

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
 - стимулирующая

на основе «-» обратной связи

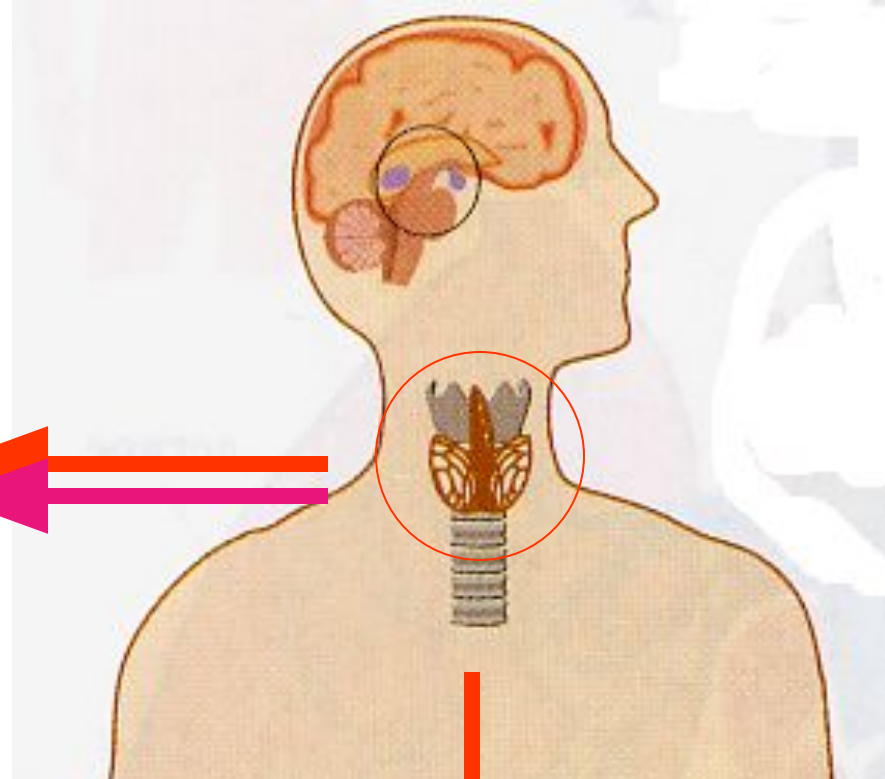
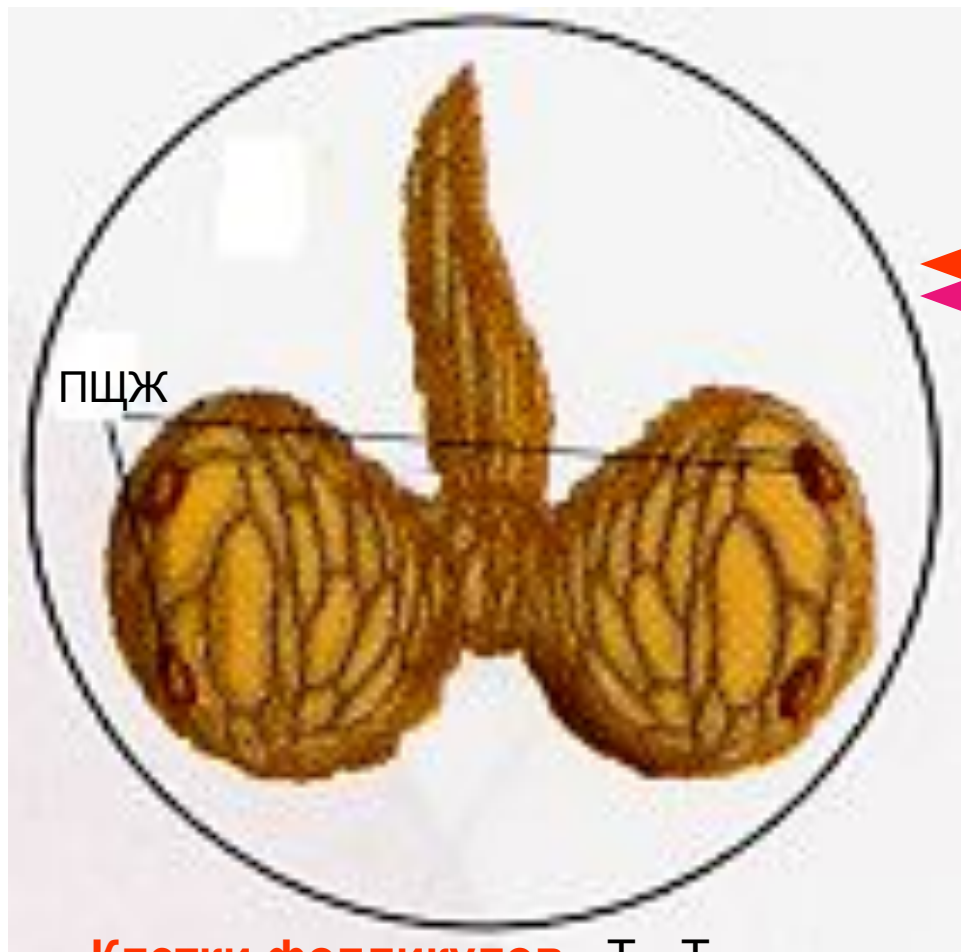
з систему гипоталамус (либерины/статины) – гипофиз (тропные гормоны) – периферическая железа
2. Неспецифическая (без гормональных нарушений, патогенетическая)

Регуляция гормонального гомеостаза

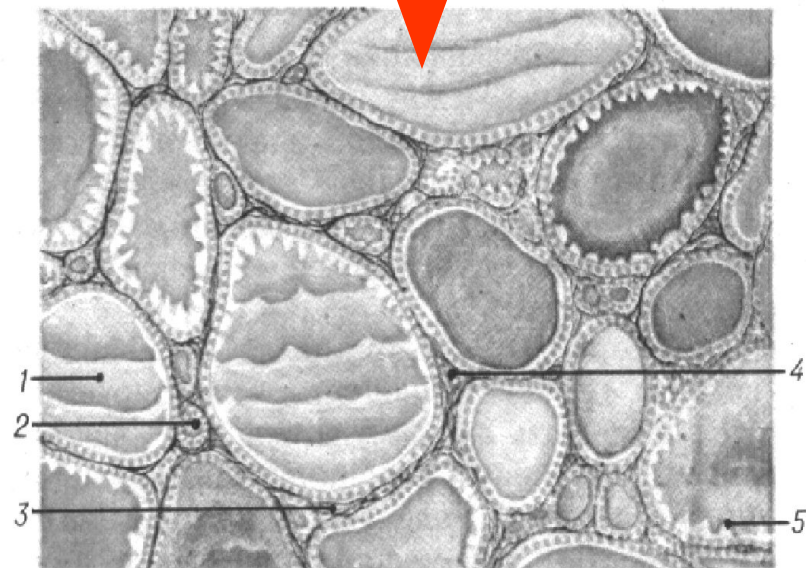


**Препараты гормонов
щитовидной железы
(тиреоидные гормоны)**

ЩЖ, ПЩЖ



- Клетки фолликулов - T_3 , T_4
- С-клетки - Кальцитонин
- Паращитовидные железы - ПТГ



