

ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (1)

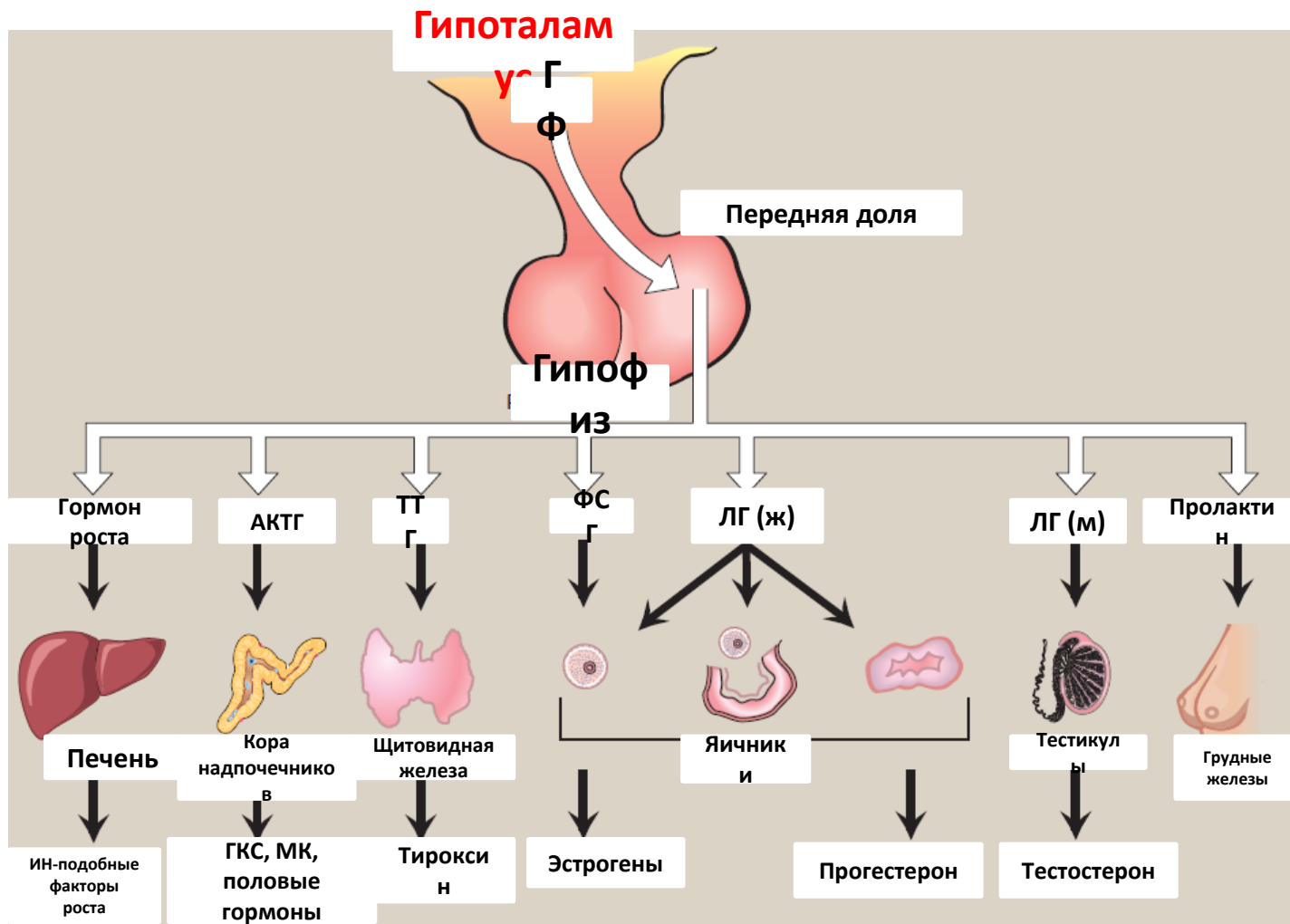
- **Эндокринная секреция** - выделение гормонов (БАВ) непосредственно в кровь; они влияют на ткани и органы, удаленные от эндокринных желез
- **Паракринная секреция** - клетки выделяют локальные гормоны (БАВ), воздействующие на близлежащие клеточные популяции; например, гистамин, выделяемый тучными клетками, влияет на ГМЭ
- **Аутокринная секреция** - БАВ воздействуют на ту же клетку, в которой осуществляется их биосинтез; например, цито- и хемокины

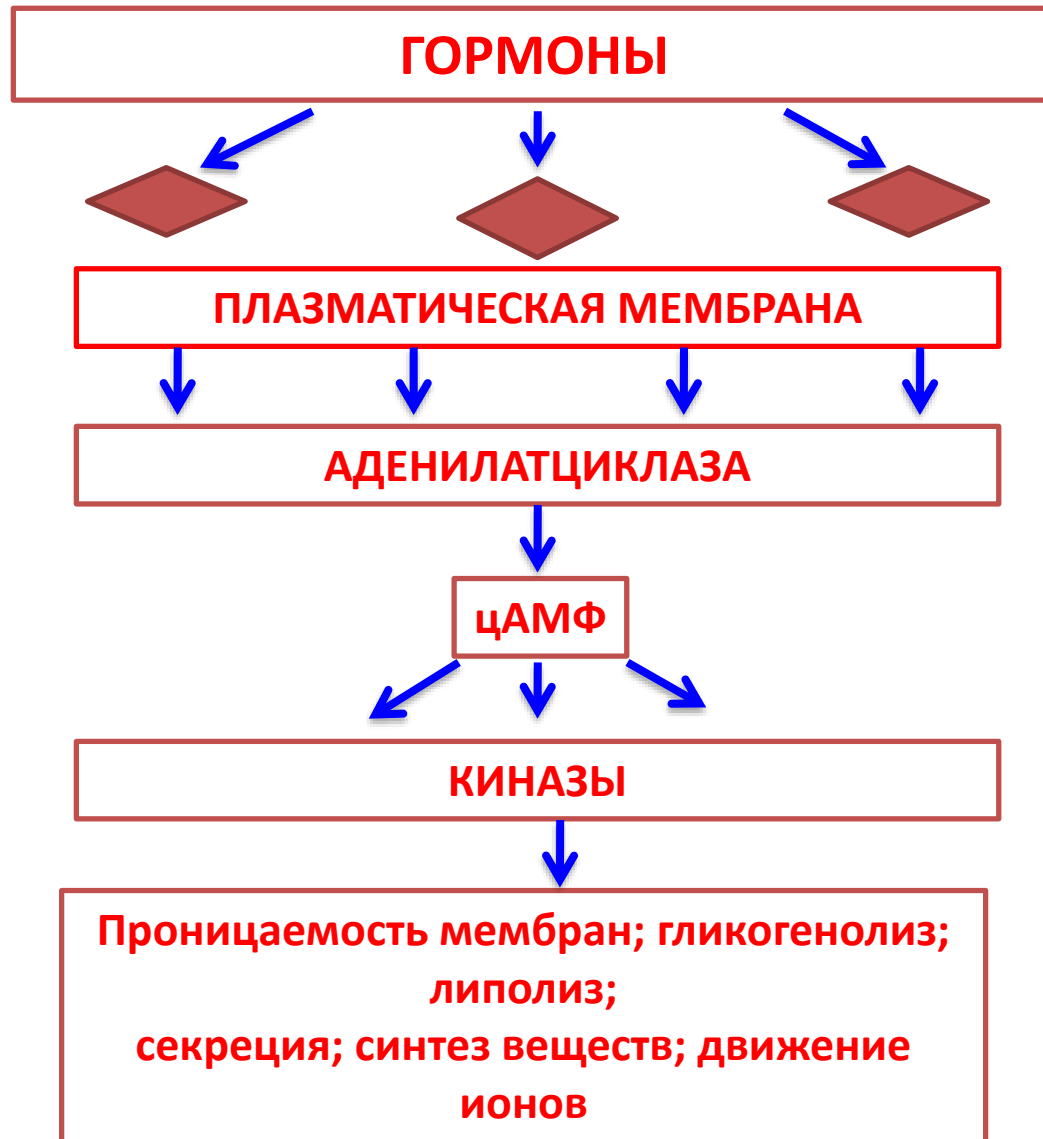
ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНОВ

- **Относятся к биологически активным веществам**
- **Вырабатываются эндокринными железами и специальными группами клеток в различных тканях**
- **Играют важнейшую роль в гуморальной регуляции разнообразных функций организма**
- **Отдельные гормоны являются нейромодуляторами (например, нейростероиды)**
- **Гормональные препараты получают синтетическим путем, методом генной инженерии, а также из органов и биологических жидкостей животных**

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- **Вещества белкового и пептидного строения** (препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза, паращитовидной и поджелудочной желез, кальцитонин)
- **Производные аминокислот** (препараты гормонов щитовидной железы, препараты гормонов эпифиза)
- **Стероидные соединения** (препараты гормонов коры надпочечников и половых желез)





Леонид Васильевич Соболев (1876-1919)



- Приват-доцент и прозектор кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии.
- В 1900-1901 гг. сформулировал принципы получения инсулина

Всемирный День борьбы с Сахарным Диабетом

Отмечается ежегодно 14 ноября — дата выбрана в знак признания заслуг одного из первооткрывателей инсулина **Фредерика Бантинга**, родившегося 14 ноября 1891 года.



1922 г.

Начало применения инсулина
в клинической практике

1923 г.

