие в составе химических усилителей абсорбции, этанола и других раздражающих веществ.
- Находится на этапе клинических исследований.

Противопоказания и побочные эффекты инсулинов.

- **Противопоказания:** гипогликемия, аллергия на данный инсулин.
- **Побочные эффекты:**
 - гипогликемия;
 - увеличение массы тела (повышение аппетита, стимуляция липогенеза);
 - аллергические реакции (свиной → генно-инженерный → аналоги);
 - местные реакции: липоатрофия, липогипертрофия (смена мест инъекций в пределах одной области, расстояние м/у двумя проколами не менее 1 см.);
 - преходящие отёки ног (в первые недели из-за задержки натрия);
 - абсцессы;
 - нарушение зрения (изменение рефракции хрусталика, проходит самостоятельно через 2-3 нед.).



ядозуб

Из слюны этой ящерицы выделен гормон, стимулирующий секрецию инсулина после приема углеводов, на его основе создан новый препарат для лечения инсулинонезависимого сахарного диабета - **экзенатид (Баета)**. Препарат вводится в виде инъекций в сочетании с другими сахароснижающими средствами для лечения диабета

Пероральные сахароснижающие препараты

- ЛС, повышающие секрецию инсулина (секретагоги):
 - производные сульфонилмочевины: глибенкламид, гликлазид, гликвидон, глимепирид, глипизид
 - меглитиниды: натеглинид, репаглинид
- ЛС, преимущественно повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (сенситайзеры):
 - бигуаниды: метформин
 - тиазолидиндионы: пиоглитазон, росиглитазон
- ЛС, нарушающие всасывание углеводов в кишечнике:
 - ингибиторы α -гликозидаз: акарбоза, миглитол
- Инкретин-миметики:
 - аналоги глюкагоноподобного пептида -1: эксенатид, лираглутид
 - ингибиторы дипептидил-пептидазы IV типа: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин
- Аналоги амилина: прамлинтид

Производные сульфонилмочевины

Классификация:

 **1 поколение:** толбутамид

 **2 поколение:**

- Глибенкламид (манинил 1,75; манинил 3,5; манинил 5),
- Гликлазид (глидиаб, диабетон),
- Гликвидон (глюренорм),
- Глимепирид (глемаз, амарил),
- Глипизид (глибенез ретард)

Фармакодинамика ПСМ

Механизм действия:

ПСМ → активация SUR-1 рецепторов β-клеток поджелудочной железы (глимепирид - SUR-X)
→ закрытие АТФ-зависимых К-каналов → деполяризация клеточной мембраны → открытие кальциевых каналов → повышение кальция внутри клетки → выброс инсулина в кровь

Основной фармакологический эффект - сахароснижающий (максимальный у глибенкламида из-за большего сродства с рецепторами)

Тактика использования ПСМ при СД 2 типа

- Лечение начинать с более слабых ПСМ, затем переходить к более сильным.
- Одни из самых эффективных ПССП. Лечение позволяет снизить уровень Hb A1C в среднем на 1,5 %.
- Актуальна титрация дозы с шагом в 1-2 нед.
- Монотерапия ПСМ показана больным СД 2 типа с нормальным ИМТ и сниженным уровнем С-пептида, т. е. с преобладанием недостаточной секреции инсулина.
- Можно комбинировать с другими ПССП, инсулином, кроме других ПСМ, меглитинидов.
- Коррекция режима дозирования при ХПН, кроме гликвидона

Побочные эффекты ПСМ

- Гипогликемия
- Увеличение массы тела
- Со стороны ССС: толбутамид увеличивал риск смерти больных с ССЗ. Исследование UKPDS по препаратам 2 поколения этого не выявило, но у больных СД 2 типа на фоне ОИМ зафиксировано достоверное увеличение смертности по сравнению с больными, получавшими инсулинотерапию.
- Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, анорексия, холестатическая желтуха
- Аллергические реакции
- Крайне редко: лейко-, тромбоцитопения, агранулоцитоз, анемия

Противопоказания: СД 1 типа, беременность, лактация, ХПН, ХПеН

Меглитиниды

(прандиальные регуляторы гликемии)

- Репаглинид (НовоНорм)
- Натеглинид (Старликс)

Механизм действия: аналогичен ПСМ. Особенность – восстановление ранней фазы секреции инсулина, нет длительной гиперинсулинемии (короткий T 1/2)

Тактика применения при СД 2 типа:

- более эффективны для снижения гликемии после еды, мало эффективны для снижения тощакового сахара крови
- быстрое начало действия, но короткая продолжительность
- назначают при каждом приёме пищи, 3-4 р/д
- по клинической эффективности репаглинид, превосходит натеглинид и не требует коррекции дозы при ХПН.