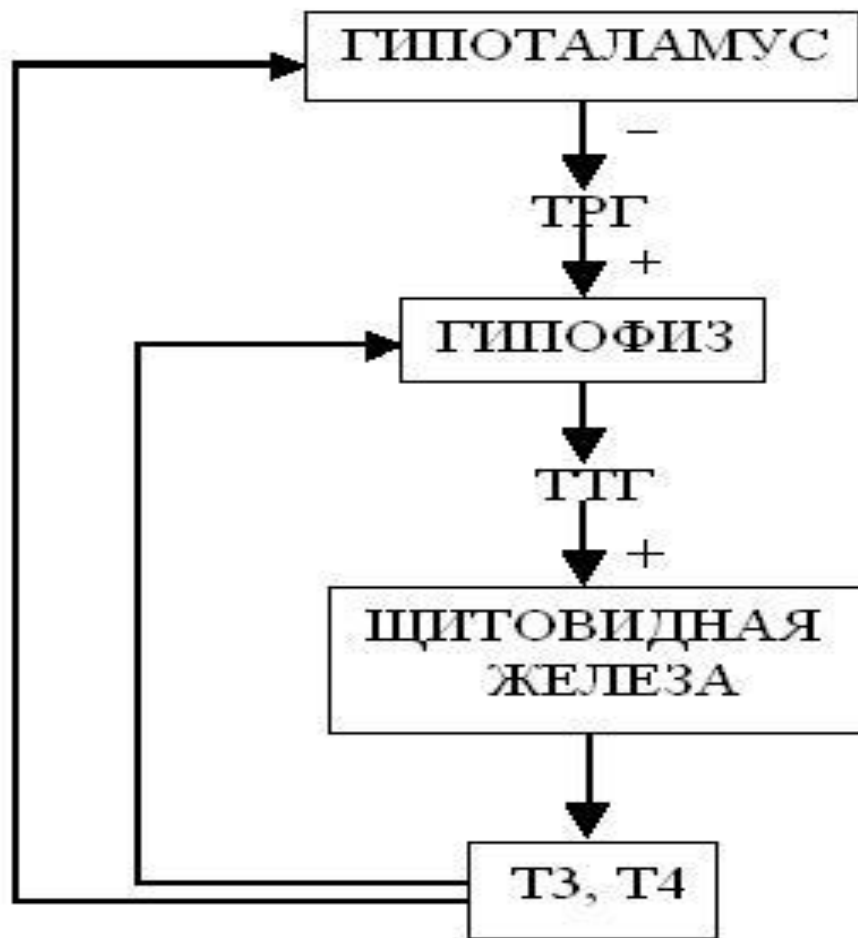
Гормоны, выделяемые щитовидной железой

- Тироксин (Т4)
 - Трийодтиронин (Т3)
- } йод содержащие
- Кальцитонин

Этапы биосинтеза иодсодержащих гормонов щитовидной железы

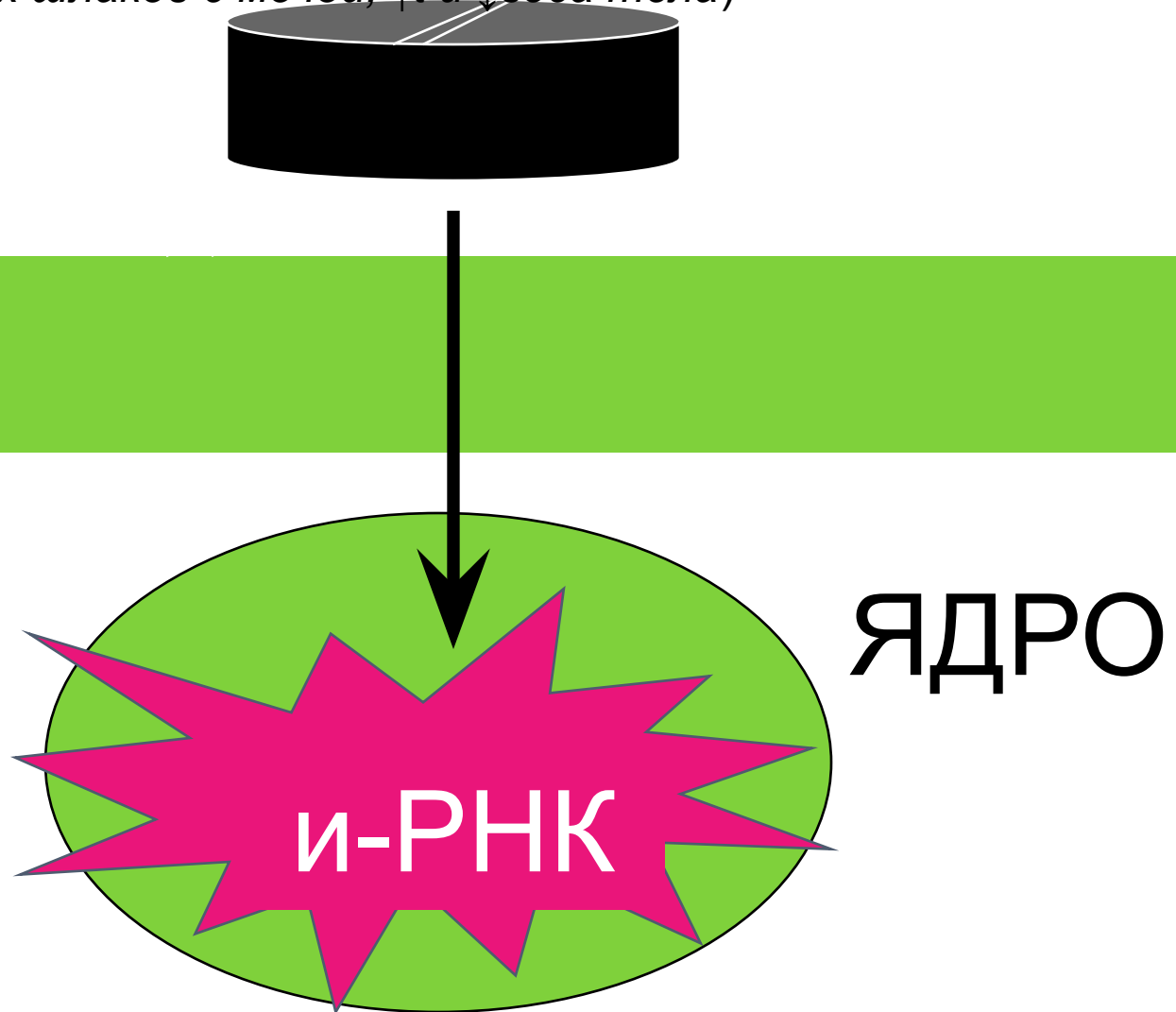
1. Захват иодидов щитовидной железой из крови
2. Окисление иодида **пероксидазой** в атомарный йод и иодирование тирозина с образованием **моноиодтирозина (МИТ)** и **дииодтирозина (ДИТ)**.
3. Взаимодействие ДИТ и МИТ с образованием **тироксина (Т4)** и **трийодтиронина (Т3)**.
4. **Депонирование, протеолиз** и секреция гормонов в кровь
5. Превращение Т4 в более активный Т3, 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 O_2
- ↑ синтез 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.

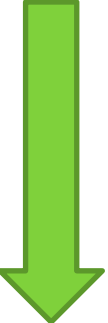
Органы – мишени:

- 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



гипофиз

ТРФ (+)

ТГ (-)

ТТГ (+)

щитовидная железа



ТГ (+)

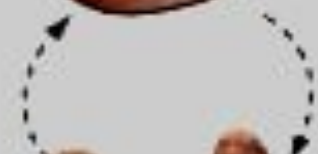
периферические ткани

Первичный гипотиреоз



периферические ткани:
кретинизм,
микседема,
увеличение ЩЖ (зоб)

Вторичный гипотиреоз



периферические ткани:
кретинизм,
микседема

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- T3);
- **Левотироксин натрий**
(L-тироксин - T4);
- **Тиреотом (T3 + T4)**

2. Препараты неорганического йода:

- **Калия йодид (Йодомарин, Йодбаланс)**

3. Комбинированные препараты:

- **Йодтирокс (KI + T4);**
- **ТиреокOMB (KI + T3 + T4)**



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

	T3 (Лиотиронин)	T4 (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	Гипотиреозидный (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**

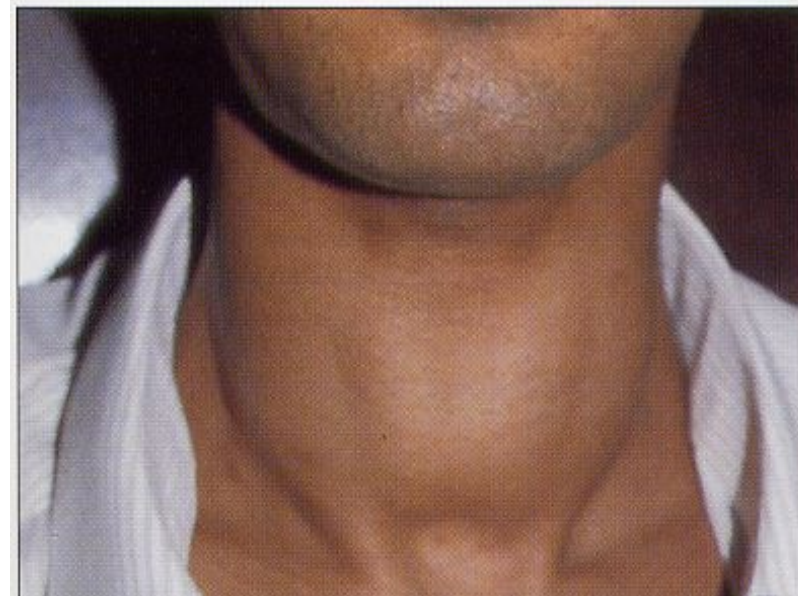
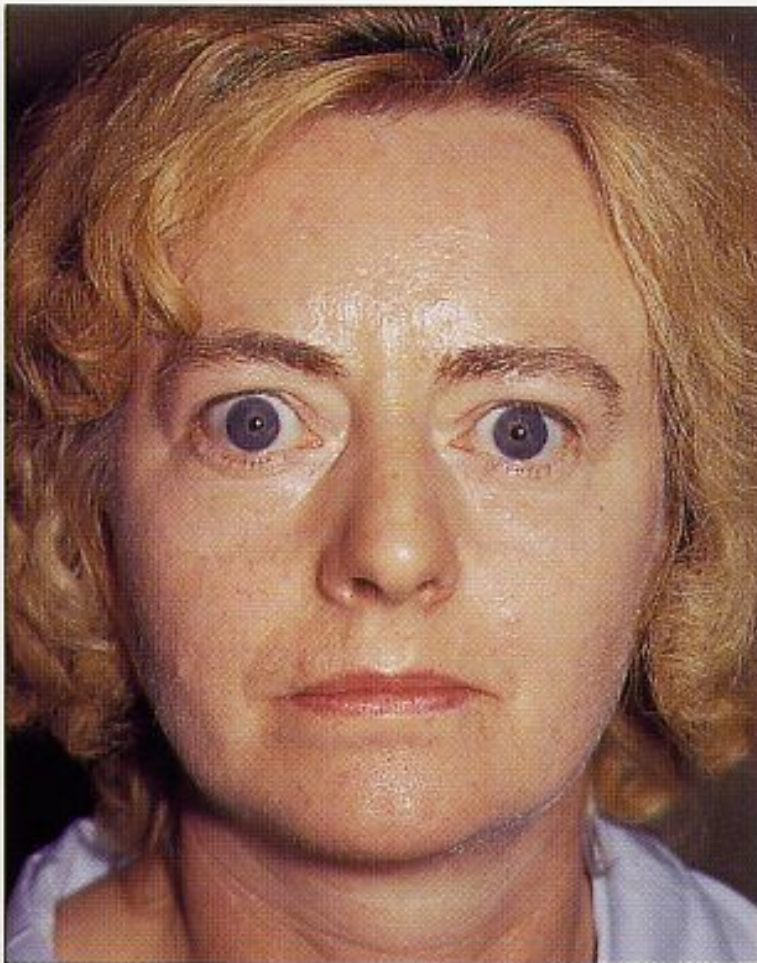


2. *Гипертиреоз. При нормальном содержании йода в организме* создает его избыток и, по принципу обратной отрицательной связи, угнетает инкрецию ТТГ гипофизом; Уменьшает кровоснабжение щитовидной железы. Железа становится более плотной и менее васкуляризированной. Для длительного лечения препараты йода 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)