Нобелевская премия по медицине и
физиологии
Доктор Фредерик Бантинг
Профессор Джон Маклеод

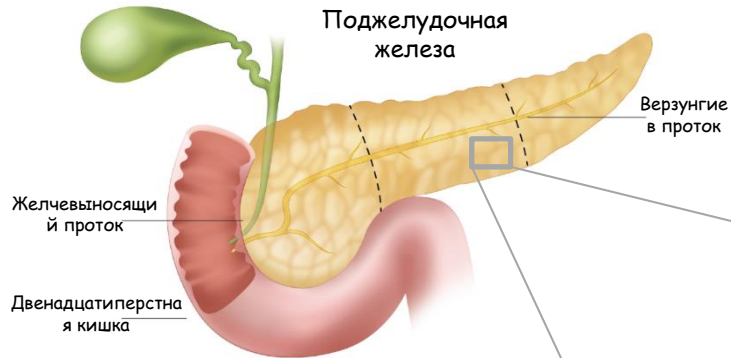
МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ГЛЮКОЗЫ. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Глюкоза	Сахар, циркулирующий в крови; участвует в формировании АТФ
Глюконеогенез	Образование глюкозы из белков и жиров
Гликолиз	Распад глюкозы
Гликоген	Основная форма сохранения глюкозы
Гликогенез	Формирование гликогена из глюкозы
Гликогенолиз	Превращение гликогена в глюкозу
Липиды	Жиры, поступающие с пищей
Липогенез	Формирование липидов
Липолиз	Распад липидов

ТРАНСПОРТЕРЫ ГЛЮКОЗЫ

Транспортер	Ткань	Концентрация мМ	Функция
GLUT1	Эритроциты, ГМ	1-2	Базальный захват ГЛ, транспорт через ГЭБ
GLUT2	В-клетки, печень, почки, кишечник	15-20	Регуляция выделения ИН, обмен ГЛ
GLUT3	ГМ, почки, плацента	< 1	Захват нейронами и др. клетками
GLUT4	Скелетные мышцы, жировая ткань	~ 5	Опосредованный ИН захват ГЛ
GLUT5	Кишечник, почки	1-2	Всасывание фруктозы в кишечнике

Поджелудочная железа

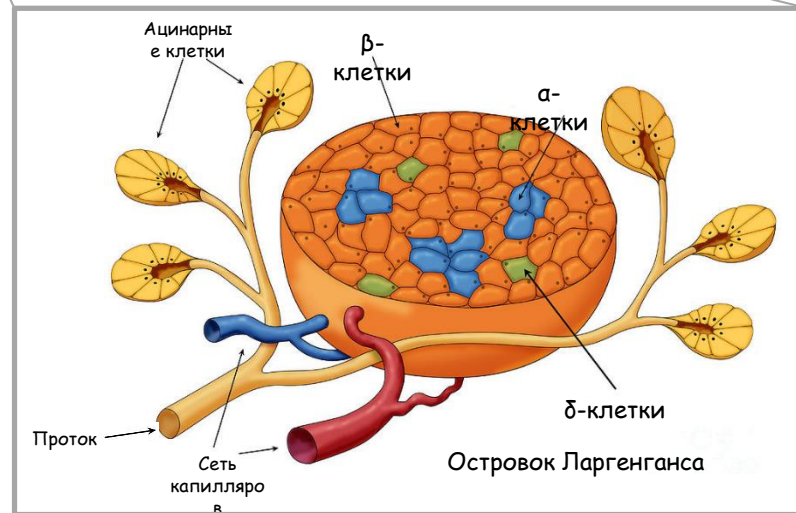


Экзокринная функция:

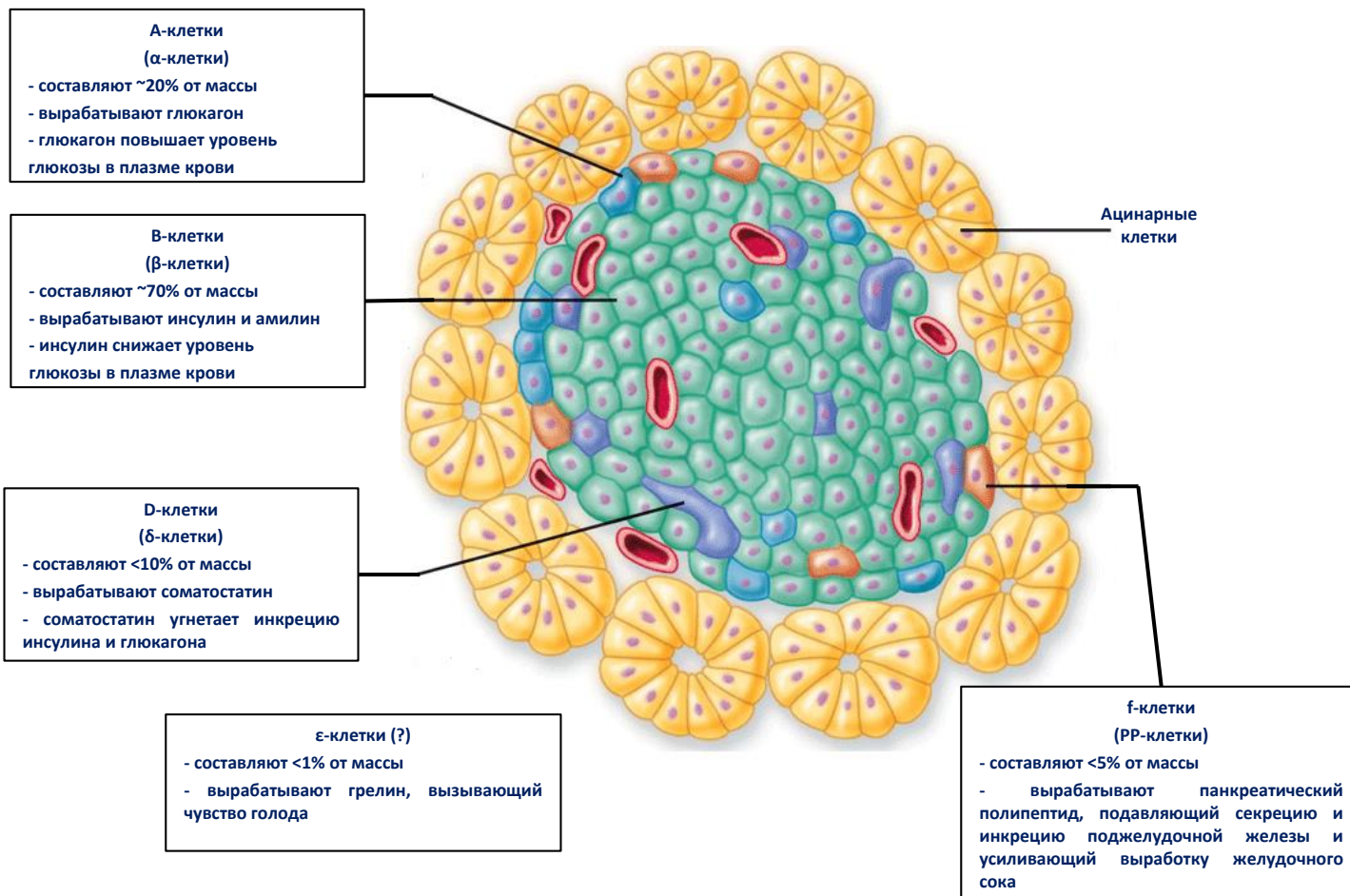
- Амилазы (сахара)
- Липазы (жиры)
- Протеазы (белки)

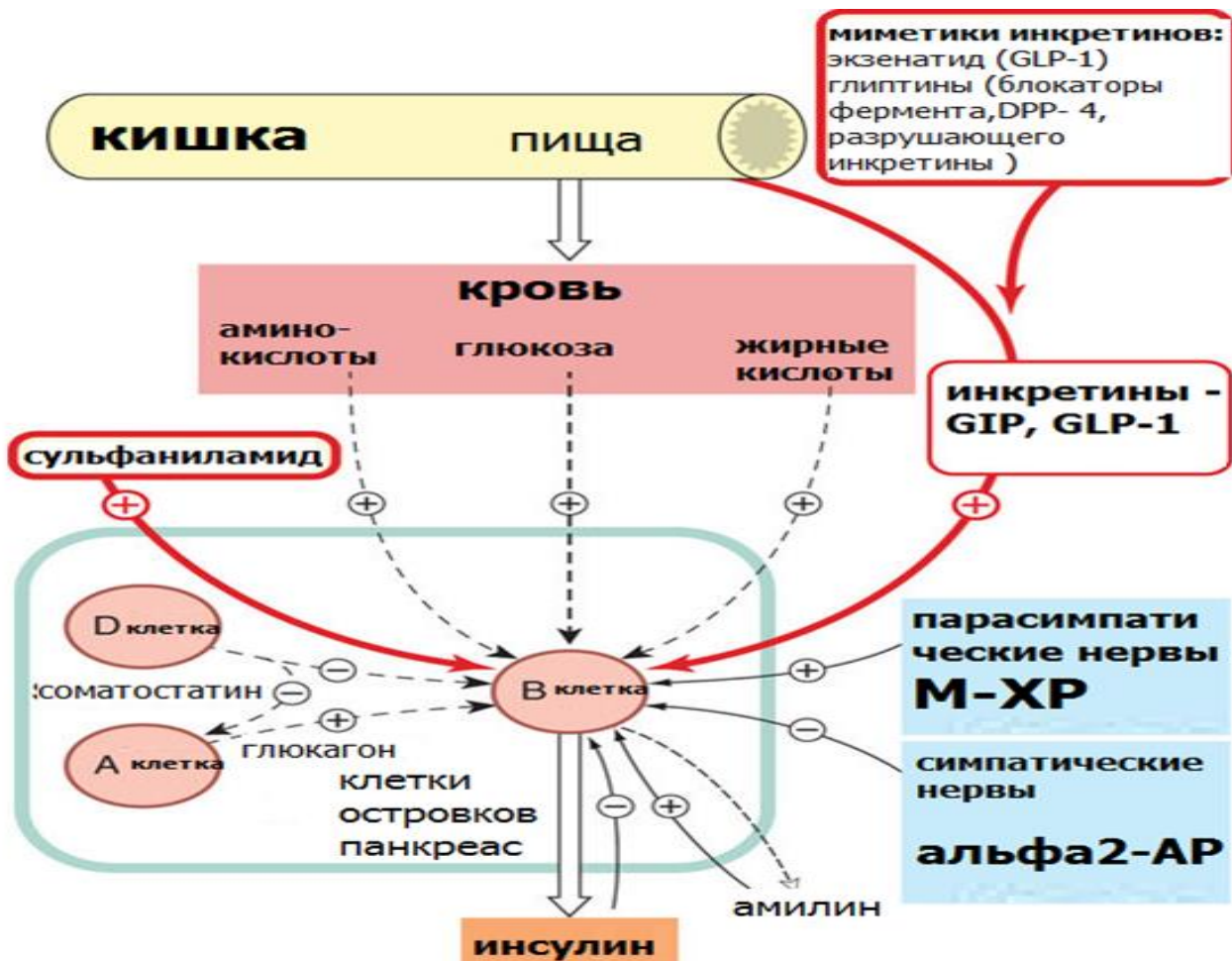
Эндокринная функция:

- А (α)-клетки
- В (β)-клетки
- D (δ)-клетки
- PP (f)-клетки



Строение островка поджелудочной железы





ИНКРЕТИНЫ

Прямого действия:

- **GLP-1 – Glucagon-Like Peptide**
Глюкагоноподобный Пептид
- **GIP-1 – Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide**
Глюкозозависимый Инсулинотропный Пептид

Непрямого действия:

Ингибиторы DPP-4 (Дипептидилпептидаза-4)