Побочные эффекты: гипогликемия, тошнота, артралгия, боли в спине

Бигуаниды

□ В настоящее время используется только **метформин** (сиофор, глюкофаж).

□ Механизм действия **не известен**

□ **Фармакологические эффекты:**

-снижение продукции глюкозы печенью;

-замедление всасывания глюкозы в тонком кишечнике;

-увеличение поглощения глюкозы периферическими тканями, т.е. уменьшение инсулинорезистентности

-антиатерогенные свойства (↓ СЖК, ↓ ТГ);

-снижение аппетита;

-активация фибринолиза и антиагрегантная активность.

Не происходит повышение уровня инсулина в крови, т.о. эффект **антигипергликемический**, а не гипогликемический

Показания к назначению метформина

- СД 2 типа при неэффективности диеты и физических нагрузок, у лиц с ИМТ более 27 кг/м². Монотерапия метформином снижает уровень Hb A1C в среднем на 1,5 %, не вызывает гипогликемий и повышения массы тела. При неэффективности монотерапии можно комбинировать с другими ПССП или инсулинами
- Профилактика СД 2 типа у лиц с ожирением и НТГ
- Синдром поликистозных яичников (в комбинации с кломифеном приводит к нормализации менструальной функции)

Противопоказания к назначению бигуанидов

- СД 1 типа;
- Беременность, лактация
- Предрасполагающие к лактат-ацидозу факторы:
 - ХПН, СН, ХПеН
 - алкоголизм
 - тяжёлые заболевания с ацидозом: шок, ОИМ, инсульт, сепсис, ДН, тяжёлое инфекционное заболевание, гангрена
 - лактат-ацидоз в анамнезе
 - оперативное вмешательство
 - возраст старше 80 лет

Побочные эффекты метформина

- Со стороны ЖКТ: снижение аппетита, металлический привкус во рту, тошнота, метеоризм, диарея (проходит самопроизвольно)
- Нарушение всасывания витамина В 12 (для коррекции препараты кальция)
- Лактат-ацидоз (летальность до 50%. Предвестник – внезапное, беспричинное появление болей в мышцах)

Тиазолидиндионы (глитазоны)

- Пиоглитазон (пиоглар)
- Росиглитазон (авандия)

Механизм действия:

Стимуляция ядерных рецепторов, активируемых PPAR-

γ, → повышение синтеза транспортёров глюкозы → увеличение транспорта глюкозы внутрь адипоцитов и миоцитов (активация процессов синтеза гликогена и гликолиза).

Действуют только при наличии инсулина (как метформин). Снижение инсулинорезистентности более выраженное, но глюконеогенез в печени подавляют незначительно, по сравнению с метформином.

Тактика использования глитазонов при СД 2 типа

- Применение наиболее рационально в комбинации с метформином, ПСМ, ИСП, ИДД (из-за риска задержки жидкости в организме в комбинации с инсулинами не используют при ССЗ)
- Возможно применение при легкой и среднетяжёлой ХПН.
- Пиоглитазон назначается 1 р/д, росиглитазон – 1-2 р/д

Противопоказания:

- СД 1 типа
- беременность, лактация
- СН III-IV ФК
- повышение уровня АЛТ в 2,5 раза

Побочные эффекты тиазолидиндионов

- Гепатотоксичность (контроль уровня АЛТ)
- Увеличение массы тела (дозо- и времязависимо)
- Задержка жидкости в организме
- Отёки стоп
- Сердечная недостаточность.

