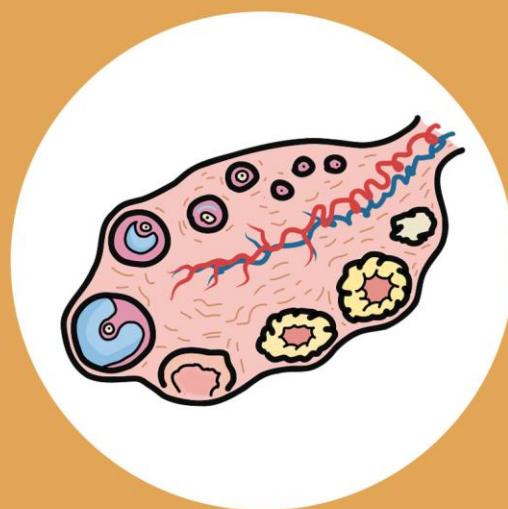
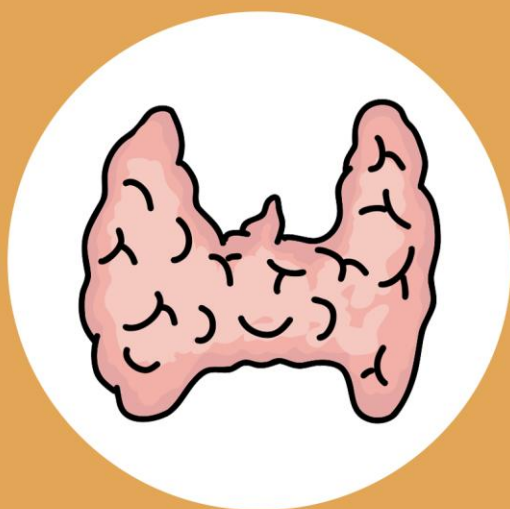
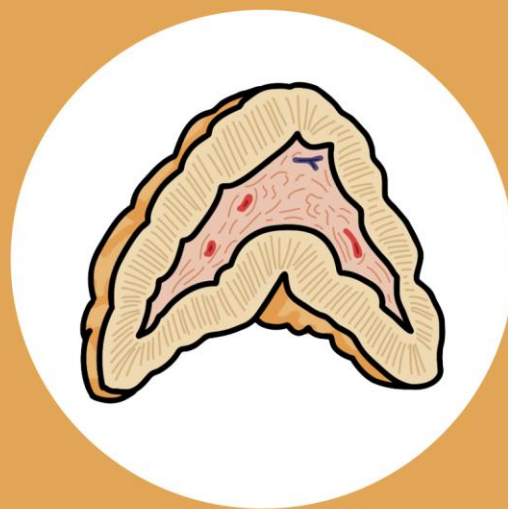
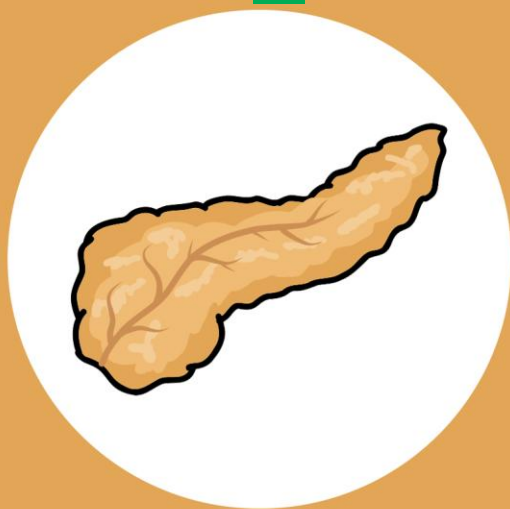


Гормоны и антигормональные средства

[@medical_books_ASMI](#)



Содержание

	С
Глюкокортикостероиды	3
Противодиабетические средства	14
- Препараты инсулина.....	19
- Обзор сахароснижающих средств	23
- Препараты, снижающие периферическую инсулинорезистентность.....	25
- Препараты, усиливающие секрецию эндогенного инсулина.....	29
- Современные синтетические противодиабетические средства.....	33
Препараты, влияющие на щитовидную железу	37
- Средства для лечения гипертиреоза	40
- Средства для лечения гипотиреоза.....	45
Препараты женских половых гормонов	47
- Эстрогены.....	53
- Антиэстрогены.....	56
- Комбинированные оральные контрацептивы.....	59
- Препараты гестагенов (прогестины) и антигестагены.....	65
Андрогены и антиандрогены	67
- Фармакология мужских половых гормонов	69
- Антиандрогены.....	73

Глюкокортикостероиды

Физиология глюкокортикостероидов

В физиологическом плане глюкокортикостероиды (ГКС) – гормоны пучковой зоны надпочечников, принимающие участие в развитии стрессовых реакций, регулирующие иммунитет и метаболические реакции.

Основным и наиболее активным глюкокортикоидом, образующимся в организме человека, является гидрокортизон (кортизол), менее активные представлены кортизоном, кортикостероном и другими подобными соединениями.

Выработка гормонов коры надпочечника находится под контролем гипофиза и работает по принципу отрицательной обратной связи. Когда в крови становится мало глюкокортикоидов, гипофиз выделяет такую субстанцию как **адренокортикотропный гормон**, или АКТГ или кортикотропин. Он взаимодействует со специфическими рецепторами коры надпочечников и заставляет усиленно синтезировать кортикостероиды. Они в свою очередь приводят к повышению чувствительности тканей к другому гормону надпочечников (но уже из мозгового слоя) – адреналину (поэтому в названии АКТГ закралось это самое «адрено»).

Схема работает и в обратном направлении. Если в крови наблюдается повышенный уровень глюкокортикостероидов, то гипофиз перестает выделять АКТГ, что тормозит деятельность надпочечников.

Классификация препаратов

Фармакологические препараты по своему химическому строению повторяют «природные» глюкокортикоиды или являются их синтетическими аналогами.

Природными ГКС являются кортизон, гидрокортизон и его эфиры (ацетат и гемисукцинат). По своей активности они идентичны естественным гормонам. Но для реализации терапевтического эффекта иногда их приходится использовать в супрафизиологических дозировках, что сопряжено с кучей побочных эффектов. Поэтому основными в медицине стали синтетические аналоги ГКС.

Синтетические ГКС делятся на нефторированные (преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон и т.п.). Введение фтора в молекулу гормона приводит к усилению эффектов и увеличению продолжительности действия. Также фторированные ГКС при местном приеме хуже всасываются со слизистых, меньше попадают в системный кровоток, а значит, в меньшей степени вызывают системные побочные эффекты.

Раз уж мы затронули тему классификаций, то нельзя не сказать про клиническую классификацию ГКС. В глобальном плане выделяют системные и местные глюкокортикоиды.

Системные (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон) используются в виде инъекций, капельниц, таблеток и т.п. Они достигают системного кровотока и оказывают свои эффекты на весь организм.

Местные оказывают свой эффект только в том месте, куда они были введены. Самая часто используемая группа местных ГКС – это ингаляторы (беклометазон, будесонид, мометазон, флутиказон, триамцинолон и т.п.), которые являются базисными для лечения бронхиальной астмы, а также в некоторых случаях и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

На втором месте – топические стероиды, использующиеся в дерматологии. Это гели, мази, эмульсии с хорошо нам известными гидрокортизоном, триамцинолоном, бетаметазоном и т.п.

Есть еще назальные и офтальмологические капли, но применяются чуть реже.

Общий механизм действия (немножко биохимии):

Как ясно из названия, ГКС – стероиды. Стероиды липофильны, а значит, свободно проникают через мембраны клеток. В отличие от пептидных гормонов, которым нужны специфические рецепторы на поверхности мембран, сложные многоступенчатые системы из вторичных посредников и т.п.; стероиды входят в клетку без стука и начинают воздействовать на клеточный аппарат напрямую. У ГКС рецептор находится в ядре. Когда гормон связывается с ним, начинается экспрессия одних генов,

в то время как активность других генов подавляется. А это значит, что активность каких-то белков (в том числе ферментов) будет усиливаться, а каких-то наоборот – уменьшаться.

Метаболические эффекты ГКС

Не имеют непосредственного медицинского применения. Но знать их надо, так как это дает представления о побочных эффектах препаратов.

Все мы слышали, что кортизол – это гормон стресса. А что нужно организму во время стресса? Конечно же, энергия! Мозг не должен голодать, чтобы принимать важные решения и быстро регулировать все остальные процессы. Сердце должно работать в ускоренном режиме, чтобы снабжать все остальные органы кровью. Мышцы должны получать энергию, чтобы в случае опасности быстро убежать. А главный источник энергии – это углеводы. По такой супер упрощенной цепочке запоминаем, что **основная метаболическая функция глюкокортикоидов – это повышение уровня глюкозы в крови.**

Повышение уровня глюкозы в крови достигается путем снижения поступления глюкозы в ткани и индукции синтеза ферментов глюконеогенеза.

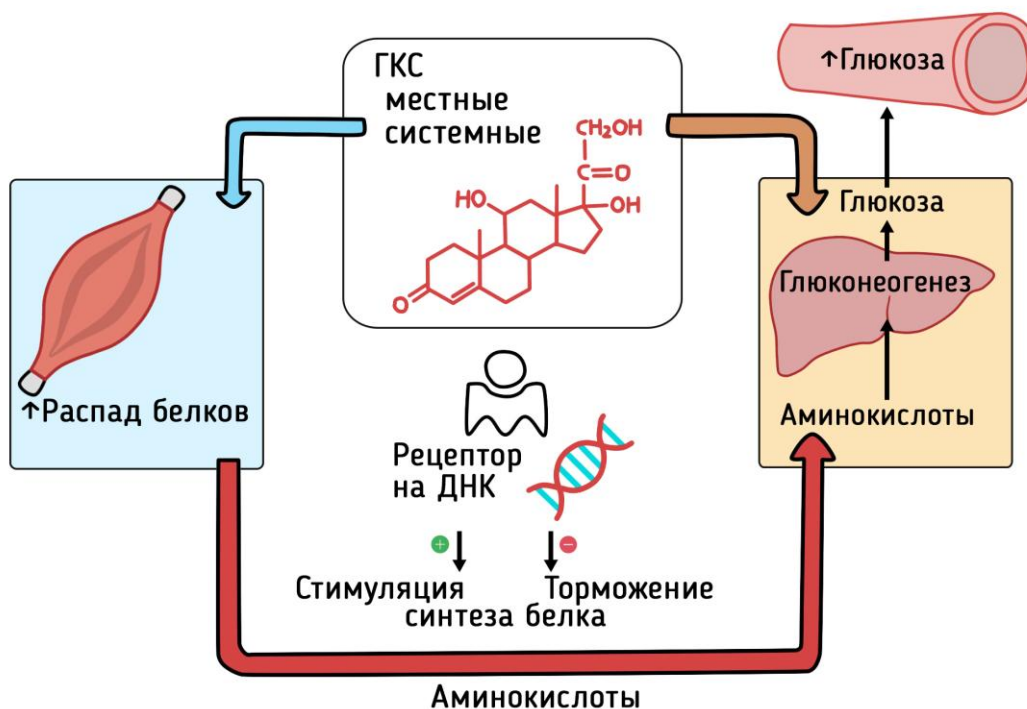
Также ГКС снижают чувствительность тканей к инсулину (то есть повышают инсулинорезистентность). Инсулин – главный уборщик глюкозы из крови в ткани. Это глюкокортикоидам очень не нравится, поэтому они препятствуют действию инсулина.

Белковый обмен. На него ГКС действует катаболически. Организм запускает расщепление белков, чтобы получить много аминокислот. Некоторые аминокислоты являются субстратом глюконеогенеза, а это опять нужная организму глюкоза.

Жировой обмен. Тут не все так однозначно. Под действием ГКС жир расщепляется так как организму нужны глицерин и жирные кислоты для синтеза той же глюкозы. Но жировые клетки по-разному чувствительны к действию гормона. В итоге, визуально происходит перераспределение жира. Он уходит с рук и ног, но накапливается на лице, животе, шее.

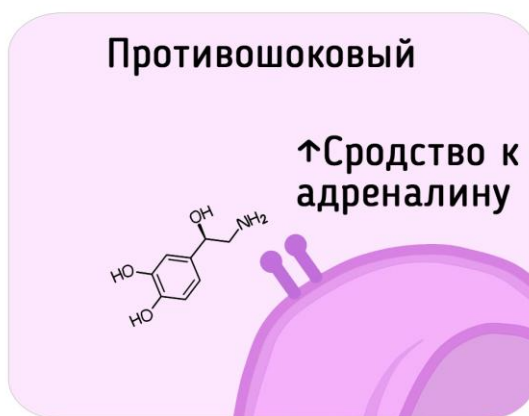
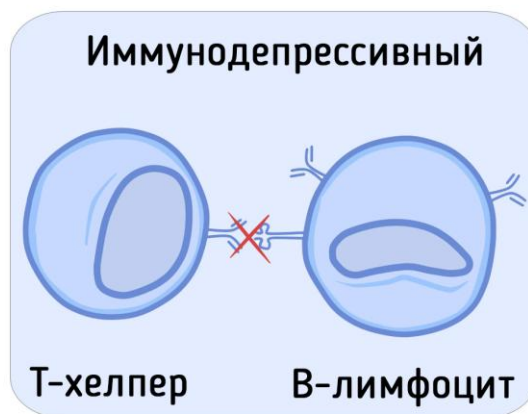
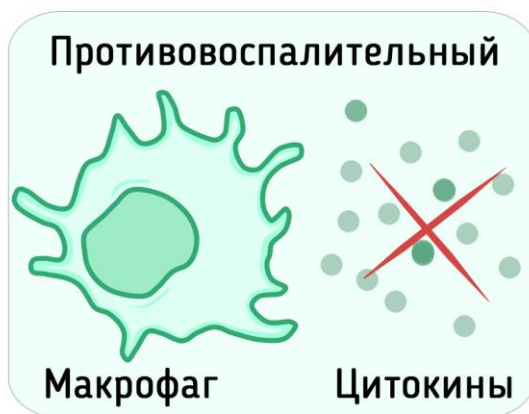
Минеральный обмен. ГКС немного действуют на рецепторы своих братьев минералкортикоидов. Такой эффект в большей мере выражен у природных ГКС, а у синтетических (особенно фторированных) приближается к нулю.

Влияние на минеральный обмен схож с действием минералкортикоидов. Задерживается натрий и вода, уходит калий и кальций. А еще кальций хуже начинает всасываться в кишечнике, что неблагоприятно сказывается на костной ткани.



Фармакологические эффекты ГКС

Внеметаболические эффекты ГКС – это основа их медицинского применения, поэтому их стоит запомнить очень хорошо



Противовоспалительный

В общих чертах ГКС снижают синтез вазоактивных и провоспалительных веществ, а также хемоаттрактантов. В результате этого:

Подавляется синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа;

Блокируется синтез фосфолипазы А2, снижается концентрация простагландинов и проницаемость сосудов, а это означает, что лейкоцитам будет труднее попасть в область повреждения. Не будет моноцитов – хуже будет осуществляться фагоцитоз и презентация антигенов, то есть воспалительная реакция не будет запускаться. Не будет нейтрофилов – меньше будут повреждаться ткани. Если клеток нет, то никто не будет выделять хемоаттрактивные вещества (их синтез к тому же еще сами ГКС заблокировали), а это значит, что в зону воспаления не прибегут фибробласты, не так интенсивно будут проходить процессы фиброза; на месте ран меньше будут образоваться рубцы (правда и заживать раны будут хуже);

Также ГКС снижают синтез металлопротеиназ (коллагеназ), участвующих в деструкции соединительной ткани.

Не стоит забывать о том, что в крови пациентов на ГКС может обнаруживаться лейкоцитоз. Ничего парадоксального в этом нет. ГКС же снижают проницаемость сосудов, клетки не попадают в очаг воспаления и так продолжают плавать в крови. То есть лейкоцитоз будет не истинным (когда больше клеток образуется, их как раз будет меньше), а перераспределительным (меньше клеток в тканях, больше в крови).

Иммунодепрессивный

Снижается синтез компонентов системы комплемента;

ГКС угнетают синтез ИЛ-2, а это приводит к снижению пролиферации Т-лимфоцитов, в большей мере CD4+ (хелперов). То есть нарушается кооперация Т-лимфоцитов с В-лимфоцитами, превращение последних в плазматические клетки и синтез антител.

Противоаллергический

ГКС препятствуют взаимодействию FC-рецептора тучных клеток (и тканевых базофилов) с IgE. Это предотвращает образование иммунных комплексов, стабилизирует мембраны клеток, снижает высвобождение гистамина и других медиаторов.