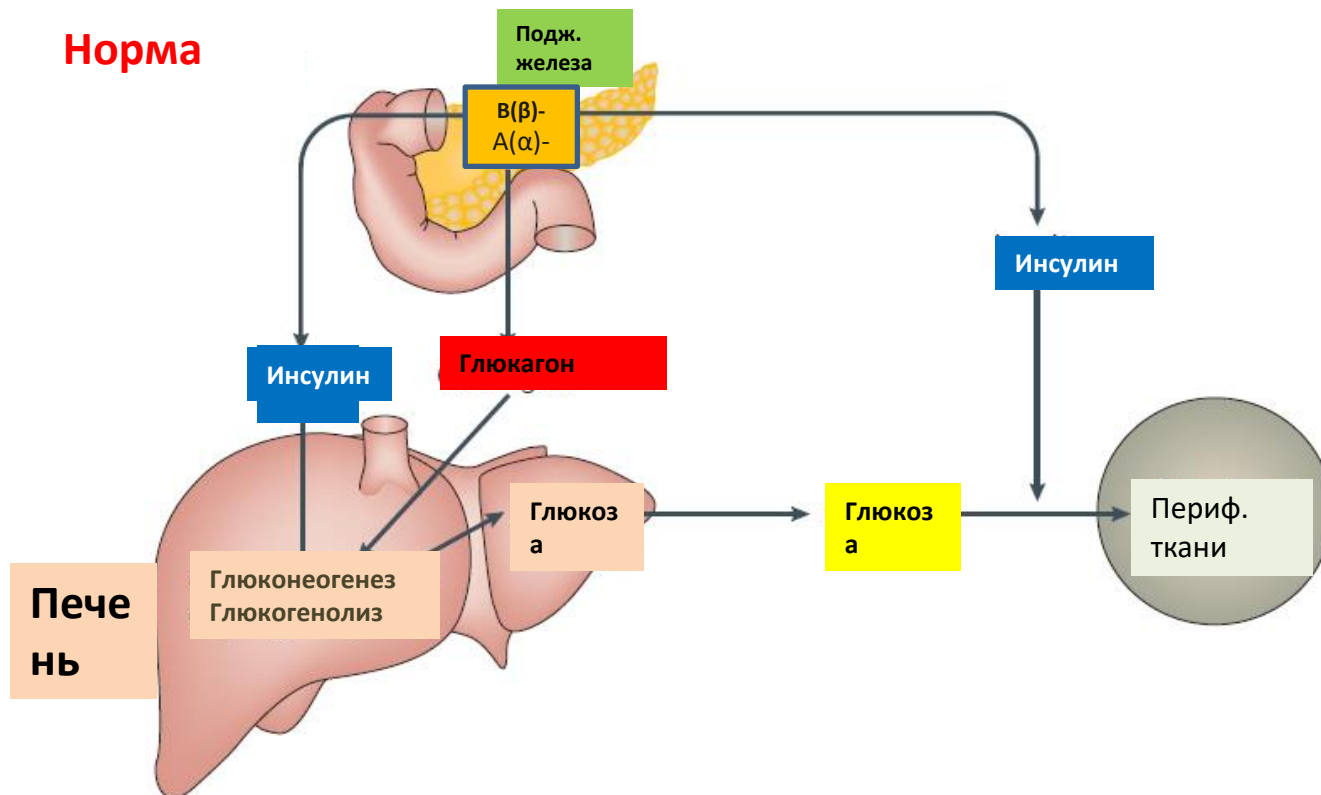
В- И А- КЛЕТКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НОРМЕ

В-клетки	А-клетки
Составляют 70% от всей массы островкового аппарата	Составляют около 20% от всей массы островкового аппарата
Локализованы в центральном фрагменте островков	Расположены по периферии островков
Продуцируют инсулин и амилин	Продуцируют глюкагон
Инсулин выделяется в ответ на повышение уровня глюкозы в крови	Глюкагон выделяется в ответ на снижение уровня глюкозы в крови

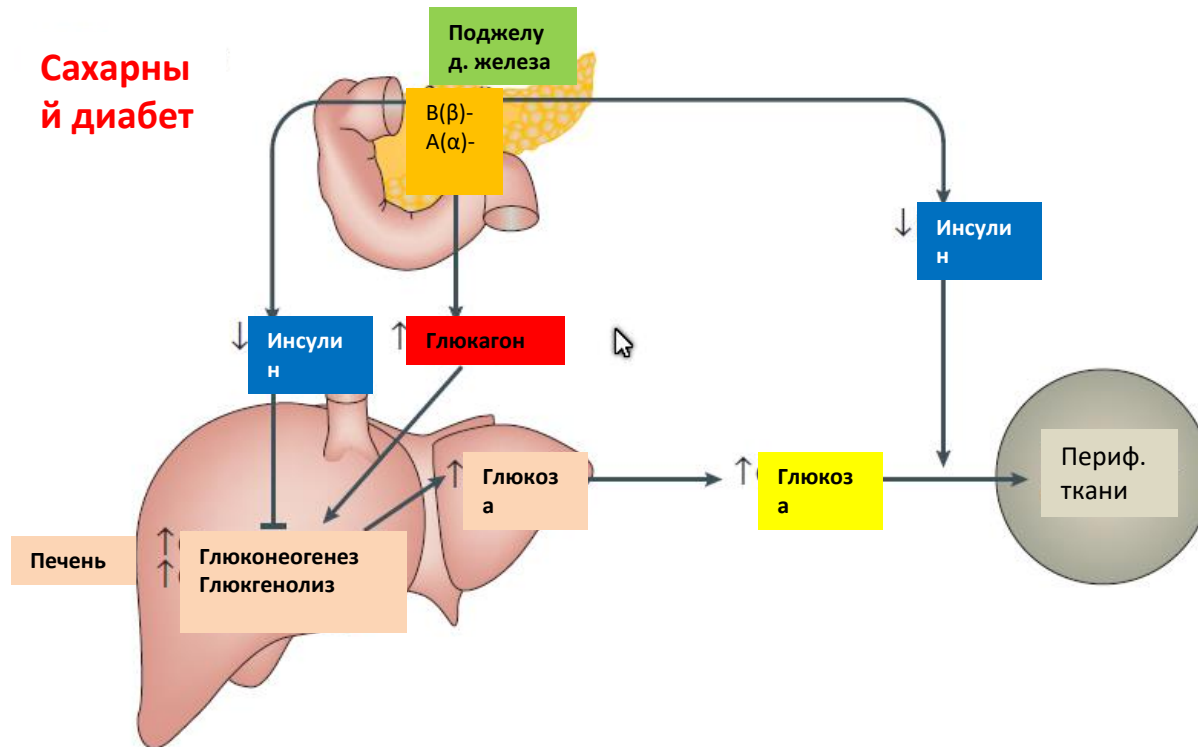
ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МАССУ В- КЛЕТОК

- **Скорость клеточной (В-) пролиферации**
- **Скорость гибели В-клеток (апоптоз)**
- **Возможность регенерации В-клеток (неогенез)**
- **Комбинация указанных причин**

Эффекты инсулина и глюкагона



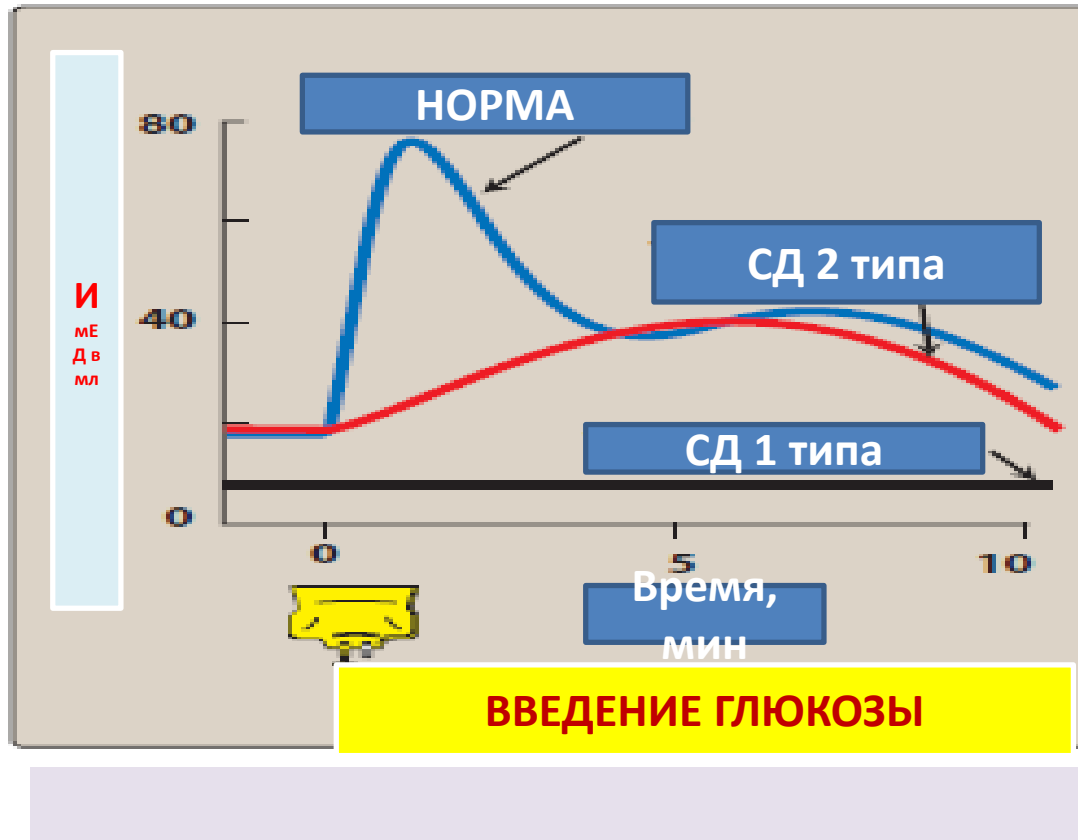
Эффекты инсулина и глюкагона



зловещий октет



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ



Сахарный диабет 1 типа (СД 1)

Аутоиммунная деструкция В-клеток

Инсулина в крови практически нет

Резистентность к Инсулину только у тучных пациентов

Время возникновения: больные моложе 30 лет

Острые осложнения: кетоацидоз, кахексия

Хронические осложнения: нейропатия, ретинопатия, нефропатия, повреждения сосудов, в т.ч. коронарных и мозговых

ЛС: Инсулин

Сахарный диабет 2 типа (СД 2)

Резистентность к Инсулину, недостаточная функция В-клеток

Уровень Инсулина в крови выше, чем в норме (без нагрузки)