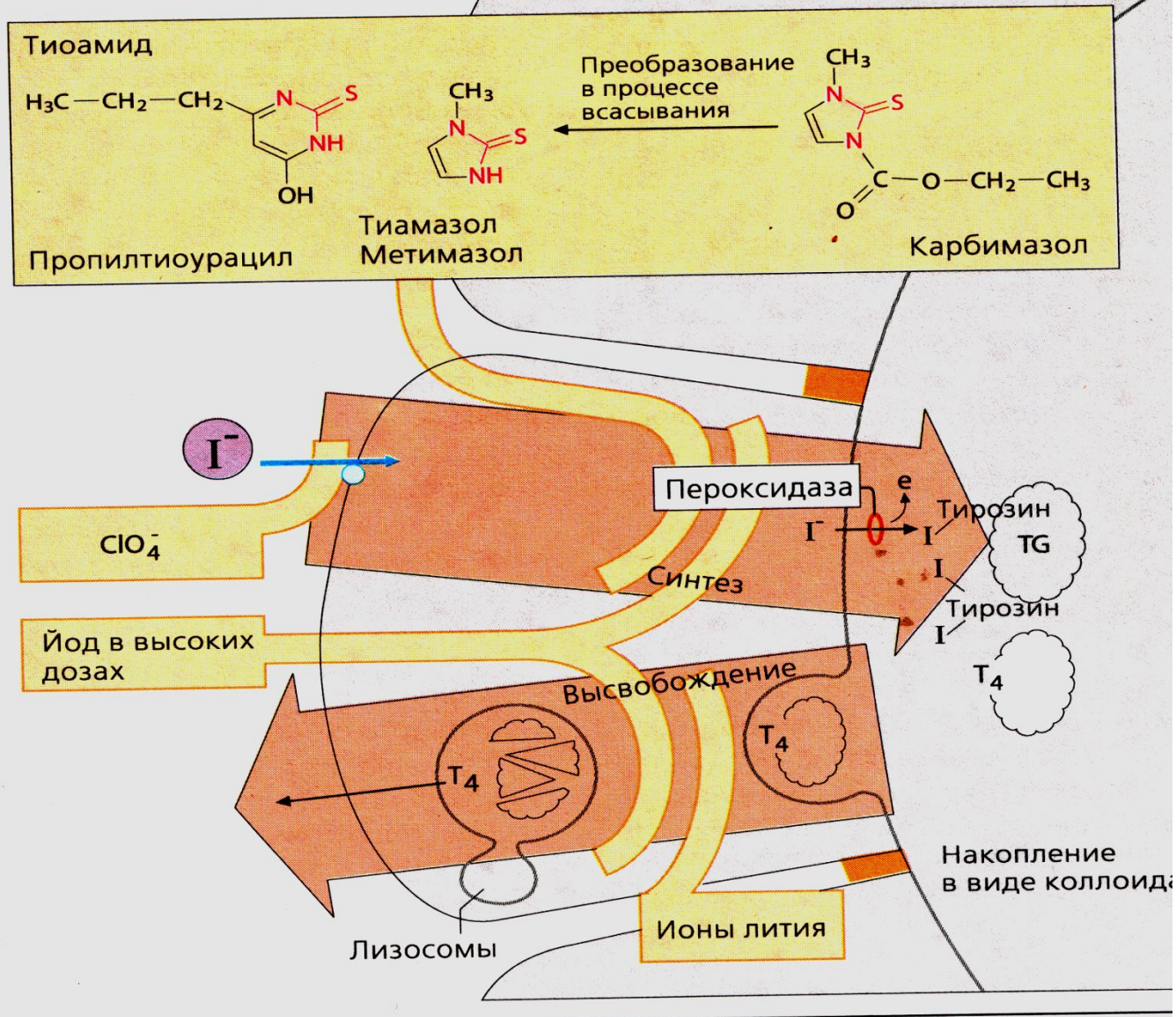
Блокируя фермент **пероксидазу**, нарушает окисление иодидов в атомарный иод, *угнетает йодирование тирозина*, ↓ образование моно-, дийодтирозина, их конденсацию и образование Т3, Т4.

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 – **КJ, дийодтирозин**

В. 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)

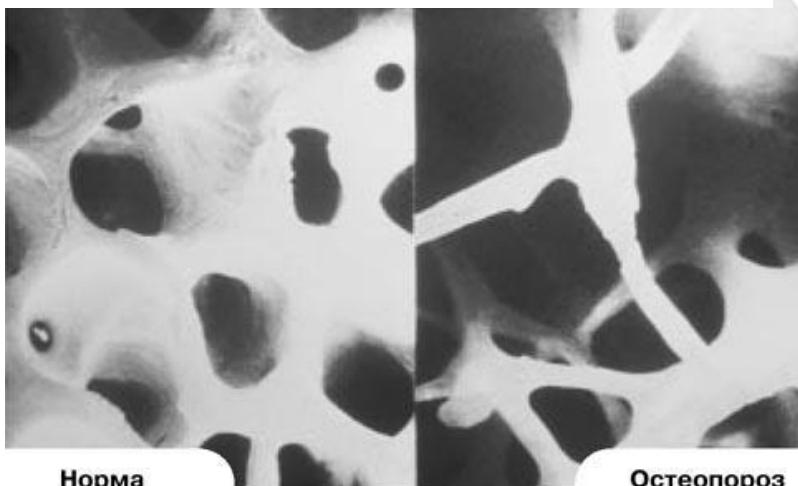
Цибакальцин (человека)

Миакальцик (лососья- 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-H₂N



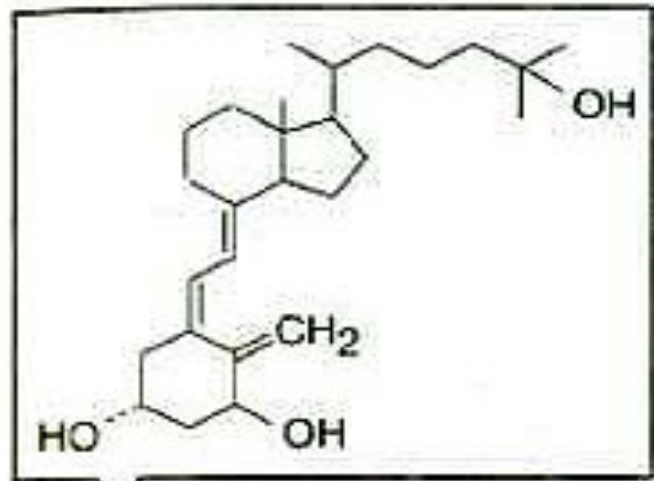
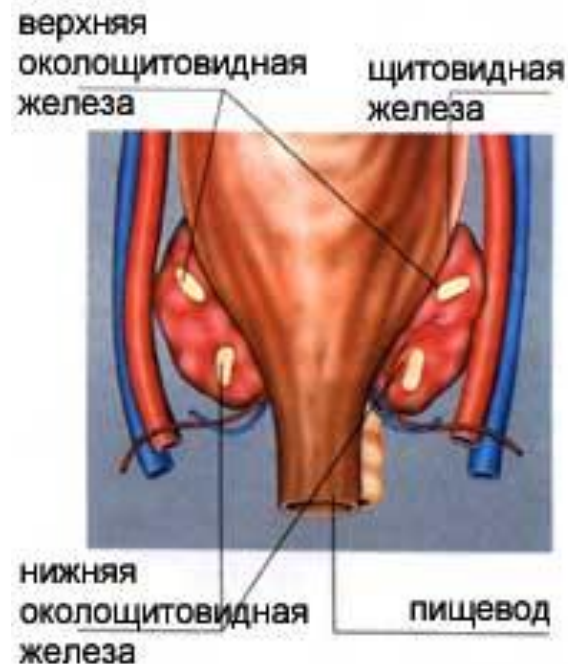
интраназально 200 МЕ или
100 МЕ в/м через день
в течение 3 месяцев, перерыв
2-3 месяца



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

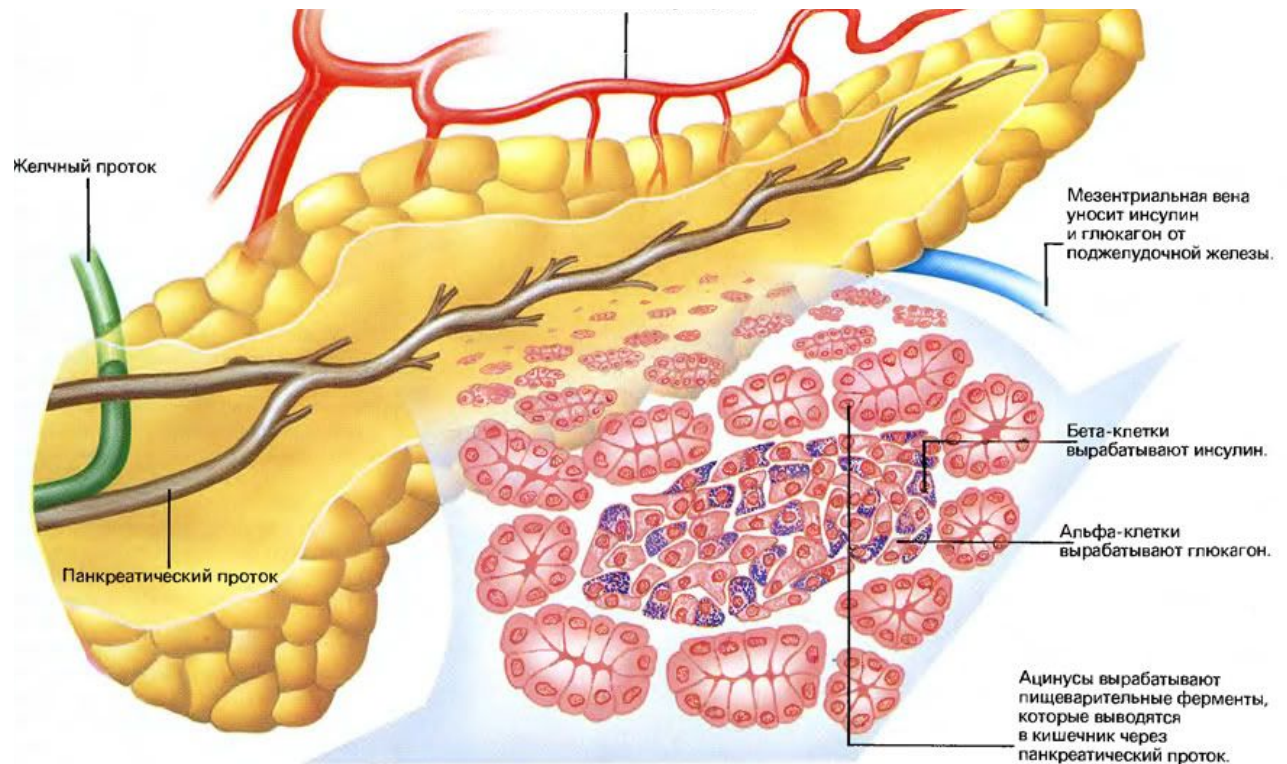
Эндокринная часть – островки Лангерганса