Противошоковый

Непосредственно на давление или на просвет сосудов ГКС не влияют. Но усиливают синтез G-белка и его сопряжение с мембраной. А он играет большую роль в функционировании большинства адренергических рецепторов, то есть ГКС повышают чувствительность тканей к адреналину. А это в свою очередь вызовет вазоконстрикцию и подъем давления. Ну и небольшое влияние ГКС оказывают на минеральный обмен: задержка воды и натрия приведет к увеличению ОЦК и подъему давления

Показания к применению ГКС:

Выделяют 3 вида глюкокортикоидной терапии:

- Заместительная
- Супрессивная
- Патогенетическая

Заместительная гормональная терапия проводится при надпочечниковой недостаточности. Это состояние, при котором в организме не синтезируются собственные кортикостероиды.

Для этой цели лучше всего подходят природные ГКС. Заместительную терапию проводят в физиологических дозах, при этом пытаются повторить естественный ритм выделения гормонов. Пик выброса глюкокортикоидов приходится на утренние часы, поэтому 2/3 дозы дают утром, а 1/3 вечером.

При необходимости замещать еще и функцию минералокортикоидов используют препарат флудрокортизон. Его минералкортикоидная активность в 10 раз превосходит глюкокортикоидную, поэтому его можно считать практически синтетическим аналогом альдостерона.

Супрессивная гормональная терапия ГКС проводится при врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Возможно, вам это заболевание знакомо по названию адреногенитальный синдром. Суть заболевания заключается в том, что имеется врожденная недостаточность ферментов синтеза глюкокортистероидов или минералкортикоидов. Этих гормонов мало, организм усиленно выделяет АКТГ, что приводит к избыточному синтезу половых гормонов в сетчатой зоне коры надпочечников. Это приводит к соответствующим половым проблемам.

Супрессивная терапия заключается в том, что мы вводим ГКС в супрафизиологических значениях, чтобы по механизму отрицательной обратной связи подавить синтез АКТГ и решить все проблемы с половыми гормонами. Большая доза препарата вводится в вечерние часы, чтобы подавить ночные пики синтеза АКТГ (по сути супрессивная терапия – это заместительная наоборот).

Патогенетическая терапия предполагает использование внеметаболических эффектов ГКС в лечебных целях.

- Атопические заболевания

Атопия предполагает неадекватное повышение IgE, которые вызывают

аллергическую реакцию. Это такие заболевания, как бронхиальная астма, кожные аллергические заболевания (атопический дерматит, крапивница и т.п.)

- Системные аутоиммунные заболевания.

Все те заболевания, при которых собственная иммунная система начинает уничтожать организм. Ревматологические заболевания, коллагенозы, иммуноопосредованные реакции и т.п.

- Искусственная иммуносупрессия.

При пересадке органов и тканей ГКС применяют для снижения иммунного ответа на трансплантат в целях профилактики отторжения трансплантата.

- Анафилактический шок.

ГКС обладают противоаллергическим эффектом за счёт действия на IgE и гистамин, и противошоковым эффектом, повышая АД за счёт повышения сродства рецепторов сосудов к адреналину.

Это лишь малая часть показаний, трудно найти ту область медицины, которая не использовала бы противовоспалительный эффект глюкокортикоидов для своих нужд.

Побочные эффекты:

С ГКС было бы все очень круто, если бы не широкий спектр побочных эффектов.

Для того, чтобы запомнить самые главные побочки, о которых должен помнить любой врач, стоит просто вспомнить название группы

Г – гипергликемия/гипертензия

К – Кушинг (синдром Кушинга)

С – синдром отмены

Гипергликемия является основным физиологическим эффектом ГКС. О механизмах ее развития мы подробно написали выше. Помните, что ваши пациенты с диабетом на глюкокортикоидах всегда могут экстренно

декомпенсироваться, а пациенты без диабета могут получить высокие цифры гликемии, которые потребуют проведение неотложных мероприятий.

Гипертензия связана с действием на минеральный обмен, а также стимуляцией работы сердечно-сосудистой системы под действием адреналина.

Синдром Кушинга – это комплекс проявлений, связанных с избыточным действием глюкокортикоидов на организм. Развивается при длительном применении ГКС в высоких дозах.

Основные проявления включают:

- Лунообразное лицо, бычий горб – следствие перераспределения жировой ткани в организме

- Остеопороз – из-за снижения минерализации костной ткани, а также угнетения функции остеобластов

- Истончение кожи, нарушение заживления ран, стрии – нарушение функции фибробластов, избыточное разрушение коллагена для нужд глюконеогенеза

- Снижение иммунитета, частые инфекции – прямое проявление иммунодепрессивного действия

- Стероидные язвы в ЖКТ – из-за снижения синтеза простагландинов, которые участвуют в образовании защитной слизи

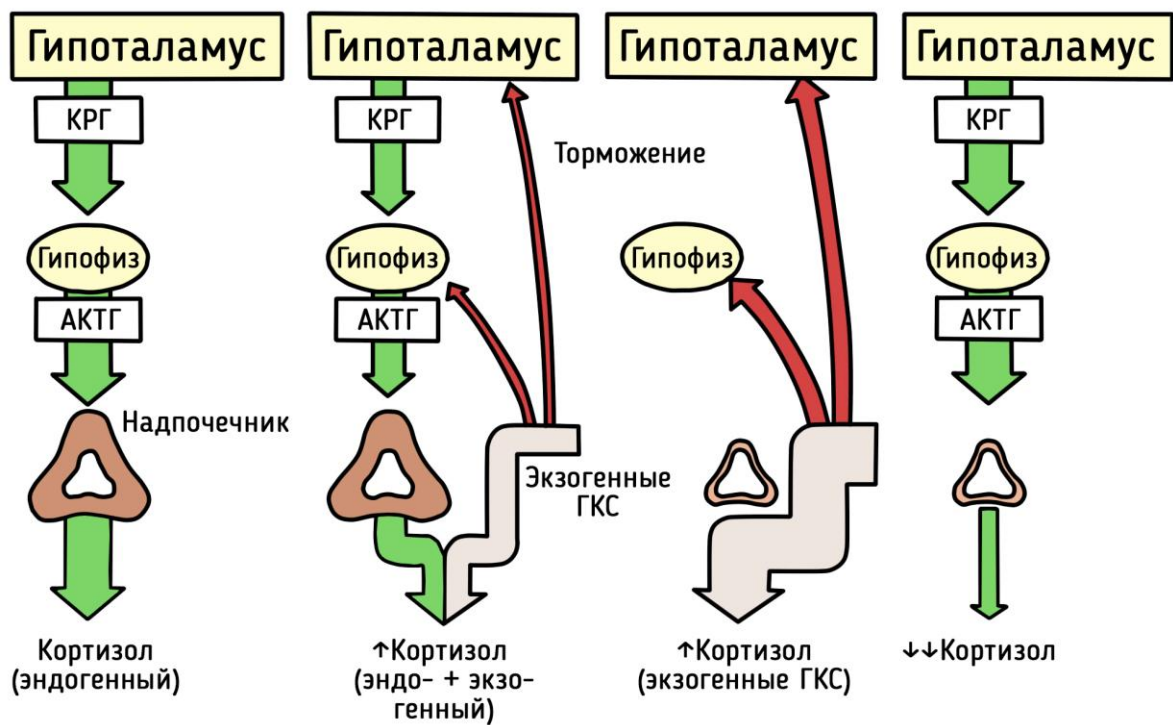
- Гинекомастия у мужчин, гирсутизм у женщин – связаны с нарушением регуляции синтеза тестостерона в надпочечниках

- Катаракта – механизм не очень понятен, скорее всего, связано с миграцией эпителиальных клеток в хрусталик



Синдром отмены заключается в развитии острой надпочечниковой недостаточности в ответ на резкую отмену препаратов. ГКС в высоких дозах тормозят деятельность гипофиза, он меньше выделяет АКТГ, надпочечник перестает стимулироваться и начинает лениться, он теряет смысл жизни, так как необходимый для функционирования уровень гормонов поддерживается из вне.

При длительном приеме происходит атрофия надпочечника, и, если на этом этапе оборвать поступление глюкокортикоидов, он не сможет быстро включиться в работу. Так что врач – помни, если долго используешь глюкокортикоиды у пациента, отменяй их постепенно!



КРГ - кортикотропин-рилизинг-фактор (кортиколиберин)

АКТГ - адренкортикотропный гормон (кортикотропин)

Немного про местные эффекты

Современные ингаляционные ГКС и мази почти лишены системных эффектов, так как мало всасываются в кровоток. Поэтому пациенту могут принимать препараты длительно и не бояться, что в их организме резко что-то пойдет не так. Но побочные эффекты все же встречаются.

Для ингаляционных ГКС характерными побочками являются дисфония вследствие действия на голосовые связки и кандидоз ротовой полости, который связан со снижением местного иммунитета.

Для назальных спреев характерно истончение слизистой перегородки носа, вплоть до ее перфорации. Поэтому пациентов необходимо учить брызгать спреи в сторону крыльев носа, а не перегородки.

Для мазей характерно истончение кожи и снижение скорости заживания кожных ран

Противодиабетические средства

Сахарный диабет претендует на звание главной неинфекционной пандемии этого столетия. Число людей, страдающих этим заболеванием, с каждым годом становится все больше. С больными диабетом столкнется врач любой специальности, поэтому знать в общих чертах, как все это дело корректируется, необходимо!

Сахарный диабет – это большая группа заболеваний, которые характеризуются повышением уровня глюкозы в плазме крови (то есть гипергликемией). В основе любого сахарного диабета лежат проблемы с инсулином – одним из главных регуляторов углеводного обмена в организме. Поэтому пока мы не пустились рассказывать про фармакологию, давайте вспомним о роли инсулина в метаболических процессах в организме.

Инсулин – это пептидный гормон поджелудочной железы. За эндокринную функцию поджелудочной отвечают островки Лангерганса. Островки состоят из разных типов клеток, которые специализируются на синтезе разных гормонов. За инсулин отвечают бета-клетки островков Лангерганса.

Главная функция инсулина – **снижение уровня глюкозы в крови**. В общих чертах, это можно описать следующим образом: при повышении уровня глюкозы в организме выделяется инсулин, который взаимодействует со своими специфическими инсулиновыми рецепторами, запускает ряд процессов в клетках, направленных на потребление глюкозы, и выключает процессы, которые этому делу препятствуют.

Основные мишени для инсулина – клетки жировой и мышечной ткани, а также клетки печени. Первое, что сделает инсулин при взаимодействии со своими рецепторами, запустит специфические белки-переносчики. Они называются **ГЛЮТ-4** (глюкозный транспортер типа 4). В норме эти переносчики находятся внутри клеток в покоящемся состоянии, но при активации инсулиновых рецепторов, они начинают встраиваться в мембрану и закачивать глюкозу из крови. В итоге, концентрация глюкозы в крови падает.

Ее большая часть идет на поддержание энергетических запасов самих клеток. Но небольшая часть глюкозы запасается. Для этого инсулин

активирует ферменты гликогеногенеза и выключает ферменты гликогенолиза, чтобы глюкоза могла спокойно собраться в гликоген.

Инсулин влияет не только на углеводный обмен. Он играет важную роль и в других метаболических процессах в организме. В целом, действие инсулина на организм оценивается как анаболическое. То есть, все процессы, подчиненные инсулину, направлены на синтез и запасание веществ.

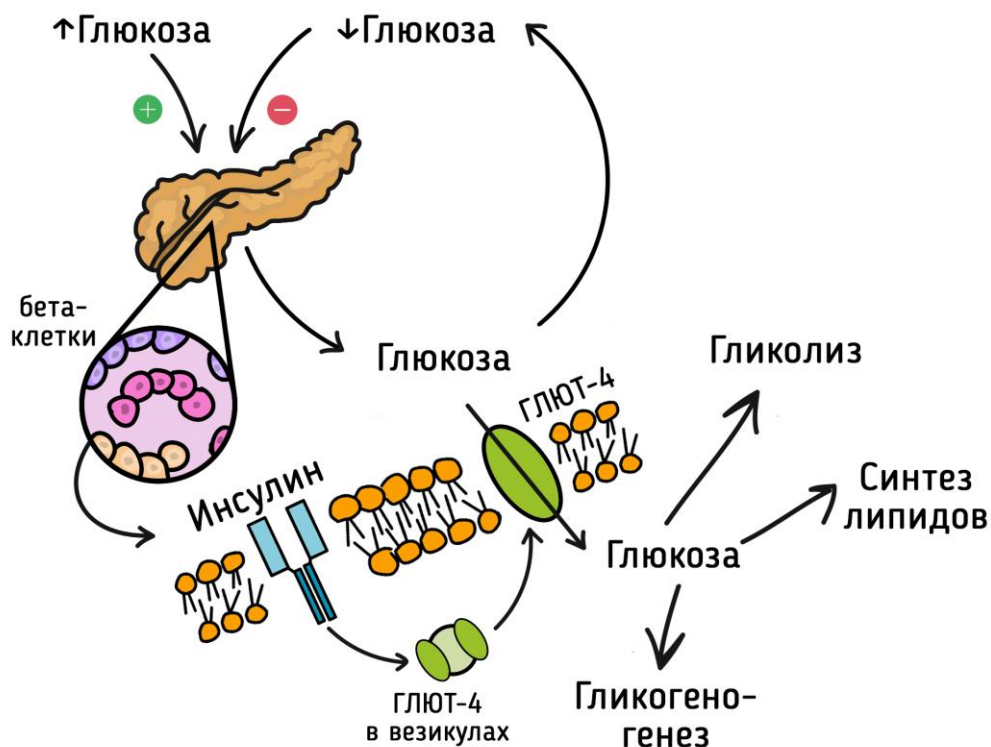
Влияние на липидный обмен сводится к повышению запасов триацилглицеридов. Инсулин тормозит липолиз и запускает синтез липидов из глюкозы. Вы же знали, что избыток сахара переходит в жиры, верно?)

Для того чтобы закрепить свой сахароснижающий эффект, инсулин выключает еще один важный процесс – **глюконеогенез**. Это каскад реакций, направленных на синтез глюкозы в организме *de novo*. Для синтеза организм использует ряд аминокислот и жирных кислот. Если этот процесс выключен, то и аминокислоты и жирные кислоты пойдут дальше по своим метаболическим путям, а это приведет к накоплению белков и триацилглицеридов. Поэтому некоторые качки прибегают к использованию инсулина с целью наращивания мышечной массы (а потом отъезжают от гипогликемической комы, не делайте так).

Бета-клетки работают в 2 режимах. Для поддержания стабильного уровня глюкозы и некоторых других метаболических процессов поджелудочная постоянно выбрасывает небольшое количество инсулина. Этот тип секреции называется **базальным**.

После еды концентрация глюкозы резко повышается, поэтому поджелудочная выбрасывает большое количество гормона, чтобы быстро глюкозу утилизировать. Это называется **постпрандиальным** типом секреции инсулина.

Активность бета-клеток зависит от уровня глюкозы в крови. Человек поел, у него повышается глюкоза, на это реагирует поджелудочная железа, вырабатывает инсулин, он всеми способами утилизирует глюкозу, что притормаживает работу поджелудочной. В итоге получается замкнутый круг, работающий по механизму отрицательной обратной связи. Это надо, чтобы уровень глюкозы был всегда постоянным.



Поломка на любом из этих этапов может привести к неправильной работе цикла, гипергликемии и в дальнейшем к сахарному диабету.

Про инсулин рассказали, давайте теперь поговорим о самом диабете, и почему вообще важно корректировать уровень глюкозы?

Классически выделяют диабет первого и второго типов. Есть куча других форм (гестационный, наследственный и т.п.), но нам сейчас это будет не так принципиально.

Сахарный диабет 1 типа возникает, когда разрушается большая часть бета-клеток островков Лангерганса. Как правило, за этим стоит какой-то аутоиммунный процесс, направленный на различные структуры поджелудочной железы.

Бета-клетки не работают, инсулин не вырабатывается и наступает абсолютная инсулиновая недостаточность.

В данном случае единственным выходом будет пожизненная терапия препаратами инсулина.

С сахарным диабетом 2 типа немного другая история. Свой инсулин есть, но в силу некоторых причин клетки-мишени его не воспринимают. Это называется инсулинорезистентностью.

Как правило, причина этого явления – ожирение. Клетки жировой ткани значительно увеличиваются в размерах, выделяют большое количество различных активных веществ, нарушают внутриклеточные процессы, что в конечном итоге приводит к «поломке» инсулиновых рецепторов.

Так как инсулин не работает, глюкоза в плазме остается высокой. А это в свою очередь стимулирует поджелудочную железу вырабатывать еще большее количество инсулина, чтобы пробить инсулинорезистентность.

Больше инсулина – больше жировой ткани (так как инсулин – анаболический гормон, который все стремится сохранить в клетках). Больше жира – больше инсулинорезистентности. Так возникает порочный круг патогенеза диабета 2 типа.