Действие эндогенного Инсулина снижено

Резистентность к Инсулину

Время возникновения: больные старше 40 лет

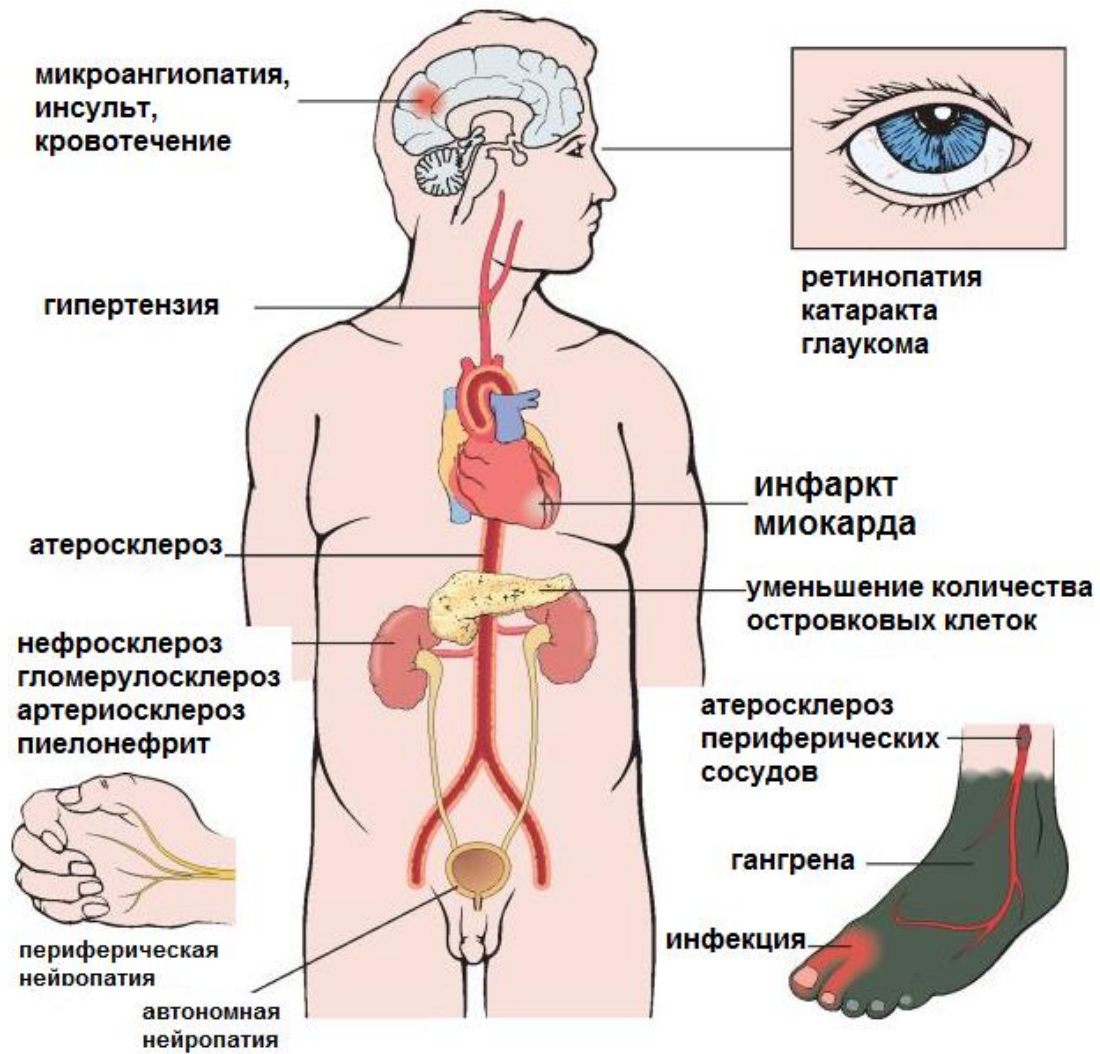
Острые осложнения: гипергликемия – гиперосмотические судороги – кома

Хронические осложнения: такие же как при СД 1

ЛС: с разным механизмом действия, включая Инсулин

**Недостаточность
инсулина - СД –
нарушение всех видов
обмена**

**ранняя инвалидизация и
высокая смертность из-за
сосудистых осложнений**



ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Вид обмена	Гепатоциты	Адиipoциты	Волокна скелетных мышц
Углеводный	<ul style="list-style-type: none">- Глюконеогенез- Гликогенолиз+ Гликолиз+ Гликогенез	<ul style="list-style-type: none">+ Захват глюкозы+ Синтез глицерина	<ul style="list-style-type: none">+ Захват глюкозы+ Гликолиз+ Гликогенез
Жировой	<ul style="list-style-type: none">+ Липогенез- Липолиз	<ul style="list-style-type: none">+ Синтез триглицеридов+ Синтез жирных кислот- Липолиз	
Белковый	<ul style="list-style-type: none">- Распад белка		<ul style="list-style-type: none">+ Захват аминокислот+ Синтез белка

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ВЕЩЕСТВ НА УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Вещества	Эффекты	Влияние на концентрацию глюкозы
Инсулин	<u>Увеличение:</u> захвата глюкозы синтеза гликогена <u>Снижение:</u> гликогенолиза глюконеогенеза	Снижение концентрации глюкозы в крови
Глюкагон	<u>Увеличение:</u> гликогенолиза глюконеогенеза	Повышение концентрации глюкозы в крови
Адреналин	<u>Увеличение:</u> гликогенолиза	
ГКС	<u>Увеличение:</u> глюконеогенеза <u>Снижение:</u> захвата и утилизации глюкозы	
Гормон роста	<u>Снижение:</u> захвата глюкозы	

Хронология действия инсулина

Секунды

Связывание с рецептором



протеинкиназы

Минуты



транскрипции генов

транспорта гексоз

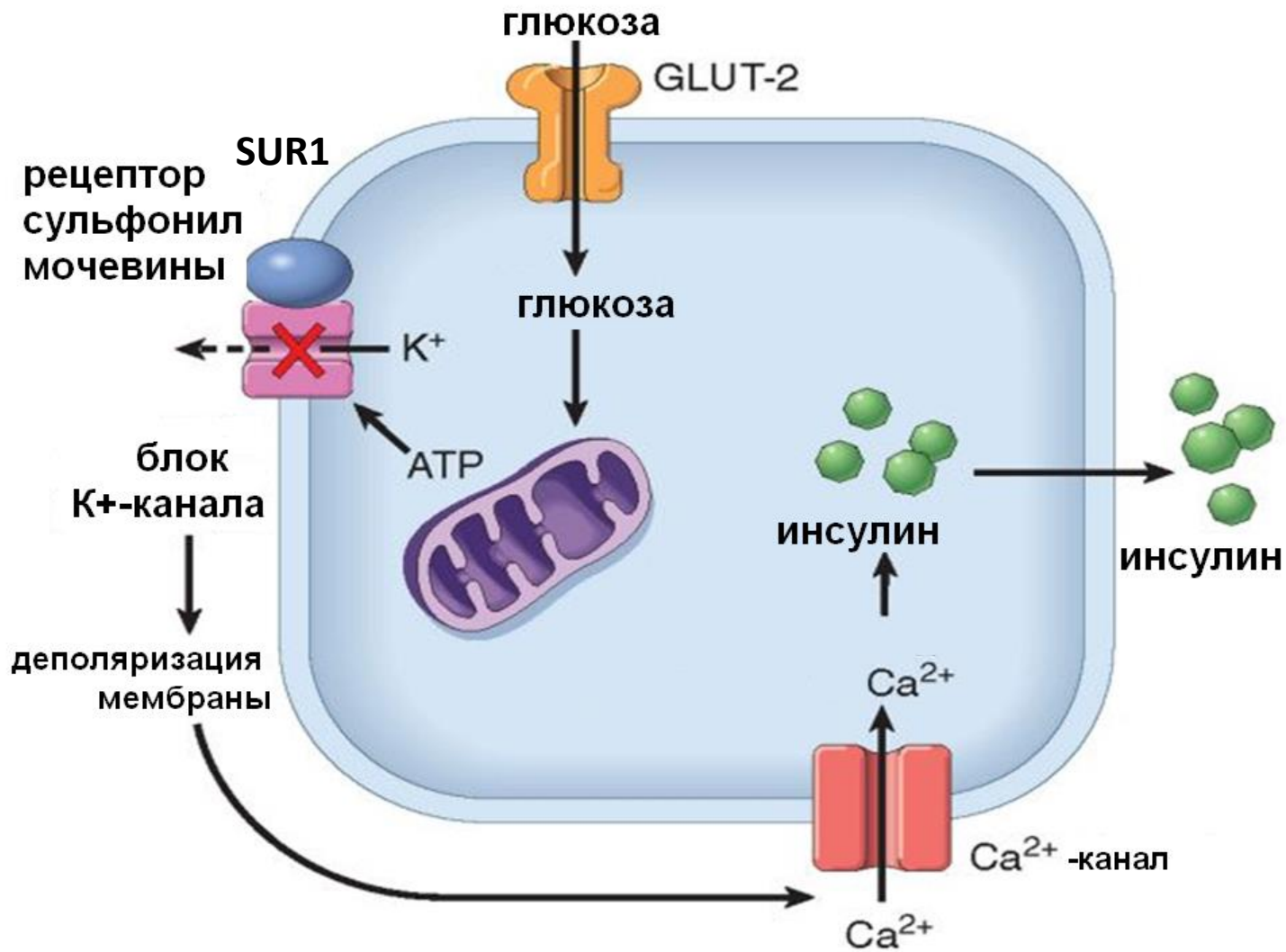
Часы



СИНТЕЗ

белков, липидов, НК

клеточный рост



Взаимодействие глюкозы и инсулина

Гл.-Транспортер (GLUT) – Метаболизм Гл. – АТФ (▲)

«Закрывание» АТФ-зависимых K-каналов

Снижение содержания ионов калия – Деполяризация

«Открывание» потенциал-зависимых каналов для ионов кальция – вхождение ионов кальция в В-клетки –

Стимуляция высвобождения инсулина (из гранул) –

Повышение содержания инсулина в плазме

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНСУЛИНОВ

- По источникам получения
 1. Свиной инсулин: очищенный монопиковый, высокоочищенный монокомпонентный
 2. Человеческий рекомбинантный
- По длительности действия
 1. Препараты с быстрым развитием максимального эффекта (через 1-4 ч) и кратковременным действием (4-8 ч)
 2. Препараты со средней скоростью развития максимального эффекта (через 6-12 ч) и средней продолжительностью действия (18-24 ч)
 3. Препараты с медленным развитием максимального эффекта (через 12-18 ч) и длительным действием (24-40 ч)

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА ПО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

Препараты инсулина	Латентный период	Время развития максимального эффекта	Общая продолжительность действия
Быстрого действия	20-30 мин	1-4 ч	4-8 ч
Средней продолжительности действия	1-3 ч	6-12 ч	18-24 ч
Длительного действия	4-8 ч	12-18 ч	24-40 ч