Секретируются гормоны:

В α -клетках – глюкагон (\uparrow сахар крови)

В β -клетках – инсулин (\downarrow сахар крови)

В δ -клетках - соматостатин



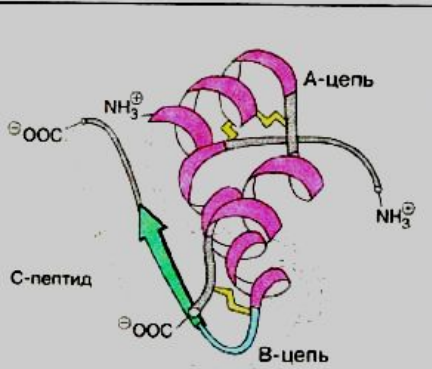
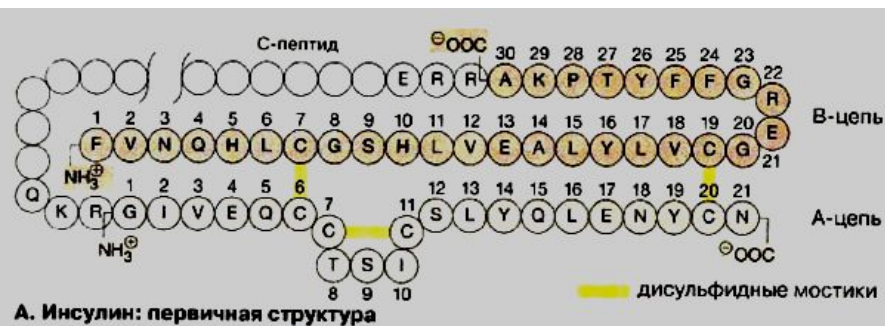
Препараты инсулина

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

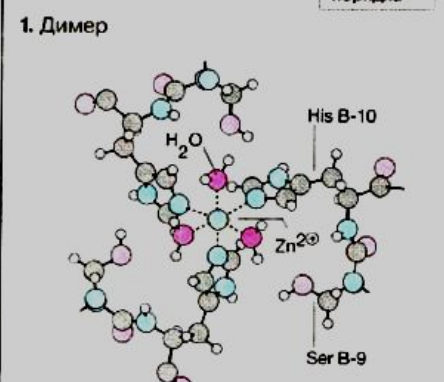
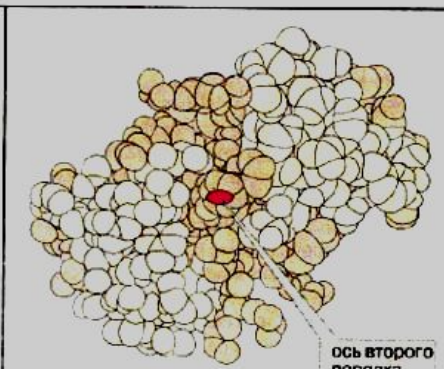


Препарат инсулин впервые получен в 1921г канадскими учёными **Бантингом и Бестом** из *pancreas* собаки. **В 1964г** методом генной инженерии впервые получен **человеческий И**.

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



В. Третичная структура

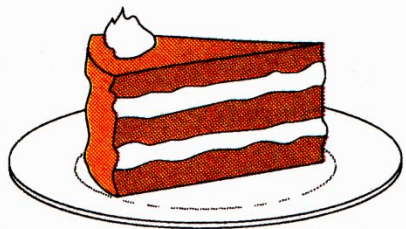


Г. Четвертичная структура

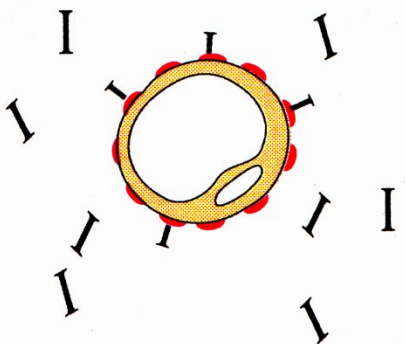
Сахарный диабет

- **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

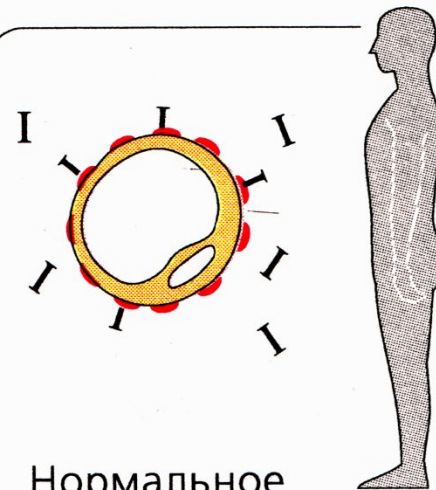
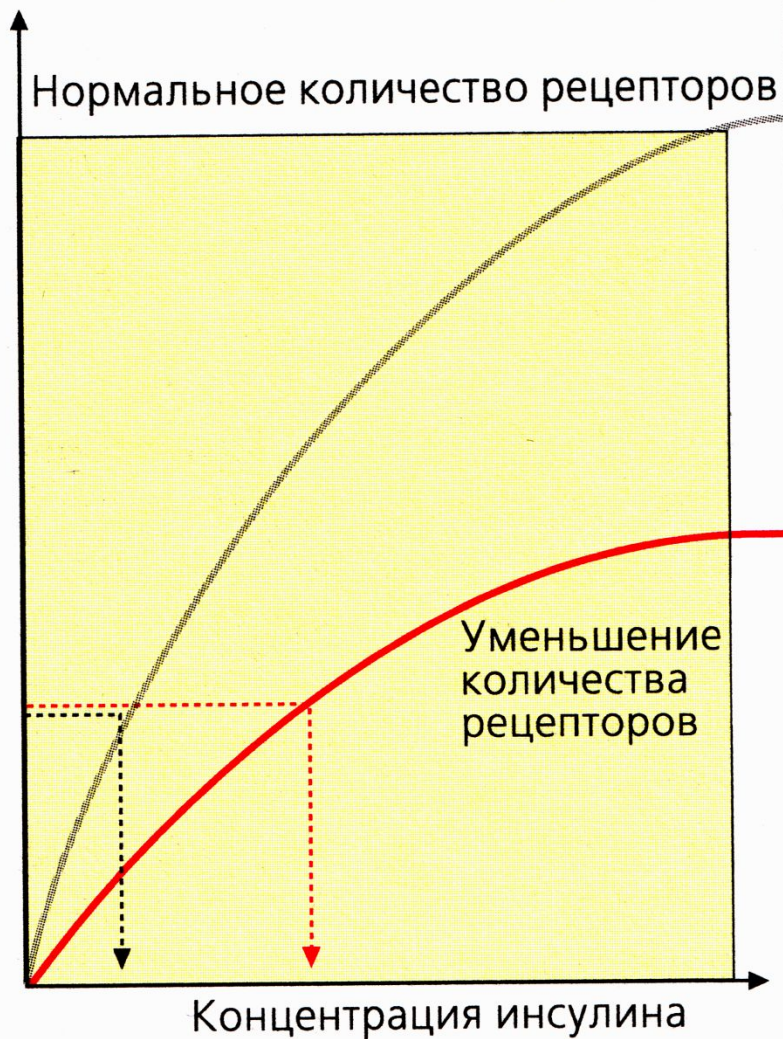
— А. Концентрация инсулина и его связывание при нормальной и повышенной массе тела —



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



Связывание инсулина



Нормальное питание



Избыточное питание

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, Стах 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, Стах 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): через 20-30 мин, без пика, до 24 час; п/к 1 раз/сут, можно комбинировать с коротким.

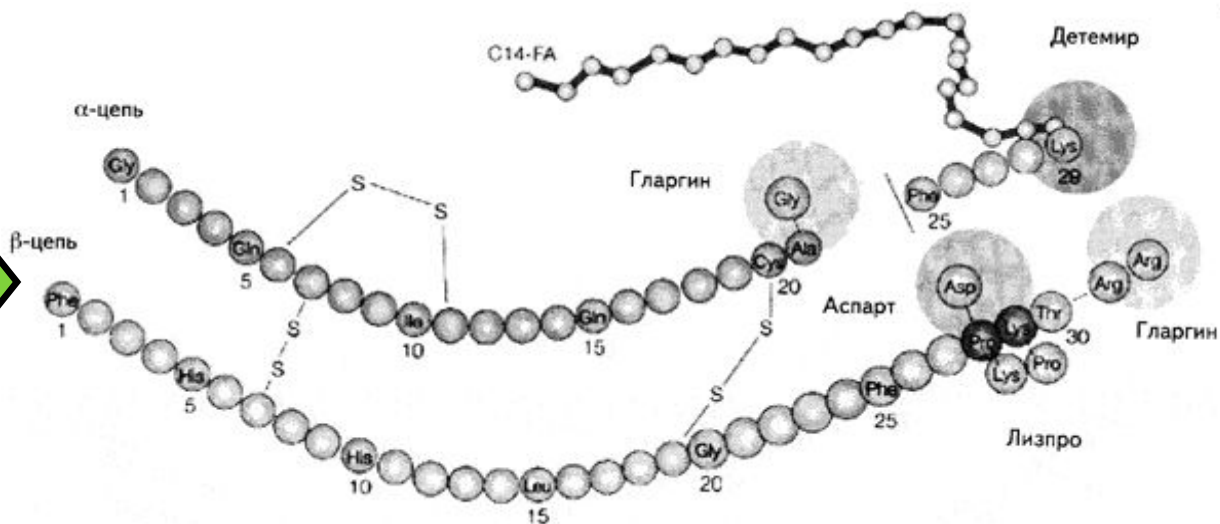
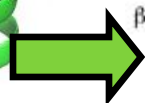
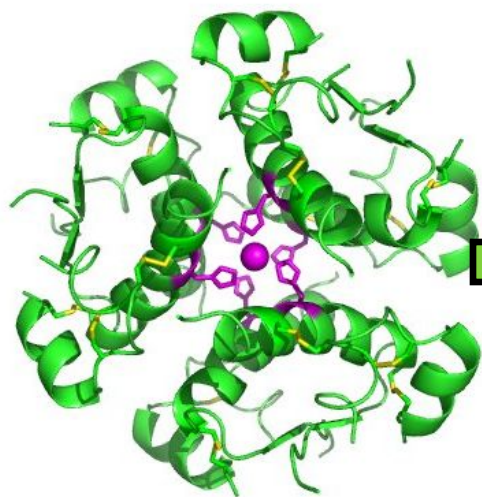
5. Сверхдлительного действия