Факторы риска развития СН:

- ИБС в анамнезе
- АГ, ГЛЖ
- поражение митрального или аортального клапанов
- возраст старше 70 лет
- длительный СД
- предшествующие отёки
- сопутствующая инсулинотерапия
- ХПН

Ингибиторы α -глюкозидаз

- Миглитол (диастабол)
- Акарбоза (глюкобай)

Фармакодинамика

Ингибирование α -гликозидаз в «щеточной каёмке» энтероцитов верхней части тонкого кишечника → нарушение расщепления ди- и олигосахаридов → уменьшение всасывания углеводов → отсутствие резкой гипергликемии после еды.

Акарбоза практически не всасывается, а миглитол почти полностью всасывается в ЖКТ

Применение: СД 2 типа для снижения постпрандиальной гипергликемии, чаще в комбинации с другими ПССП.

Противопоказания: беременность, лактация, хронические заболевания кишечника, гепатиты, панкреатиты, возраст до 18 лет.

НЛР: метеоризм, диарея, повышение активности аминотрансфераз

Инкретин-миметики

- Эксенатид (баета)
- Лираглутид (виктоза)
- Ситаглиптин (янувия)
- Вилдаглиптин (галвус)
- Саксаглиптин (онглиза)

Фармакодинамика:

Эксенатид, лираглутид – аналоги глюкагоноподобного пептида – 1, который стимулирует секрецию инсулина, подавляет постпрандиальную секрецию глюкагона, увеличивает количество β -клеток, замедляет опорожнение желудка и уменьшает аппетит → сахароснижающее действие и уменьшение веса

Ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин: подавляют активность дипептидил-пептидазы IV типа, разрушающей глюкагоноподобный пептид-1. Не влияют на вес.

Инкретин-миметики

- **Эксенатид и лираглутид** применяется подкожно 2 р/д за 60 мин. до еды; **ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин** применяются внутрь 1-2 р/д.
- **Показаны** при СД 2 типа с отсутствием эффекта от других ПССП, ситаглиптин можно и в виде монотерапии.
- **Противопоказания:** СД1 типа, гиперчувствительность
- **НЛР:** тошнота, рвота, диарея, нервозность, головокружение, головная боль. Ситаглиптин увеличивает риск инфекций ДП, назофарингита, головных болей.

Аналоги амилина

- **Прамлинтид (симлин)**- синтетический аналог островкового амилоидного полипептида
- Замедляет опорожнение желудка, снижает секрецию глюкагона и снижает аппетит
- **Вводится подкожно**, начало действия через 48 мин., продолжительность действия – 150 мин (3 р/д непосредственно перед едой).
- **Показан** в качестве дополнительной терапии больным СД 1 и 2 типов с постпрандиальной гипергликемией или увеличением веса на фоне инсулинотерапии.
- **Противопоказания:** аллергия, гастропарез, бессимптомная гипогликемия
- **НЛР:** гипогликемия, тошнота, рвота, анорексия, головная боль, усталость, головокружение, боли в суставах, фарингит, кашель

Комбинированные пероральные сахароснижающие препараты

- **Глибомет** = глибенкламид 2,5 мг. + метформин 400 мг.
- **Глюкованс** = глибенкламид 2,5/5 мг. + метформин 500 мг.
- **Авандамет** = росиглитазон 1/2 мг. + метформин 500 мг.
- **Авандаглим** = росиглитазон 4/8 мг. + глимепирид 4 мг.
- **Галвус Мет** = вилдаглиптин 50 мг + метформин 500/850/1000 мг

Таблица 2. Основные пероральные сахароснижающие препараты для лечения СД 2, их дозировки и кратность приема