Осложнения инсулин-заместительной терапии

- **диабетический кетоацидоз** – смертельно опасное осложнение СД 1 типа (реже СД 2 типа), возникающее на фоне недостаточного гликемического контроля
- **гиперосмолярный гипергликемический синдром** – чаще возникает на фоне СД 2 типа, характеризуется выраженной гипергликемией и дегидратацией (без кетоацидоза)
- **гипогликемия** – наиболее частое осложнение инсулин-заместительной терапии, связанное с несоблюдением режима терапии или недостаточным приемом углеводов с пищей, основные симптомы включают тахикардию, потливость, тремор, тошноту и чувство беспокойства
- **аллергические реакции** – характерны для животных инсулинов по причине контаминации чужеродными белками, относят к реакциям гиперчувствительности немедленного типа (проявляются в форме крапивницы, гиперемии, реже анафилаксии)
- **иммунорезистентность** – опосредована наличием специфических антител к инсулину (присутствуют в небольшом количестве у всех пациентов), в результате чего его эффект может быть существенно снижен

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

- Связанные с нарушениями В-клеток

1. Снижение или отсутствие 1 фазы секреции инсулина на повышение уровня глюкозы в крови
2. Торможение 2 фазы секреции инсулина на повышение уровня глюкозы в крови
3. Увеличение доли проинсулина
4. Снижение массы В-клеток

- Связанные с нарушениями действия инсулина

1. Уменьшение количества В-клеток
2. Снижение транслокации и активности GLUT4-транспорта глюкозы в мышцы и жировую ткань
3. Уменьшение фосфорилирования субстратов ИН-Р

НАРУШЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В-КЛЕТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



- Уменьшение количества В-клеток
- Ускорение апоптоза В-клеток
- Нарушение пролиферации В-клеток
- Нарушение неогенеза В-клеток

НАРУШЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В-КЛЕТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



- Нарушение ответа на И
- Повышение соотношения про-ИН/ИН
- Снижение реакции В-клеток на глюкозу
- Снижение продукции ИН
- Уменьшение количества гранул, содержащих ИН

ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

1. Средства заместительной терапии

Препараты инсулина

2. Средства, стимулирующие высвобождение свободного инсулина

Производные сульфонилмочевины (хлорпропамид и др.)

3. Средства, угнетающие глюконеогенез и способствующие поступлению глюкозы в ткани

Бугуаниды (Метформин)

4. Средства. Повышающие чувствительность тканей к инсулину

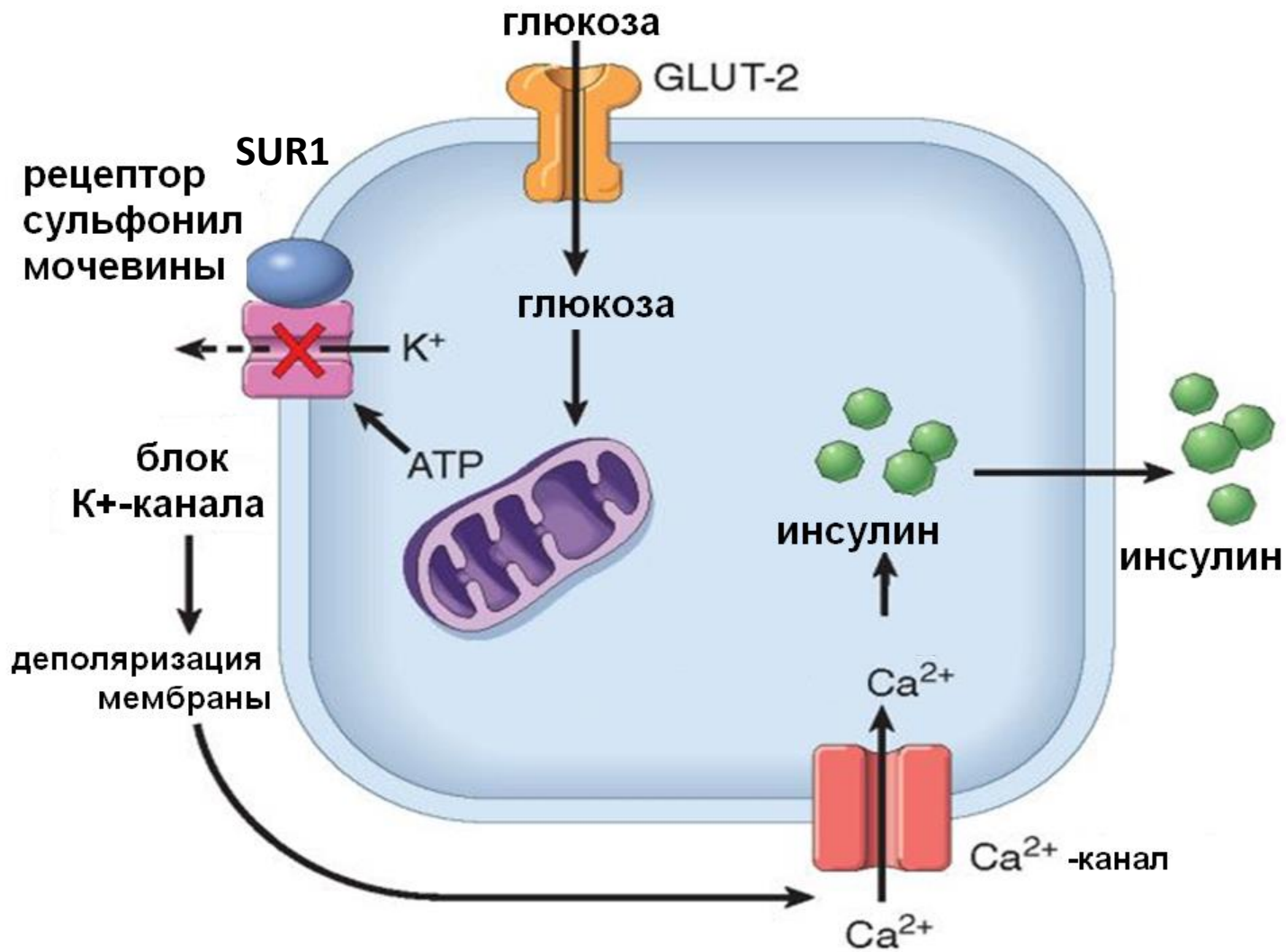
Тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон)

5. Средства. Угнетающие всасывание глюкозы в тонкой кишке (ингибиторы α -глюкозидазы)

Акарбоза

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- 1. Производные сульфонилмочевины**
- 2. Бигуаниды: Метформин**
- 3. Тиазолидиндионы (Глитазоны): Розиглитазон, Пиоглитазон**
- 4. Производное D-фенилаланина: Натеглинид**
- 5. Ингибиторы α -глюкозидазы: Акарбоза**



**ПРОИЗВОДНЫЕ
СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ**



**Блок АТФ зависимых K^+ -
каналов В-клеток островков
Лангерганса**



**Деполаризация мембран
В-клеток**



**Открывание потенциал-
зависимых Ca^{2+} -каналов
В-клеток**



Вхождение Ca^{2+} внутрь В-клеток



**Выделение
инсулина**

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Модуляторы АТФ-зависимых К-каналов

- 1. Увеличение высвобождения инсулина из В-клеток**
- 2. Снижение уровня глюкагона в крови**
- 3. Усиление действия инсулина на ткани мишени**
- 4. Рост массы тела**

Производные сульфонилмочевины

Глибенкламид (микронизированный)
(Манинил)

Гликвидон (Глюренорм)

II поколение

Гликлазид (Диабефарм МВ, Диабетон)

Глипизид (Глибенез ретард)

Гликвидон (Глюренорм)

III поколение

Глимепирид (Амарил, Глемаз)

**ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ
ПРИЕМА ВНУТРЬ
ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ**

Вещество	Активность	Продолжительность действия (ч)
Бутамид	1	6-12
Хлорпропамид	4	24-72
Глибенкламид	150	12-24
Глипизид	100	16-24

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

	Бутамид	Хлорпропамид	Глибенкламид	Глипизид
Относительная активность	1	4-5	150-200	100
Время развития эффекта	3-5 ч	3-5 ч	3-5 ч	1-3 ч
Длительность действия	6-12 ч	24-72 ч	12-24 ч	10-24 ч
Побочные эффекты	Нарушение поглощения I^- щитовидной железой	1. Задержка H_2O и Na^+ 2. Нарушение окисления этанола	Диуретический эффект	Диуретический эффект
Наличие активных метаболитов	-	+	+	-

Влияние разных ЛС на эффект производных сульфонилмочевины

- ЛС, уменьшающие гипогликемическое действие:

Атипичные нейролептики, ГКС, Диуретики,
Симпатомиметики

- ЛС, увеличивающие гипогликемическое действие:

β -АБ, Противогрибковые ЛС, Хлорамфеникол,
Кларитромицин, Ингибиторы МАО, Салицилаты,
Сульфаниламиды

БИГУАНИДЫ

(Метформин)

- 1. Стимуляция гликолиза в периферических тканях, активация удаления ГЛ из крови**
- 2. Ингибирование глюконеогенеза в печени**
- 3. Замедление всасывания ГЛ из ЖКТ**
- 4. Снижение уровня глюкагона в крови**
- 5. Повышение связывания И с рецепторами (ослабление резистентности рецепторов к И)**
- 6. $T_{1/2}$ до 3 ч**
- 7. Снижение массы тела**

Метформин (2)

- Увеличивает активность АМФ-зависимой протеин киназы (АМРК).
- АМРК активируется путем фосфорилирования (запасы энергии снижены)
- Активированная АМРК стимулирует окисление ЖК, захват глюкозы
- Снижается липогенез и глюконеогенез
- Увеличение запаса гликогена в СМ, снижение скорости образования глюкозы в печени
- Возрастание чувствительности тканей к инсулину
- Снижение уровня глюкозы в крови