Эта система сначала компенсируется, и поджелудочной удается пробивать резистентность. Но в какой-то момент ее ресурсы заканчиваются, и все рушится. Тогда уже подключается врач со своими препаратами.

Как вы поняли, сахарный диабет 2 типа – это история не про инсулин даже, а скорее про нарушение регуляции кучи процессов в организме. Для того чтобы нормализовать их работу, мы должны разрушать этот порочный круг патогенеза. Тут опций значительно больше. Есть препараты, которые делают ткани более чувствительными к инсулину, есть, которые влияют на работу самой поджелудочной железы, есть и те, что помогают утилизировать глюкозу без инсулина.

Почему же стоит убирать лишнюю глюкозу из плазмы?

Ранее мы изучили, что глюкоза поступает в ткани с помощью специальных транспортеров ГЛЮТ-4. Их активность регулируется. То есть ГЛЮТы всегда «заправляют» клетку только необходимым уровнем глюкозы.

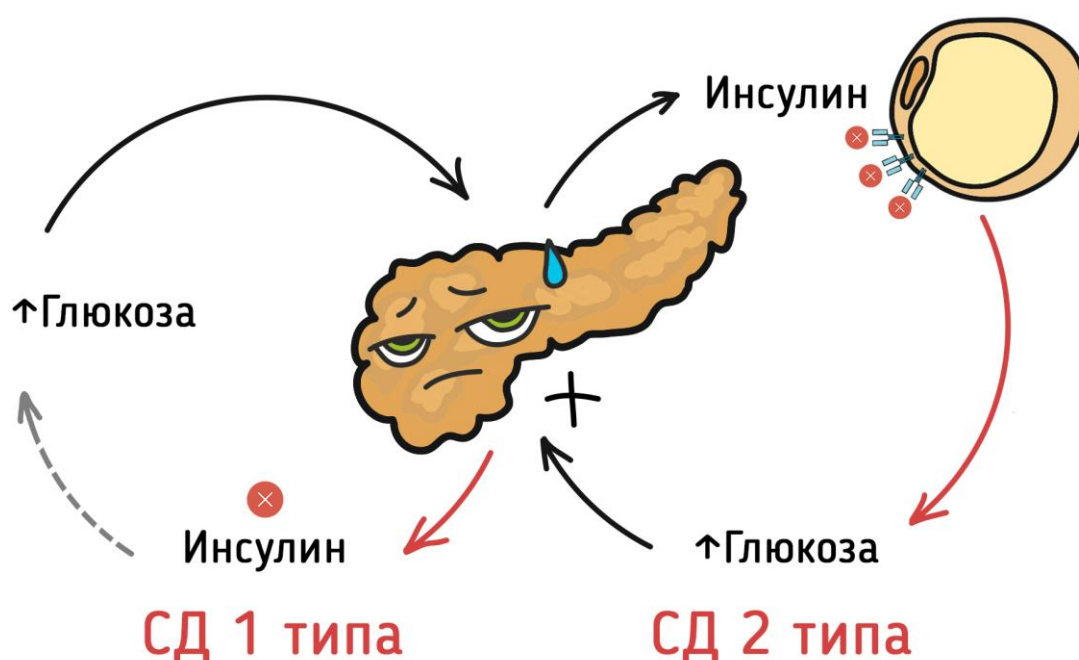
Но есть ткани, которые выбиваются из общего правила. Это нейроны и эндотелий сосудов. Они потребляют глюкозу через специальные инсулиннезависимые транспортеры. Их активность не регулируется, эти транспортеры не знают меры. Они работают с тем уровнем глюкозы,

который есть в крови. А так как при диабете ее слишком много, в клетки поступает токсическая доза глюкозы. Она не может быть переработана, а поэтому накапливается в виде вредных метаболитов.

Это проявляется в виде макро- и микроангиопатий. Макроангиопатия заключается в прогрессировании атеросклероза крупных сосудов, что значительно увеличивает риск сосудистых неприятностей (инфаркта миокарда, инсультов и т.п.). Микроангиопатия – это поражение сосудов почек, сетчатки глаза и собственных сосудов нервов (которые и без того повреждены прямым действием глюкозы на нейроны).

Эти состояния носят хронический характер, но есть и острые осложнения диабета. Они проявляются различными комами. Гипергликемической (кетоацидотической или гиперосмолярной) или гипогликемической (когда произошла передозировка препаратами инсулина).

Все эти состояния весьма опасны и неплохо снижают продолжительность жизни больных сахарным диабетом.



Острые: гипер- и гипогликемическая кома
Хронические: макроангиопатии (атеросклероз)
микроангиопатии (нефро-,нейро-,ретино-)

Препараты инсулина.

До первой половины 20 века лечением диабета 1 типа занимались всевозможные шаманы, кровопускальщики и прочие аферисты. Нетрудно догадаться, что заболевание имело весьма неблагоприятный прогноз и быстро приводило к гибели больного.

В 1921 году канадские ученые Фредерик Бантинг и Чарльз Бест выделили экстракт поджелудочной железы, который снижал уровень глюкозы у экспериментальных животных. Позже препарат показал эффективность и у людей. Так был получен первый инсулин, который полностью поменял концепцию лечения диабета 1 типа.

Первые инсулины представляли собой экстракты поджелудочной свиней или крупного рогатого скота, так как их инсулин по строению очень похож на человеческий. Получать препарат таким образом было весьма дорого, к тому же он часто давал аллергические реакции.

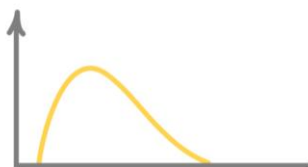
В середине 20 века Фредерик Сэнгер расшифровал аминокислотную последовательность инсулина, что позволило синтезировать искусственный человеческий инсулин.

Сейчас инсулин получают путем генной инженерии. Такой препарат называется рекомбинантным. Кроме этого разработаны аналоги инсулина. Аналоги воспроизводят абсолютно все эффекты нативного гормона, но отличаются по своим фармакокинетическим показателям. Их получают путем замены некоторых аминокислот. Изменение структуры приводит к тому, что аналоги действуют либо намного быстрее, либо медленнее, тут уже зависит от целей применения.

Таким образом, современные препараты инсулина можно глобально поделить на 3 большие группы: инсулины быстрого, среднего и длительного действия. Инсулины быстрого действия подразделяются на ультракороткие и короткие. А длительного действия – на собственно длительные и сверхдлительные. Эти группы различаются в зависимости от начала и продолжительности действия препарата.

К группе **короткого действия** относится генно-инженерный инсулин (Регуляр*). Эндогенный инсулин вырабатывается в виде гексамеров. Это

структуры, которые помогают инсулину оставаться стабильным и при надобности распадаться на активные мономеры. Короткие инсулины как раз имеют такую же структуру. Они начинают действовать через 30 минут после введения и достигают пика через 2-3 часа. Через 5-8 часов эффект сходит на нет.



**инсулин
человеческий
генно-
инженерный**

К **ультракоротким инсулинам** относятся инсулин аспарт, лизпро и глулизин. Все они являются модифицированными версиями обычного инсулина с измененной аминокислотной последовательностью. Это делает их менее стабильными, поэтому они намного быстрее распадаются, поэтому начинают действовать уже через 5-15 минут после введения. Максимальный эффект наблюдается через час, но продолжительность их действия совсем небольшая – от 3 до 4 часов.



**инсулин
лизпро;
аспарт;
глулизин**

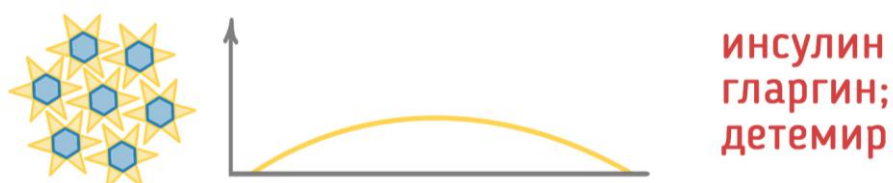
Инсулин **средней продолжительности** или инсулин НПХ. Он получен путем соединения обычного инсулина с белком протамином и цинком. Такая структура хуже растворяется, чем обычный гексамер. Поэтому инсулин НПХ начинает работать только через 2 часа с максимальным эффектом через 4 часа. Зато его эффект длится 16-24 часа.



**инсулин
НПХ**

Инсулины **длительного действия** включают в себя инсулин гларгин и детемир. Гларгин после инъекции образует осадок микрокристаллов, что значительно стабилизирует структуру гексамеров инсулина. Детемир имеет

боковую цепь из жирной кислоты, что помогает ему связываться с альбуминами и образовывать «микро-депо» препарата. Такие структуры позволяют высвобождать мономеры медленно и стабильно. По своим показателям они похожи на средний инсулин, за одним исключением. Так как препарат высвобождается в кровь стабильно, длительные инсулины не имеют пика эффекта. Это значительно снижает риск развития гипогликемии на пике действия.



Инсулин деглудек относится к препаратам **сверхдлительного действия**. Он образует структуру мультигексамеров, которые создают депо инсулина в подкожной жировой клетчатке. Деглудек также не имеет пикового эффекта, а его продолжительность действия равна 48 часам.



Для чего же такие сложности, если эффект у всех препаратов одинаковый? Как мы помним, существует 2 типа секреции инсулина – базальный и прандиальный. Современными препаратами мы можем имитировать и то и другое.

Для поддержания уровня глюкозы натощак и стабильности всех метаболических процессов в организме используются инсулины среднего, длительного и сверхдлительного действия. Они обеспечивают фоновый уровень инсулина, и подкалываются 1-2 раза в сутки.

Для того чтобы не происходило скачков глюкозы после приема пищи используется пищевой или прандиальный инсулин. В качестве пищевого инсулина можно использовать препараты ультракороткого и короткого действия. Они подкалываются примерно за 30 минут до еды.

Такая схема называется базис-болюсной инсулинотерапией. В настоящее время она является предпочтительной.

Также существует режим «скользящей шкалы», что у нас именуется «инсулином по сахарам». Эту схему часто используют в стационарах. Ее смысл заключается в том, что пациенту постоянно контролируют уровень глюкозы и по надобности подкалывают короткими инсулинами, в зависимости от уровня глюкозы. Это удобно, но ведущие сообщества просят от такой схемы отказываться, так как уровень глюкозы пациента постоянно скачет и падает, как на американских горках. Это достоверно увеличивает смертность пациентов на «инсулине по сахарам» по сравнению с пациентами на базис-болюсной терапии.

Кроме постоянного контроля уровня глюкозы препараты инсулина используют для коррекции гипергликемической комы. Для этого используют короткие и ультракороткие препараты. Короткие инсулины могут использоваться в виде внутривенных инъекций для быстрого снижения глюкозы.

В некоторых случаях к применению инсулина могут прибегнуть и для лечения сахарного диабета 2 типа. Но это уже совсем сложности, в которые лезть нам не обязательно.

Основным побочным эффектом препаратов инсулина является возникновение гипогликемии. Она возникает, когда пациент делает инъекцию, но забывает покушать. Или когда пациент просто неправильно подбирает дозу инсулина. Гипогликемия – потенциально тяжелое состояние, требующее оказания экстренной помощи.

Другим возможным негативным эффектом является липодистрофия – изменение жировой ткани в местах инъекций.

Такие побочные эффекты как аллергические реакции и развитие резистентности к препарату сейчас почти не встречаются, так как все используемые инсулины являются «человеческими».

Сахароснижающие средства

С диабетом 1 типа все более менее понятно: нет эндогенного инсулина – замещаем его функции экзогенным. А вот с диабетом 2 типа возникают некоторые трудности. Напомним, что при диабете 2 типа свой инсулин, как правило, есть, но работать он полноценно не может, так как организм его не воспринимает (есть состояние инсулинорезистентности).

Если для СД 1 типа опасность представляют больше какие-то метаболические нарушения, то для СД 2 типа в большей мере опасно поражение сердечно-сосудистой системы. Большинство пациентов умирают именно из-за проблем с сердцем или сосудами.

Большие статистические исследования показали, что только контроль глюкозы при СД 2 типа не особо помогает пациентам дольше жить и меньше умирать от сердечно-сосудистых проблем. Поэтому современная парадигма лечения СД 2 типа – ориентируемся в большей мере не на уровень глюкозы, а на прогноз, связанный с увеличением продолжительности жизни и снижением частоты сердечно-сосудистых заболеваний.

Сейчас в арсенале врачей есть большое количество различных средств для контроля диабета 2 типа (что создает некоторые трудности студентам, сдающим фармакологию).

Глобально есть 3 терапевтических подхода. Первый – повлиять на рецепторы к инсулину и снизить периферическую инсулинорезистентность, с патофизиологической точки зрения подход самый разумный. Второй – усилить синтез эндогенного инсулина, с точки зрения патогенеза выглядит не очень выигрышно, но это работает. Смысл такого подхода заключается не просто в увеличении собственного инсулина, а в нормализации тонких молекулярных взаимодействий и нормализации работы инсулина. Третий – усилить утилизацию глюкозы кишечником и почками.

Исходя из этого фармакологически выделяют следующие классы и группы лекарств:

- А. Препараты, снижающие периферическую инсулинорезистентность:
1. Бигуаниды;
 2. Тиазолидиндионы (глитазоны).

Б. Препараты, стимулирующие секрецию эндогенного инсулина:

1. Производные сульфонилмочевины (ПСМ);
2. Меглитиниды (глиниды);
3. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (глутиды/ аналоги GLP-1);
4. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины/ингибиторы DPP-4).

В. Препараты, усиливающие утилизацию глюкозы:

1. Ингибиторы альфа-гликозидазы;
2. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины/ингибиторы SGLT2).

Ну и обычный инсулин в некоторых случаях при СД 2 типа тоже назначают, про него не стоит забывать.

- глитазон	Тиазолидиндионы
- глинид	Меглитиниды
- глутид	Аналоги GLP-1(ГПП-1)
- глиптин	Ингибиторы DPP-4 (ДПП-4)
- глифлозин	Ингибиторы SGLT2 (НГЛТ2)
Гли-	Препараты сульфонилмочевины (2 и 3 поколения)
Метформин (бугиуанид) и акарбоза (ингибитор альфа-гликозидазы) единственные и неповторимые в своих классах	

Препараты, снижающие периферическую инсулинорезистентность

Разговор о пероральных сахароснижающих средствах запускают бигуаниды, а точнее единственный использующийся на данный момент препарат из этой группы – **метформин**.

Метформин обладает самой мощной доказательной базой среди всех синтетических противодиабетических средств и является одним из самых эффективных препаратов. На данный момент все пациенты с сахарным диабетом 2 типа, не имеющие противопоказаний к применению метформина, должны этот препарат получать.

Метформин улучшает чувствительность тканей к инсулину, то есть действует на главное звено патогенеза диабета 2 типа – инсулинорезистентность. Пока до конца не ясно, каким образом он это делает. Считается, что основными мишенями препарата являются кишечник, печень, мышцы и жировая ткань.

В кишечнике метформин тормозит активность дисахаридаз, участвующих в метаболизме углеводов, и замедляет реабсорбцию желчных кислот. Все это приводит к снижению всасывания глюкозы, что ведет к уменьшению пиков гликемии после еды.