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)

- Дозировается в ЕД

1 ЕД способна перерабатывать около 4г глюкозы,
↓ *сахар крови на 5мг% или 0,3 ммоль/л*)

- *Первоначальная доза 0,5ЕД/кг веса в сутки, корректируется 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 ЕД/ 1 мл

100 ЕД/ 1 мл

Базис-болюсная инсулиноterapia

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

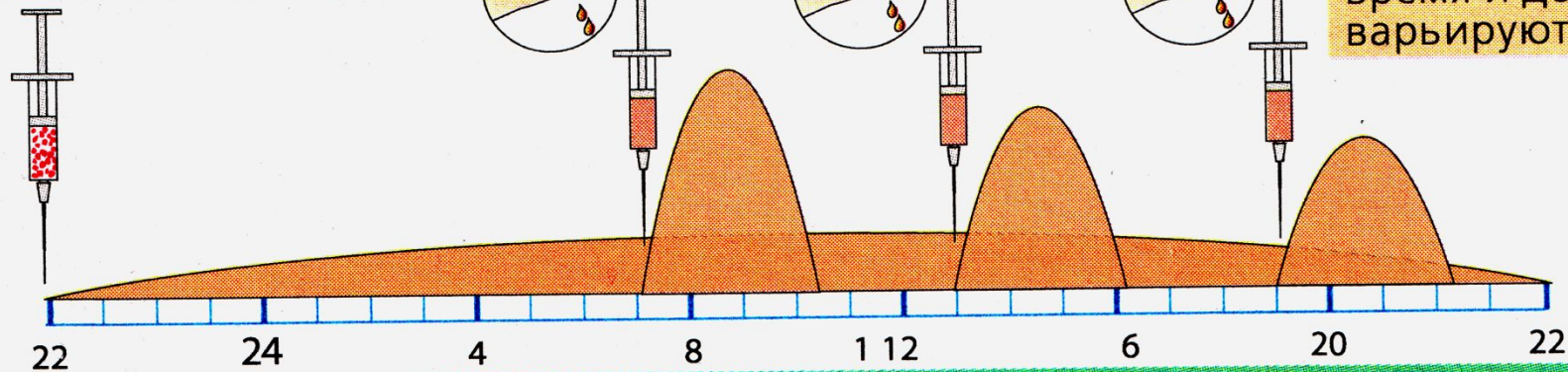
Днём (перед обедом) и **Вечером** (перед ужином) введение инсулина **короткого** действия

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 инсулиномию, т.е. поддерживают физиологический уровень инсулина в промежутках между приёмами пищи и ночью*