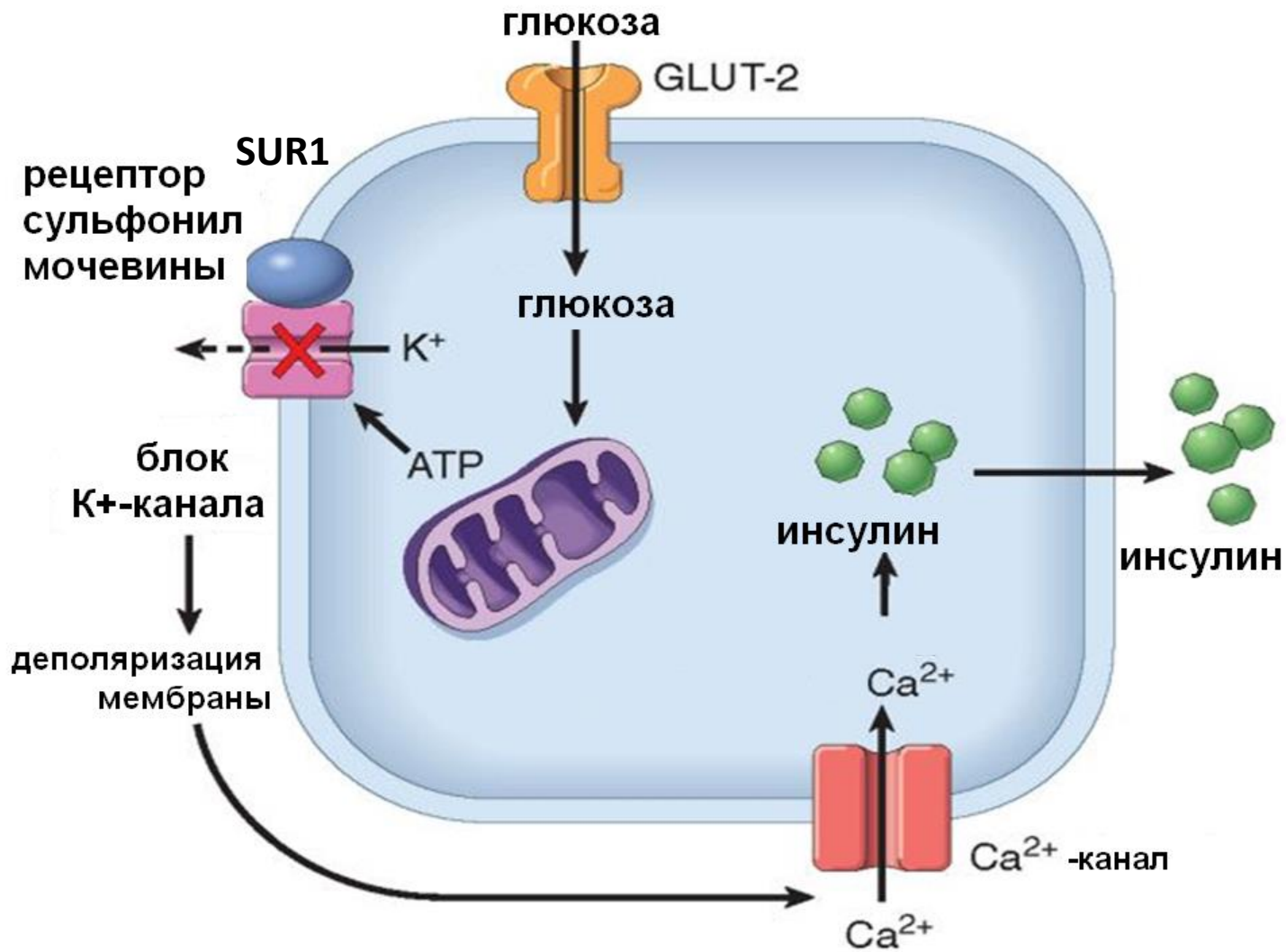
Модуляторы АТФ-зависимых К-каналов

- **Репаглинид**
- **Натеглинид**

**Не относятся к производным
сульфонилмочевины**

НАТЕГЛИДИД

1. Блокада рецепторов сульфонилмочевины на АТФ зависимых K^+ -каналах В-клеток – открывание Ca^{2+} -каналов – увеличение выделение инсулина
2. Максимальная концентрация в крови через 55 мин.
3. $T_{1/2} = 1,5$ ч
4. Применяют для подавления постпрандиальной гипергликемии
5. Снижение массы тела
6. Сочетают с метформином и пиоглитазоном



ПИОГЛИТАЗОН

1. Агонист PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ , γ -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом). PPAR γ – ядерный рецептор, локализованный в жировой ткани, мышцах, печени. Участвует в дифференцировке адипоцитов, увеличивает липогенез и захват ЖК, ГЛ
2. PPAR γ сопряжены с ретиноидным X рецептором (RXR) Обуславливает изменения комплекса PPAR γ + RXR, последующее связывание с ДНК и активацию липопротеинлипазы, белка-транспортера ЖК, GLUT4, нарушает цикл ГЛ+ЖК, снижает резистентность к ИН, повышает захват ГЛ и ЖК, уменьшает глюконеогенез, увеличивает липолиз, повышает чувствительность к ИН
3. $t_{1/2}$ < 7 ч, для метаболитов - 24 ч
4. Задержка жидкости, рост массы тела, головная боль, нарушения деятельности ЖКТ

АКАРБОЗА

- 1. Ингибитор кишечной α -глюкозидазы**
- 2. Задержка всасывания углеводов (лактоза-)**
- 3. Избыточные количества углеводов попадают в толстый кишечник – образование газов (под влиянием микроорганизмов) – метеоризм, диарея**
- 4. Плохо всасывается из кишечника**
- 5. Нарушает абсорбцию метформина**
- 6. Для монотерапии не применяют**
- 7. Сочетают с инсулином и производными сульфонилмочевины**

МИШЕНИ ДЛЯ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ (1)

➤ В- клетки

- Ослабление апоптоза
- Увеличение неогенеза, дифференциации, синтеза проинсулина, высвобождения инсулина

➤ Стимуляция действия инсулина

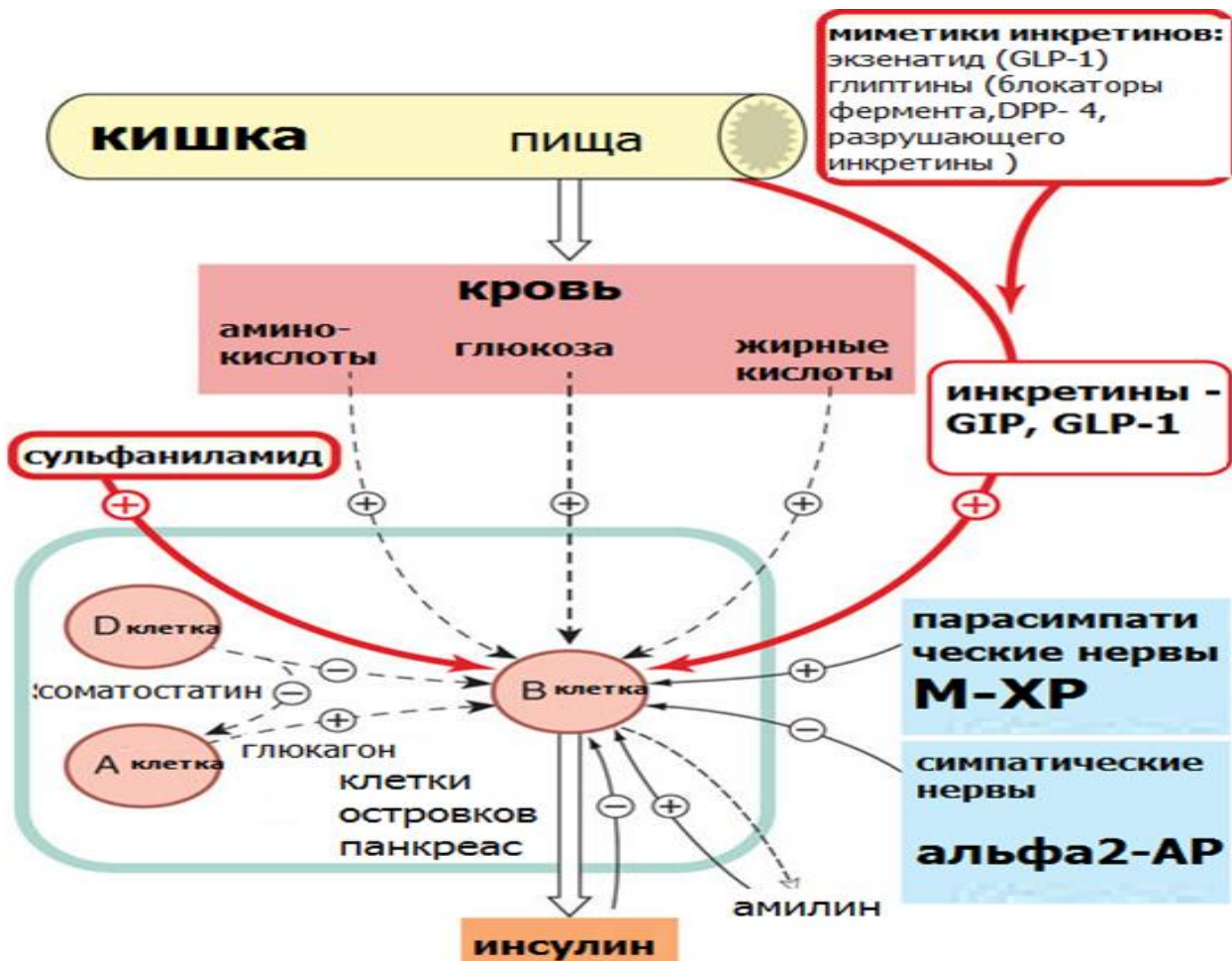
- Увеличение чувствительности ИН-Р к инсулину, инсулиноподобное действие

➤ Прямая метаболическая стимуляция

- Ослабление глюконеогенеза, гликогенолиза, окисления липидов
- Усиление захвата ИН/или утилизации глюкозы

МИШЕНИ ДЛЯ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ (2)

- **Снижение показателей ожирения за счет коррекции баланса энергии (аппетит, термогенез, цикл приема пищи)**
- **Снижение эффективности антагонистов инсулина (глюкагон), уровня липидов крови**
- **Увеличение выведения глюкозы**
- **Уменьшение всасывания глюкозы**
- **Снижение всасывания жиров**



ИНКРЕТИНЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

- Секреция GLP-1 нарушена
- Чувствительность В-клеток к GLP-1 снижена
- Секреция GIP незначительно нарушена
- Эффекты GIP устранены или значительно нарушены

ИНКРЕТИНЫ (1)

- Пептиды ЖКТ

Глюкагоноподобный пептид (glucagon-like peptide – GLP-1)

Глюкоза-зависимый инсулиотропный полипептид (glucose-dependent insulintropic polypeptide – GIP)

- GLP-1

Секретируется L-клетками слизистых оболочек тонкой кишки, оказывает влияние на рецепторы GLP-1, локализованные на B-клетках. Выделение GLP-1 осуществляется в течение 10 мин. После приема пищи. Реакция на GLP-1 при СД 2 типа оказывается интактной (есть недостаток GLP-1)

ИНКРЕТИНЫ (2)