Препарат	Сут. доза (мг)	Кратность приема в день	Длит. действия (час)
Производные сульфанилмочевины:			
— глибенкламид (манинил 1,75/3,5/5 мг)	1,75–20	1–2	12–24
— гликлазид (диабетон 80 мг)	80–320	1–2	10–20
— гликлазид МВ (диабетон МВ 30 мг)	30–120	1	24
— глимепирид (амарил 1/2/3/4 мг)	1–8	1	16–24
— гликвидон (глюренорм 30 мг)	30–120	1–3	6–8
— глипизид (глибенез ретард 5/10 мг)	5–20	1	12–24
Прандиальные регуляторы гликемии (глиниды):			
— репаглинид (новонорм 0,5/1/2 мг)	0,5–16	3–4	4–6
Ингибиторы α-глюкозидазы			
— акарбоза (глюкобай) 50/100 мг	150–300	3	6–8
Бигуаниды			
— метформин 500/850/1000 мг (глюкофаж, сиофор, формин, метфогамма)	500–2500	2–3	8–12
Инсулиновые сенситайзеры:			
— росиглитазон (авандия 4/8 мг)	4–8	1–2	16–24
Комбинированные препараты			
— глибомет (глибенкламид 2,5 мг + метформин 400 мг)	5/800–10/1600	2–3	8–12
— глюкованс (глибенкламид 2,5/5 мг + метформин 500 мг)	5/1000–10/2000	2–3	8–12
— авандамет (росиглитазон 1/2 мг + метформин 500 мг)	4/1000–8/2000	2–3	8–12

ЛС
для лечения
заболеваний
щитовидной железы

Антитиреоидные средства (тиреостатики)

- Группа ЛС, применяемых для угнетения синтеза тиреоидных гормонов (Т4 и Т3) при синдроме эндогенного тиреотоксикоза

- **Классификация**
 1. Нарушающие транспорт йода внутрь фолликулов (перхлорат калия)
 2. Нарушающие синтез тиреоидных гормонов (тиамазол, пропилтиоурацил)
 3. Ингибирующие высвобождение тиреоидных гормонов (йодиды в фармакологических дозах, карбонат лития)
 4. Разрушающие фолликулы щитовидной железы (радиоактивный йод)

Фармакодинамика ЛС, нарушающих синтез тиреоидных гормонов.

- **Механизм действия:** блок тиреоидной пероксидазы → нарушение синтеза Т4 и Т3

- **Фармакологические эффекты:**
 - 📧 тиреостатический
 - 📧 иммуномодулирующий (снижение концентрации антитиреоидных АТ в крови и уменьшение лимфоидной инфильтрации щитовидной железы)
 - 📧 пропилтиоурацил тормозит периферическую конверсию Т4 в Т3 (ингибирование селенодейодиназы-1)

Тиамазол и пропилтиоурацил

- Накапливаются в ткани щитовидной железы.
- В большей степени через плаценту и в грудное молоко проникает тиамазол, пропилтиоурацил практически не проникает
- Используются для лечения синдрома тиреотоксикоза на фоне ДТЗ, преходящего тиреотоксикоза при тиреоидите Хашимото
- Для стартовой терапии используется высокая нагрузочная доза, затем переходят на приём поддерживающей дозы, которую больной получает длительно 12-18 мес.
- Режимы поддерживающего лечения:
 - схема «блокируй»
 - схема «блокируй и замещай»

Тиамазол и пропилтиоурацил

- Критерий оценки эффективности – **уровень св. Т4**
- **Противопоказания:** гиперчувствительность. Схема «блокируй и замещай» противопоказана **беременным**.
- **НЛР:**
 - агранулоцитоз (контроль ОАК 1 р. в 10 дней, затем 1 раз в месяц)
 - тромбоцитопения и риск спонтанных кровотечений (контроль протромбинового времени)
 - апластическая анемия
 - васкулит
 - лихорадка, артралгия
 - токсический гепатит, желтуха
 - аллергические реакции

Препараты гормонов щитовидной железы

Классификация:

- препараты левотироксина: Л-тироксин, эутирокс
- препараты лиотиронина
- комбинированные препараты (Т4+Т3/калия йодид): тиреотом, тиреокомб

Фармакокинетика: применяют утром не менее чем за 30 мин. до завтрака.

Более рационально использование монопрепаратов Т4, т.к. при этом не развивается кратковременный медикаментозный Т3-тиреотоксикоз.

Комбинированные препараты рационально использовать при сохраняющейся на фоне препаратов Т4 гиперлипидемии или симптомах гипотиреоза

Показания: заместительная терапия гипотиреоза различного генеза, поддерживающая фармакотерапия тиреотоксикоза по схеме «блокируй и замещай»

НЛР: симптомы тиреотоксикоза, снижение МПКТ (чаще в постменопаузе)