Препараты гормонов (I)

Лектор:

Коньшина Татьяна Михайловна

кандидат медицинских наук,

доцент кафедры фармакологии

Гормональная терапия

Гормональными *называются ЛП, полученные из биологического сырья или синтетически,* **сохраняющие гормональную активность.**

Виды гормональной терапии:

1. Специфическая (нормализация гормонального фона)

- заместительная (при недостатке собственного гормона)

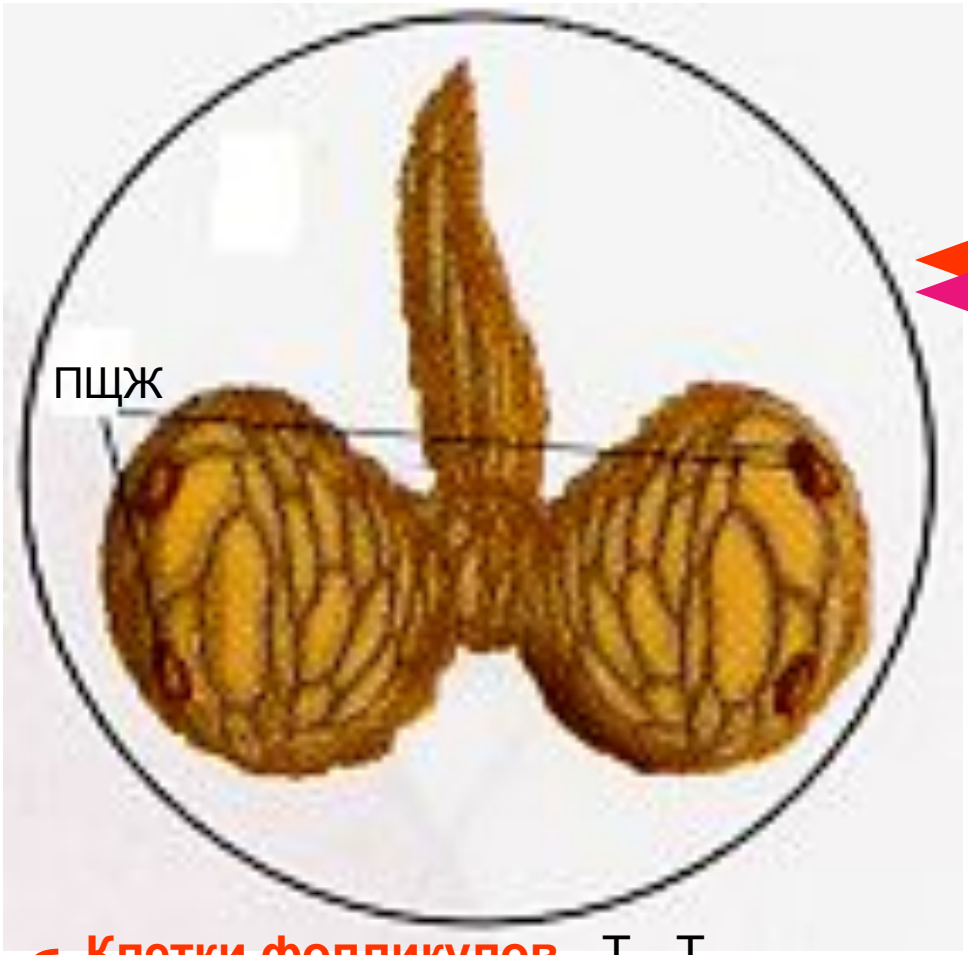
- **ингибирующая** } **на основе «-» обратной связи**
- **стимулирующая** } через систему гипоталямус (**либерины/статины**) – гипофиз (**тропные гормоны**) – - периферическая железа

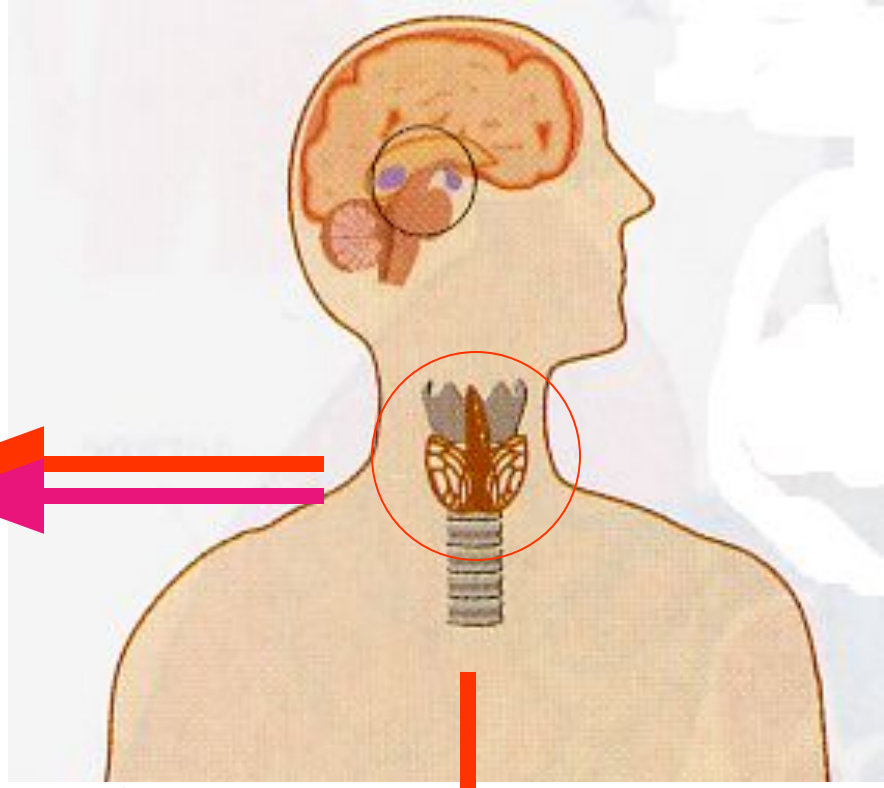
2. Неспецифическая (без гормональных нарушений, патогенетическая)

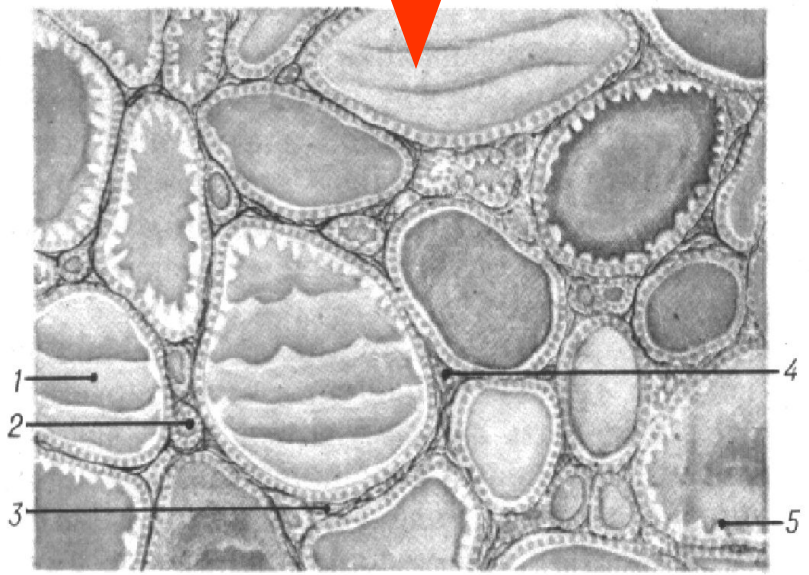
Регуляция гормонального гомеостаза

Препараты гормонов щитовидной железы (тиреоидные гормоны)

ЩЖ, ПЩЖ







Клетки фолликулов - T_3, T_4

С-клетки - Кальцитонин

Паращитовидные железы - ПТГ

Гормоны, выделяемые щитовидной железой

- Тироксин (Т4)
- Трийодтиронин (Т3)

} йод содержащие

- Кальцитонин

Этапы биосинтеза иодсодержащих гормонов щитовидной железы

1.Захват иодидов щитовидной железой из крови

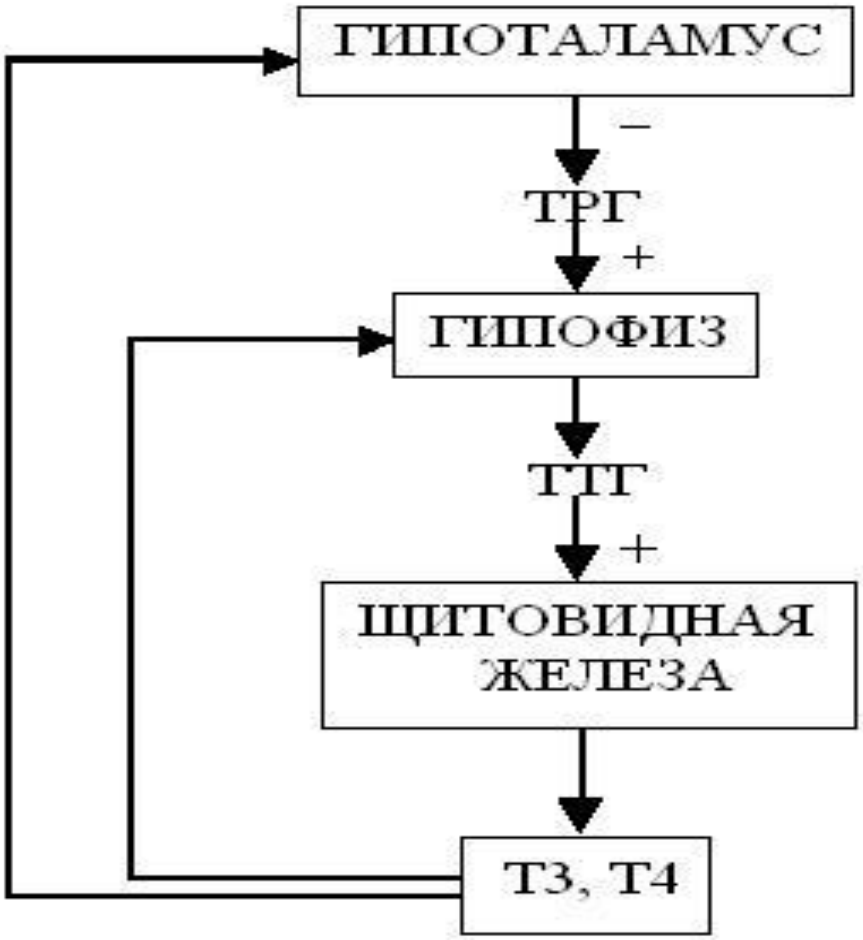
2. Окисление иодида **пероксидазой** в атомарный Йод и иодирование тирозина с образованием **моноиодтирозина** (МИТ) и **дииодтирозина** (ДИТ).

3. Взаимодействие ДИТ и МИТ с образованием **тироксина (Т4) и трииодтиронина (Т3).**

4. **Депонирование**, **протеолиз** и секреция гормонов в кровь

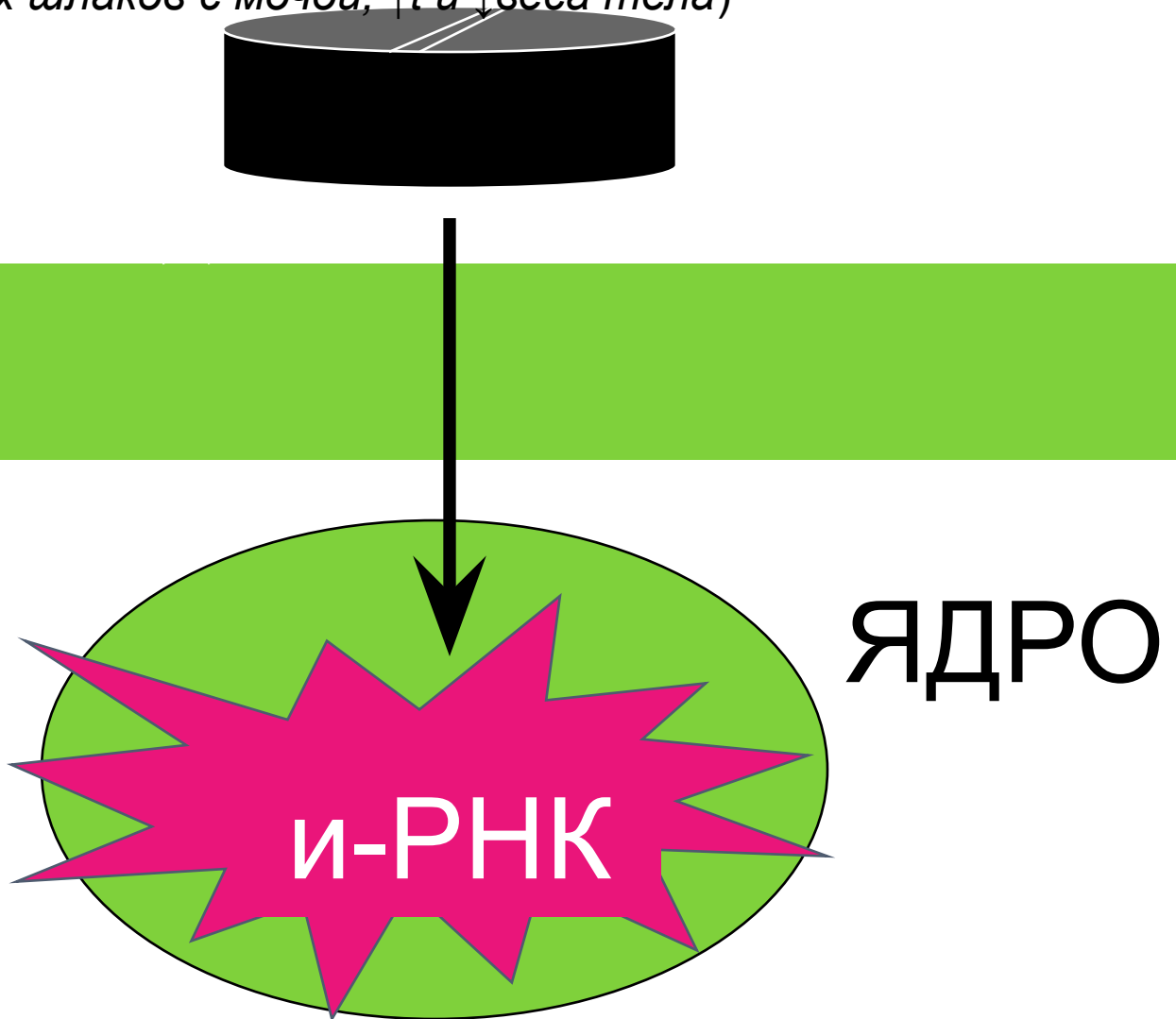
5. Превращение Т**4** в более активный Т**3**, оба связываются с тиреоидн. рецепторами в тканях

Регуляция функции щитовидной железы



Механизм действия препаратов Т3 и Т4.