Б. Формы заместительной терапии инсулином

Отсроченный
инсулин



Измерение глюкозы
в крови

Быстро и коротко
действующий инсулин:
время и доза
варьируются

Завтрак

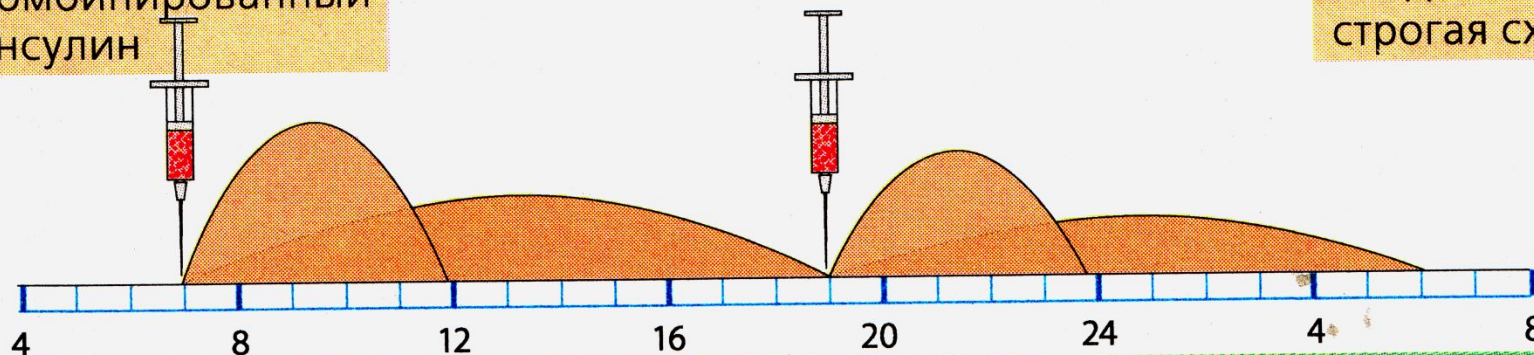
Обед

Ужин

Время приема
пищи варьируется

1. Интенсивная терапия инсулином

Комбинированный
инсулин



Введение инсулина:
строгая схема

Завтрак

Обед

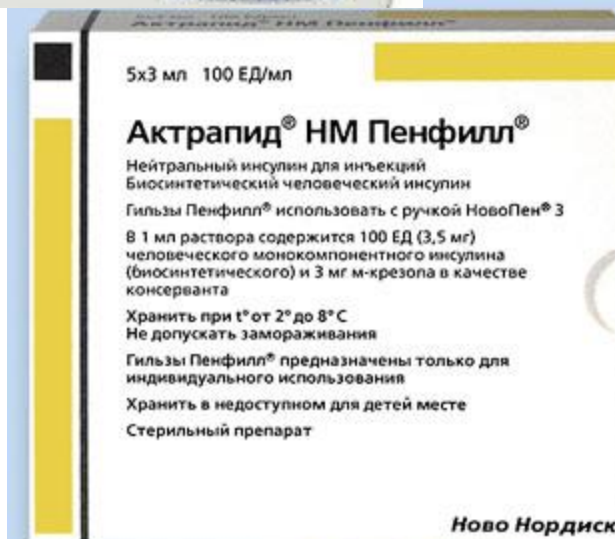
Ужин

Второй ужин

Прием пищи: строгий
режим питания

2. Традиционная терапия инсулином

Формы выпуска инсулина



Препараты инсулина



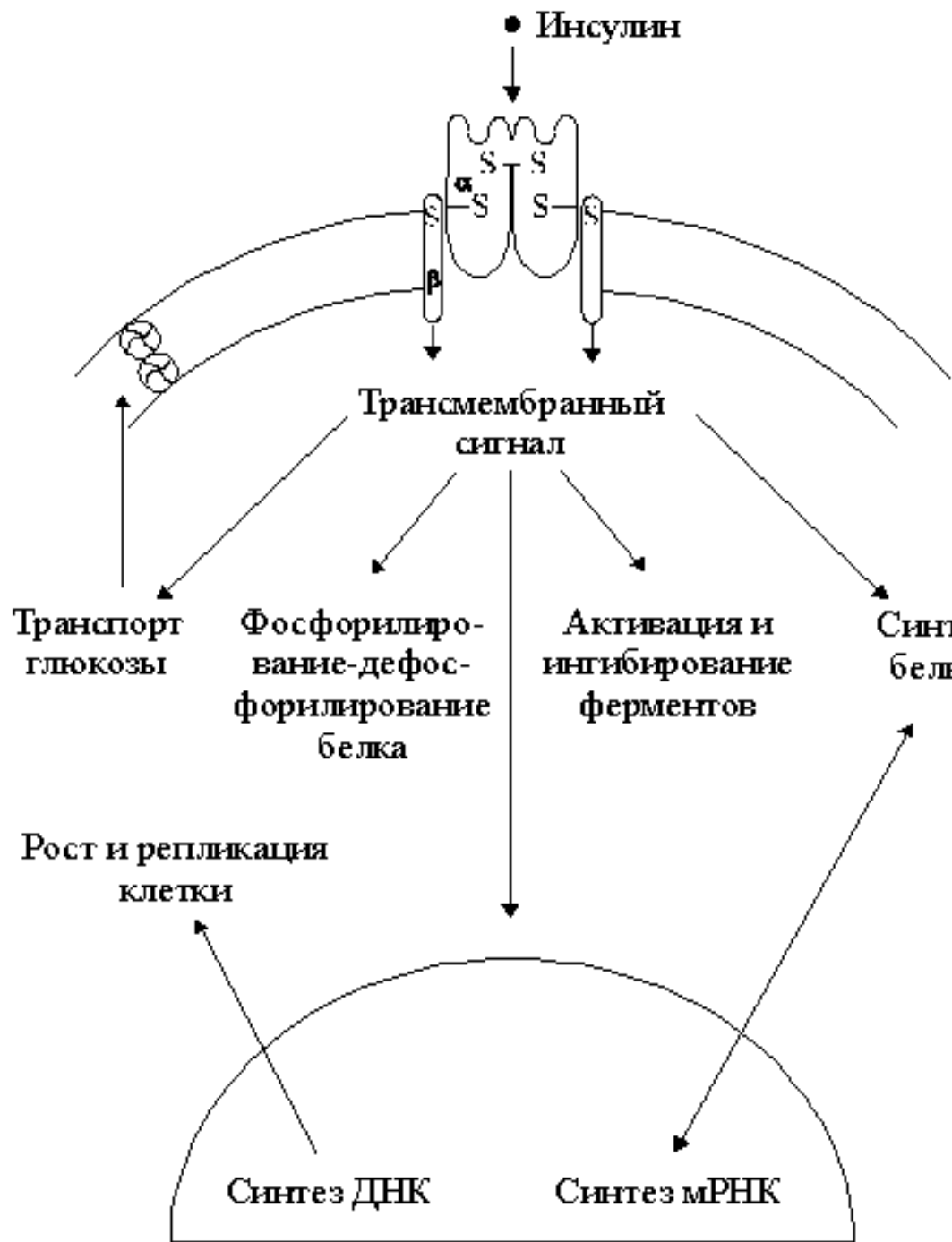
Механизм действия инсулина

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

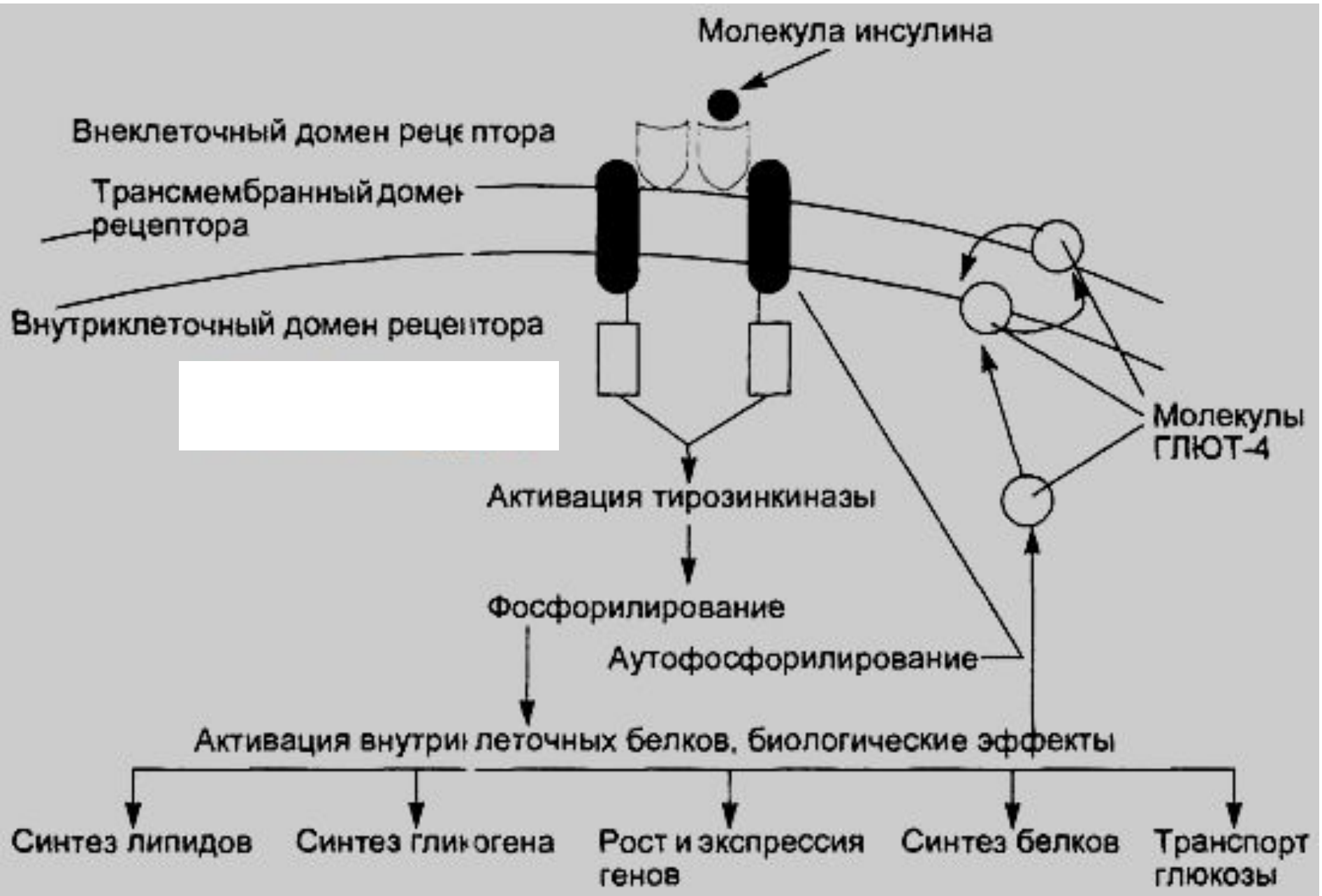
- ✓ Способствует **повышению** проницаемости клеточной мембраны **для глюкозы, аминокислот, K⁺**
- ✓ **Активирует гексокиназу**, ↑ переход глюкозы в глюкозо-6-фосфат и ↓ активность глюкозо-6-фосфатазы, *препятствует дефосфорилированию углеводов*
- ✓ ↑ **активность гликогенсинтетазы**, ↑ синтез гликогена
- ✓ ↓ **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)



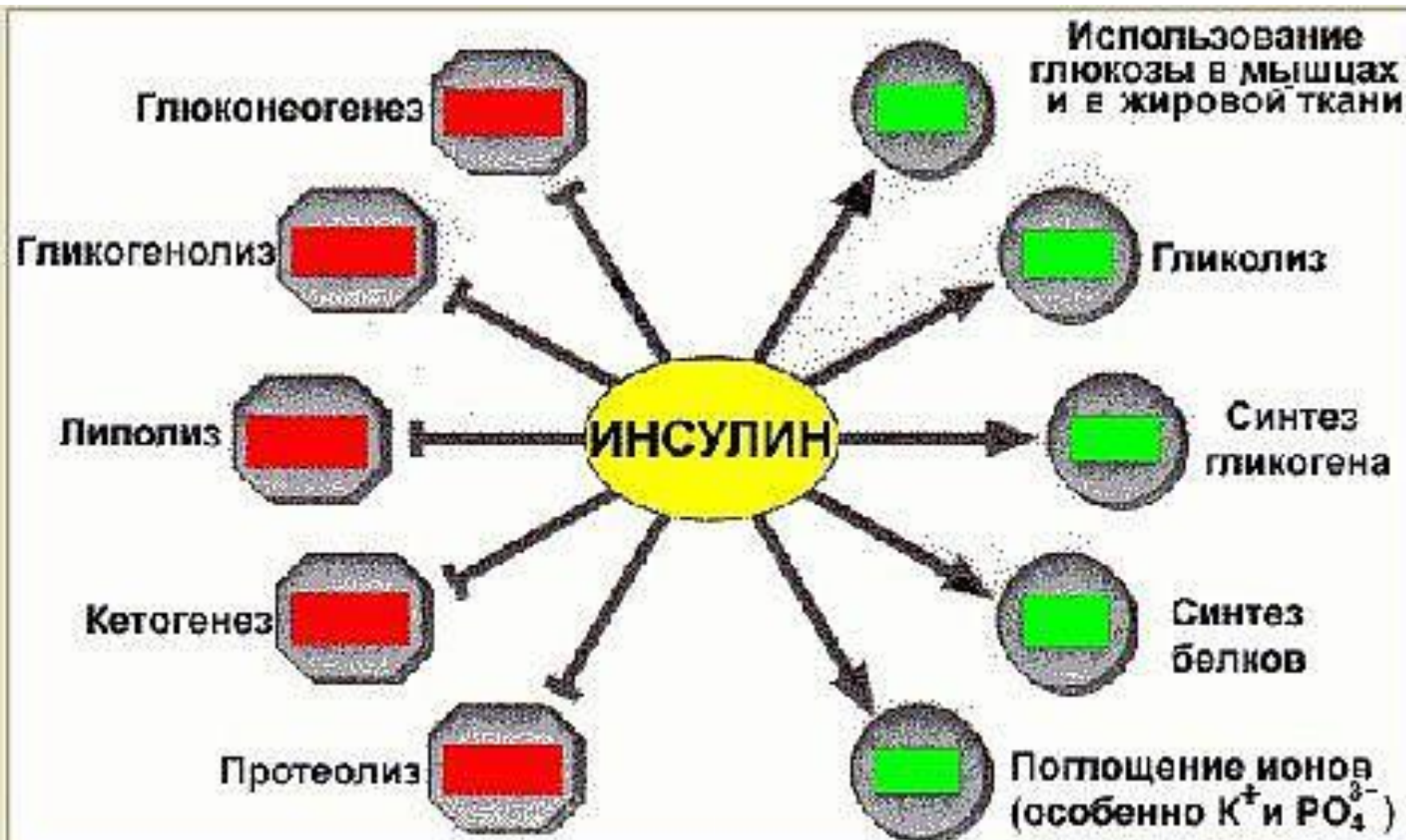


- И. соединяется с α СЕ рецептора →
- ↑ активность β СЕ, связанной с тирозинкиназой.
- Комплекс И+Р погружается в клетку, высвобождается И., оказывает действие.