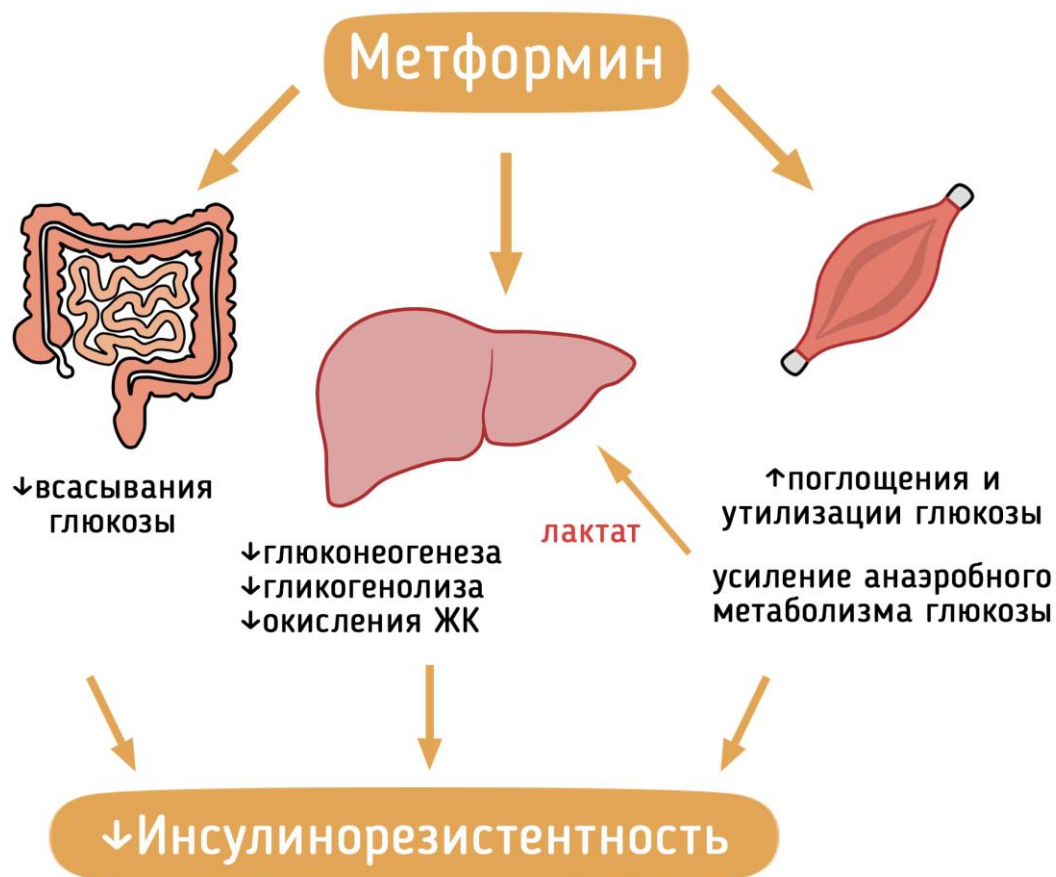
В печени метформин снижает повышенную продукцию глюкозы. Это достигается путем снижения активности глюконеогенеза, распада гликогена и окисления жирных кислот.

В мышцах и жировой ткани препарат усиливает процессы поглощения и утилизации глюкозы. Также метформин усиливает распад глюкозы за счет подключения анаэробного пути гликолиза.

Важно помнить, что метформин не влияет на выделение инсулина бета-клетками поджелудочной железы и не приводит к гипогликемии!

Также важным свойством метформина являются плеiotропные эффекты. Крупные исследования показали наличие кардиопротективных свойств у препарата: он снижает риск развития инфаркта миокарда, что очень важно для пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Метформин полностью утилизируется почками, поэтому надо быть аккуратным при назначении его пациентам с хронической болезнью почек.



Побочные эффекты:

1. Диспептические расстройства

Влияние препарата на кишечник весьма часто проявляется упорными диареями, болями и вздутием живота. Из-за нежелательных эффектов со стороны ЖКТ пациенты нередко бросают принимать препарат.

Для снижения риска таких побочных эффектов следует правильно титровать дозу. Также существует метформин пролонгированного типа действия. В желудке он превращается в гелеобразную массу, которая не может сразу пройти через привратник. Так препарат выделяется в кишечник постепенно и снижается неблагоприятное действие на ЖКТ.

2. Лактоацидоз

Первые бигуаниды (фенформин и буформин) показали развитие лактоацидоза на фоне приема препаратов. Развитие эффекта связано с усилением анаэробного пути распада глюкозы и повышением концентрации лактата в крови. Из-за этого применение бигуанидов в середине прошлого столетия временно прекратили.

У метформина риск развития лактоацидоза не превышает аналогичный риск от применения других синтетических противодиабетических средств. В этом отношении он безопасен.

3. Также стоит помнить, что при длительном приеме метформин возрастает риск дефицита витамина В12.

Противопоказаниями к назначению метформин являются выраженное снижение функции почек и состояния, сопровождающиеся ацидозом (хроническая печеночная недостаточность, алкоголизм и т.п.)

Другой, менее популярной группой, направленной на снижение периферической инсулинорезистентности, являются **тиазолидиндионы (глитазоны)**.

К этой группе относятся такие препараты как росиглитазон и пиоглитазон.

Эти препараты влияют на специфические ядерные рецепторы и изменяют активность генов, отвечающих за транспорт и утилизацию глюкозы. Они увеличивают количество транспортеров ГЛЮТ-4 и повышают сродство рецепторов к инсулину.

Также препараты задевают ядерные рецепторы в почках. Это в свою очередь приводит к задержке натрия и воды в организме.

Как и бигуаниды, тиазолидиндионы имеют низкий риск развития гипогликемии. Однако эти препараты имеют неопределенную сердечно-сосудистую безопасность.

К побочным эффектам относятся:

1. Отеки

Связаны с задержкой натрия и воды в организме. Очень неприятный эффект для пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

2. Увеличение массы тела
3. Гепатотоксичность

Первые тиазолидиндионы были крайне токсичны, из-за чего их применение ограничили. Современные препараты не вызывают серьезных нарушений функции печени, однако ограничены в применении у пациентов с печеночной недостаточностью.

Препараты, усиливающие секрецию эндогенного инсулина

Механизм некоторых синтетических противодиабетических средств завязан на том, что препарат «садится» на работающую бета-клетку и заставляет ее в непрерывном режиме качать инсулин. Такие препараты объединяются в одну большую группу, которая называется инсулиновые секретогоги. К ним относятся препараты сульфонилмочевины и меглитиниды.

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) находятся на втором месте по частоте назначения после метформина.

Выделяют несколько поколений ПСМ:

- К 1 поколения относятся: хлорпропамид, толбутамид;
- Ко 2 поколению – глибенкламид, гликлазид, гликвидон;
- К 3 поколению – глимепирид;

Ранее мы говорили, что в норме активность бета-клеток зависит от концентрации глюкозы в крови. Чем ее больше, тем бета-клетки больше выкидывают инсулина, и наоборот. На молекулярном уровне это работает следующим образом: при попадании в клетку глюкоза включается в ряд метаболических процессов, большинство из которых направлены на получение энергии в виде молекул АТФ.

Инсулин в бета-клетках вырабатывается заранее, накапливается в везикулах и ждет своего часа. Для того чтобы освободить инсулин из везикул нужен Ca^{2+} , который попадает в клетку с помощью специального Ca^{2+} транспортера. Эти транспортеры работают, пока в клетке сохраняется определенный заряд, который в свою очередь поддерживается ионами K^{+} .

Нужный уровень K^{+} сохраняется, потому что АТФ блокирует специфические K^{+} каналы в бета-клетках и не дает ионам утекать из нее. Когда глюкозы много, получается много АТФ, каналы длительное время остаются закрытыми, сохраняется нужный уровень K^{+} , благодаря этому в клетку поступает Ca^{2+} и стимулирует высвобождение инсулина. Когда АТФ перерабатывается образуется АДФ, которая разблокирует K^{+} каналы, что

наоборот приведет к снижению выброса инсулина. Если запутались, попробуйте перечитать этот абзац, глядя на схему.

Препараты сульфонилмочевины взаимодействуют со специфическим рецептором на поверхности этого самого K^+ канала и закрывают его. Это приводит к постоянному поступлению ионов Ca^{2+} в клетку, что стимулирует бета-клетки непрерывно выделять инсулин. Постоянный выброс инсулина помогает нормализовать метаболические пути и преодолеть инсулинорезистентность.

Препараты 1 поколения имеют высокий риск развития всевозможных осложнений. Главное отличие препаратов последующих поколений заключается в том, что они в 50-100 раз активнее своих предков, что позволяет их использовать в более низких дозах.

Побочные эффекты ПСМ:

1. Кардиотоксичность

Препараты 1 поколения неселективно блокирует K^+ каналы. А калий очень важен для нормальной работы сердца. Как мы уже отмечали, для пациентов с сахарным диабетом 2 типа негативное влияние на сердечно-сосудистую систему может оказаться фатальным. Поэтому от применения ПСМ 1 поколения отказываются.

2. Гипогликемия

Так как механизм действия ПСМ завязан на инсулине, при передозировке препаратами может резко упасть концентрация глюкозы в крови.

Важной фармакокинетической особенностью ПСМ является их связь с белками плазмы. В крови часть препарата находится в связке с белком, а часть в свободном состоянии. Именно последняя часть и ответственна за развитие эффекта от лекарственного средства.

При совместном приеме с лекарствами, имеющими высокое сродство к белкам плазмы, может происходить вытеснение ПСМ из белков, повышение их свободной фракции и относительная передозировка, которая и проявляется гипогликемией.

Современные препараты имеют форму с модифицированным высвобождением с низким риском развития гипогликемии.

3. Повышение массы тела

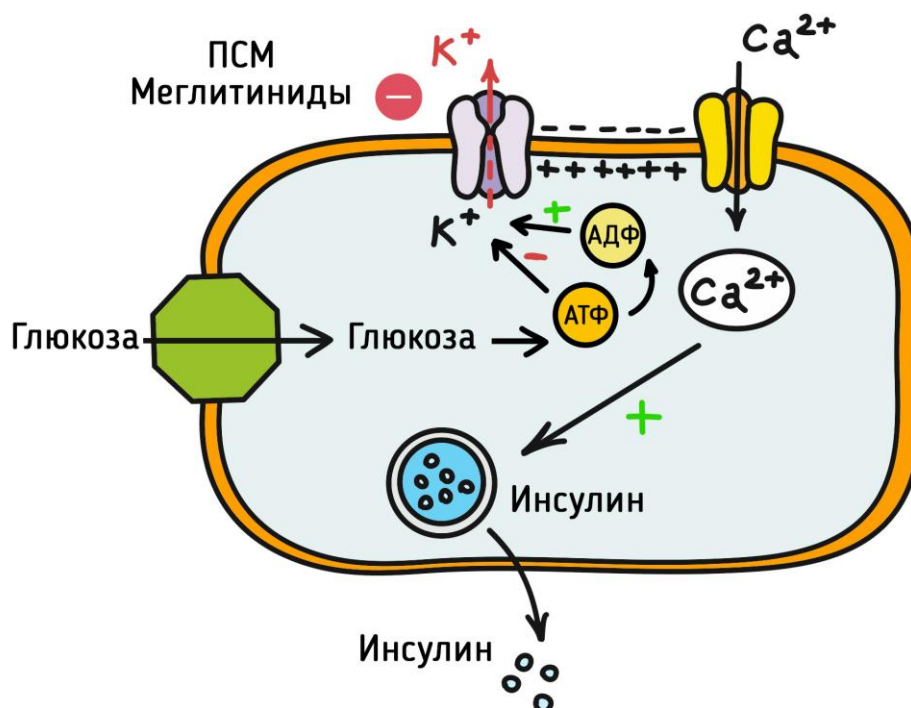
Эффект тоже связан с инсулином. Инсулин – анаболический гормон, а значит отвечает за синтез и сохранения ряда молекул, в том числе и триацилглицеридов. А так как ожирение является важным звеном патогенеза СД 2 типа, эффект очень неприятный.

4. Дисульфирамоподобный эффект

Характерен для препаратов 1 поколения. Они блокируют метаболизм этанола, что приводит к накоплению токсичного ацетальдегида в организме. Поэтому совмещать прием этих препаратов с алкоголем запрещено.

5. Эмбриотоксичность

ПСМ проходят через гемато-плацентарный барьер и оказывают неблагоприятное действие на плод. Поэтому во время беременности эти лекарства не применяют.



Очень похожим механизмом действия обладают **меглитини́ды** (**глиниды**), к которым относятся репаглинид и натеглинид. В отличие от ПСМ они действуют намного быстрее, но их эффект короче. Они обладают меньшим сахароснижающим потенциалом и используются в основном для коррекции резких скачков уровня глюкозы после еды.

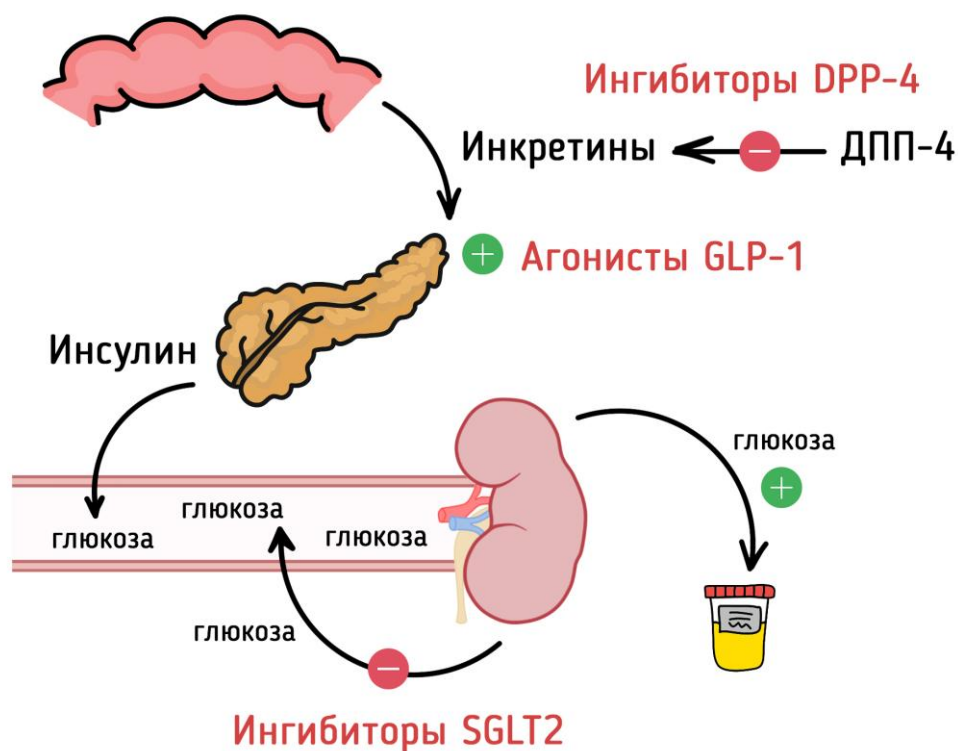
Как и у производных сульфонилмочевины, основной побочный эффект — гипогликемия.

Современные синтетические противодиабетические средства

А вот и вишенка на нашем торте противодиабетических средств – аналоги GLP-1, ингибиторы DPP-4 и SGLT-2. Кроме крутых трансформерских названий эти препараты наделены весьма интересными и сложными молекулярными механизмами действия. В крупных исследованиях они показывают все больше и больше преимуществ, наступая на пятки великому и ужасному метформину. Однако распространены они пока не очень широко, врачи привыкли к назначению своих старых препаратов.

Начнем мы с агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторов дипептидилпептидазы-4. В общих чертах, эти препараты усиливают секрецию эндогенного инсулина. Но в отличие от секретогогов, которые мы рассмотрели выше, они не стимулируют бета-клетки напрямую. Они это делают опосредовано через сложные молекулярные пути, завязанные на молекулах инкретинов.

Инкретины – это такие низкомолекулярные вещества, выделяющиеся в тонком кишечнике на прием пищи. Их задача - подготовить организм к скачку глюкозы после еды. Нутриенты пищи стимулируют выделение инкретинов в кишечнике. Инкретины влияют на бета-клетки и заставляют их усилить секрецию инсулина. Через некоторое время сахара из кишечника всасываются в кровь, и организм уже готов их встретить, так как выработал немного гормона.



Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (или арГПП-1/агонисты GLP-1/глутиды) стимулируют рецепторы, с помощью которых инкретины действуют на бета-клетки, и полностью повторяют их эффект.

К группе **агонистов GLP-1** относятся: эксенатид, лираглутид, семаглутид.

Инкретиновый путь секреции инсулина является глюкозозависимым. Он мощно работает при высоких значениях гипергликемии, и почти полностью утрачивает свое значения при нормальном уровне глюкозы. Поэтому главное отличие препаратов, действующих через инкретиновый механизм от секретогогов заключается в том, что они не вызывают гипогликемии, даже при передозировке.

Кроме влияния на уровень глюкозы эти препараты имеют огромное количество pleiotropic эффектов.

Во-первых, они влияют на пищевое поведение. Пациенты на агонистах GLP-1 отмечают, что им меньше хочется жирного и сладкого, умеренно снижается аппетит.

А так как важным звеном патогенеза СД 2 типа является ожирение, этот эффект выглядит весьма привлекательно.

Во-вторых, крупные исследования показали, что агонисты GLP-1 имеют кардиопротективный эффект. У пациентов снижается риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Главным недостатком этих препаратов является высокая стоимость и инъекционный путь введения.

К группе **ингибиторов дипептидилпептидазы-4** (ингибиторов ДПП-4/DPP-4/глиптинов) относятся ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин.

Естественные инкретины – очень нестойкие соединения. Они живут всего 1 минуту, после чего распадаются с помощью специального фермента – дипептидилпептидазы-4.