- Проникают ч/з мембрану клеток, Т4→Т3 → проникает в ядро ↑ транскрипцию ДНК
- **В результате**: ↑**синтез *дегидрогеназ***, ↑тканевое дыхание - ↑*потребления О2*
- ↑**синтеза ферментов**, регулирующих обмен- *в основном катаболизм -показатель -↑выделения азотистых шлаков с мочой, ↑t и ↓веса тела*)



Влияние Т3 и Т4 на обмен веществ:

- Усиление основного обмена и повышение потребности тканей в кислороде; Повышение температуры тела;
- Усиление работы сердца; Активация психической деятельности;
- Усиление синтеза белка (анаболическое д-е)
- Повышение синтеза адренорецепторов и потенцирование д-я катехоламинов - *нормализуется АД, ЧСС*
- Стимулирующее действие на рост и развитие:

  прямое влияние на ткани; усиление выделения гормона роста; увеличивает чувствительность тканей к паратгормону и кальцитонину→нормальное формирование скелета, нормализация функций мышечной и нервной ткани.

Органы – мишени:

- Сердце, Почки, Печень, Двигательные мышцы, ЦНС

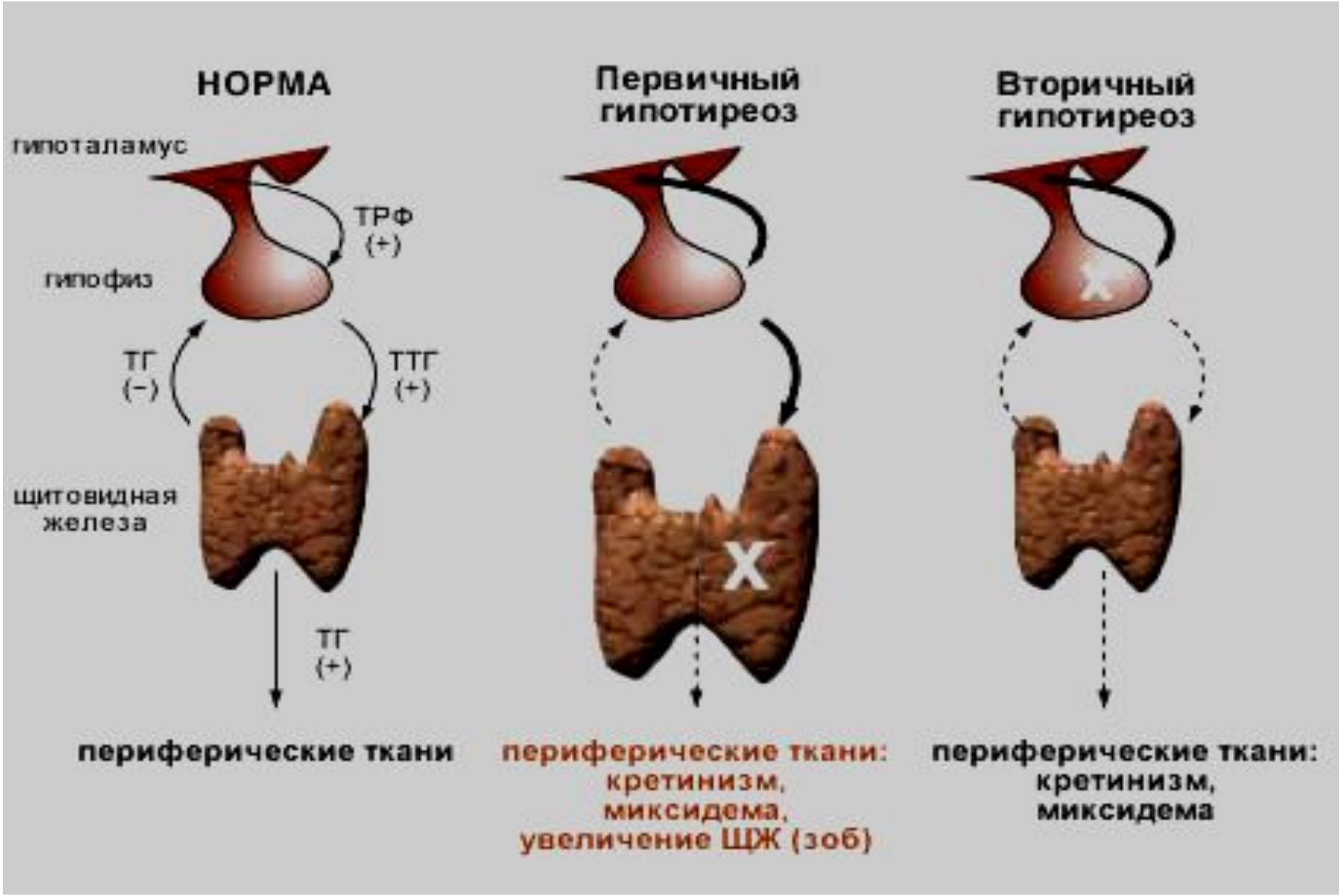
Нарушение функции щитовидной железы

Гипофункция
(гипотиреоз)

Средства заместительной терапии
(препараты гормонов щитовидной железы)

Гиперфункция
(гипертиреоз)

- Базедовая болезнь;


НОРМА
гипоталамус
ТРФ
(+)
гипофиз
ТГ
(–)
ТТГ
(+)
щитовидная железа
ТГ
(+)
периферические ткани
Первичный гипотиреоз
периферические ткани:
кретинизм,
миксидема,
увеличение ЩЖ (зоб)
Вторичный гипотиреоз
периферические ткани:
кретинизм,
миксидема

Гипотиреоз

У детей – **Кретинизм** (умственное и физическое недоразвитие)

У взрослых- **Микседема (слизистый отёк):**

астения, апатия, сонливость, ↓АД, брадикардия, ↓работоспособности, ↑массы тела.

Средства, применяемые при гипотиреозе

1. **Препараты тиреоидных гормонов:**
   - **Лиотиронин (Трийодтиронина гидрохлорид- Т3);**
   - **Левотироксин натрий (L-тироксин - Т4);**
   - **Тиреотом (Т3 + Т4)**

2. **Препараты неорганического йода:**
   - **Калия йодид (Йодомарин, Йодбаланс)**

3. **Комбинированные препараты:**
   - **Йодтирокс (КI + Т4);**
   - **Тиреокомб (КI + Т3 + Т4)**

Путь введения всех: ч/рот(**таб**.),

Препараты Т3 и Т4

Показания применению:

- Первичный гипотиреоз;
- Микседема;
- Кретинизм;
- Эндемический и спорадический зоб;
- Рак щитовидной железы;
- Диагностика гипотиреоза

Побочные эффекты:

- Тахикардия, аритмии, стенокардия, сердечная недостаточность;
- Раздражительность, головная боль;
- Аллергические реакции;
- Подавление выделения ТТГ (по принципу обратной отрицательной связи)

Сравнение препаратов тиреоидных гормонов

	Т3 (Лиотиронин)	**Т4 (L-тироксин)**
Латентный период	6 - 8 час	24-48 час
Максимум действия	24 - 48 час	8 - 10 дней
Длительность действия	1 неделя	2 - 4 нед.
Сила действия, условн. ед.	3 - 5	1
Всасывание из ЖКТ	80-100%	Не полное
Связь с белками	Не связывается	Связывается
Особое показание к назначению	Гипотиреоидный (микседематозный	-

Калия йодид

Показания к применению:

1. Гипотиреоз

При недостатке йода в организме возмещает его дефицит и восстанавливает нарушенный синтез тиреоидных гормонов;

- **Профилактика эндемического зоба**

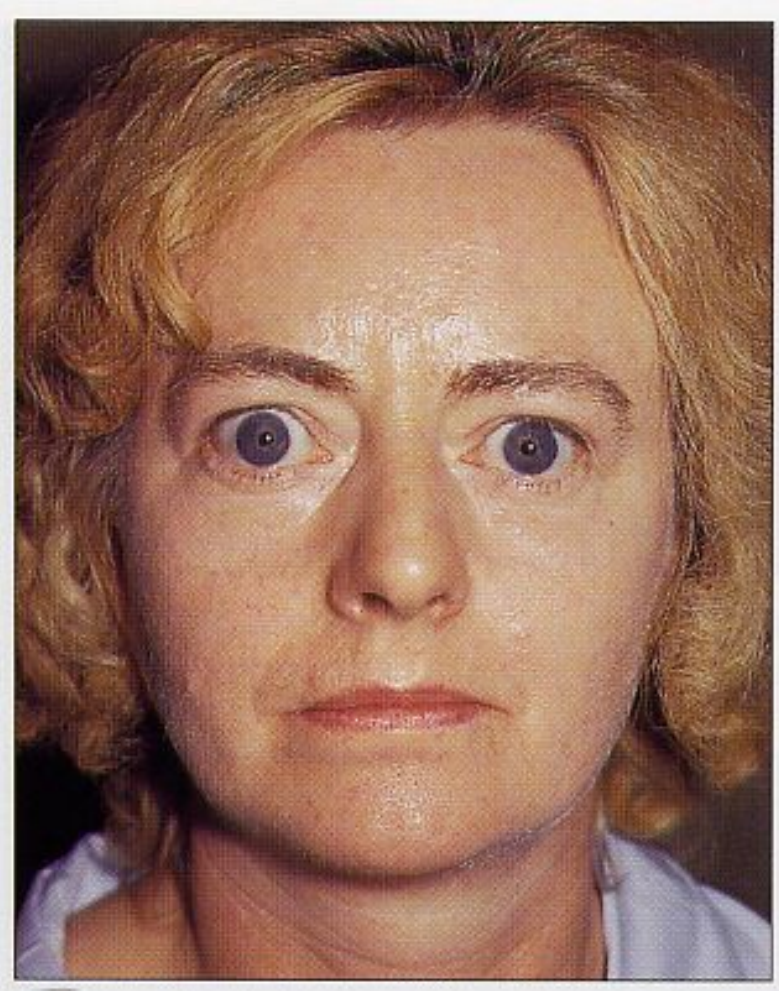
2. Гипертиреоз. При нормальном содержании йода в организме создает его избыток и, по принципу обратной отрицательной связи, угнетает инкрецию ТТГ гипофизом; Уменьшает кровоснабжение щитовидной железы. Железа становится более плотной и менее васкуляризированной. Для длительного лечения препараты иода не пригодны. Побочное д-е: явления йодизма (сыпи, ринит, конъюнктивит) Аллергические реакции; Тахикардия; Бессонница

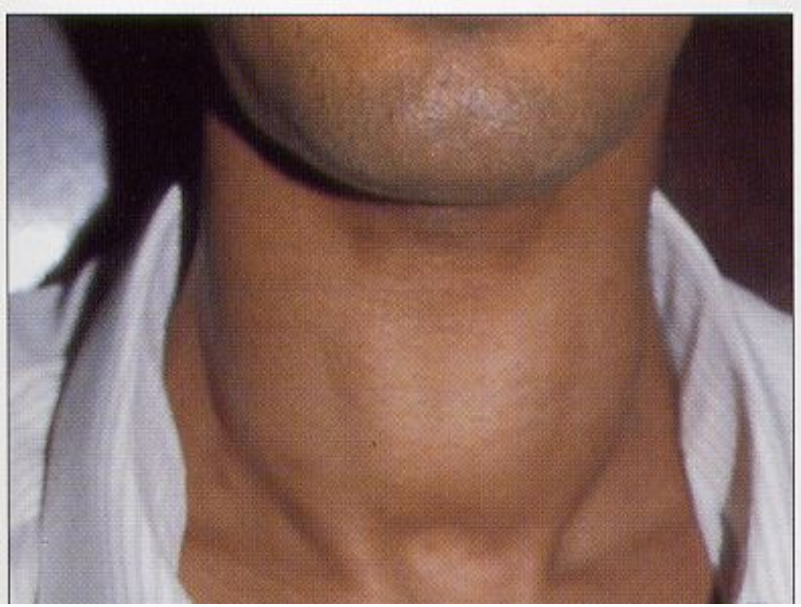
Антитиреоидные средства –
применяются при гипертиреозе

.