- **GLP-1**

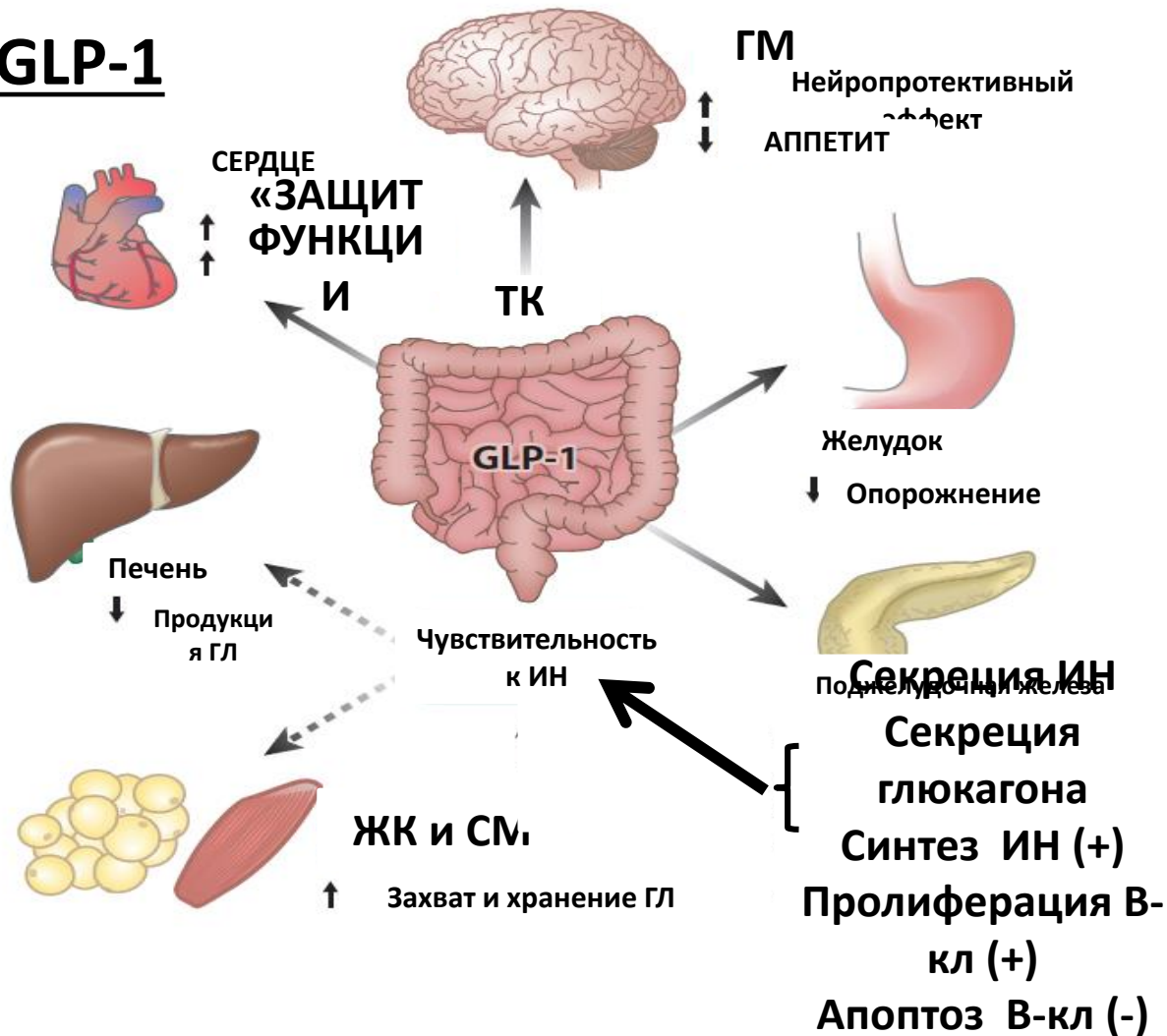
1. Состоит из 30 аминокислотных остатков
2. Инактивируется дипептидилпептидазой-IV путем отщепления аминокислоты аланина
3. Рецепторы для GLP-1 обнаружены на мембранах В-клеток (А- и D-клеток)
4. Стимуляция В-клеток приводит к активации аденилатциклазы (с последующей активацией протеинкиназы А) и фосфолипазы С (с последующей активацией протеинкиназы С)
5. Активированные протеинкиназы блокируют АТФ-зависимые K^+ -каналы, развивается деполяризация мембран, содержание Ca^{2+} в В-клетках повышается, увеличивается синтез и выделение эндогенного инсулина

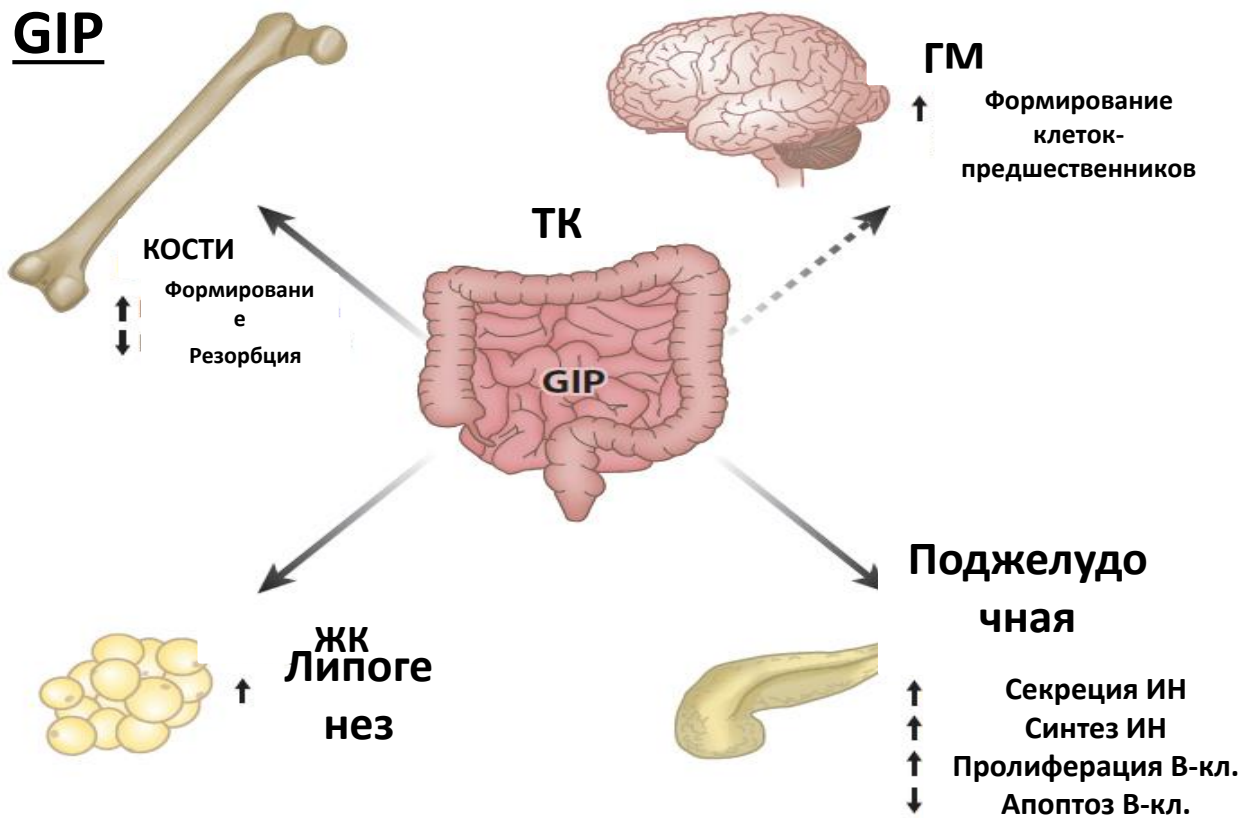
ИНКРЕТИНЫ (3)

- GLP-1

1. Активирует глюкоза-зависимую секрецию инсулина и облегчает захват глюкозы клетками тканей
2. Подавляет постпрандиальную секрецию глюкагона и уменьшает выделение глюкозы печенью
3. Замедляет опорожнение желудка
4. Подавляет аппетит
5. Регулирует количество В-клеток

GLP-1

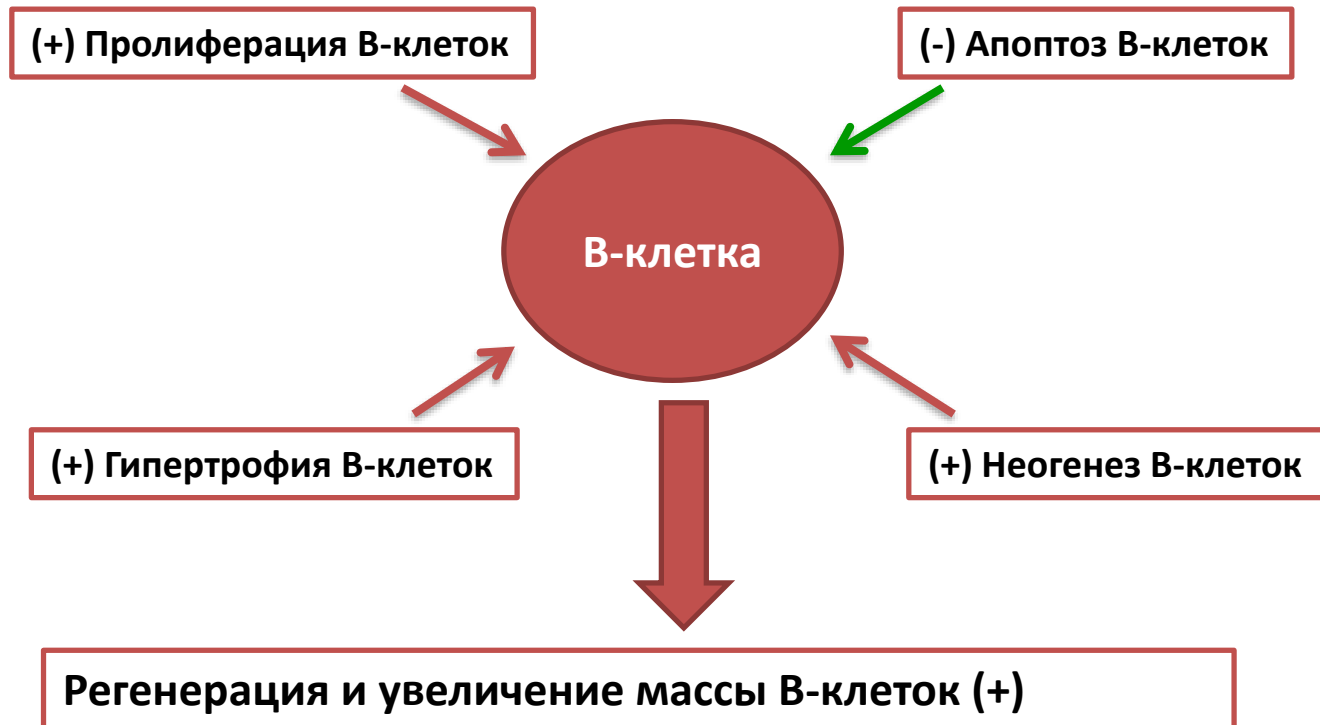




GLP-1	GIP
Продуцируется L-клетками дистальных отделов ЖКТ	Продуцируется K-клетками проксимальных отделов ЖКТ
Стимулирует глюкоза-зависимое высвобождение инсулина	Стимулирует глюкоза-зависимое высвобождение инсулина
Подавляет выделение глюкозы печенью (за счет секреции глюкагона)	Стимулирует секрецию глюкагона
Угнетение опорожнения желудка, ослабление потребления пищи, уменьшение массы тела	Минимальное влияние на опорожнение желудка, «насыщение», массу тела
Увеличивает пролиферацию В-клеток	Может усиливать пролиферацию В-клеток