Нетрудно догадаться, что ингибиторы DPP-4 тормозят этот фермент и увеличивают срок жизни естественных инкретинов. В этом заключается разница между двумя классами препаратов, действующих через инкретиновый путь. Агонисты GLP-1 являются синтетическими аналогами инкретинов, которые в тысячу раз активнее нативных аналогов. Ингибиторы DPP-4 всего лишь продлевают действие нативных инкретинов на бета-клетки. Поэтому эффект ингибиторов DPP-4 намного слабее, что делает их инкретинами «на минималках», зато с удобным пероральным путем введения.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ингибиторы НГЛТ-2/SGLT-2/глифлозины) имеют совершенно отличный механизм действия. В общих чертах, они усиливают утилизацию глюкозы из организма.

К ингибиторам SGLT-2 относятся дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин.

В наших почках есть определенный порог реабсорбции глюкозы. Пока уровень глюкозы крови не превышает его, она полностью реабсорбируется и не покидает организм с мочой. При диабете порог реабсорбции превышает, часть глюкозы не всасывается обратно и покидает организм.

Ингибиторы SGLT-2 блокируют специальный белок, отвечающий за реабсорбцию глюкозы в почках. Это приводит к тому, что порог реабсорбции снижается и еще большее количество глюкозы покидает организм вместе с мочой.

Кроме этого, с глюкозой организм покидает натрий, снижается АД и растёт диурез, что благоприятно влияет на пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

Так как это инсулин-независимый тип действия, ингибиторы SGLT-2 не вызывают гипогликемию. Также как и агонисты GLP-1, эти препараты показали наличие кардиопротективных свойств.

Побочные эффекты:

1. Увеличивается риск развития мочеполовых инфекций

В моче повышается концентрация глюкозы, которая является хорошей средой для развития микроорганизмов.

2. Эуглекимический ацидоз

То есть ацидоз, возникающий на нормальных показателях глюкозы. Дело в том, что ингибиторы SGLT-2 выводят глюкозу с мочой, а вот кетоновые тела – нет. И вот именно они ответственны за развитие ацидоза. Но это встречается довольно редко.

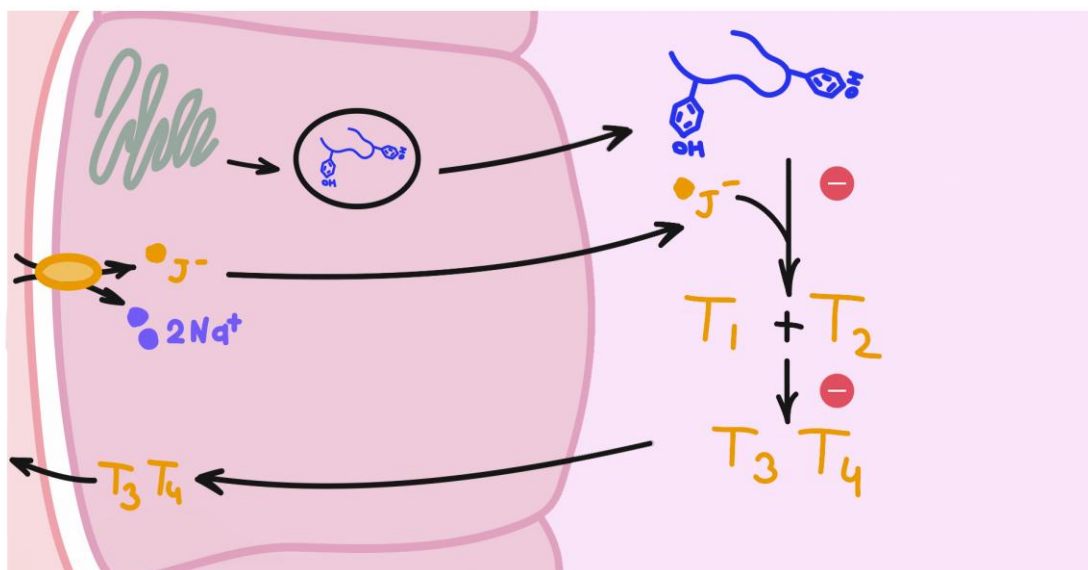
Морфофункциональной единицей щитовидной железы является фолликул. Это такое округлое образование, стенка которого состоит из основных клеток щитовидной железы - **тироцитов**. А в просвете фолликула находится секрет этих самых клеток - **коллоид**. Каждый фолликул в виде корзиночки окружен капиллярной сетью.

Для синтеза гормонов щитовидной железе нужен **йод**. Он попадает в тироциты из крови в виде ионов с помощью специального натрий-йодного симпортера. Матрицей для создания гормонов является белок **тиреоглобулин**, который синтезируется в ЭПС тироцитов, а потом упаковывается и отправляется в коллоид, где и происходят все основные процессы.

После поступления ионов йода в коллоид, йод окисляется и в такой форме вступает во взаимодействие с остатками тирозина в молекуле тиреоглобулина. Этот процесс называется йодированием. В результате йодирования образуются промежуточные продукты – монойодтирозин (Т1) и дийодтирозин (Т2). А далее эти молекулы склеиваются между собой и образуются полноценные гормоны – **трийодтиронин (Т3)** и **тетрайодтиронин или тироксин (Т4)**. Оба процесса катализируются ферментом тиреопероксидазой.

Т3 является более активной молекулой нежели Т4. Но и живет она в несколько раз меньше, чем Т4. Поэтому организму выгоднее синтезировать больше Т4, а потом переводить его обратно в Т3 уже в тканях-мишенях.

По мере необходимости гормоны щитовидной железы попадают из коллоида в кровь, там они подхватываются специальным белком – тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ). В связь с белком вступает больше 90% всех гормонов, в таком виде они просто плавают в крови и не оказывают никакого эффекта, формируется как бы запас гормонов, но уже не внутри железы, а в крови. При необходимости гормоны могут выходить из связи с ТСГ и уже проявлять свою активность.



Гормоны щитовидной железы липофильны, а значит, проникают внутрь клетки просто так без всяких рецепторов и транспортеров. В тканях мишенях, как было сказано ранее, Т4 под действием дейодиназы превращается в более активный Т3, который отправляется внутрь ядра клетки.

Рецептор к тиреоидным гормонам располагается в самой ДНК. Т3 связывается со своим рецептором, что приводит к экспрессии некоторых генов и повышению клеточной активности.

Тиреоидные гормоны – это молекулы-включатели. Напрямую они никак не влияют на отдельные звенья углеводного или липидного обмена. Они просто ускоряют все процессы, протекающие в организме. Это как педаль газа в автомобиле, чем сильнее давим, тем машина быстрее едет, но и топлива улетает намного больше.

В общих чертах функция гормонов щитовидной железы следующая:

1. Повышают основной обмен и ускоряют обменные процессы;
2. Увеличивают потребность тканей в кислороде;
3. Усиливают теплопродукцию;
4. Повышают чувствительность тканей к катехоламинам (то есть адреналину, норадреналину и т.п.). В результате этого наблюдаются многие эффекты, характерные для активации симпатической нервной системы (где

этот самый норадреналин является нейромедиатором). Чаще всего это проявляется тахикардией, усилением сердечного выброса, подъемом артериального давления, увеличением частоты дыхательных движений.

5. Усиливают моторику желудочно-кишечного тракта;
6. Играют важную роль в развитии и становлении нервной системы у эмбрионов и маленьких детей.

Фолликулы щитовидной железы также содержат парафолликулярные или С-клетки, которые выделяют гормон кальцитонин, регулирующий концентрацию кальция в крови (но это уже совсем другая история).

Работа щитовидной железы находится под надзором вышележащих центров и контролируется механизмом обратной отрицательной связи. При снижении уровня тиреоидных гормонов в крови гипофиз выделяет тиреотропный гормон (ТТГ), который стимулирует щитовидную железу на синтез и транспорт новых гормонов. Повышенный уровень гормонов наоборот тормозит гипофиз. Активность гипофиза в свою очередь контролируется гипоталамусом, который вырабатывает либерины и статины, соответственно ускоряющие или тормозящие работу гипофиза.

Средства для лечения гипертиреоза

Гипертиреоз (он же тиреотоксикоз) – это состояние, вызванное повышением уровня тиреоидных гормонов в крови. Основными причинами тиреотоксикоза являются диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, она же Базедова болезнь) и многоузловый токсический зоб.

Клинические проявления тиреотоксикоза многим знакомы и включают в себя слабость, раздражительность, потливость, похудание, непереносимость высоких температур. Наиболее серьезные изменения происходят в сердечно-сосудистой системе. Так, гипертиреоз может приводить к кардиомиопатии, ранней хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, что в перспективе может обернуться летальным исходом. Поэтому лечить это состояние крайне необходимо.

Из доступных лечебных опций – хирургическое удаление всей (или части) железы, фармакологическое блокирование тиреоидных гормонов и разрушение щитовидной железы препаратами радиоактивного йода. Про хирургию рассказывать не будем (хоть очень хочется), а вот остальные методы отлично вписываются в нашу основную тематику.

Тиреостатики

Это класс лекарств, подавляющих синтез гормонов щитовидной железы. Подавляющее большинство препаратов относится к группе тионамидов. Это тиамазол (он же метимазол) и пропилтиоурацил.

Тионамиды имеют в своем составе атомы серы и угнетают фермент пероксидазу. А значит, нарушаются процессы активации йода, йодирования тирозина и конденсации предшественников (Т1 и Т2). По итогу в кровь поступает меньшее количество готовых тиреоидных гормонов. Нормализация гормонального фона происходит где-то на 3-4 неделе от начала терапии, когда пул тиреоидных гормонов начинает истощаться.

Пропилтиоурацил также обладает периферической активностью. Он блокирует дейодиназу и препятствует образованию Т4 в Т3 в самих тканях, метимазол такого эффекта лишен.

Метимазол дольше концентрируется в плазме и намного дольше в ней живет. Его эффект развивается более плавно и постепенно. Это делает его более удобным препаратом по сравнению с пропилтиоурацилом.

Оба препарата проникают через гематоплацентарный барьер и могут влиять на эндокринную систему плода. Так как гормоны щитовидной железы играют важную роль в развитии нервной системы плода, оба препарата могут вызывать врожденные аномалии. Риск их развития намного выше у пациенток на метимазоле. Поэтому препаратом выбора для коррекции гипертиреоза в первом триместре является пропилтиоурацил. Во втором и третьем триместре риск развития пороков в принципе минимален, поэтому особой разницы нет.

Побочные эффекты:

1. Сыпь

Сыпь по типу крапивницы возникает спонтанно и чаще всего так же и уходит. В редких случаях необходимо применение антигистаминных препаратов для ее коррекции.

2. Агранулоцитоз

Редкий, но потенциально опасный побочный эффект. В подавляющем большинстве случаев вызван приемом пропилтиоурацила. О снижении уровня лейкоцитов могут говорить внезапно возникшая боль в горле, подъем температуры, стоматит, фурункулы и т.п. Ну или изменения в анализах можно заметить. Игнорировать эти симптомы у пациентов на тиреостатиках нельзя.

3. Токсические гепатиты

Поражение печени также больше характерно для пропилтиоурацила. Может проявляться подъемом АСТ/АЛТ или даже печеночной желтухой.

4. Васкулиты (волчаночный синдром)

Вероятно, возникают по тому же механизму, что и агранулоцитоз. Организм начинает вырабатывать антинейтрофильные антитела, которые могут повреждать не только клетки, но и сосуды.

5. Гипотиреоз и зобогенный эффект

Конечно, если переборщить с антигормонами, то можно добиться и противоположного эффекта – гипотиреоза. Также при приеме тиреостатиков может возникать зоб, то есть увеличение щитовидной железы. Механизм данного побочного эффекта связан с усиленной стимуляцией щитовидной железы со стороны гипофиза, которая возникает по механизму обратной отрицательной связи. Только вот увеличить синтез гормонов гипофиз все равно не сможет, зато нарастить соединительную ткань в паренхиме железы – запросто.

Показанием для назначения тиреостатиков является гипертиреоз (неожиданно). Причем почти всегда предпочтение отдается метимазолу, так как он удобнее и имеет меньше побочных эффектов. Исключением является несколько состояний. Это первый триместр беременности, так как метимазол чаще вызывает аномалии развития. И тиреотоксический криз – потенциально летальное состояние, ассоциированное с резким подъемом тиреоидных гормонов в крови и усилением метаболизма в тканях. Здесь пропилтиоурацил выигрывает, так как он действует быстрее и дополнительно блокирует дейодиназу в периферических тканях.

Один из самых древних методов лечения гипертиреоза – прием **йодидов**. Несмотря на то, что йод – основной элемент для синтеза тиреоидных гормонов, в высоких концентрациях он их синтез наоборот снижает. Высокие концентрации йода замедляют транспорт йодидов в щитовидную железу и тормозят тиреопероксидазу. Этот феномен описывается как эффект Вольфа-Чайкова.

Йодиды достаточно быстро реализуют свои эффекты, что находит отражение в лечении тиреотоксического криза. Однако для постоянной терапии они не подходят, так как не полностью контролируют проявления гипертиреоза. Кроме этого, побочных эффектов у йодидов немало. Часто развиваются анафилактические реакции, хроническая интоксикация йодом (йодизм) с поражением кожи, слизистых, тошнотой, рвотой и еще кучей неприятных проявлений.

Также йодиды нельзя принимать пациентам с автономными узлами или автономной щитовидной железой. Это состояния, когда щитовидная железа перестает отвечать на запросы тиреотропного гормона. Она просто качает

гормоны, когда ей хочется. В таком случае высокая концентрация йода может сработать как стимул к выработке гормонов. И пациент придет к тиреотоксическому кризу.

В целом, йодиды еще не полностью ушли из клинической практики. Быстрый эффект йодидов можно применять в комплексной терапии тиреотоксического криза. Йодиды снижают кровоснабжение щитовидной железы, поэтому его можно использовать при подготовке пациента к тиреоидэктомии для снижения риска кровотечений.

Также прием йода в высокой концентрации защищает щитовидную железу от радиоактивного воздействия (например, после ядерной аварии). Изотопы йода очень быстро накапливаются в щитовидной железе и оказывают неблагоприятное действие. Прием йода в первые часы облучения тормозит транспорт радиоактивных изотопов и не дает им попасть в саму ткань железы.

Кстати, про изотопы йода. На этом механизме основан еще один метод лечения пациентов с гипертиреозом – **радиоiodтерапия**. Смысл этой процедуры в том, что пациент принимает таблетку с изотопом йода I131. Железа думает, что это норм йод и закачивает его к себе в ткани. Радиоактивный йод накапливается и начинает разрушать железу. Нет органа – нет проблем, тем более уничтожить железу таким образом дешевле и безопаснее, чем хирургическим путем.

Так как щитовидная железа полностью разрушается, после данной процедуры пациент садится на пожизненную заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов. Но в далекой перспективе это все равно лучше, чем нелеченный гипертиреоз с осложнениями на сердце.

Радиоiodтерапия – достаточно распространенный метод в США, но вот в странах СНГ он так и не прижился, процедуру выполняют намного реже, чем удаление железы хирургическим путем. Впрочем, метод имеет и свои недостатки. Радиоiodтерапию нельзя назначать беременным и кормящим, потому что это негативно влияет на плод и ребенка.

Пациентам после процедуры нельзя контактировать с людьми некоторое время, поэтому на несколько дней их изолируют в специальных палатах, что психологически не очень приятно.

Также радиойодтерапия усугубляет одно из проявлений диффузного токсического зоба – офтальмопатию Грейвса. Ну это то, что в первую очередь представляют люди при слове гипертиреоз – выпячивание глаз, неполное смыкание век, нарушение зрения и т.п. Если данная патология присутствует, то придется выбрать другой метод лечения.

Радиойодтерапия в основном применяется у пациентов с гипертиреозом, которые не отвечают на лечение тиреостатиками, либо у пациентов с частыми рецидивами гипертиреоза. Также метод нашел применение в онкологии. С помощью радиоактивного йода можно уничтожать распространенные опухоли щитовидной железы, которые уже нельзя прооперировать. Или таким образом можно действовать на метастазы рака щитовидной железы, так как они тоже могут использовать йод и накапливать его.

Средства для лечения гипотиреоза

Гипотиреоз – это состояние, вызванное понижением уровня тиреоидных гормонов в крови. Выделяют врожденные гипотиреозы, связанные с недоразвитием щитовидной железы, и приобретенные. Вторую группу делят на первичные и вторичные. Первичный гипотиреоз возникает из-за неполадок в самой железе, так, наиболее частой причиной первичного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит. Вторичный гипотиреоз возникает из-за патологии гипофиза и недостаточной продукции ТТГ, например, из-за некроза гипофиза или опухолей, сдавливающих ТТГ-продуцирующие клетки.

Наиболее частыми симптомами гипотиреоза являются сонливость, чувство усталости, сухость кожных покровов, непереносимость низких температур. Другие проявления связаны с угнетением основного обмена: снижение аппетита, но при этом происходит набор веса. Нередки неврологические и психические проявления: от эмоциональной лабильности и депрессии до угнетения сознания и комы.