Тиреотоксикоз (Гипертиреоз)

Проявляется: *↓веса, субфебрилитет, тахикардия, бессонница, астения. Щитовидная железа увеличена (токсический зоб)*





средства, применяемые при *гипертиреозе*

1.Препараты, угнетающие синтез Т3 и Т4 в щитовидной железе:

- **Тиамазол (Мерказолил),** **Пропилтиоурацил** (Пропицил)

2. Разрушающие фолликулы щитовидной железы:

Препараты радиоактивного йода (^{131}I)

3. Нарушающие захват йода щитовидной железой:

Калия перхлорат –не применяется

4. Препараты, угнетающие продукцию ТТГ гипофизом:

- **Калия йодид,** Дийодтирозин

Тиамазол (Мерказолил, Тирозол)

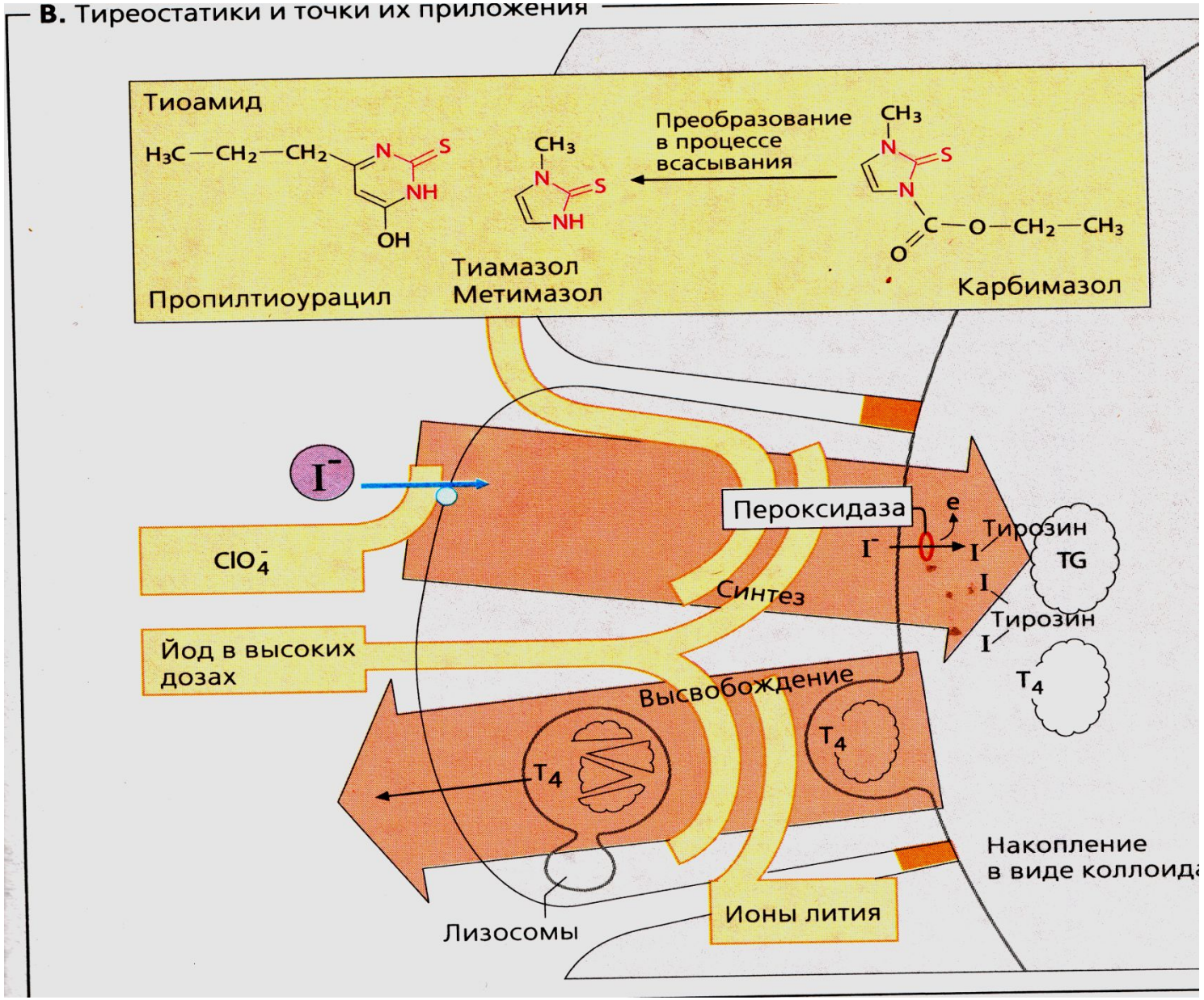
Блокируя фермент ***пероксидазу,*** нарушает окисление иодидов в атомарный иод, *угнетает йодирование тирозина,* ↓образование моно-, дийодтирозина, их конденсацию и образование Т3, Т4.

Назначается курсом, при лечении ↓пульс, нормализуется АД, сон, обмен в-в, ↓явления невроза.

Побочные эффекты:

- лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения,
- диспепсия, аллергия,
- зобогенный (струмогенный) эффект (↑ размеров железы *из-за ↑ продукции ТТГ*). Для профилактики сочетают с препаратами иода – **KJ,** дийодтирозин

B. Тиреостатики и точки их приложения



Препараты гормонов, регулирующих обмен Ca^{2+}

Кальцитонин

Паратгормон

Кальцитриол (гормональная форма витамина Д)- синтезируется в почках под влиянием паратгормона

Препараты кальцитонина

- ↓резорбцию Ca^{2+} из костной ткани; ↓ остеокласты;
- ↓реабсорбцию Ca^{2+} в почках;
- обладают противовоспалительной и обезболивающей активностью.

- **Кальцитрин** (свиной, в/м, п/к, в/в)
- **Цибакальцин** (человека)
- **Миакальцик** (лосося- активнее, в/м, п/к, интраназально- низкая активность)

Применение: остеопороз (пожилых, глюкокортикоидный и др.); б-нь Педжета (деформирующая остеодистрофия), остеомаляция, гипервитаминоз Д, болезнь Бехтерева (анкилоз позвоночника).

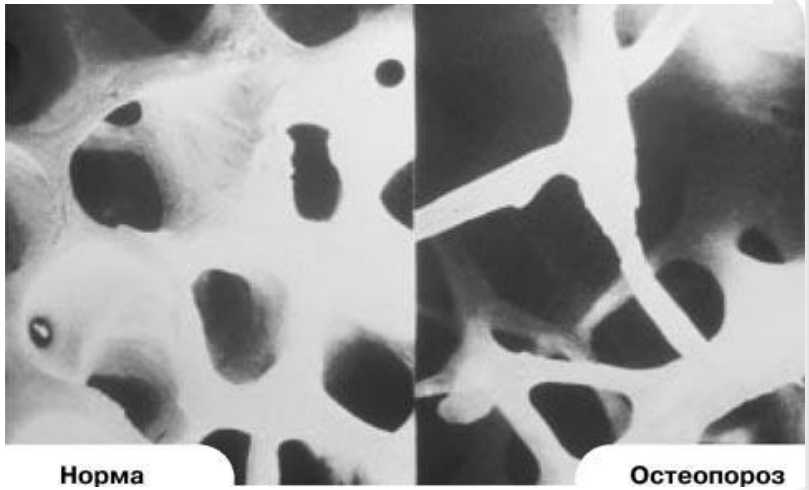
Миакальцик

H-Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val

Leu-Ser-Ala-Tyr-Trp-Arg-Asn-Leu

Asn-Asn-Phe-His-Arg-Phe-Ser-Gly

Met-Gly-Phe-Gly-Pro-Glu-Thr-Pro-H_2N



интраназально 200 МЕ или
100 МЕ в/м через день
в течение 3 месяцев, перерыв
2-3 месяца

Паратиреоидин – препарат паратгормона.
↑концентрацию Са в крови.

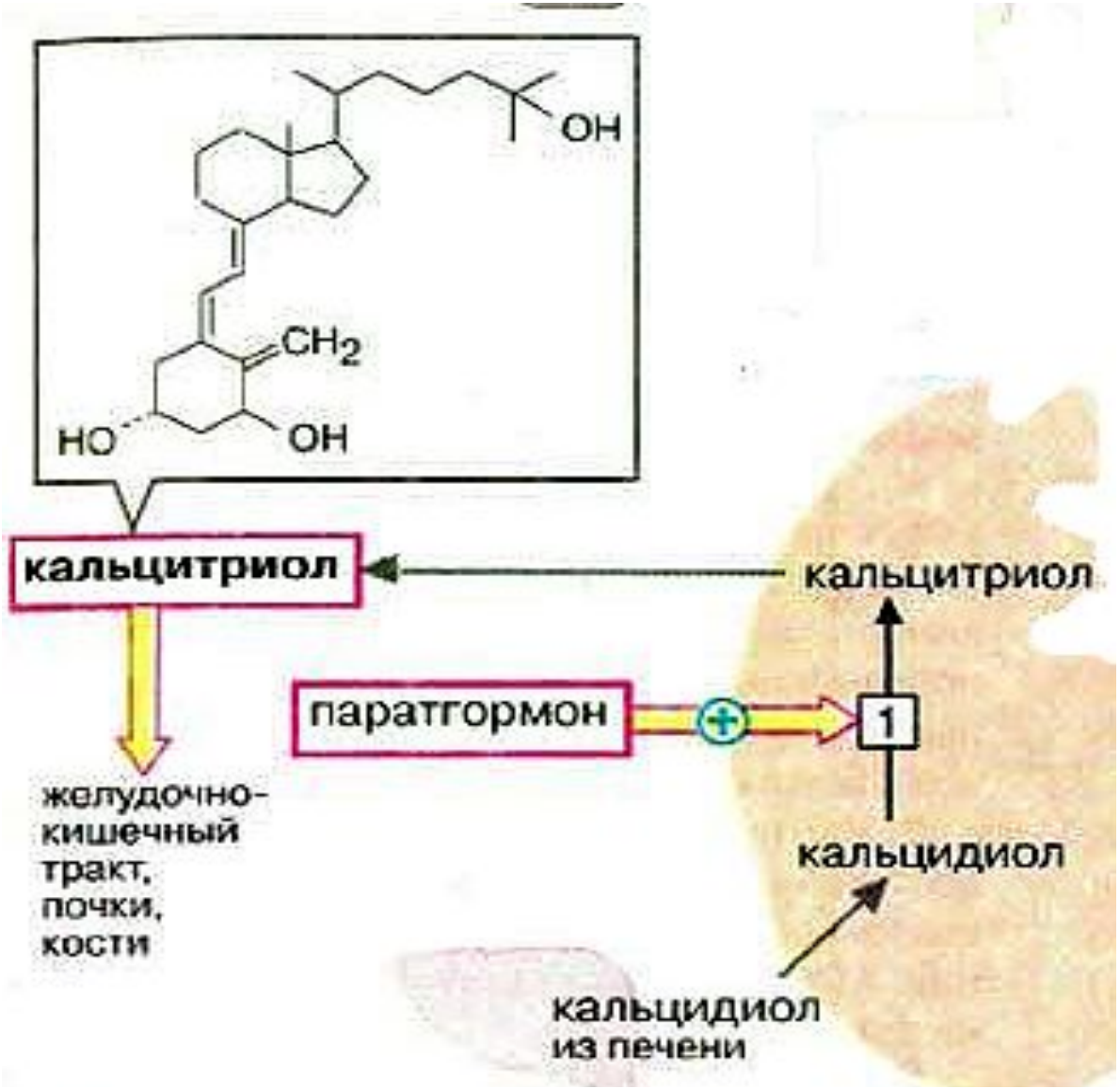
- **В почках:**

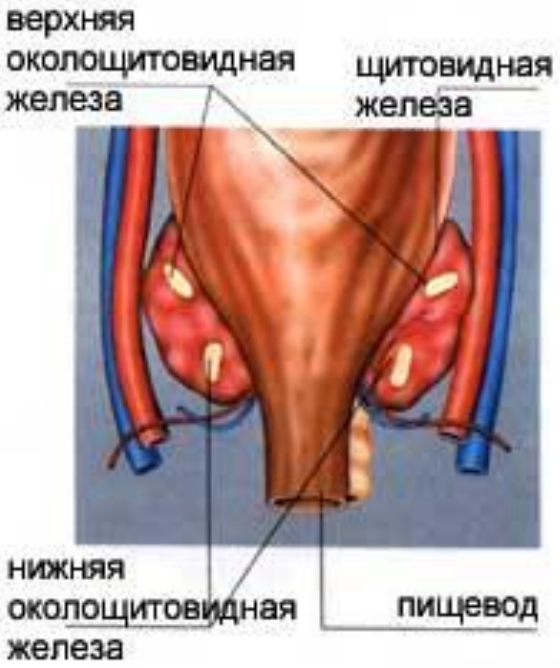
- ↑реабсорбцию Са,↓реабсорбцию фосфатов.
- Активирует гидроксилазу, переводящую кальцидиол в кальцитриол (активная форма витамина Д)

- **В кишечнике:** ↑всасывание Са и Р.
- **В костях:**

- ↑активность остеокластов, ↓-остеобластов.
- Способствует образованию водорастворимых солей Са.
- ↑ декальцификацию костей.

Действие паратгормона





Действие паратиреоидного гормона (ПТГ)

Препараты паратгормона – Паратиреоидин, терипаратид (Форстео)

Показания: хронич. гипопаратиреоз, спазмофилия *(судороги на фоне гипоСа-емии); С заместительной целью* при **острой тетании -** в/в раствор $CaCl_2$

Интерметтирующее введение ПТГ стимулирует костеобразование за счет увеличения количества и активности остеобластов – эффекты витамина Д (применяется при остеопорозе).