Влияние инсулина на обмен веществ:

Тип обмена	Гепатоциты	Адиipoциты	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 тахикардии солями K^+ и Mg^{2+}
(поляризующая смесь- для лучшего проникновения солей в клетку - малые дозы инсулина 3-4 ED)

Побочные эффекты инсулина:

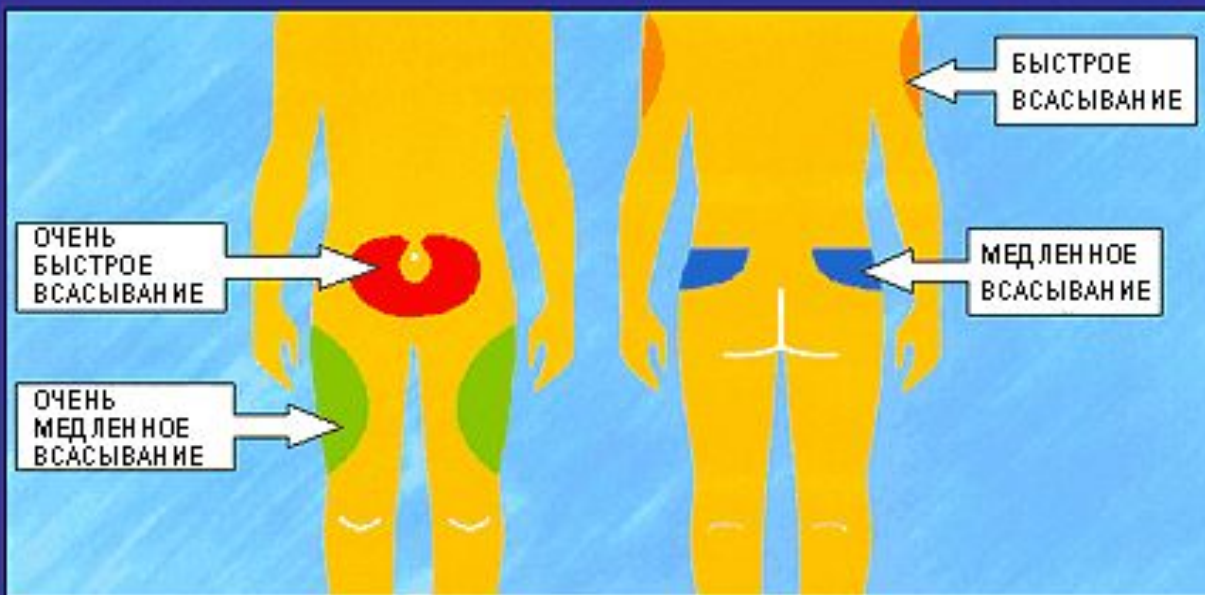
- Гипогликемия (вплоть до комы)

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.
 - A. Производные сульфанилмочевины (СМ):
 - Глибенкламид Гликлазид Глимепирид
 - B. Прандиальные регуляторы гликемии - Репаглинид
 - C. 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:

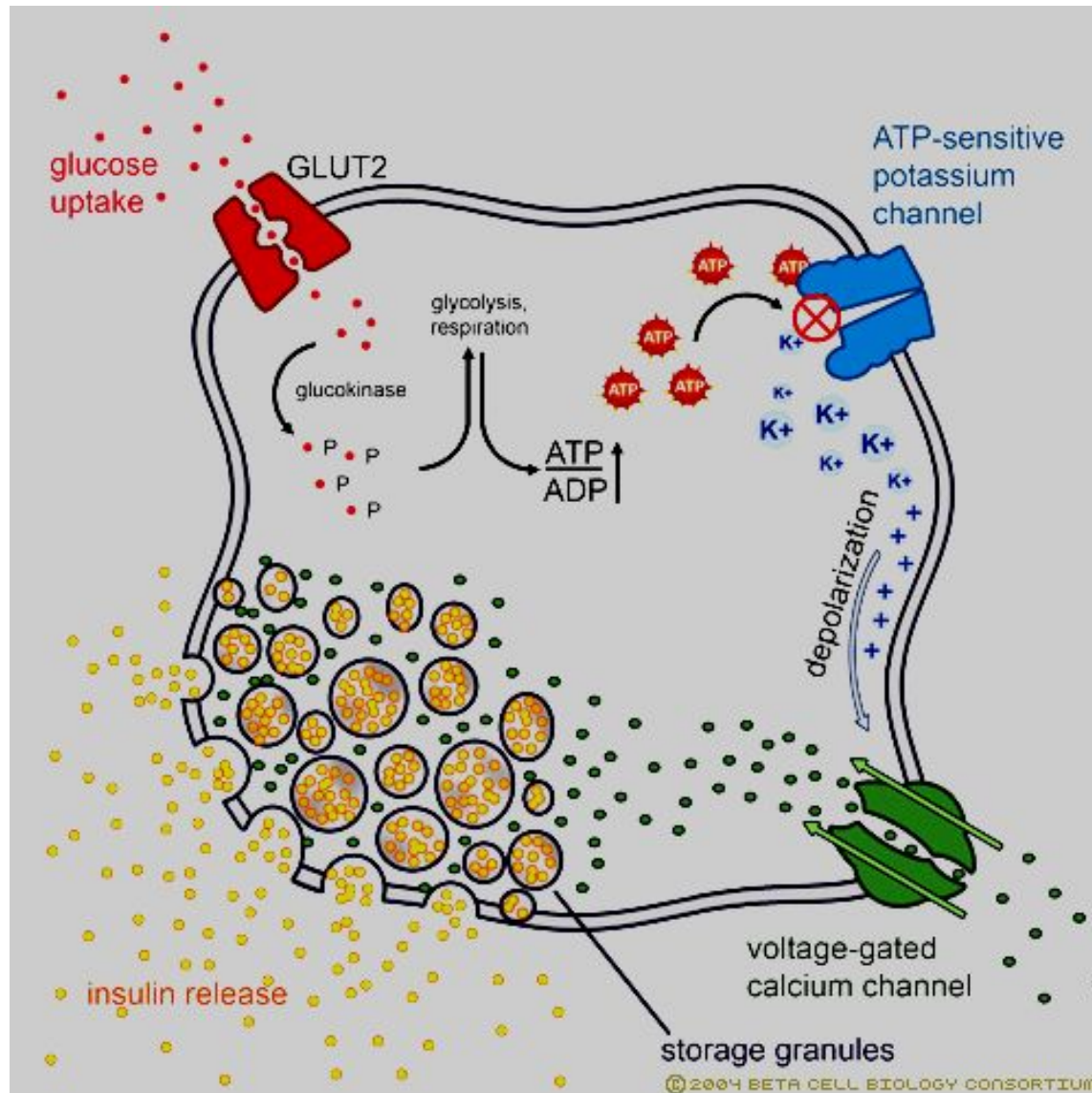
а/ Панкреатическое действие:

- ✓ Связываются со специфическими рецепторами в клетках поджелудочной железы
- Блокируют АТФ-зависимые K^+ каналы →
- K^+ не выходит из клетки → деполяризация →
- открытие потенциалзависимых Ca^{2+} каналов →
- вход Ca^{2+} внутрь клетки → → ↑ **секреция инсулина** ;
- способствуют регенерации β 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



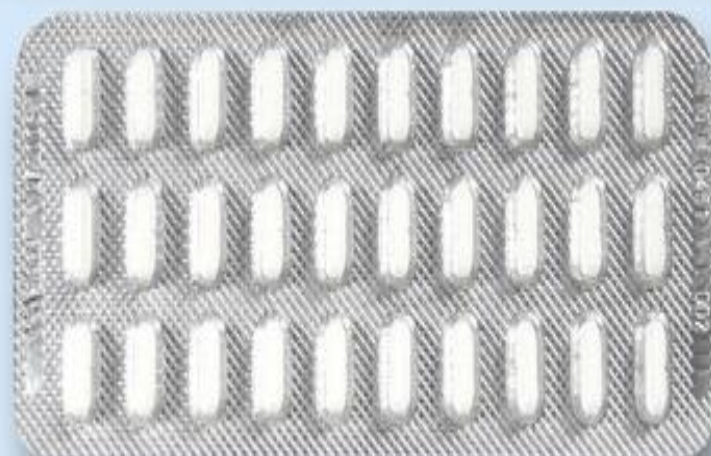
Препараты сульфаниламочевины

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 в клетках** → меньше побочных эффектов



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
инсулинорезис-
тентность**



мышечная ткань

**СНИЖАЮТ
ПЕЧЕНОЧНЫЙ
ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ**



**Подавляет
глюкогенез**

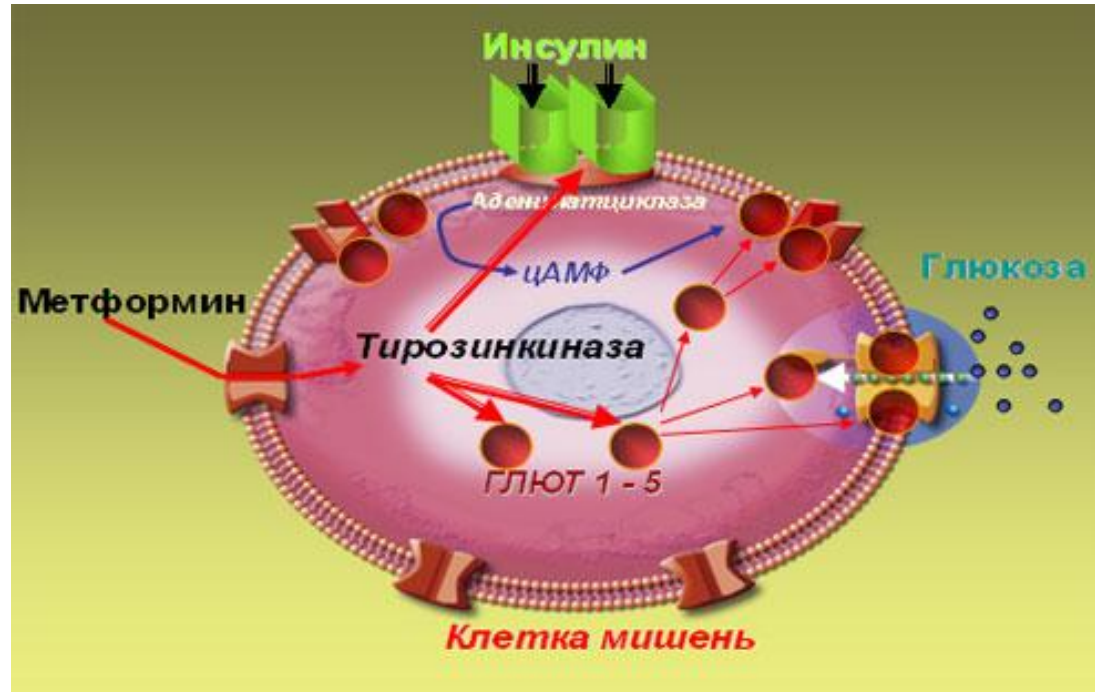
печень

**СНИЖАЮТ
ВСАСЫВАНИЕ
ГЛЮКОЗЫ В
КИШЕЧНИКЕ**



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**)