Понять лечение гипотиреоза намного легче, чем гипертиреоза. Заместить недостаток чего-либо в медицине намного проще, чем избавиться от избытка. Поэтому в лечении гипотиреоза важную роль играет только одна фармакологическая группа – это синтетические аналоги тиреоидных гормонов.

Препаратом выбора для проведения заместительной терапии является синтетический аналог Т4 – левотироксин. Механизм действия и эффекты левотироксина аналогичны действию нативных гормонов щитовидной железы. Левотироксин – это прогормон, ему, как и обычному Т4, надо сначала попасть в ткани и превратится в Т3 под действием дейодиназ.

Клинический эффект возникает не сразу, так как препарат имеет высокое сродство к белкам плазмы. Только после того, как произойдет их насыщение, левотироксин начнет работать. Клиническое улучшение можно увидеть уже через 3-5 дней, а нормализацию уровня гормонов – через 6-8 недель.

Заместительная терапия тиреоидными гормонами должна проводиться под контролем ТТГ. Именно его уровень необходимо нормализовать в первую очередь.

В подавляющем большинстве случаев левотироксина хватает, чтобы уровень ТТГ пришел в норму. Но бывают ситуации, когда проявления гипотиреоза остаются, несмотря на нормализацию всех показателей. В данном случае могут прибегнуть к дополнительному применению синтетического аналога Т3 – лиотиронина.

Лиотиронин имеет меньшее сродство к белкам плазмы, чем левотироксин. Лиотиронин начинает действовать в тканях сразу без всяких превращений. Поэтому эффект лиотиронина возникает быстрее. Но и побочные эффекты возникают чаще.

Вокруг лиотиронина много споров. Некоторые считают, что его всегда нужно добавлять к левотироксину, чтобы поддерживать физиологическое соотношение уровней Т3 и Т4. Другие считают, что можно обойтись и без него, если правильно подобрать дозировку левотироксина. Также лиотироин находит свое применение для лечения острого состояния, вызванного декомпенсацией гипотиреоза – микседематозной комы.

Препараты женских половых гормонов

Все женские половые гормоны принципиально разделяются на 2 большие группы: **эстрогены и гестагены**.

Основными женскими гормонами являются **эстрогены**. Функции эстрогенов в женском организме:

- Отвечают за развитие и рост женской репродуктивной системы;
- Участвуют в формировании вторичных половых признаков и половых инстинктов;
- Формируют секреторный слой эндометрия;
- Отвечают за развитие железистого эпителия молочных желез, готовят организм к лактации и т.п.

Наиболее сильным эстрогеном является **эстрадиол**. Он образуется в яичниках в клетках гранулезы из тестостерона. Яичник мы назовем центральным местом синтеза женских половых гормонов.

Другой гормон – эстрон синтезируется преимущественно на периферии, в сетчатом слое надпочечников и немного в жировой ткани, печени и коже из андростендинона.

Превращение мужских половых гормонов в женские происходит под действием фермента **ароматазы**. А сам процесс называется ароматизацией.

Кроме эстрадиола и эстрона есть еще совсем слабенький эстриол, который образуется в крови как продукт распада других женских гормонов.

Помимо своих «женских» функций эстрогены выполняют большое количество работы в организме:

- Влияют на сосуды. Эстрогены защищают стенку сосудов от повреждений, а также снижают уровень атерогенных фракций холестерина. Таким образом реализуется антиатеросклеротический эффект эстрогенов. Поэтому женщины до менопаузы имеют более низкие риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем мужчины.

- Влияют на костную ткань. Эстрогены угнетают резорбцию костной ткани путем активации остеобластов и торможения деятельности остеокластов. Также они усиливают синтез коллагена в эпифизах костей, а также отложение в них солей кальция и фосфора. Это приводит к более раннему закрытию зон роста костей у женщин, а также сохранению высокой плотности костей у женщин в период до менопаузы.

- Влияют на нервную систему. Участвуют в реализации некоторых процессов в ЦНС, регулируют деятельность ПНС, формируют психический фон. Поэтому у женщин в постменопаузе, когда эстрогенов маловато, нередко возникают климактерические расстройства в виде психоэмоциональных нарушений и вегетативных реакций в виде приливов жара, сердцебиения, головокружений и т.п.

- Влияют на мочевыделительную систему. Эстрогены отвечают за состояние уретера, а также усиливают тонус шейки мочевого пузыря. Опять же у женщин в постменопаузе из-за этого часто возникают урологические расстройства

- Влияют на состояние кожи, подкожной жировой клетчатки, волос, ногтей

- Влияют на обменные процессы. Эстрогены слабые анаболические гормоны, они обуславливают положительный азотистый баланс, синтез факторов свертывания, регуляцию углеводных путей и т.п.

Гестагены, к которым относится гормон прогестерон, это гормоны «беременности». Они отвечают за:

- Подготовку эндометрия к имплантации зародыша;
- Снижение перистальтики матки и маточных труб, что способствует предотвращению преждевременных родов;
- Повышают вязкость шейной слизи, что препятствует попаданию сперматозоидов в матку;
- Снижают половое влечение;

Очень важным моментом является тот факт, что эффекты прогестерона возможны на фоне предварительного действия эстрогенов. Без эстрогенов прогестерон не работает.

Менструальный цикл

Под менструальным циклом понимают совокупность сложных синхронизированных процессов, протекающих с циклическими изменениями во многих системах организма для подготовки организма к беременности.

Цикл является многоуровневым. **Первый уровень – это надгипоталамические структуры.** В основном под этим термином понимают кору головного мозга. Кора получает сигналы от внешней среды и внутренних органов. И в соответствии с состоянием этих систем может регулировать цикл, например, изменять его продолжительность (в пределах нормы).

Вторым уровнем является гипоталамус. Гипоталамус – это всегда про какую-то регуляцию и циклическую деятельность. В аспекте менструального цикла гипоталамус отвечает за выработку гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Эта субстанция спускается к гипофизу и заставляет его выделять гонадотропные гормоны. Выбросы ГнРГ происходят с определенной частотой. При этом количество этого гормона изменяется на протяжении всего цикла. Это обуславливает разную концентрацию гонадотропных гормонов в разные фазы цикла.

Третий уровень – это гипофиз. А точнее его передняя доля - аденогипофиз, она выделяет большое количество гормонов, но нам будет сейчас интересно про два из них – фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ). На уровне гипофиза начинает вырисовываться двухфазность цикла. В первой половине доминирующим является ФСГ: он заставляет фолликулы расти, готовиться к овуляции и выделять эстроген, необходимый для обновления эндометрия. ЛГ действует больше во второй половине, под его действием происходит овуляция, а также выработка прогестерона желтым телом.

Не забываем, что гипофиз работает по механизму отрицательной обратной связи. ФСГ простимулировал фолликул на выработку эстрогена. Это прямая связь. Уровень эстрогенов повысился, гипофиз уловил

повышение эстрогенов и снизил выработку ФСГ. Это связь уже обратная, а отрицательная она, потому что на повышение уровня периферического гормона гипофиз отвечает понижением синтеза тропных гормонов. Это необходимо чтобы держать баланс гормонов в организме. Чем выше уровень эстрогена в организме, тем меньше надо стимулировать фолликул на выработку этих самых эстрогенов.

Четвертый уровень – это яичник. Циклические изменения в яичнике называются яичниковым циклом. Он состоит из 2 фаз: фолликулиновой и лютеиновой. Фолликулиновая фаза – это когда под действием ФСГ фолликул созревает.

Фолликул - это яйцеклетка, окруженная несколькими слоями гормон-продуцирующих клеток (если быть точным, то там не яйцеклетка, а овоцит 2 порядка, но эти тонкости мы опустим). В фолликуле выделяют гранулезные клетки, которые под действием ароматазы мощно выделяют эстрогены, и тека-клетки, которые отвечают больше за андрогены и прогестерон.

В начале цикла фолликулы супермелкие и беспомощные. На них начинает действовать ФСГ, и они начинают расти. Выделяется эстроген, который запасается внутри фолликулов в фолликулярной жидкости. Повышение эстрогенов приводит к постепенному снижению синтеза ФСГ гипофизом (механизм описали выше). Из-за снижения ФСГ ряд фолликулов, вступивших в фазу роста, регрессирует и в итоге остается один, который является доминантным.

В какой-то момент уровень эстрадиола достигает пика, это действует на гипоталамус и тот отдает приказ гипофизу выбросить много ФСГ и очень много ЛГ. Такое соотношение тропных гормонов приводит к истончению стенки фолликула, и он выбрасывает яйцеклетку из яичника в сторону маточной трубы. Это и есть овуляция, при стандартном 28-дневном цикле она происходит примерно на 14 сутки. С этого дня фолликулиновая фаза переключается на лютеиновую.

На место лопнувшего фолликула начинают вращать сосуды, а гранулёзные клетки под действием ЛГ начинают лютеинизироваться. Образуется желтое тело, задача которого производить прогестерон. Прогестероновый пик приходится на 19-21 сутки, после чего желтое тело начинает регрессировать в случае ненаступившей беременности. Если

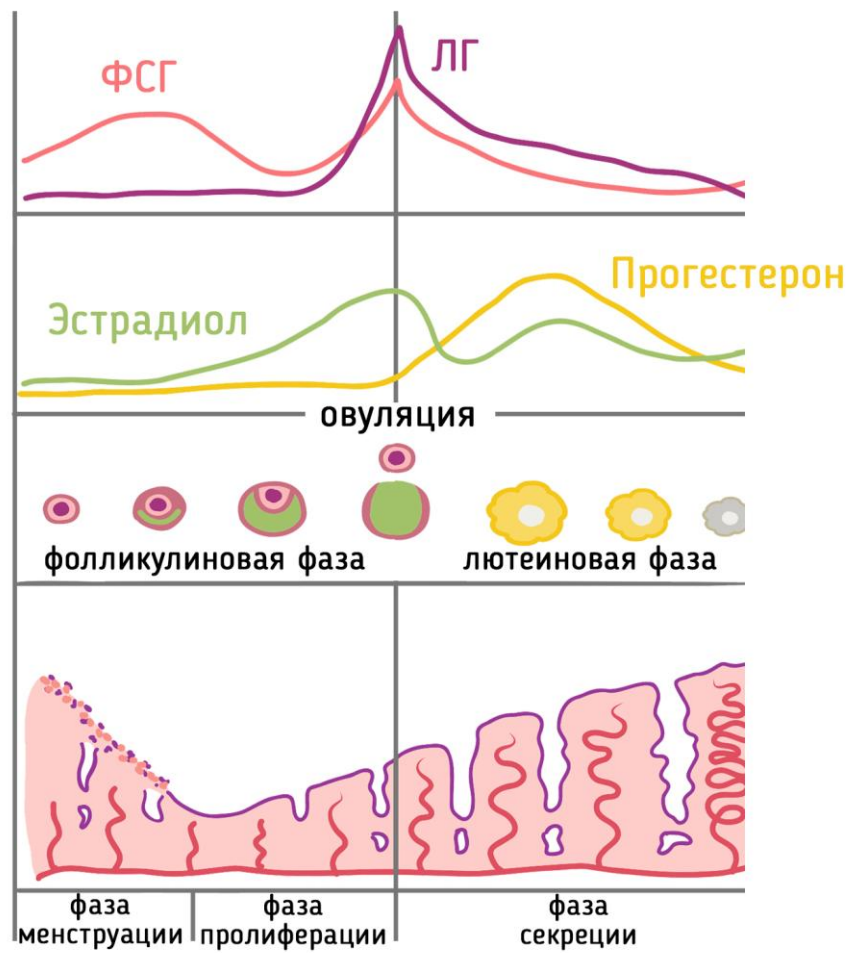
беременность наступила, то желтое тело будет поддерживаться, но там механизмы уже сложные.

Финальный пятый уровень – это органы-мишени. Так как нас больше всего интересуют циклические изменения эндометрия, то упор делают на матку. И цикл здесь будет называться маточным. Тут тоже есть свои фазы. Все начинается с менструации, то есть с процесса отторжения верхнего функционального слоя эндометрия.

Далее начинается фаза пролиферации, которая синхронизирована с фолликулиновой фазой яичника. Пока яичник готовит яйцеклетку к овуляции, матка готовит эндометрий к приему зародыша. Под действием эстрогенов эндометрий утолщается и начинает наращивать железы. Эндометрий в этот период начинает сильно васкуляризоваться, его толщину прободают спиральные артерии.

Под действием прогестерона жёлтого тела начинается фаза секреции, которая сопоставляется с лютеиновой фазой яичника. Как понятно из названия, железы эндометрия наполняются секретом, слизистая активно кровоснабжается, из-за чего спиральные артерии начинают образовывать клубки и резко извиваться. Такой эндометрий готов к имплантации зародыша.

Если беременность не наступает, то уровень гормонов падает, что приводит к снижению активности процессов в эндометрии, спазму спиральных артерий и дальнейшей ишемии и некрозу функционального слоя эндометрия. Такой эндометрий не пригоден к реализации репродуктивной функции, поэтому организм его отторгает, а на его месте начинает вырабатывать новый функциональный слой. Цикл замкнулся.



Фармакология эстрогенов

Препараты эстрогенов могут представлять собой аналоги естественных гормонов либо их синтетические аналоги.

Эстрогены липофильны, как и все стероидные гормоны, это отражается на их фармакокинетике. Они хорошо растворяются в жирах, поэтому используются в виде масляных растворов для парентерального введения. Также это дает возможность использовать эстрогены в виде масляных эмульсий и трансдермальных пластырей, гормон будет хорошо всасываться с поверхности кожи, что будет обеспечивать его высокий уровень в крови.

С другой стороны, все липофильные соединения подвергаются жесткой обработке в печени. Эстрогены имеют очень высокий показатель пресистемной элиминации, то есть всосавшийся в ЖКТ гормон будет почти полностью метаболизирован ферментами печени и совсем не попадет в системный кровоток (а значит и своего действия никак не окажет).

В связи с этим для перорального приема используются синтетические аналоги эстрогенов. Наиболее распространенным среди них является этинилэстрадиол. Добавление этиниловой группы помогает лекарственному средству обойти печень и реализовать свои эффекты. Также синтетические аналоги намного сильнее естественных гормонов. Дозы естественных гормонов для реализации эффекта порой должны превышать максимальные терапевтические, что влечет за собой высокие риски развития побочных. Поэтому синтетические эстрогены намного сильнее укрепились в терапевтической практике.

Также есть ряд препаратов нестероидной структуры, которые могут стимулировать эстрогеновые рецепторы. К таким препаратам относятся диэтилстильбэстрол и изофлавоны (растительные аналоги эстрогенов). Но их применение ограничено.

Когда же нужно применять препараты эстрогенов

- Первичный гипогонадизм

Врожденное состояние, при котором яичники не работают или работают очень слабо. Это приводит к очень низкому уровню эстрогенов, и,

как следствие, недоразвитию половой системы и нарушению полового созревания. В данном случае препараты эстрогенов используются пожизненно в режиме заместительной гормональной терапии.

Похожее состояние – врожденная дисфункция коры надпочечников, которую вы скорее знаете как адреногенитальный синдром. При этом заболевании нарушается синтез эстрогенов в коре надпочечников. Зато усиливается синтез андрогенов, что приводит к маскулинизации женщин. Эстрогены используются для заместительной терапии и с целью регресса «мужских» изменений в женском организме.

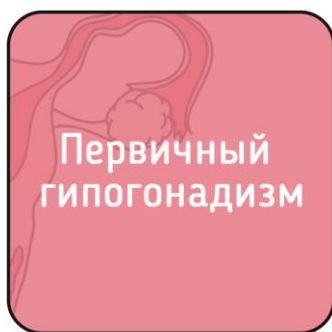
Также заместительная гормональная терапия назначается женщинам, у которых по каким-то причинам яичники были удалены хирургическим путем.

- Заместительная постменопаузальная терапия

Вроде бы и здесь терапия заместительная, но она несет совсем другие цели. Здесь на первый план выходит влияние не на репродуктивную, а на другие системы. Вспоминаем, что эстрогены влияют на сосуды, костную ткань, нервную систему. В климактерическом периоде гормонов становится мало, что увеличивает риски развития атеросклероза, остеопороза, психоэмоциональных нарушений. Эстрогены в формате заместительной гормональной терапии снижают проявления климактерических расстройств.

- Гормональная контрацепция

Эстрогены не могут использоваться самостоятельно для этих целей, но они входят в состав комбинированных оральных контрацептивов



Побочные эффекты:

Современные препараты эстрогенов оказывают свой эффект в достаточно низких дозах, в результате чего системные эффекты выражены слабо. Однако для эстрогенов описаны следующие эффекты:

- Повышение риска тромбообразования

Эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом, что приводит к замедлению тока крови и образованию тромбов. Особенно этим эффектам подвержены женщины с другими факторами риска тромбообразования (например, курящие).