Побочные эффекты: аллергии, гиперСа-емия,

большие дозы могут приводить к снижению минеральной плотности скелета, т. к. резорбция кости преобладает над костеобразованием.

Путь введения – в/м, п/к.

Противодиабетические сахароснижающие средства

Поджелудочная железа

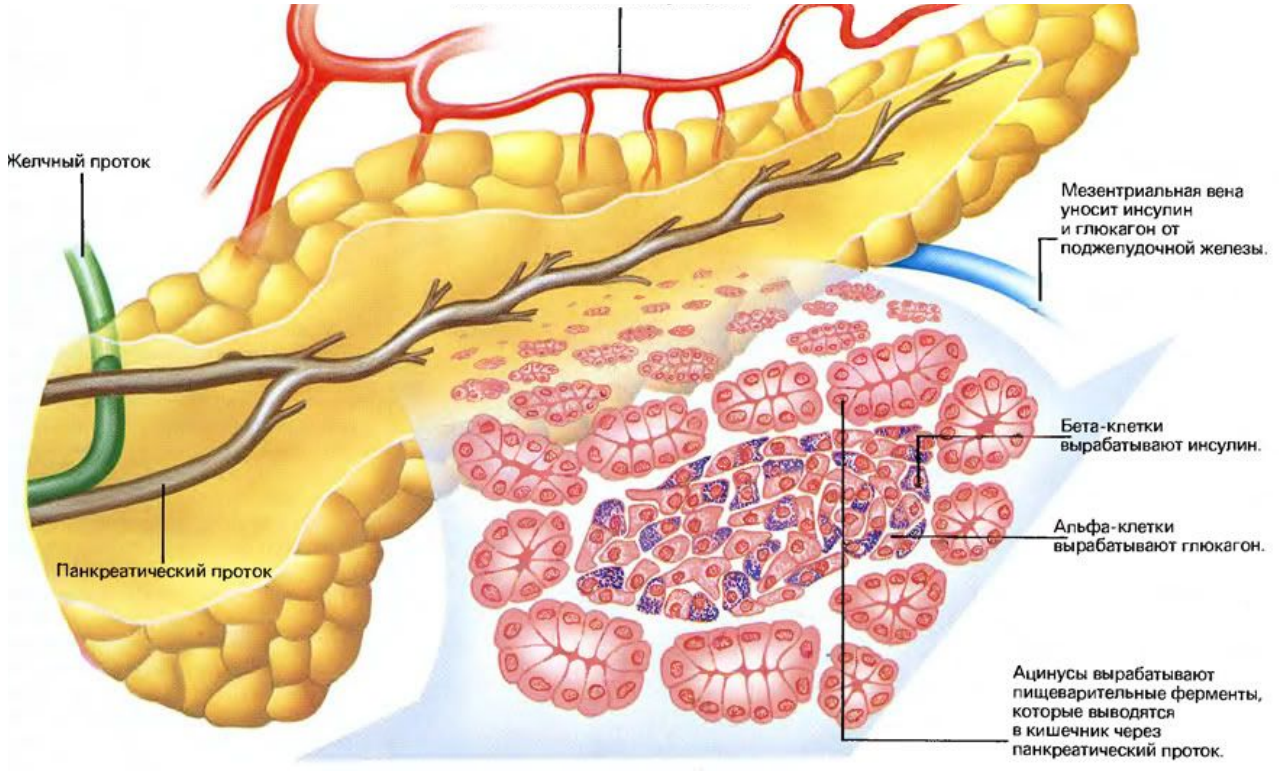
Эндокринная часть – островки Лангерганса

Секретируются гормоны:

В α-клетках – глюкагон (↑сахар крови)

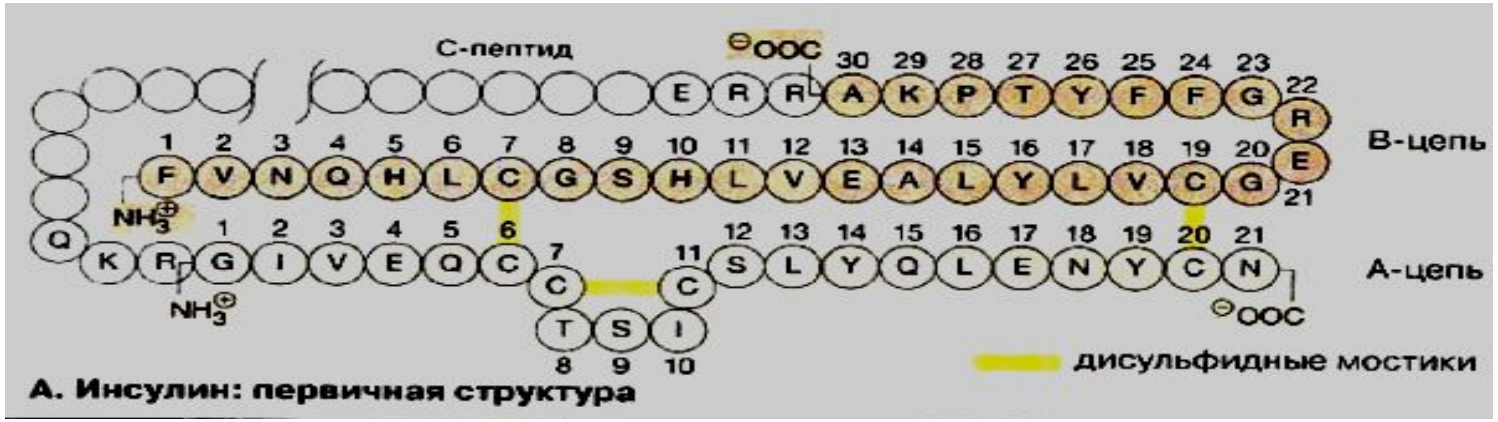
В β-клетках – инсулин (↓сахар крови)

В δ-клетках - соматостатин



Препараты инсулина

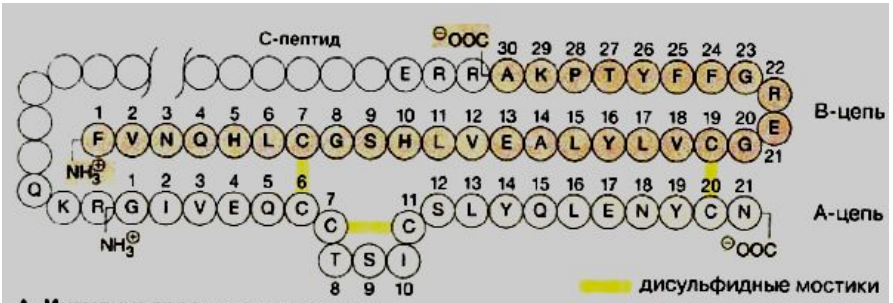
Инсулин- **полипептид**, *состоящий из 2-х цепочек:* ***А -****21 аминокислот и* ***В*** *- 30 АК*



А. Инсулин: первичная структура

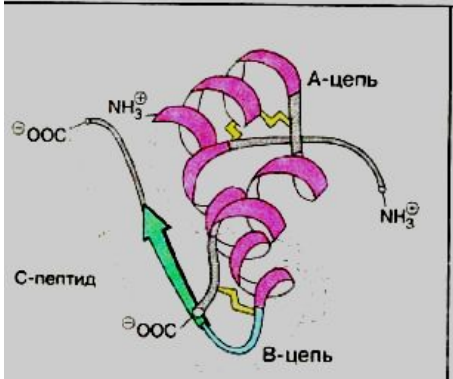
Препарат инсулин *впервые получен* ***в 1921г*** *канадскими учёными* ***Бантингом и Бестом*** *из pancreas собаки.* ***В 1964г*** *методом генной инженерии впервые получен* ***человеческий И.***

Инсулин животных отличается от инсулина человека АК составом (аллергогеннность). Близки по составу ***И*** *свиней, рогатого скота*

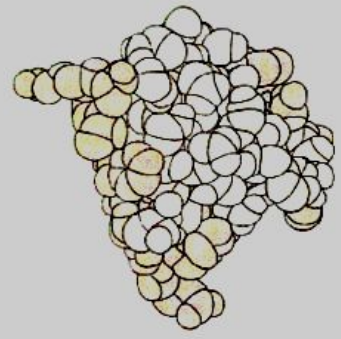


А. Инсулин: первичная структура

Б. Вторичная структура

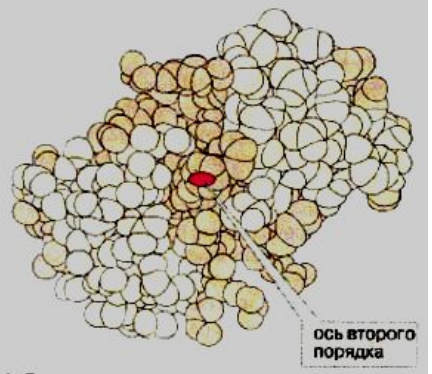


1. Мономер: схема свертывания

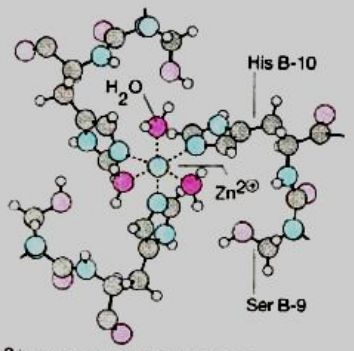


2. Мономер, вандерваальсова модель

В. Третичная структура



1. Димер



2. Zn^{2+}-комплекс в гексамере

Г. Четвертичная структура

Сахарный диабет

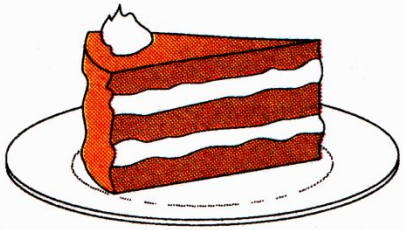
- **Гипофункция бета клеток** сопровождается ↓инсулина и развитием **СД** *(гипергликемия, глюкозурия, жажда, полиурия, кетоацидоз.↓Иммунитет, ангиопатии, ретинопатии, нефропатии и т.д.)*
- I типа (инсулинзависимый тип)

  -атрофия β-клеток.

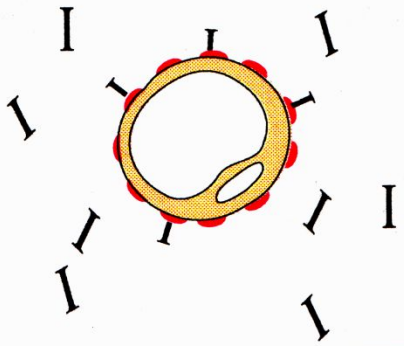
  Обязательно введение инсулина;
- II типа (инсулиннезависимый тип)

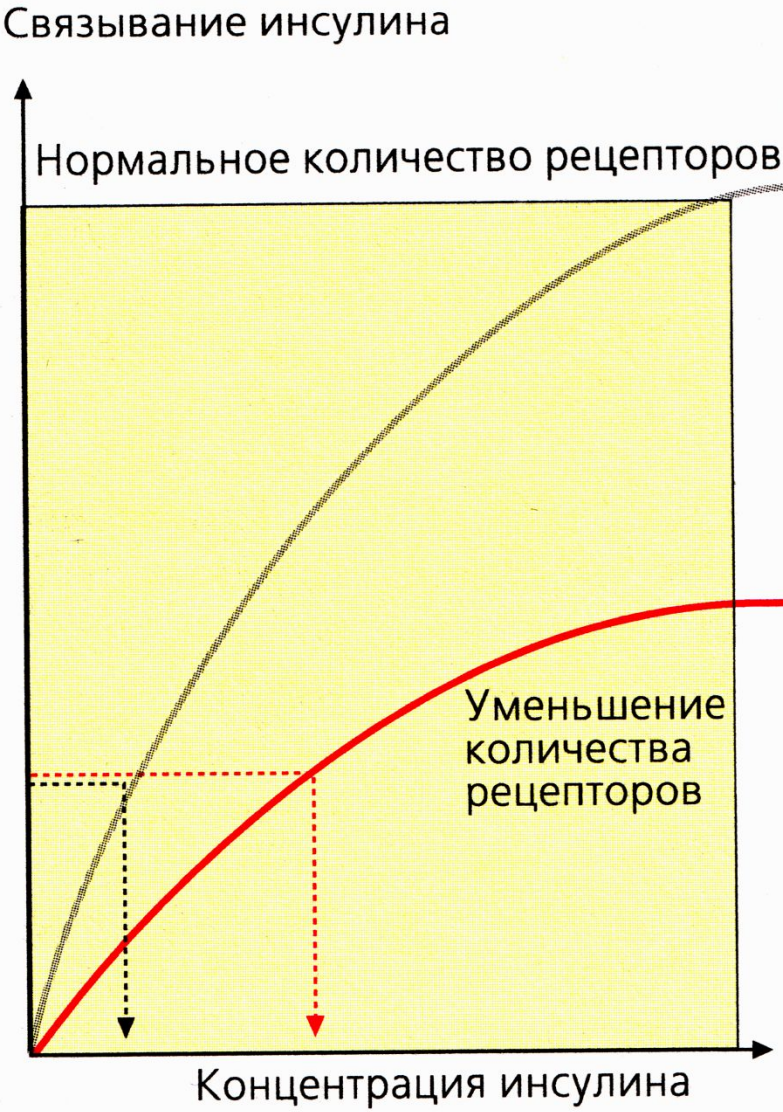
  Уровень инсулина нормальный или повышенный. Развивается чаще в пожилом возрасте и у больных повышенного питания. Инсулин применяется редко. Лечение проводится синтетическими сахароснижающими препаратами