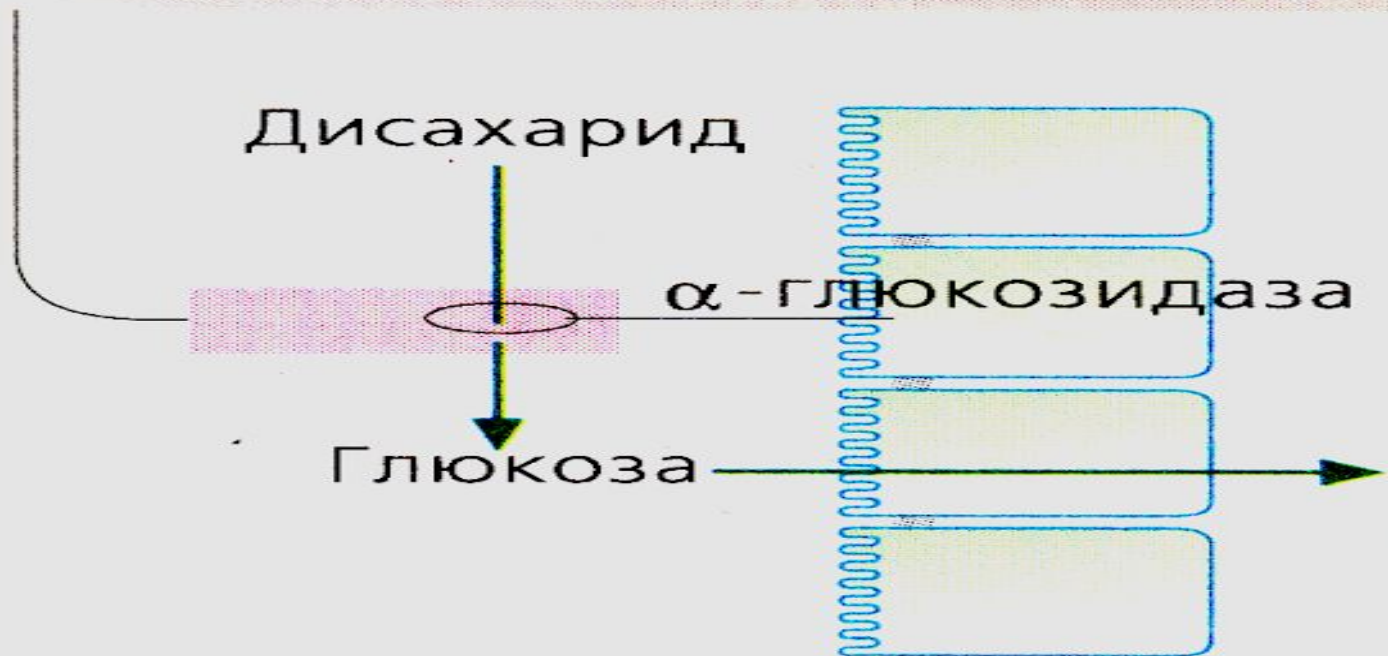
Побочные эффекты:

- 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

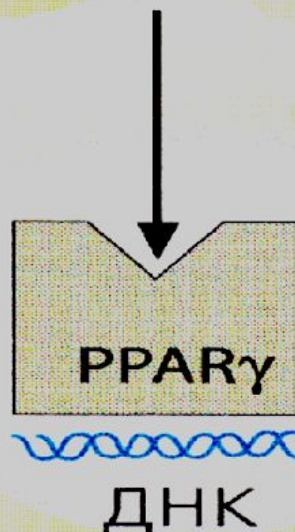
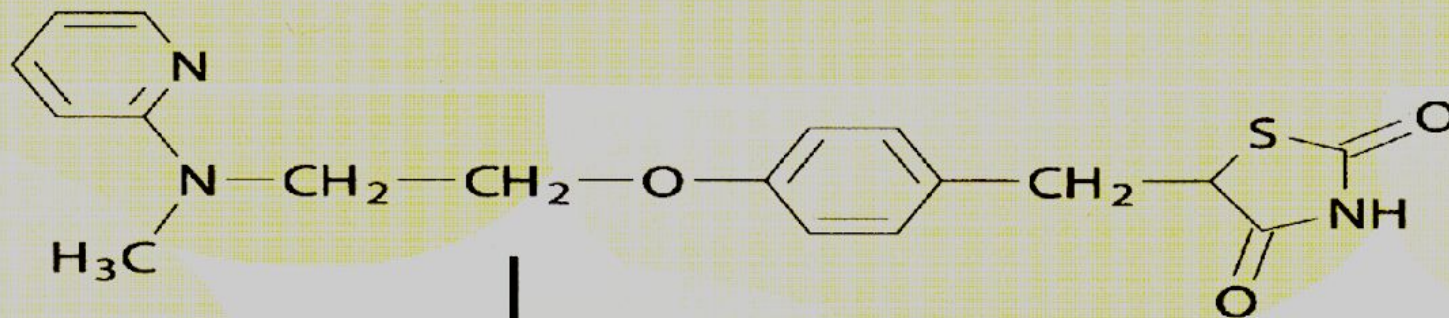
Нарушения работы
кишечника

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



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 (новоноорм), 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 инсулиотропный гормон (GIP).

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

Эксенатид (Баета), Лираглутид (Виктоза);

2) не прямые - 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.



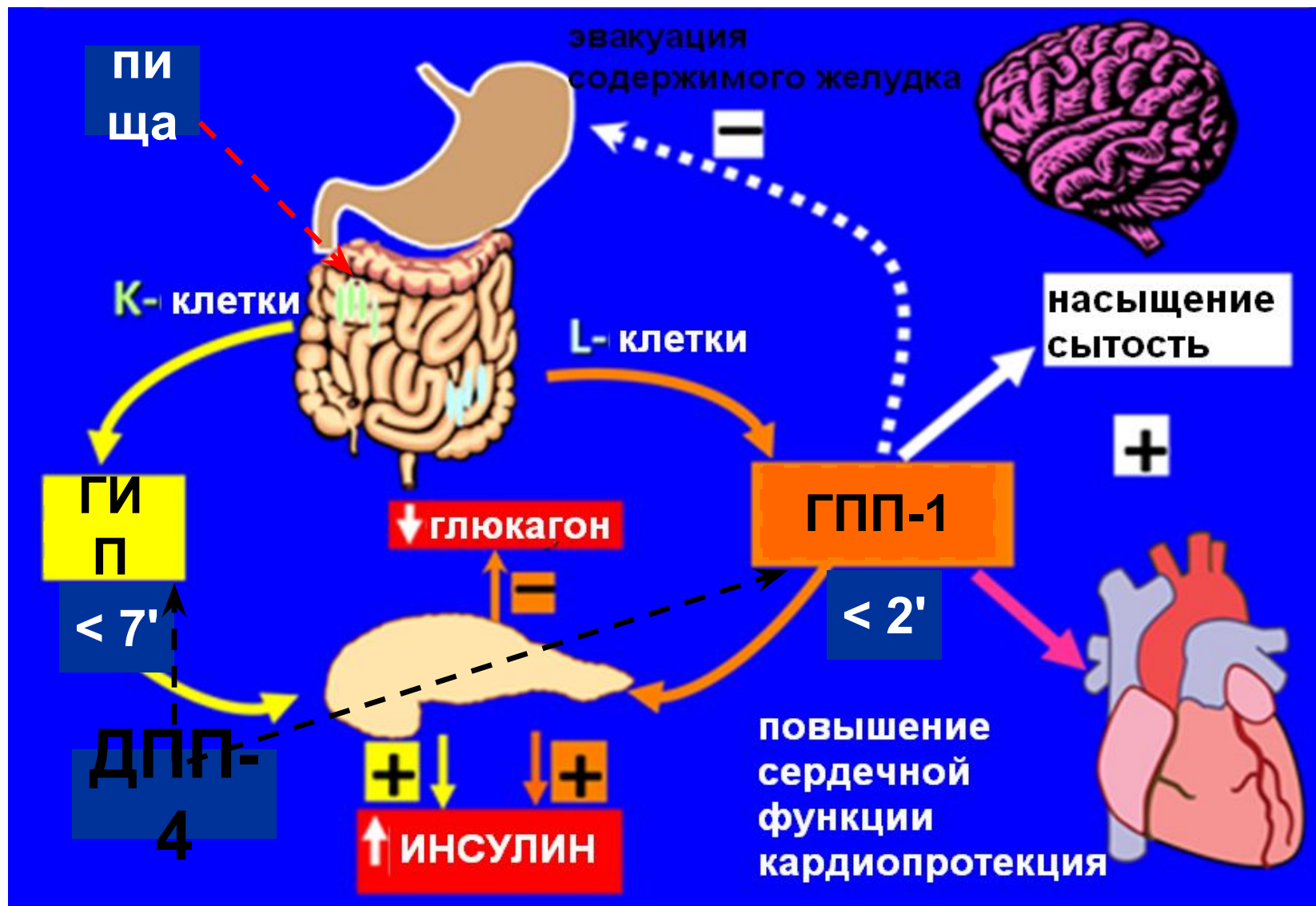
Синтетический аналог эксендина-4, обнаруженного в слюне самой крупной ящерицы Северной Америки - ящерицы Хилы



Лираглутид (Виктоза)

- - аналог человеческого ГПП-1, рекомбинантный.
- ↑ секрецию инсулина, стимулируемую глюкозой, ↓ секрецию глюкагона
- П/к 1 раз в сутки

Инкретины



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

- Ситаглиптин (Янувия), Вилдаглиптин (Галвус),
- Саксаглиптин (Онглизла),
- 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.