- Повышение риска развития гормончувствительных опухолей

В первую очередь речь про рак эндометрия и рак молочной железы. Избыточная стимуляция рецепторов эстрогенов приводит к бесконтрольной пролиферации клеток. Стоит отметить, что повышение риска онкологических заболеваний характерно именно для эстрогенов в моно-режиме. При совместном приеме эстрогенов и прогестинов (например, в составе КОК) гормональные влияния на органы и ткани напоминает физиологическое, поэтому все процессы деления и дифференцировки компенсированные.

- Тошнота, боль в груди, межменструальные кровотечения

Это менее значимые в глобальном плане побочки, но субъективно очень неприятные, из-за чего приходится менять препарат или точно подбирать дозу.

Антиэстрогены

Антиэстрогены мы можем разделить на 3 группы:

1. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERMs)
2. Полные антагонисты эстрогеновых рецепторов
3. Ингибиторы ароматазы

К группе **селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERMs)** относят препараты, которые умеют селективно стимулировать эстрогеновые рецепторы в одних тканях (работать как агонисты), но ингибировать в других тканях (работать как антагонисты). Такой механизм действия возможен, так как эстрогеновые рецепторы разделяются на альфа- и бета-рецепторы. И в разных тканях концентрация разных рецепторов неодинакова.

Препараты из группы SERMs похожи друг на друга по строению и имеют похожие названия (заканчиваются на «-фен»). Но из-за разного воздействия на одни и те же ткани, препараты обладают совершенно разными эффектами и разными показаниями к применению. Поэтому группу достаточно тяжело запомнить.

Тамоксифен – антагонист эстрогеновых рецепторов в молочной железе. Он блокирует действие гормона на железу, не дает ее клеткам пролиферировать и дифференцироваться. Это находит применение в лечении гормончувствительных опухолей молочной железы. Препарат лишает опухоль «подпитки» в виде эстрогенов, рост опухоли замедляется или останавливается.

Тамоксифен работает как агонист в костной ткани, то есть повторяет эффекты эстрогенов. Он угнетает резорбцию костной ткани путем активации остеобластов и торможения деятельности остеокластов, что препятствует развитию остеопороза. Но использовать его для профилактики этого состояния опасно, так как тамоксифен выступает агонистом еще и в эндометрии. Его прием ассоциирован с высоким риском развития гиперплазии эндометрия, а позже и рака эндометрия. Также как агонист препарат выступает в сосудах, поэтому риски тромбозов тоже присутствуют.

Существует препарат с похожим типом действия, который лишен влияния на эндометрий. Ралоксифен является антагонистом эстрогенов во всех репродуктивных тканях (молочная железа, матка), но агонистом во всех периферических тканях. Его антиэстрогеновый эффект не так сильно выражен, поэтому использовать его для лечения рака молочной железы не удастся. А вот для профилактики остеопороза самое то.

Кломифен является антагонистом центральных рецепторов эстрогенов (тех, которые в гипофизе). С помощью этих рецепторов осуществляется механизм обратной отрицательной связи. Напомню, что высокая концентрация эстрогенов приводит к снижению выработки тропных гормонов, и наоборот.

Кломифен блокирует центральный рецептор, эстроген не может подействовать на гипофиз. Гипофиз не может проанализировать концентрацию эстрогенов и думает, что их просто нет. После этого по механизму отрицательной обратной связи гипофиз выдает залп тропных гормонов, чтобы повысить концентрацию эстрогенов. Но получается, что эстрогены были, а гипофиз просто-напросто обманут. В организме после такого создаются сверхфизиологические концентрации эстрогенов.

Препарат используется для индукции овуляции у женщин с бесплодием и различными формами аменорей.

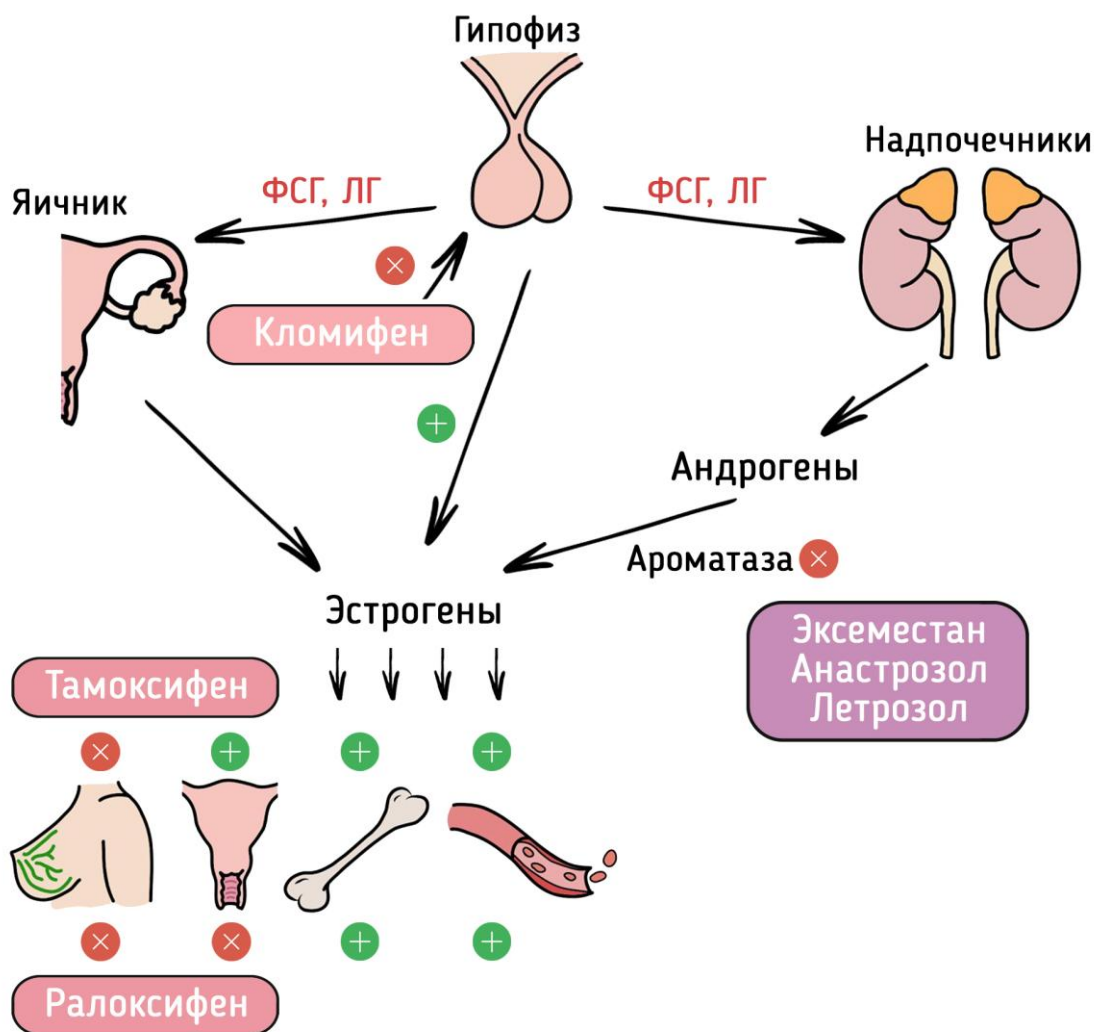
К полным антагонистам эстрогеновых рецепторов относится препарат фулвестрант. Здесь все намного проще. Это полный блокатор без каких-либо дополнительных приколов, отключает эстрогеновые рецепторы во всех тканях. Но, как и все неселективные препараты, он обладает большим арсеналом побочных эффектов. Поэтому используется для лечения рака молочной железы только во вторую или даже третью очередь.

Совсем другим действием обладают препараты из группы **ингибиторов ароматазы**. Препараты из этой группы блокируют работу фермента, который переводит андрогены в эстрогены, тем самым снижают общую концентрацию эстрогенов в крови.

Эксеместан является ингибитором стероидной структуры, он связывает фермент необратимо, поэтому будет действовать долго, пока организм не

насинтезирует новых ароматаз. Анастрозол и летрозол являются нестероидными ингибиторами, они блокируют фермент обратимо.

Особенность действия этих препаратов в том, что они блокируют ароматазу преимущественно в периферических тканях (надпочечники и жировая ткань). Блок синтеза эстрогенов на периферии приводит к компенсаторному увеличению синтеза эстрогенов в яичниках. Поэтому ингибиторы ароматазы можно использовать только у женщин в менопаузе, когда периферические ткани становятся основными поставщиками женских гормонов. Другой вариант их использования – совместно с хирургическим или фармакологическим угнетением функции яичника. Используются ингибиторы ароматазы для лечения рака молочной железы как альтернатива тамоксифену.



Комбинированные оральные контрацептивы

Все знания о физиологии менструального цикла, функциях эстрогенов, гестагенов, а также фармакологии женских половых гормонов сливаются воедино в теме гормональной контрацепции.

Гормональная контрацепция – это один из самых безопасных и эффективных методов предотвращения нежелательной беременности. Кроме этого, у некоторых контрацептивов есть еще и лечебные функции, что делает эту группу препаратов очень распространенной.

Как-то мы уже упоминали тот факт, что чистый эстроген не может быть контрацептивом. Дело в том, что для развития контрацептивного эффекта нужна достаточно большая доза эстрогена, что может вызывать нерегулярные маточные кровотечения. Штука весьма опасная, поэтому основным контрацептивным гормоном является гестаген. Но его эффект в полной мере реализуется только после действия на организм эстрогенов, вот такой парадокс.

Гестагены могут использоваться в одиночку либо в комбинации с эстрогеном. Таблетки, которые будут содержать как гестагеновый, так и эстрогеновый компонент будут называться комбинированными оральными контрацептивами (КОК). Именно им мы и посвятим этот пост.

Мы помним, что на протяжении менструального цикла происходит колебание гормонов, что и приводит к циклическим изменениям в органах мишенях. Пик гонадотропинов в середине цикла приводит к овуляции, то есть разрыву оболочки фолликула и вылету яйцеклетки в сторону маточной трубы (где ее уже поджидает хитрый сперматозоид).

Что делают КОКи? При приеме этих таблеток в крови удерживается стабильный уровень гормонов. По механизму отрицательной обратной связи в гипофиз приходит сигнал, что с уровнем гормонов все нормально, дополнительно стимулировать яичники на их выработку не надо. В итоге гипоталамус с гипофизом отдыхают, не происходит пиков ГнРГ и гонадотропинов и овуляция не происходит. Блокирование овуляции – основной механизм действия КОК.

Кроме этого определенный контрацептивный эффект оказывают гестагены на органы-мишени.

— Шеечный фактор заключается в сгущении гестагенами шеечной слизи, что препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки.

— Трубный фактор заключается в изменении перистальтики и направления движения ресничек маточных труб. Колебания труб и ресничек осуществляются в противоположную сторону движения яйцеклетки, что снижает возможность ее встречи со сперматозоидом.

— Маточный фактор заключается в изменении структуры эндометрия. Если каким-то образом овуляция все-таки произошла, а упорный сперматозоид преодолел все трудности, то оплодотворенное яйцо просто не сможет закрепиться на «неподготовленном» эндометрии.



Эстрогеновый компонент не отличается своим разнообразием. В основе большинства КОК лежит самый удобный по профилю активности и

переносимости этинилэстрадиол. Реже встречается натуральный эстрадиола валерат.

Эстрогеновый компонент КОК отличается количественным содержанием. Выделяют:

- микродозированные (до 20 мкг/сут)
- низкодозированные (30-35 мкг/сут)
- высокодозированные (40 мкг/сут).

Все они имеют одинаковую эффективность, но отличаются по побочным эффектам. Доза эстрогена в КОК зависит от развития у женщины побочных эффектов и их изначального уровня гормонов в крови.

Гестагеновый компонент, наоборот, отличается качественно. Синтетические гестагены могут иметь разную структуру и действовать на ряд других рецепторов, что обуславливает дополнительные эффекты. Гестагены могут влиять на эстрогеновые и андрогеновые рецепторы, причем одни их стимулируют, другие угнетают. Ряд средств обладают глюкокортикоидным или антиминералкортикоидным действием.

Выделяют следующие группы гестагенов:

— **Производные прогестерона.** Если дополнительная группа будет находиться в 17 положении, то это будут прегнаны. К ним относится ципротерона ацетат (тот самый антиандроген для лечения рака простаты). Если в 19 положении – норпрегнаны, к которым относятся промегестон, тримегестон и другие.

— **Производные 19-нортестостерона.** Это самая многочисленная группа, которая тоже подразделяется на подгруппы. Выделяют эстраны, к которым относится норэтистерон и гонаны, к которым относятся левоноргестрел, дезогестрел, диенгест и другие. Гонаны более эффективные, длительные и с меньшим количеством побочных, поэтому почти вытеснили эстраны из применения.

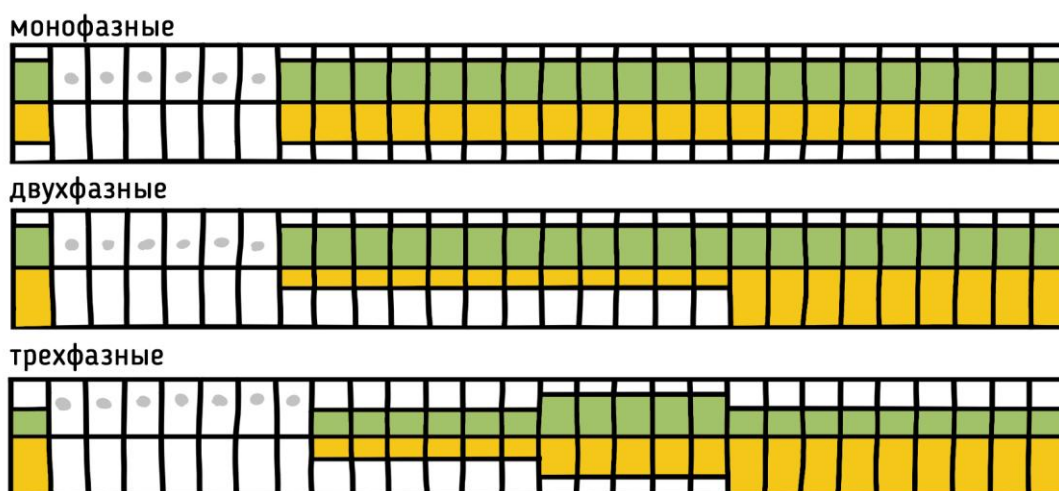
— **Производные спиронолактона.** К этой группе относится дроспиренон, особенность которого смогут назвать люди, изучившие фармакологию диуретиков. Как и спиронолактон, дроспиренон обладает антиминералкортикоидной активностью.

Производные прогестерона	Прегнаны: - ципротерона ацетат	Норпрегнаны: - промегестон - тримегестон
Производные 19-нортестостерона	Эстраны: - норэтистерон	Гонаны: - левоноргестрел - диеногест
Производные спиронолактона	- дроспиренон	

Кроме разницы в количестве эстрогенов и качестве гестагенов КОКи различаются по схеме комбинации этих самых гормонов.

Если на протяжении всего цикла доза эстрогенов и гестагенов не будет изменяться, то такой КОК мы назовем монофазным.

У других КОКов содержание гормонов изменяется на протяжении цикла, что имитирует естественные скачки гормонов. Двухфазные КОК имеют постоянную дозировку эстрогена, а вот доза гестагена постепенно увеличивается, что имитирует вторую фазу цикла. Трехфазные КОК имеют повышение дозы у эстрогена в середине цикла, имитируя «овуляцию» и трехступенчатое повышение гестагена, что максимально приближается к физиологическому состоянию. Двухфазные КОК сейчас используются редко, потому что вообще не очень понятно, зачем нужно было имитировать вторую фазу цикла))



При правильном приеме КОК имеют самую высокую контрацептивную эффективность среди всех возможных контрацептивов. Кроме основного эффекта у этих препаратов есть ряд лечебных эффектов:

— Отсутствие овуляции препятствует образованию кист яичника, а также снижает выраженность овуляторных болей.

— Уплотняется шеечная слизь за счет гестагенового компонента, в матку тяжелее попасть не только сперматозоидам, но и микробам. Поэтому прием КОК снижает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза.

— Многие гестагены обладают антиандрогенным компонентом и используются для коррекции гиперандрогении и заболеваний, связанных с этим состоянием (например, акне).

— КОК снижают риск развития некоторых видов опухолей, например, рака эндометрия, яичников и колоректального рака.