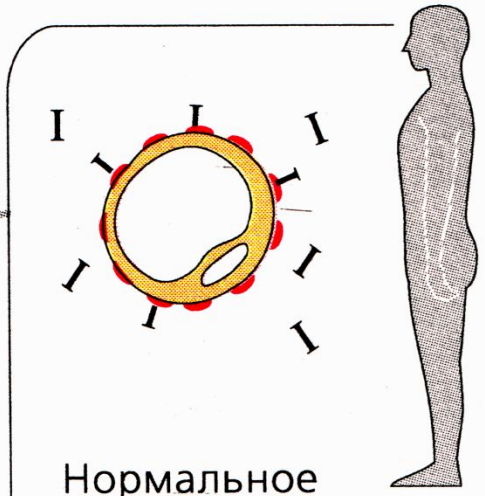
— **A.** Концентрация инсулина и его связывание при нормальной и повышенной массе тела –

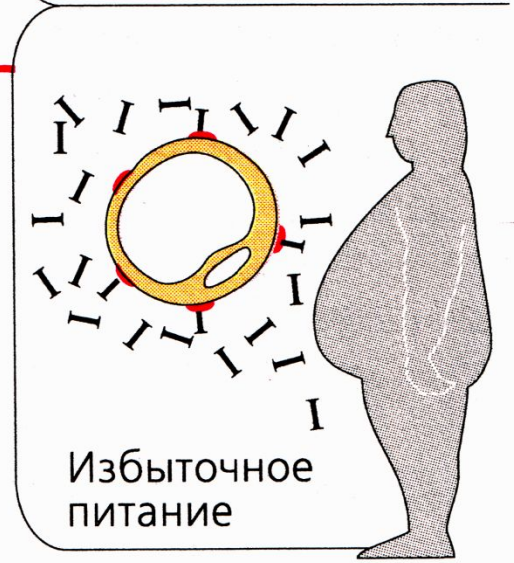


Для поддержания нормальной концентрации сахара в крови необходимо связывание инсулина с рецепторами









Инсулин

По происхождению:

- Бычий или говяжий (самый аллергогенный) – не используется;
- Свиной (маркировка: С)
- Человеческий (маркировки: Н, Human)

По способу получения

Полусинтетический

Генно-инженерный

- **По степени очистки (СВИНОЙ):**

- **Монопиковый** или высокоочищенный (с помощью гелевой хроматографии): **МП**
- **Монокомпонентный** (очистка с помощью ионнообменной хроматографии – самые очищенные): СПП, МС, **МК**, СМК

Виды секреции инсулина

- **Базальная (постоянная)** секреция. Она наблюдается в промежутках между приемами пищи (в норме 1ЕД в час -в среднем у человека 70 кг).
- **Постпрандиальная** (**prandial- обед)** (послеобеденная, посталиментарная) секреция инсулина, которая стимулируется повышением уровня глюкозы в плазме при приеме пищи (на 10 г углеводов 1,5 ЕД)

Инсулины по длительности действия:

1. **Ультракороткого действия**: начало при п/к через 5 – 15 мин, пик 45–60 мин, длительность 3-4 часа

Человеческие модифицированные:

Инсулин-лизпро (Хумалог), И.аспарт (Новорапид), Глулизин

2. Короткого действия

При п/к введении эффект наступает через 20-30 минут, Cmax через 2-4 часа, длительность действия 5-8 часов. В/в через 2-5 мин.

Человеческий: Актрапид НМ; Инсулин-рапид;

- Хумулин-регулятор;

Свиной: Актрапид МС; Илетин II регулятор

Инсулины пролонгированного действия

(добавление к инсулину солей **Zn** и (или) белка **протамина -** НПХ (нейтральный протамин Хагедорма),↓водорастворимость*)*

Путь введения п/к (суспензии)

3. Средней длительности

эффект наступает через 1-2 часа, Cmax через 4-10 часов, длительность действия 6-10 часов.

Человеческий: Протофан НМ,

- Инсулин базаль; Монотард НМ; Хумулин Ленте;

Свиной: Росинсулин С,

- Инсуман Базаль; Монотард МС; Хумулин НПХ

4. Длительного действия

- Актуальные - Человеческий модифицированный:

Гларгин (Лантус), Детемир (Левемир): через20-30 мин, без пика, до 24 час; п/к 1 раз/сут,

можно комбинировать с коротким.

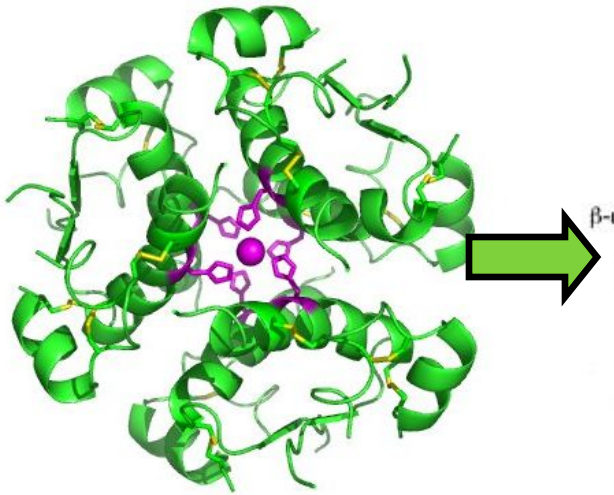
5. Сверхдлительного действия

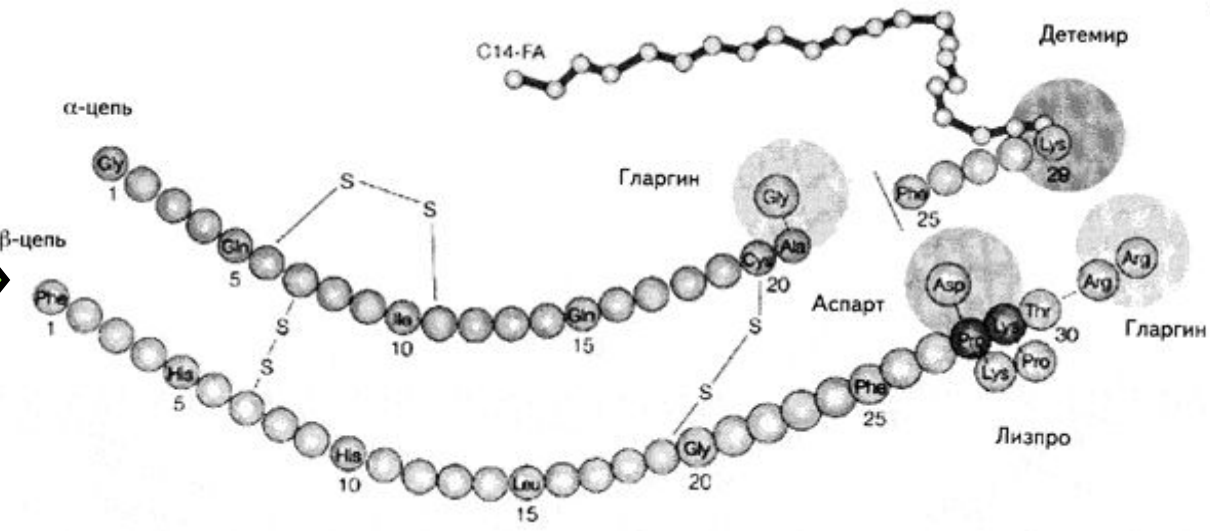
Инсулин деглудек (Тресиба) п/к, > 42 часов

6. Смешанного действия

- Микстард, И.аспарт 2-хфазный(Новомикс); Деглудек + Аспарт,
- Инсуман комб

Усовершенствование препаратов инсулина





Простой человеческий инсулин

– → - за 30 мин до еды

*15-30мин ↑ 2-4 ч ↔ 6ч

Быстродействующие аналоги инсулина

– → - во время еды

*5-15мин ↑ 1-2 ч ↔ 4-5ч

ЛИЗПРО
АСПАРТ
ГЛУЛИЗИД

Длительнодействующие аналоги инсулина

– → - 1 раз / сут

*15-30мин ↑ --- ↔ 24ч

ГЛАРГИН
ДЕТЕМИР

- **Пути введения инсулина:**

Подкожно, внутримышечно, внутривенно (только инсулин короткого действия при гипергликемической коме)

- Дозируется в ЕД

1 ЕД способна перерабатывать около 4г глюкозы,

↓ *сахар крови на 5мг% или 0,3 ммоль/л)*

- *Первоначальная доза О,5ЕД/кг веса в сутки, корригируется в зависимости от уровня гликемии*

- **Форма выпуска –** флаконы по 5, 10 мл; шприц ручки;

  картриджи по 1,5 и 3 мл для шприц-ручек

- **Концентрации:**

40 ЕD/ 1 мл

100 ЕD/ 1 мл

Базис-болюсная инсулинотерапия

Утром (перед завтраком) введение инсулина **короткого и продленного** действия

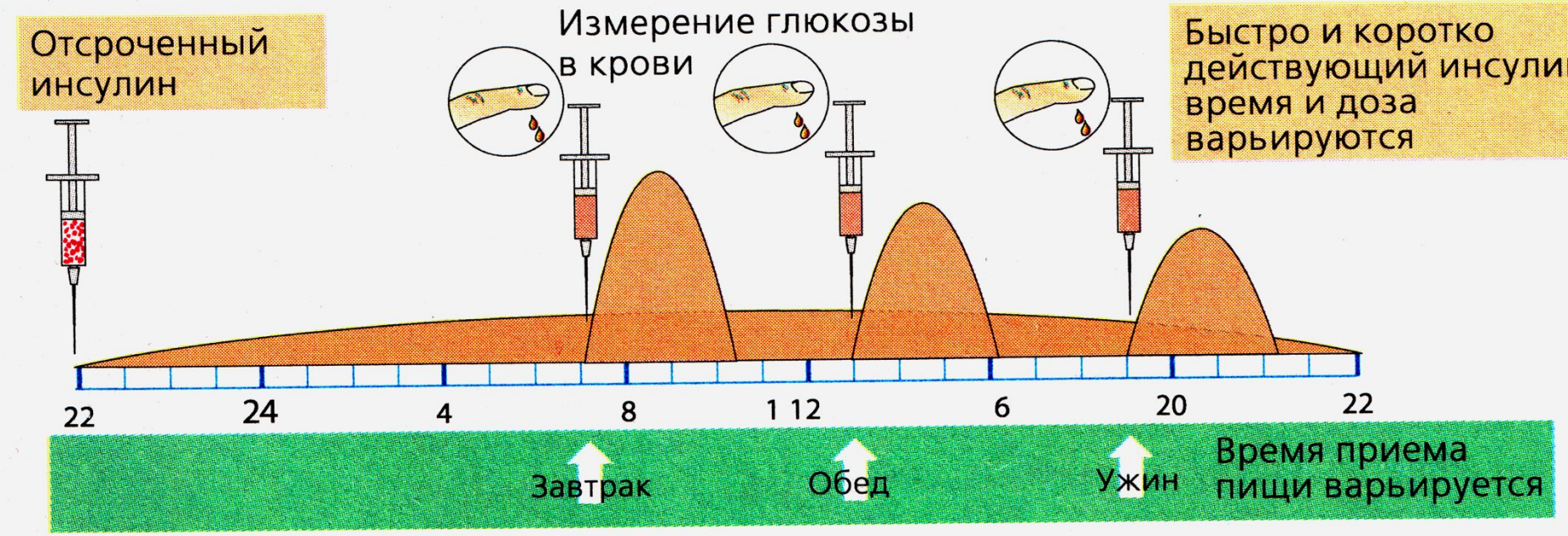
Днём (перед обедом) и **Вечером** (перед ужином) введение инсулина **короткого действия**

На ночь – введение инсулина **продленного действия**

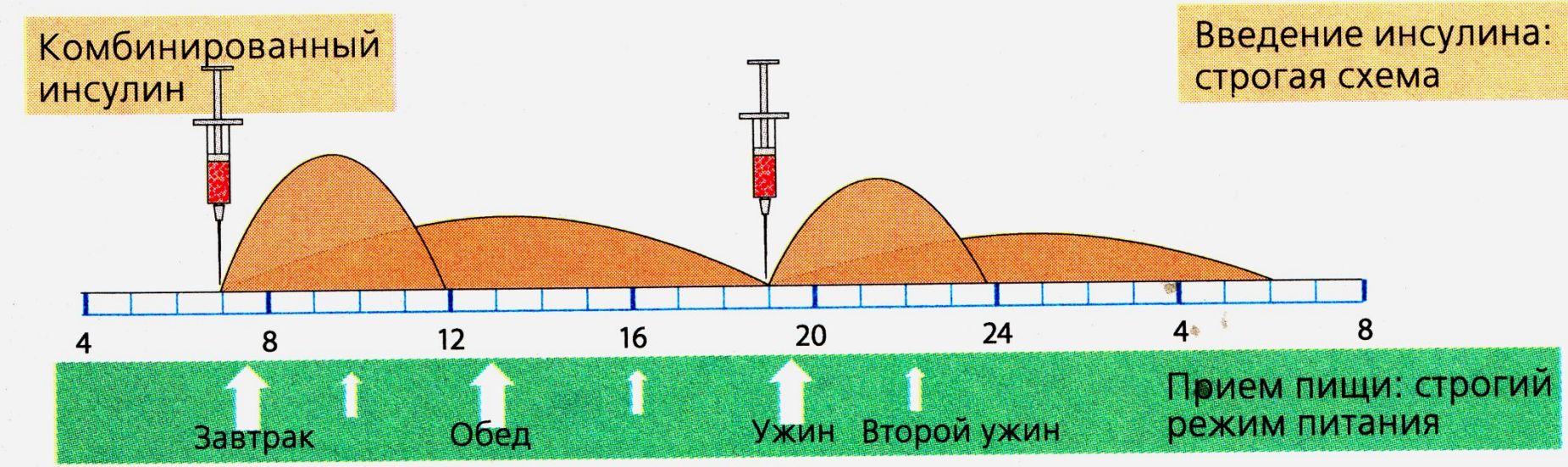
Короткие инсулины *вводят за 15-20 мин до еды для усвоения углеводов, вводимых с пищей (1-3 раза в день)*