Но есть у этих препаратов и негативное действие:

- Развитие тромботических осложнений

Синтетический эстроген есть эстроген, поэтому повышает риск развития тромбозов. Однако в сочетании с гестагеном этот риск очень небольшой (считается, что даже физиологическая беременность предрасполагает к тромбообразованию больше, чем прием КОК). Но женщинам из групп риска (курящим, наследственно предрасположенным и т.п.) надо быть поаккуратнее.

- Набор веса

Этот побочный эффект связан не с прямым действием гормонов, он развивается опосредовано. КОКи задерживают жидкость в организме, из-за чего стрелка весов стремится к более высоким показателям. Также они усиливают аппетит, к чему это приводит понятно. Также некоторые контрацептивы обладают анаболическим действием, что приводит к увеличению мышечной массы.

- Ухудшение течения гипертонической болезни

Опять же связана с задержкой жидкости, в том числе во внутрисосудистом русле

- Повышение риска развития желчнокаменной болезни

КОКи увеличивают литогенность желчи.

- Головные боли, усиление приступов мигрени

Препараты гестагенов (прогестины) и антигестагены

Гестагены в отличие от эстрогенов могут использоваться в качестве контрацептивных средств самостоятельно. Применяются в виде таблеток, которые называются мини-пили или в виде имплантируемых устройств, например внутриматочных спиралей или подкожных имплантатов.

Гестагеновые контрацептивы не подавляют овуляцию. Их механизм действия такой же, как у гестагеновых компонентов КОК. Давайте еще раз быстро их повторим:

- Шеечный фактор заключается в сгущении шеечной слизи
- Трубный фактор заключается в изменении перистальтики и направления движения ресничек маточных труб
- Маточный фактор заключается в изменении структуры эндометрия

Последний является здесь основным. В принципе, само оплодотворение при приеме таких контрацептивов возможно, но плодное яйцо вряд ли закрепится на неподготовленном эндометрии.

Основное показание к назначению таких контрацептивов — наличие противопоказаний к применению КОК. Так как здесь нет эстрогенового компонента их можно назначать женщинам с сосудистыми заболеваниями, высоким риском тромбоза, а также женщинам в период лактации.

Левоноргестрел в высоких дозах также используются в качестве экстренной контрацепции.

Прогестины могут назначаться и с лечебной целью. Некоторые заболевания связаны с недостаточностью прогестерона. Например, некоторые виды бесплодия, привычного невынашивания беременности.

Антигестагены

К этой группе относится препарат мифепристон. Он блокирует рецепторы гестагенов в тканях. Также конкурентно блокирует рецепторы глюкокортикостероидов.

Мифепристон повышает сократительную способность миометрия и его чувствительность к простагландинам.

Используется для проведения медикаментозного аборта (как правило, в сочетании с препаратами простагландинов).

Побочные эффекты включают в себя маточные кровотечения (иногда даже требующие переливания компонентов крови), боли в животе, тошноту и рвоту. У пациентов, получающих глюкокортикоиды препарат может вызвать острую надпочечниковую недостаточность.

Андрогены и антиандрогены

Мужские половые гормоны синтезируются у мужчин в яичках клетками Лейдига и в сетчатой зоне коры надпочечников у обоих полов.

Андрогены – стероиды, то есть их древний предок – холестерин. Наиболее близкий родственник прегненолон и (неожиданно) прогестерон, из которого под действием 17-альфа-гидроксилазы образуется тестостерон (есть еще ряд путей синтеза тестостерона, но мы их не будем рассматривать, так как фармакологическое влияние на них не значимо).

Тестостерон – основообразующий гормон. Именно он определяет мужской пол во внутриутробном периоде развития и заставляет развиваться внутренние половые органы по мужскому типу. В период полового развития тестостерон вызывает рост яичек, усиление их активности. Во взрослом состоянии поддерживает сперматогенез.

По влиянию на обмен веществ тестостерон является анаболическим гормоном. Особенно мощно он влияет на белковый обмен и обуславливает рост и развитие мускулатуры.

Кроме всего этого, тестостерон усиливает эритропоэз. Поэтому норма эритроцитов и гематокрита в анализах у мужчин чуть выше, чем у женщин.

Свои эффекты он реализует через андрогеновые рецепторы. Так как мужские половые гормоны – стероиды, работать они будут по тому же сценарию, как и глюкокортикостероиды. Они свободно проникают в клетку, именно внутри клетки находится рецептор, и связывание с ним включает или выключает какие-то гены.

У тестостерона есть несколько путей:

- 1) Попасть в печень и превратиться в кетостероиды – неактивные формы. А дальше уйти в небытие, так и не реализовав свой потенциал;
- 2) Подействовать на андрогеновые рецепторы и вызвать эффекты, которые мы описали выше;
- 3) Под действием 5-альфа-редуктазы превратиться в дигидротестостерон;
- 4) Под действием ароматазы превратиться в эстроген.

Дигидротестостерон (ДГТ) является более мощным гормоном, чем сам тестостерон, так как обладает более высоким аффинитетом к андрогеновому рецептору и образует с ним более стабильный комплекс.

ДГТ образуется под действием 5-альфа-редуктазы. Есть 2 изоформа этого фермента. 1 тип находится в коже, волосяных фолликулах, печени и костях. 2 тип преобладает в предстательной железе.

ДГТ влияет на рост и развитие наружных половых органов, оволосение по мужскому типу. Наличие особой формы 5-альфа-редуктазы в простате повышает концентрацию ДГТ в этом органе в несколько раз. Этот гормон тормозит апоптоз клеток предстательной железы и усиливает их пролиферацию. Поэтому развитие ДГПЖ и рака предстательной железы связывают с действием половых гормонов на организм.

Часть тестостерона может пойти по скользкому пути и превратится в женские половые гормоны. Избыток тестостерона также превращается в эстрогены под действием ароматазы. При этом действие женских половых гормонов на организм мужчины является достаточно значимым.

Эстрогены активируют остеобласты и подавляют активность остеокластов. Они увеличивают массу костной ткани, способствуют закрытию эпифизарных зон роста (как у женщин, так и у мужчин). Кроме того, они тормозят действие паратгормона, способствующего мобилизации кальция из костей, то есть отвечают за плотность костей.

Также существуют данные, что уровень либидо у мужчин зависит как раз от превращения тестостерона в эстрогены.

Фармакология мужских половых гормонов

К препаратам мужских половых гормонов относятся:

1. Аналоги андрогенов
 - Тестостерон
2. Эфиры тестостерона
 - Тестостерона пропионат/энантат/ундеконоат
3. 17-алкилпроизводные (Анаболические стероиды)
 - Метилтестостерон
 - Нандролон деканоат
 - Данозол
 - Станозолол

Экзогенному тестостерону в организме не рады, поэтому он мигом летит в печень, где его быстренько обрабатывают микросомальные ферменты с образованием кетостероидов. Как мы говорили ранее, эти формы неактивны. Чтобы обойти эффект прохождения через печень, чистый тестостерон используют в виде гелей. Сама по себе такая система не работает, поэтому тестостероновые гели всегда применяются в комбинациях с другими веществами, чтобы стабилизировать общую концентрацию гормона в организме.

Другое дело – эфиры тестостерона. Они меньше зависят от работы печени и оказывают абсолютно те же эффекты, что и нативный гормон. Такое соединение получается даже более липофильным, чем чистый тестостерон. Поэтому эфиры растворяют в маслах и используют в виде инъекций.

Добавление алкильной группы к молекуле гормона позволило препаратам вовсе забить на печень. Такие препараты можно применять хоть перорально.

Особенностью алкильных производных является то, что они в меньшей степени оказывают андрогенное действие на половую систему, зато намного сильнее влияют на метаболизм, в частности на белковый обмен.

Применение мужских половых гормонов:

1. Заместительная гормональная терапия при гипогонадизме у мужчин.

Он может быть первичным из-за недоразвития яичек или вторичным, связанным с патологией гипоталамо-гипофизарной системы. Систематическое введение мужских половых гормонов позволяет организму полноценно развиваться и компенсировать андрогенный дефицит.

2. Кахексия

Для коррекции этого состояния используется анаболический эффект гормона. Применение андрогенов оправдано, если общее истощение сочетается с недостаточностью половых гормонов. Такое состояние часто бывает при СПИДе.

3. Допинг

Стремительное наращивание мышечной мускулатуры под действием анаболических стероидов привело к широкому распространению этих препаратов в спорте. Препараты мужских половых гормонов считаются допингом и запрещены для использования в целях улучшения спортивных результатов.

4. Смена пола

Женщины, решившие стать мужчинами принимают андрогены, чтобы приобрести мужские вторичные половые признаки.

5. Хронический ангиоотек

Редкое заболевание, связанное с недостаточностью C1-фракции системы комплемента. Андрогены стимулируют печень на работу и заставляют ее производить больше этого белка, что снижает проявление заболевания.

Побочные эффекты андрогенов:

1. Гипоплазия яичек

Экзогенный тестостерон тормозит гипоталамо-гипофизарную систему. Снижается синтез гонадотропных гормонов, яичко расслабляется и перестает

производить собственные гормоны. После отмены препарата функция яичка должна постепенно восстанавливаться, но если препарат принимали неправильно, то оно может так и не заработать. Это ведет к андрогенному дефициту со всеми его проявлениями: эректильной дисфункции, отсутствию либидо, нарушению сперматогенеза и бесплодию.

Несмотря на то, что анаболические стероиды в меньшей степени обладают андрогенными свойствами, они всё равно могут приводить к этому побочному эффекту.

2. Замедление роста

Прием гормонов в юношеском возрасте в избыточном количестве приведет к ускорению закрытия эпифизов длинных костей. Мальчик просто перестанет расти.

3. Гинекомастия

Избыток тестостерона будет полностью пойдет на синтез эстрогенов. Это вызовет рост молочных (грудных) желез у мужчин.

4. Маскулинизация у женщин

Спортсменки, долгое время принимающие анаболические стероиды, начинают обрастать по мужскому типу, у них нарушается цикл, голос становится грубее, появляется акне.

5. Повышенное половое возбуждение, агрессивность

Связано с влиянием избыточного количества гормонов на психику.

6. Гепатотоксичность

Побочный эффект, характерный только для анаболических стероидов. 17-алкилпроизводные негативно влияют на печень, а также увеличивают количество ЛПНП со всеми из этого вытекающими.

7. Гипертензия

Андрогены немного задерживают воду и натрий, а также вызывают эритроцитоз. Это приводит к увеличению ОЦК и повышению давления.

8. Повышение риска развития ДГПЖ и рака предстательной железы.

Антиандрогенные препараты

Блокаторы 5 α -редуктазы:

- Финастерид
- Дутастерид

Блокаторы андрогеновых рецепторов

Стероидные:

- Ципротерон

Нестероидные:

- Флутамид
- Бикалутамид
- Нилутамид
- Энзалутамид

Аналоги гонадолиберина:

- Гозерелин
- Бусерилин
- Лейпрорелин

Блокаторы 17 α -гидроксилазы:

- Абиратерон

Наиболее распространенные препараты из этой группы - блокаторы 5 α -редуктазы. Они снижают конверсию тестостерона в его более мощный аналог – дигидротестостерон. Снижение образования ДГТ приводит к уменьшению его стимулирующего влияния на пролиферацию клеток предстательной железы. При **доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ)** происходит увеличение простаты и сдавление мочеиспускательного канала, у пациентов возникает затруднение мочеиспускания. Под действием этих препаратов размер железы чуть уменьшается, мочеиспускание нормализуется. Финастерид блокирует 5 α -редуктазу 2 типа, которая есть только в простате. Дутастерид является более новым препаратом и блокирует оба типа редуктазы, поэтому эффект наступает быстрее.

Наиболее частым побочным эффектом этой группы является эректильная дисфункция.

Все остальные антиандрогенные препараты используются для лечения рака предстательной железы.

Препарат ципротерон является стероидным блокатором андрогеновых рецепторов. Он очень похож на андрогены и может связываться с рецепторами. Но он очень слабый и не способен их простимулировать и вызвать какие-то периферические эффекты мужских половых гормонов. Он занимает рецепторы и не дает связываться нормальным гормонам с ними. Зато его силы достаточно, чтобы в ЦНС простимулировать рецепторы гипоталамуса. Тот по механизму обратной связи подумает, что андрогенов в крови достаточно и не будет выделять либерины и запускать каскад синтеза тестостерона. Получается двойной удар – снижение концентрации тестостерона в сыворотке и уменьшение влияния андрогенов на ткани.

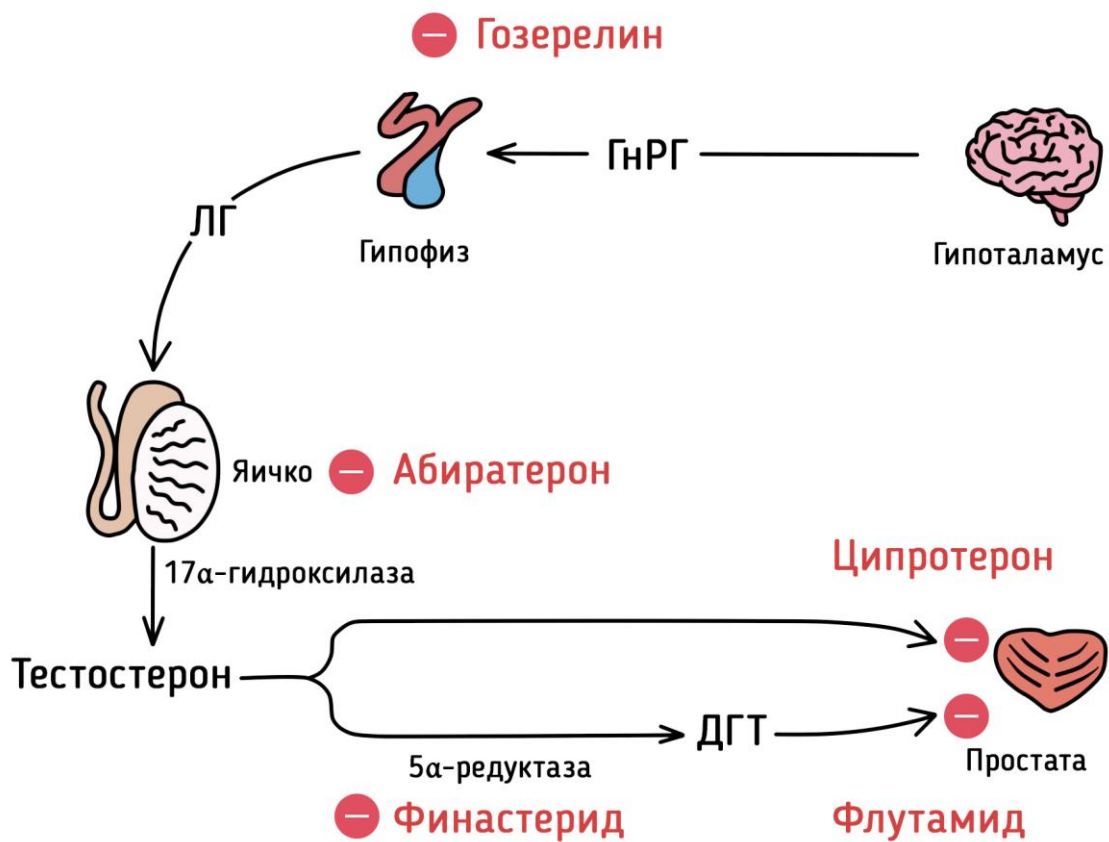
Ципротерон может также использоваться при гирсутизме, маскулинизации у женщин и патологическом половом влечении у мужчин.

Нестероидные блокаторы андрогеновых рецепторов, такие как флутамид, являются более мощными блокаторами периферических андрогеновых рецепторов. Но отсутствие влияния гормонов на ткани по механизму обратной связи вызовет усиление продукции эндогенного тестостерона. Поэтому эти препараты используют в комбинации с аналогами гонадолиберина.

Аналоги гонадолиберина снижают синтез гонадотропных гормонов. Падение сывороточного ЛГ приводит к снижению синтеза тестостерона и влияния его на андрогенчувствительные ткани.

Некоторые злые опухоли растут даже при очень низкой концентрации андрогенов. Они используют андрогены надпочечников или настраивают собственную внутриопухолевую фабрику по производству тестостерона. В таком случае могут использовать препараты, нарушающие синтез мужских половых гормонов. Абиратерон блокирует 17 α -гидроксилазу и снижает выработку тестостерона во всех возможных путях его получения.

К сожалению, рак простаты очень быстро мутирует. Часто его рост становится независимым от половых гормонов, и препараты становятся неэффективными.



Понравился материал?

Также вы можете приобрести другие наши материалы. Вся информация в разделе «Товары» (<https://vk.com/market-185982559>) в нашей группе ВК



Фармакологические
таблицы



Средства,
действующие
на ЦНС



Курс экстренной
фармакологической
помощи



Средства,
действующие
на кровь



Успехов тебе в обучении!