Депо-препараты *обеспечивают базальную инсулинемию, т.е.поддерживают физиологический уровень инсулина в промежутках между приёмами пищи и ночью*

Б. Формы заместительной терапии инсулином

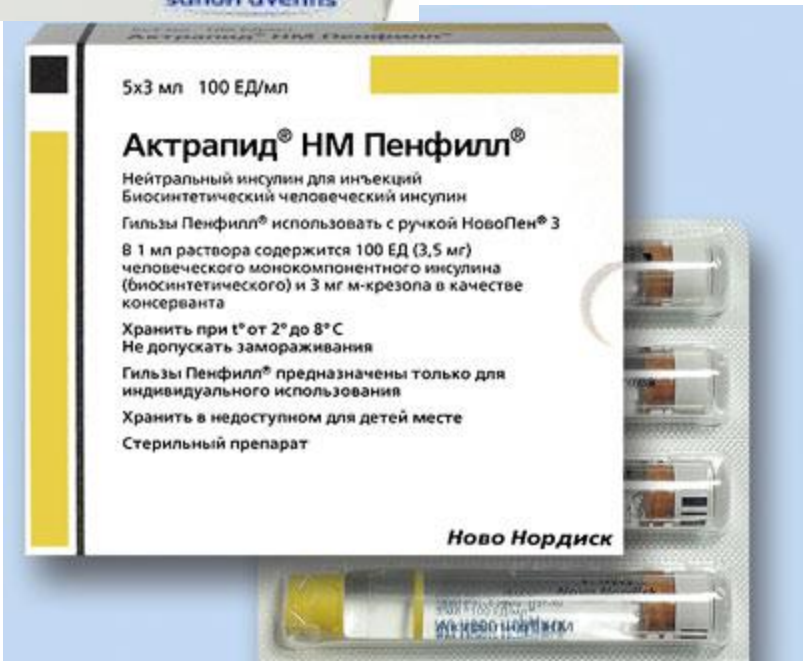


1. Интенсивная терапия инсулином



2. Традиционная терапия инсулином

Формы выпуска инсулина



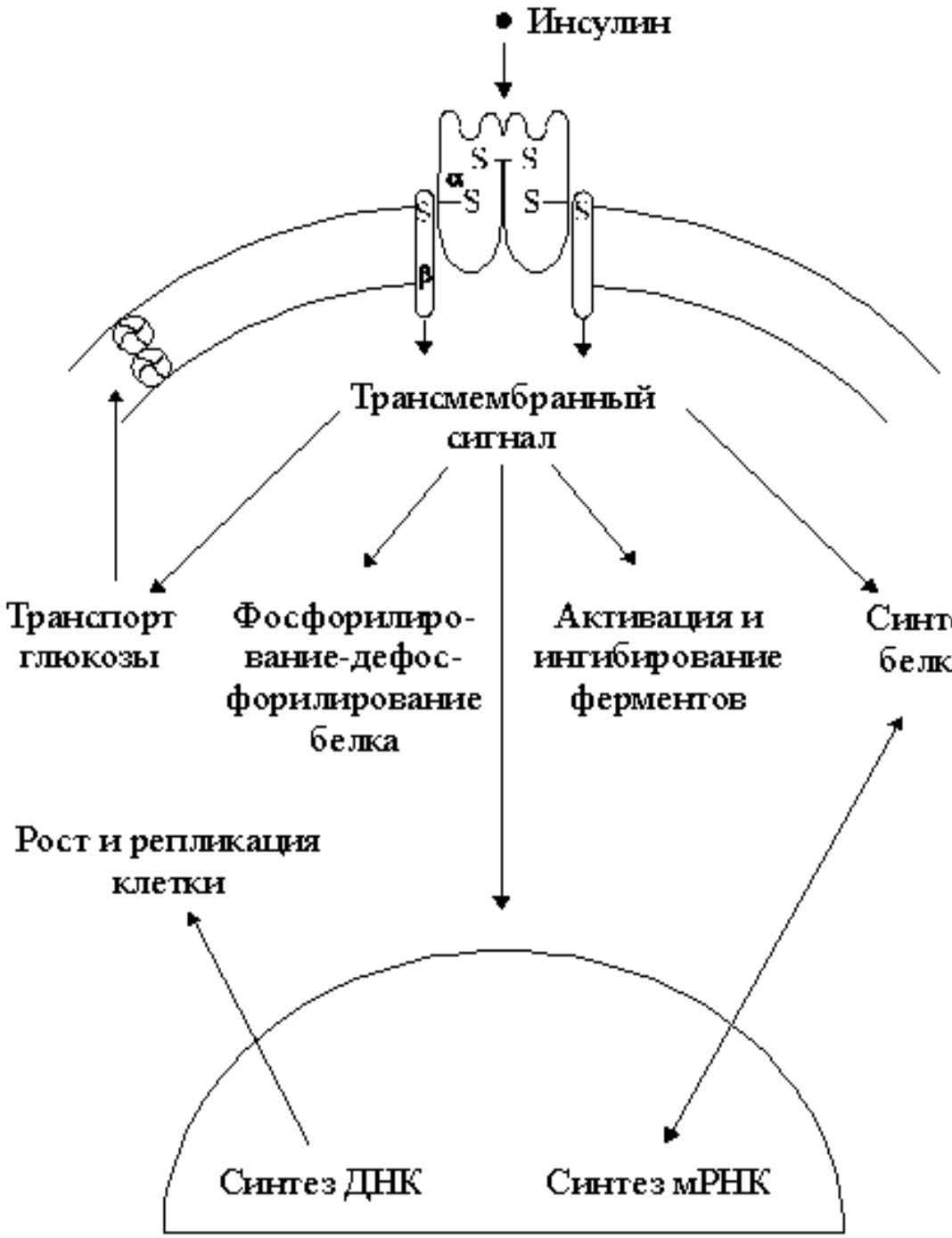
Препараты инсулина

Механизм действия инсулина

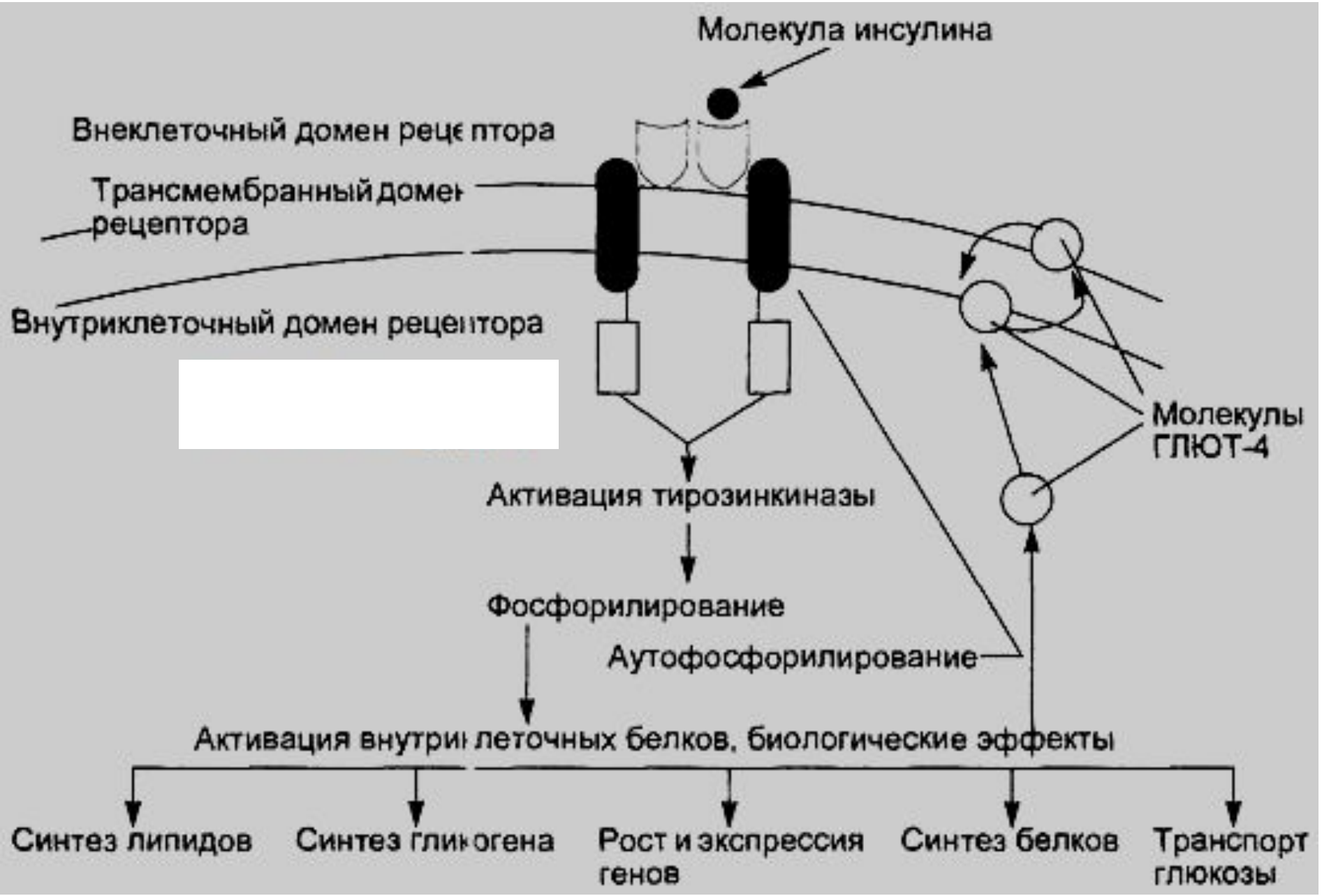
Взаимодействует с инсулиновыми рецепторами клеточных мембран, сопряженных с тирозинкиназой, **тем самым:**

- ✔ Способствует **повышению** проницаемости клеточной мембраны **для глюкозы, аминокислот, К+**
- ✔ **Активирует гексокиназу** , ↑ переход глюкозы в глюкозо-6-фосфат и ↓активность глюкозо-6-фосфатазы, *препятствует дефосфорилированию углеводов*
- ✔ ↑ **активность гликогенсинтетазы**, ↑ синтез гликогена
- ✔ ↓ **неогликогенез в печени**
- ✔ *Активируется пентозный цикл и цикл Кребса - ↑ освобождение энергии,необходимой для липогенеза и синтеза белка*
- ✔ ↓количество недоокисленных продуктов белкового и жирового обмена, ↓ **ацидоз тканей**

Рецепторы, прямо связанные с тирозинкиназой (инсулин)

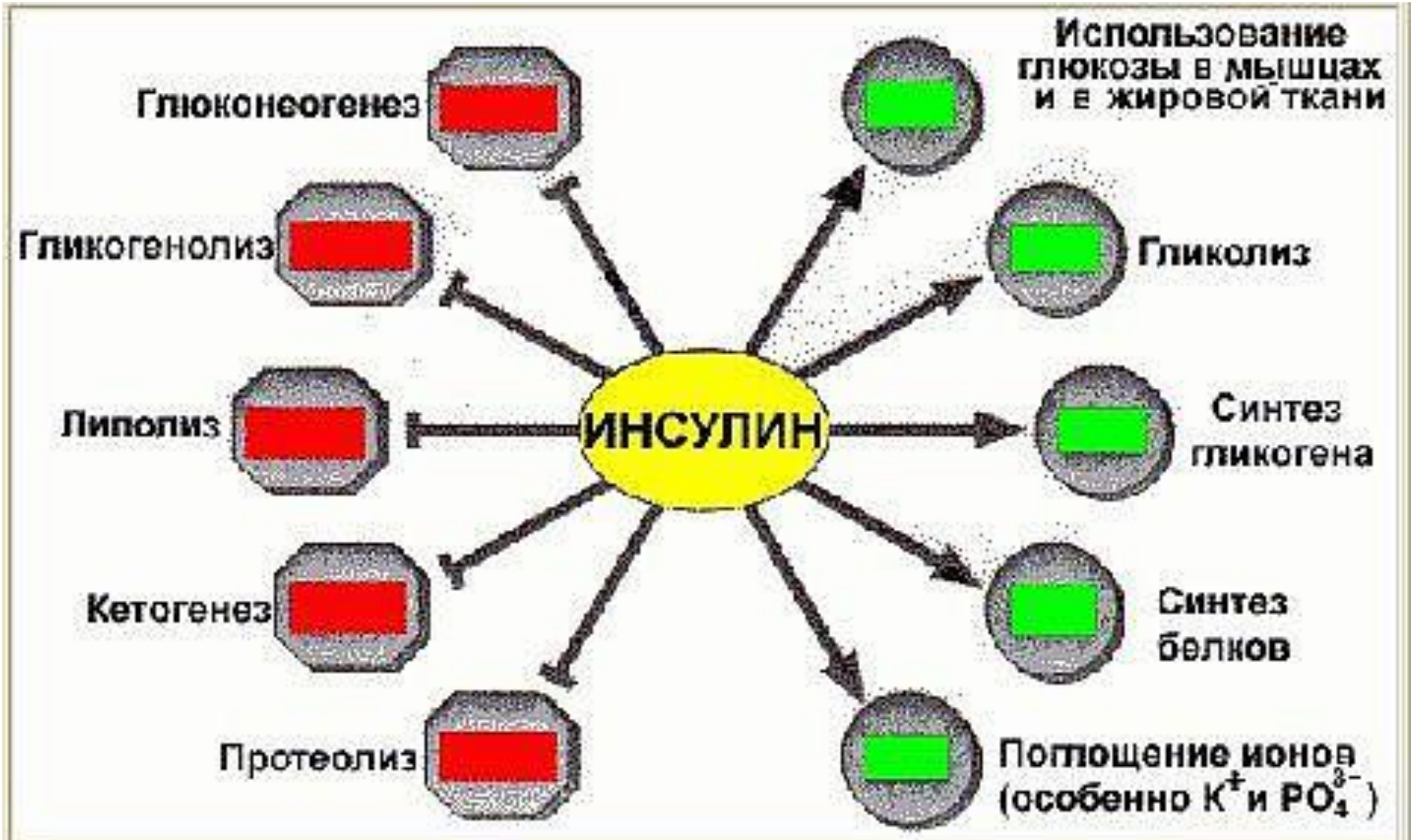


- И. соединяется с αСЕ рецептора→
- ↑активность βСЕ, связанной с тирозинкиназой.
- Комплекс И+Р погружается в клетку, высвобождается И., оказывает действие.


Молекула инсулина
Внеклеточный домен рецептора
Трансмембранный домен рецептора
Внутриклеточный домен рецептора
Молекулы ГЛЮТ-4
Активация тирозинкиназы
Фосфорилирование
Аутофосфорилирование
Активация внутриклеточных белков, биологические эффекты
Синтез липидов
Синтез гликогена
Рост и экспрессия генов
Синтез белков
Транспорт глюкозы

Влияние инсулина на обмен веществ:

Тип обмена	Гепатоциты	Адипоциты	Волокна поперечно-полосатых мышц
Углеводный	**↓Глюконеогенез ↓Гликогенолиз ↓Гликолиз**	**↑Захват глюкозы ↑Синтез глицерина**	**↑Захват глюкозы ↑Гликолиз ↑Гликогеногенез**
Жировой	**↑Липогенез ↓Липолиз**	**↑Синтез триглицеридов ↑Синтез жирных кислот ↓Липолиз**	
Белковый	**↓Распад белка**		**↑Захват аминокислот ↑Синтез белка**



Действие инсулина. Зеленый цвет - стимуляция , красный - угнетение

Показания к применению инсулина:

- Сахарный диабет I типа;
- Гипергликемическая кома;
- Сахарный диабет II типа тяжелого течения, при беременности, острых инфекциях, хирургических операциях;
- В психиатрии для коматозного лечения психозов;
- Кахексии;
- Лечение тахиаритмии солями K^+ и Mg^{2+}

(поляризующая смесь- для лучшего проникновения солей в клетку - малые дозы инсулина 3-4 ED)

Побочные эффекты инсулина:

- Гипогликемия (вплоть до комы)

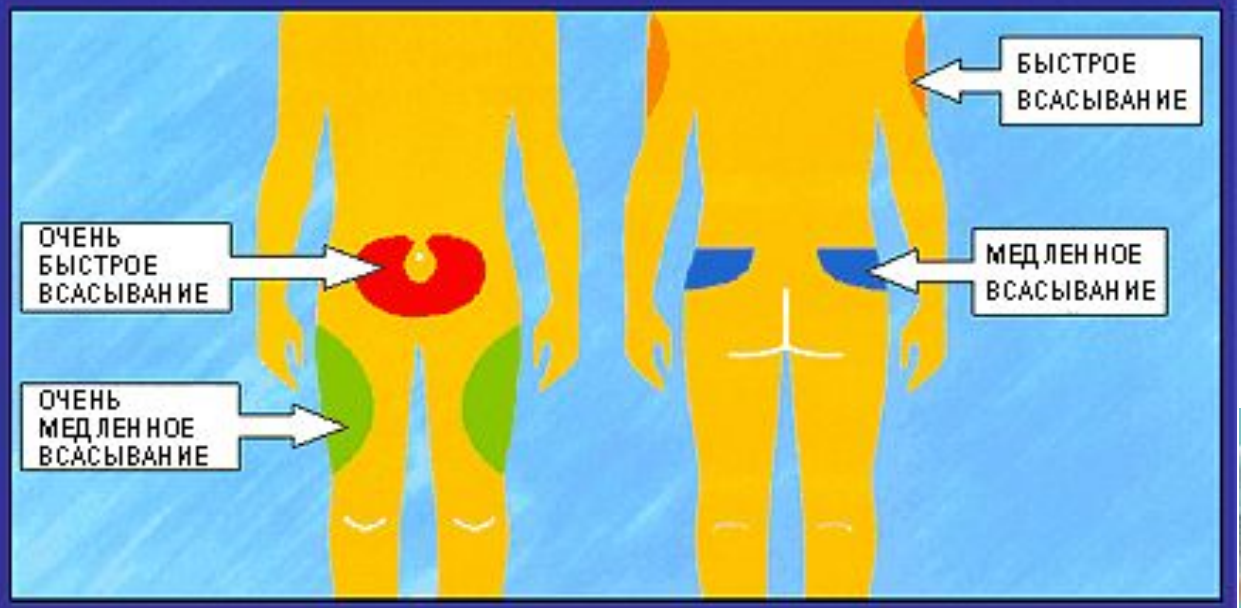
Симптомы: потливость, слабость, вялость, головокружение, падение АД.

Меры помощи:

- Струйно в/в 40% раствор глюкозы 20-30 мл, далее в/в капельно 5% раствор глюкозы;
- п/к адреналин;
- в/м глюкагон;
- Легко усвояемые углеводы

- Аллергические реакции;
- Липодистрофия на месте инъекции (атрофия жировой ткани);
- Инсулинорезистентность

Рис. 2. МЕСТА ИНЪЕКЦИЙ И СКОРОСТЬ ВСАСЫВАНИЯ ИНСУЛИНА



Синтетические сахароснижающие ЛП

1.↑высвобождение эндогенного И.

А. *Производные сульфанилмочевины* (СМ):

– **Глибенкламид Гликлазид Глимепирид**

В. *Прандиальные регуляторы гликемии* - **Репаглинид**

С. *Инкретиномиметики* - **Эксенатид Вилдаглиптин**

2. ↓глюконеогенез и ↑усвоение глюкозы – *производные бигуанида* **- Метформин**

3. ↓ всасывание углеводов из ЖКТ - *блокатор ферментов альфа-глюкозидаз* – **Акарбоза**

4. ↑ чувствительность тканей к инсулину- *тиазолидиндионы* **Розиглитазон**

-

Производные сульфонилмочевины:

I поколение (не применяются):

- Толбутамид (Бутамид);
- Хлорпропамид;

II поколение:

- Глибенкламид (Манинил);
- Глипизид (Антидиаб);
- Гликлазид (Диабетон, диамикрон)
- Гликвидон (Глюренорм);

III поколение:

- Глимепирид (Амарил);

Производные сульфонилмочевины

Механизм действия:

а/ Панкреатическое действие:

✔ Связываются со специфическими рецепторами ß клеток поджелудочной железы

Блокируют АТФ-зависимые K^+ каналы→

→ K^+ не выходит из клетки→ деполяризация→

→ открытие потенциалзависимых Ca^{2+} каналов→ входCa^{2+} внутрь клетки → →↑**секреция инсулина** ;

способствуют регенерации ß клеток, ↑ их количество;

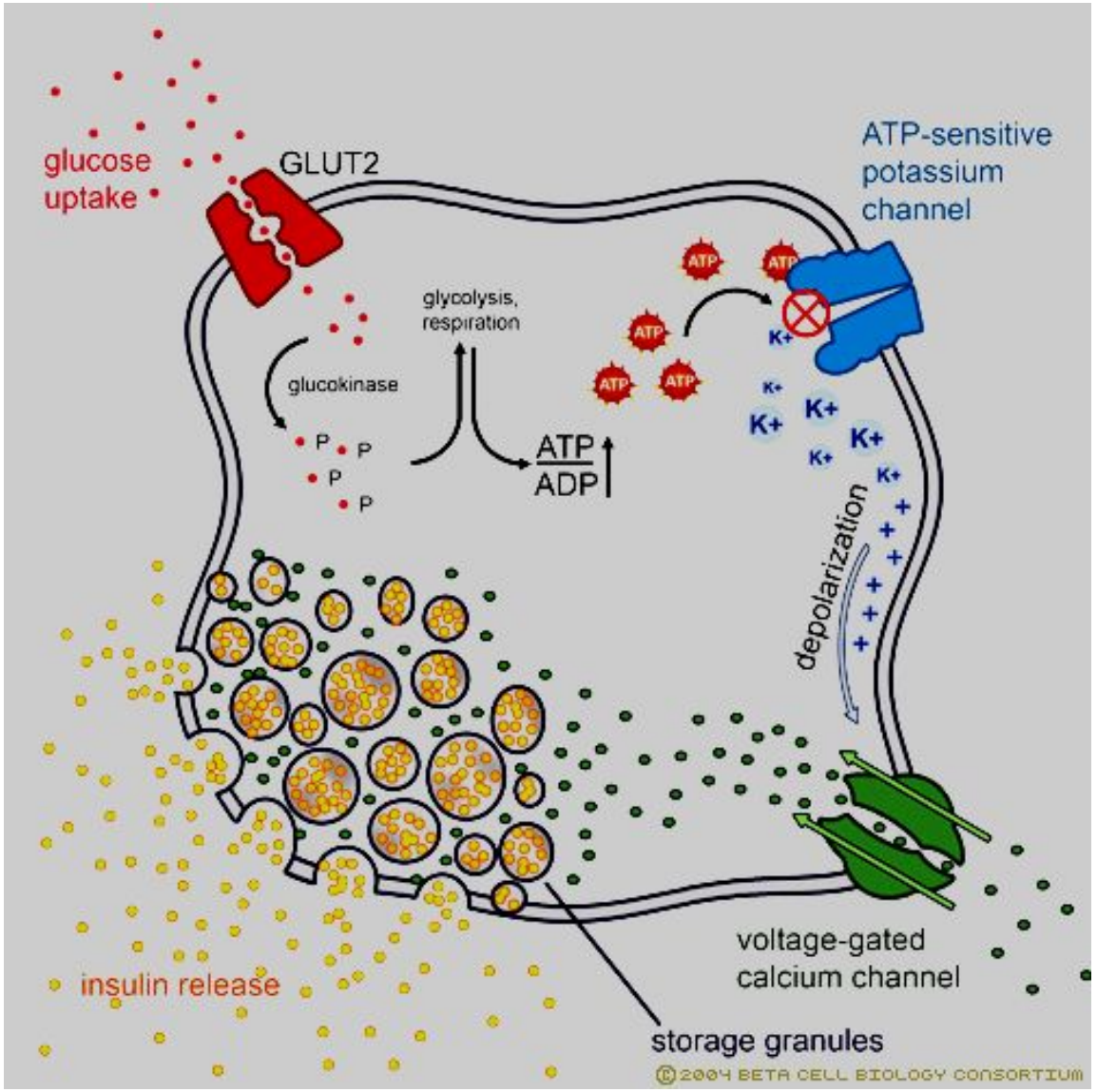
восстанавливают чувствительность β-клеток к глюкозе;

б/ Потенцирование действия инсулина

✔ ↑синтез инсулиновых рецепторов, ↑их чувствительность к инсулину; ↓синтез антиинсулиновых антител

✔ ↓синтез инсулиназ; ↓ продукцию глюкагона

Механизм действия производных сульфонилмочевины



Препараты сульфанилмочевины

Препараты 1 поколения<активны и действуют короче, чем 2 и 3 поколения

Глибенкламид – высокоактивный и наиболее используемый, назначают 1(2) раз в день за 30 мин до еды, *начальный эффект ч/з час, макс. ч/з 4-8 часов, длительность до 20 часов*

Гликлазид помимо сахароснижающего действия **положительно влияет на микроциркуляцию и систему гемостаза** (↓*способность тромбоцитов к агрегации,*↑ *фибринолиз).*

Глимепирид является первым **селективным блокатором К-х каналов ß клеток**→меньше побочных эффектов

Маninил® 5
20 таблеток

ДИАБЕТОН® МВ
Гликлазид 30мг
30 таблеток с модифицированным высвобождением
Хранить в недоступных для детей местах в обычных условиях

Показания к применению:

- Сахарный диабет II типа

Побочные эффекты:

- Гипогликемия
- Повышение аппетита;
- Проникают через плацентарный барьер;
- Блокируют K^+ каналы кардиомиоцитов и →нарушения сердечного ритма;
- Угнетение кроветворения;
- Тетурамоподобный эффект;
- Аллергические реакции;
- Изменение вкуса во рту;

Синтетические противодиабетические средства:

Бигуаниды

Метформин

Механизм действия:

1. Замедление всасывания глюкозы в кишечнике;
2. Увеличение захвата глюкозы скелетными мышцами;
3. Стимуляция ***анаэробного*** гликолиза в мышцах;
4. Ингибирование глюконеогенеза в печени;
5. Повышение числа и чувствительности инсулиновых рецепторов в тканях
6. Снижение массы тела, снижение аппетита

Показания к применению:

- Сахарный диабет II типа

Бигуаниды

Снижают инсулинорезистентность

мышечная ткань

СНИЖАЮТ ПЕЧЕНОЧНЫЙ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

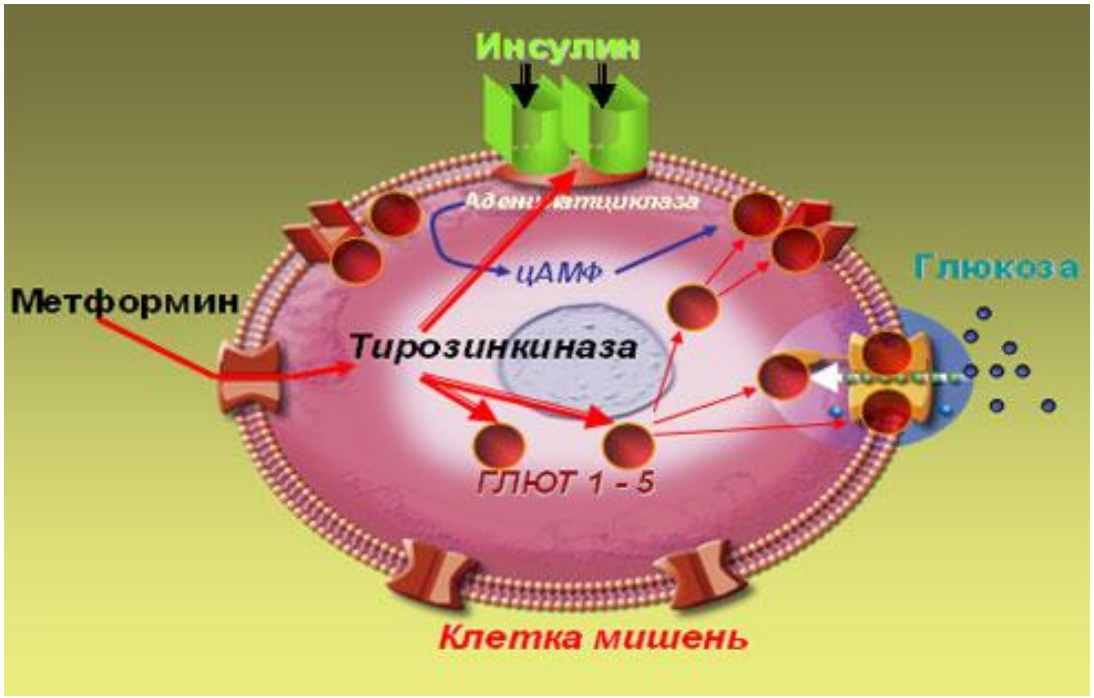
печень

СНИЖАЮТ ВСАСЫВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В КИШЕЧНИКЕ

ЖКТ

Бигуаниды

- ↑действие инсулина,
- ↑липолиз,↓липогенез,
- ↓содержание атерогенных липопротеинов, холестерина.



Побочные эффекты: металлический вкус во рту, тошнота, боли в животе, гипогликемия, диарея, метеоризм; **лактатный ацидоз, кетоацидоз,** (слабость, сонливость, мышечные боли, гипотермия, одышка, гипотония, брадиаритмия),
нарушение всасывание вит. В12 и фолиевой к-ты.

Псевдоолигосахара (Акарбоза)

Механизм действия:

- Ингибируют **α-глюкозидазу**→нарушение расщепления полисахаров до дисахаров, дисахаров до моносахаридов→нарушение всасывания моносахаридов в кишечнике

Показания к применению:

- Сахарный диабет II типа (предупреждает постпрандиальную гипергликемию)

Побочные эффекты:

- Метеоризм, диарея, боли в животе (не всосавшиеся углеводы подвергаются брожению в толстом кишечнике)

Противопоказания:

- Хронические воспалительные заболевания кишечника с нарушением функции всасывания

Акарбоза,
"ложный" тетрасахарид

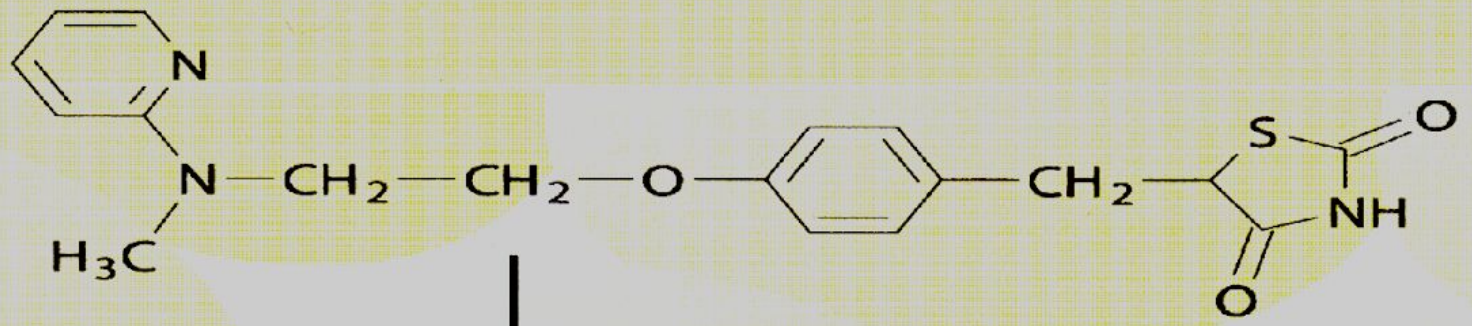
Препятствует всасыванию глюкозы в ЖКТ

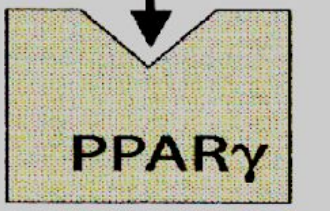
Нарушения работы кишечника

Тиазолидиндионы

- **Пиоглитазон (Актос);** *Розиглитазон –снят из за СС ПЭ*
- Повышают чувствительность инсулиновых рецепторов (***инсулиновые сенситайзеры)***
- (**стимулируют транскрипцию генов**, отвечающих за передачу эффектов инсулина в тканях).

Розиглитазон — производное тиазолидиндиона





ДНК

Преадипоциты

Адипоциты

Чувствительность ↑ к инсулину

Захват глюкозы ↑

Жировая ткань

Увеличение массы тела	Противопоказание: сердечная недостаточность

Тиазолидиндионы (Пиоглитазон)

Преимущества

- Нацелены на инсулин-резистентность
- Сохраняют функцию β-клеток
- Используются при ХПН
- Улучшают липидный профиль
- Улучшают сердечно-сосудистые исходы?
- Подавляет активность воспалительных цитокинов
- Предотвращает диабет (DPP и TRIPOD)

Недостатки

- Прибавка в весе
- Задержка жидкости
- Застойная сердечная недостаточность
- Отсроченное начала действия
- Гепатотоксичность
- Недостаточно данных о безопасности долгосрочного применения
- Стоимость

Saltiel AR, Olefsky JM. *Diabetes*. 1996;45:1661-1669.
Sonnenberg GE, Kotchen TA. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7(5):551-555.

Прандиальные регуляторы гликемии: репаглинид (новонорм), натеглинид (старликс)

- Сходны по мех-му действия с ЛС сульфонилмочевины.
- Действуют очень быстро, но коротко (около 4 часов).

Прандиальные регуляторы гликемии (Меглитиниды):

Преимущества

- очень быстрый инсулинотропный эффект (стимуляция секреции инсулина через 5‘/30‘)
- восстановление первой фазы секреции инсулина
- не стимулируют выброс инсулина в отсутствии глюкозы! (концентрация инсулина между приемами пищи не повышается)

Недостатки

- Невысокая сахароснижающая активность
- риск набора массы тела
- снижение эффективности глинидов.

Инкретиномиметики

Инкретины – гормоны, высвобождающиеся из тонкой кишки в кровь при приеме пищи и снижающие уровень глюкозы:

глюкагоноподобный пептид-1-(ГПП-1, GLP-1),
ГЛЮКОЗОЗАВИСИМЫЙ ИНСУЛИНОТРОПНЫЙ ГОРМОН (GIP).

Инкретиномиметики – 1)прямые - стимулируют рецепторы ГПП-1:

Эксенатид (Баета), Лираглутид (Виктоза);

2) непрямые - ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), катализирующей гидролиз инкретинов

Инкретиномиметики

- Экзенатид (баета) – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.
- ↑ секрецию инсулина, стимулируемую глюкозой при гипергликемии, ↓ секрецию глюкагона
- ↓ аппетит, ↓ моторику желудка
- П/к 2 раза в день
- Побочные эффекты: гипогликемия, тошнота, диарея.

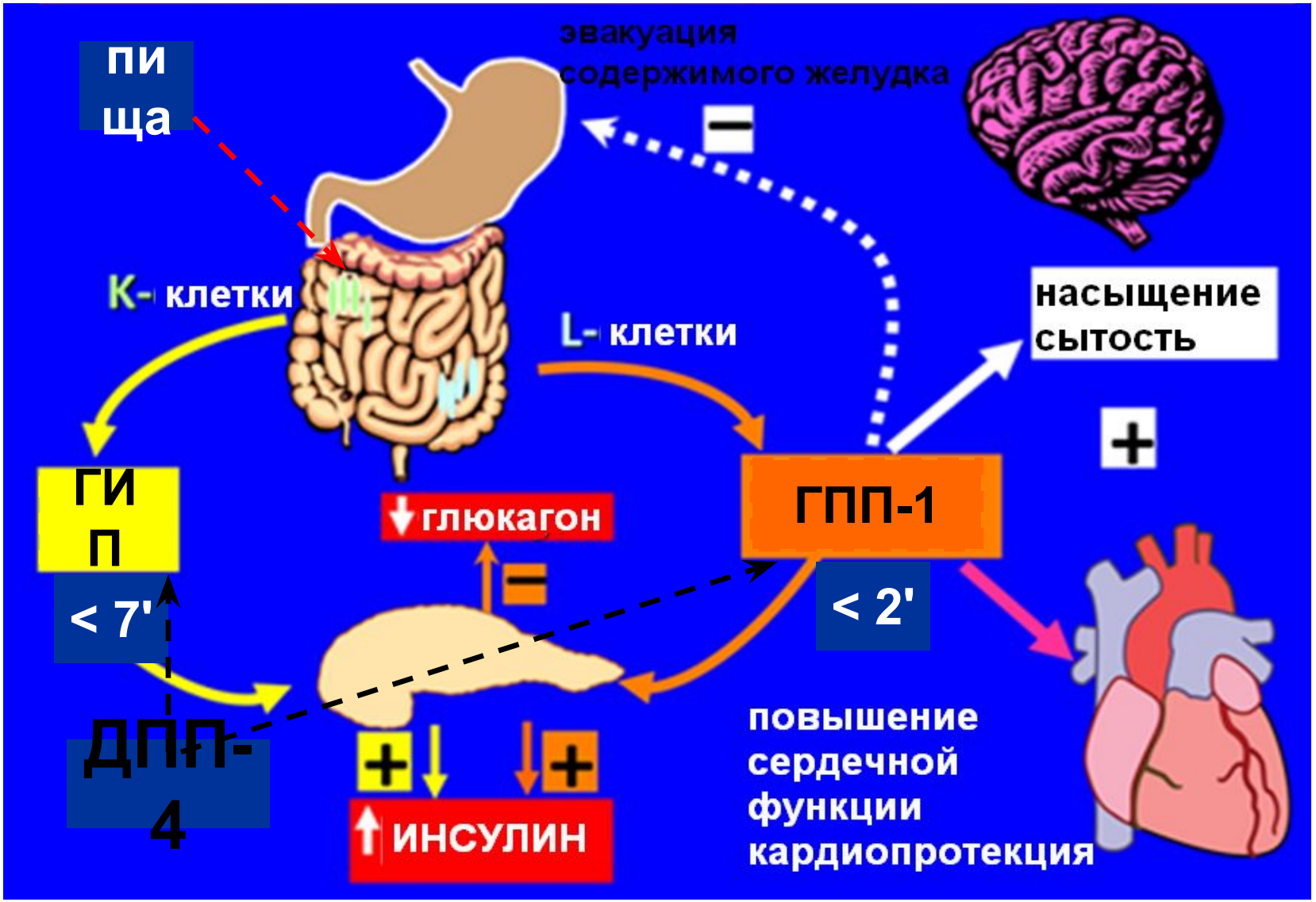
Синтетический аналог эксендина-4, обнаруженного в слюне самой крупной ящерицы Северной Америки - ящерицы Хилы

Лираглутид (Виктоза)

- - аналог человеческого ГПП-1, рекомбинантный.
- ↑ секрецию инсулина, стимулируемую глюкозой, ↓ секрецию глюкагона

- П/к 1 раз в сутки

Инкретины


пи
ща
эвакуация
содержимого желудка
K- клетки
L- клетки
насыщение
сытость
+
ГИ
П
< 7'
глюкагон
ГПП-1
< 2'
ДПП-
4
+
+
ИНСУЛИН
повышение
сердечной
функции
кардиопротекция

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), катализирующей гидролиз инкретинов

- **Ситаглиптин (Янувия), Вилдаглиптин (Галвус),**
- **Саксаглиптин (Онглиза),**
- **Линаглиптин (Тражента)**

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

- ↑ концентрацию инкретинов, ↑ секрецию инсулина, стимулируемую глюкозой,
- ↓ секрецию глюкагона
- ↓ глюкозу в крови.
- Показания: СД-2
- Применяются внутрь.
- Побочные эффекты: гипогликемия, диспепсия.