GLP – глюкагоноподобный пептид;
GIP – глюкоза-зависимый инсулиотропный полипептид

ЭФФЕКТЫ GLP-1



ИНКРЕТИНЫ (3)

- **GLP-1**

1. Активирует глюкоза-зависимую секрецию инсулина и облегчает захват глюкозы клетками тканей
2. Подавляет постпрандиальную секрецию глюкагона и уменьшает выделение глюкозы печенью
3. Замедляет опорожнение желудка
4. Подавляет аппетит
5. Регулирует количество В-клеток
6. Разрушается дипептидилпептидазой-IV (DPP-IV)

ИНКРЕТИНМИМЕТИКИ (1)

- **Экзенатид («ВУЕТТА»)** – агонист рецепторов GLP-1
 1. Синтетический аналог экзендина-4, который получен из слюнных желез северо-американской ящерицы *Heloderma siuspectum*
 2. Устойчив к действию дипептидилпептидазы-IV
 3. Вводят п/к в дозе 5-10 мг, $t_{1/2}=2-4$ часа
 4. Применяют 2 раза в день
 5. Является средством заместительной терапии при недостатке GLP-1
 6. Обычно назначают в комбинации с метформином и/или производными сульфонилмочевины

HELODERMA SUSPECTUM



ИНКРЕТИНМИМЕТИКИ (2)

- Основные эффекты Эксенатида:
 1. Снижение концентрации глюкозы в крови
 2. Снижение постпрандиальных колебаний концентрации глюкозы в крови
 3. Усиление секреции инсулина, зависимой от глюкозы
 4. Подавление чрезмерной секреции глюкагона
 5. Угнетение аппетита
 6. Замедление опорожнения желудка
 7. Отсутствие влияния на массу тела или уменьшение массы тела
- **Побочные эффекты Эксенатида:**
 1. Тошнота, рвота
 2. Усиление гипогликемии при сочетании с производными сульфонилмочевины

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНКРЕТИНМИМЕТИКОВ

	Экзенатид	Лираглутид
Применение	парентерально	парентерально
T _{1/2} (ч)	2-4	12-14
Частота введения	2 раза в день	1 раз в день
Влияние на DPP-IV	-	-
Секреция инсулина	↑	↑
Секреция глюкагона	↓	↓
Масса тела	↓	↓
Выработка антител к препарату	+ (45%)	- (0%)
Влияние на «быструю» глюкозу (в крови)	↓	↓ ↓ ↓

ИНКРЕТИНМИМЕТИКИ (3)

- Ингибиторы дипептидилпептидазы- IV (DPP-IV):
Вилдаглиптин, Ситаглиптин, Саксаглиптин
 1. Уменьшают метаболизм пептидных гормонов, в т.ч. GLP-1
 2. Увеличивают концентрацию в крови эндогенных биоактивных форм GLP-1 и других пептидов
 3. Снижают концентрацию глюкозы в крови
 4. Снижают постпрандиальные колебания уровня глюкозы в крови
 5. Не влияют на массу тела
 6. Назначают внутрь

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АГОНИСТОВ GLP-1 И ИНГИБИТОРОВ DPP-IV

Группы	Агонисты GLP-1	Ингибиторы DPP-IV
Применение	Парентерально	Внутрь
Секреция инсулина	↑↑↑	↑
Секреция глюкагона	↓↓	↓↓
Масса тела	↓	0
Тошнота, рвота	+	+/-
Иммунологические нарушения	+/-	-

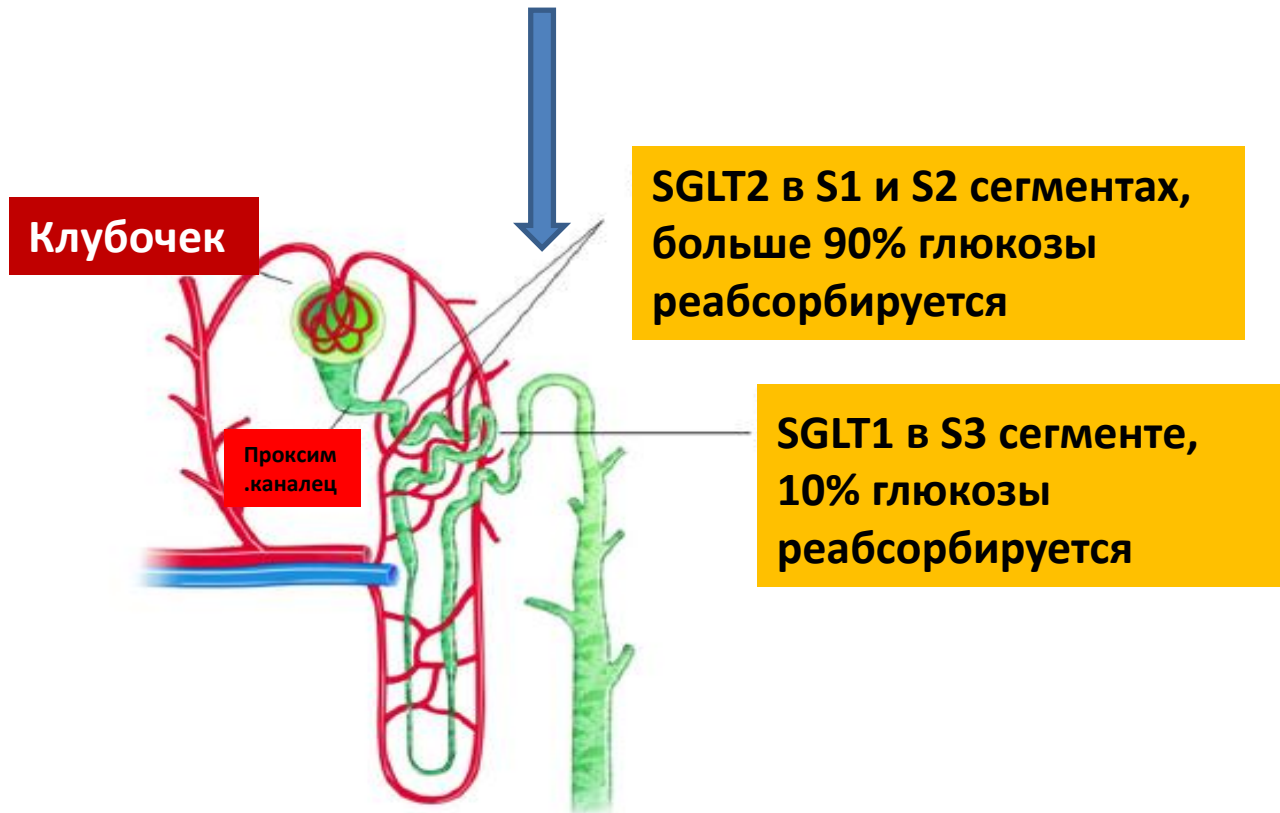
СИТАГЛИПТИН

- Ингибитор DPP-IV
 - Назначают внутрь
 - Ингибирует DPP-IV после однократного введения на 24 часа
 - Увеличивает концентрацию циркулирующих в крови инкретинов в 2 раза у больных СД II типа
 - $T_{1/2}$ - около 12,4 ч
 - ПЭ: диспепсические явления, отмечены случаи острого панкреатита
средняя терапевтическая доза – 0,1 (100 мг)
- ✓ DPP-IV –дипептидилпептидаза- IV

Ослабление реабсорбции глюкозы

- Натрий-глюкоза транспортный протеин (SGLT - sodium-glucosae transport protein)
- SGLT 1 – обеспечивает 10% реабсорбции Гл.
в почках
- SGLT 2 – обеспечивает 90% реабсорбции Гл.
в почках
- **Дапаглифлозин – ингибитор SGLT 2**

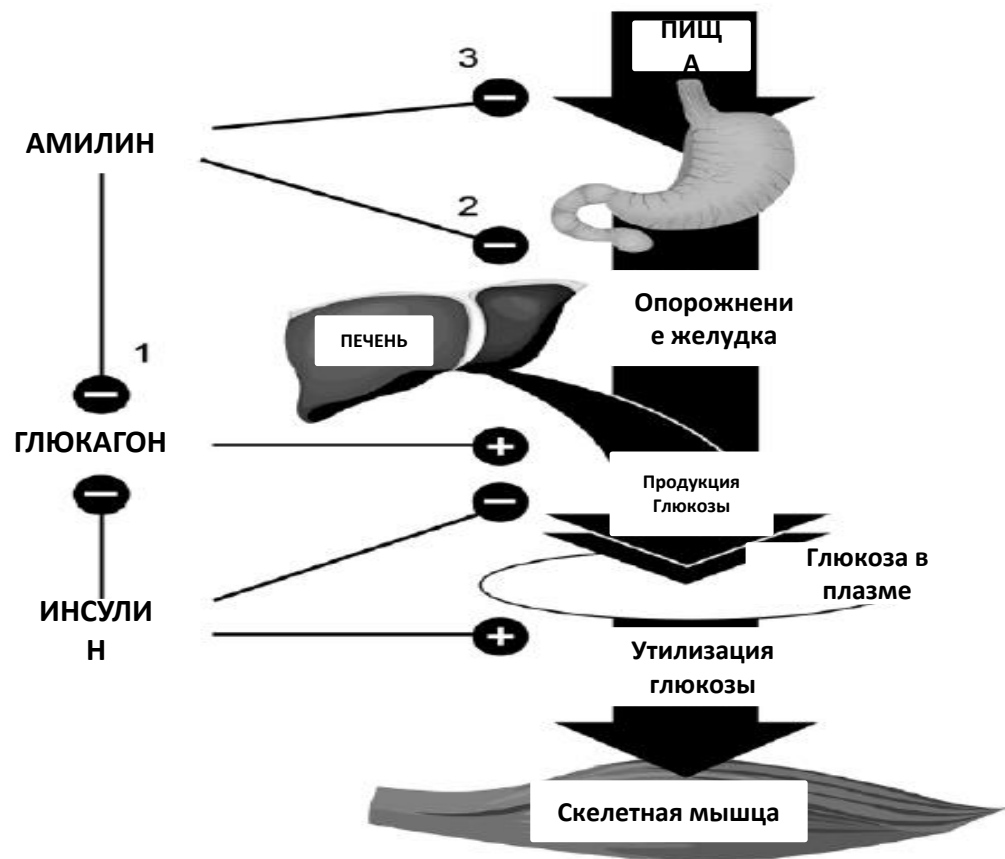
ДАПАГЛИФЛОЗИН

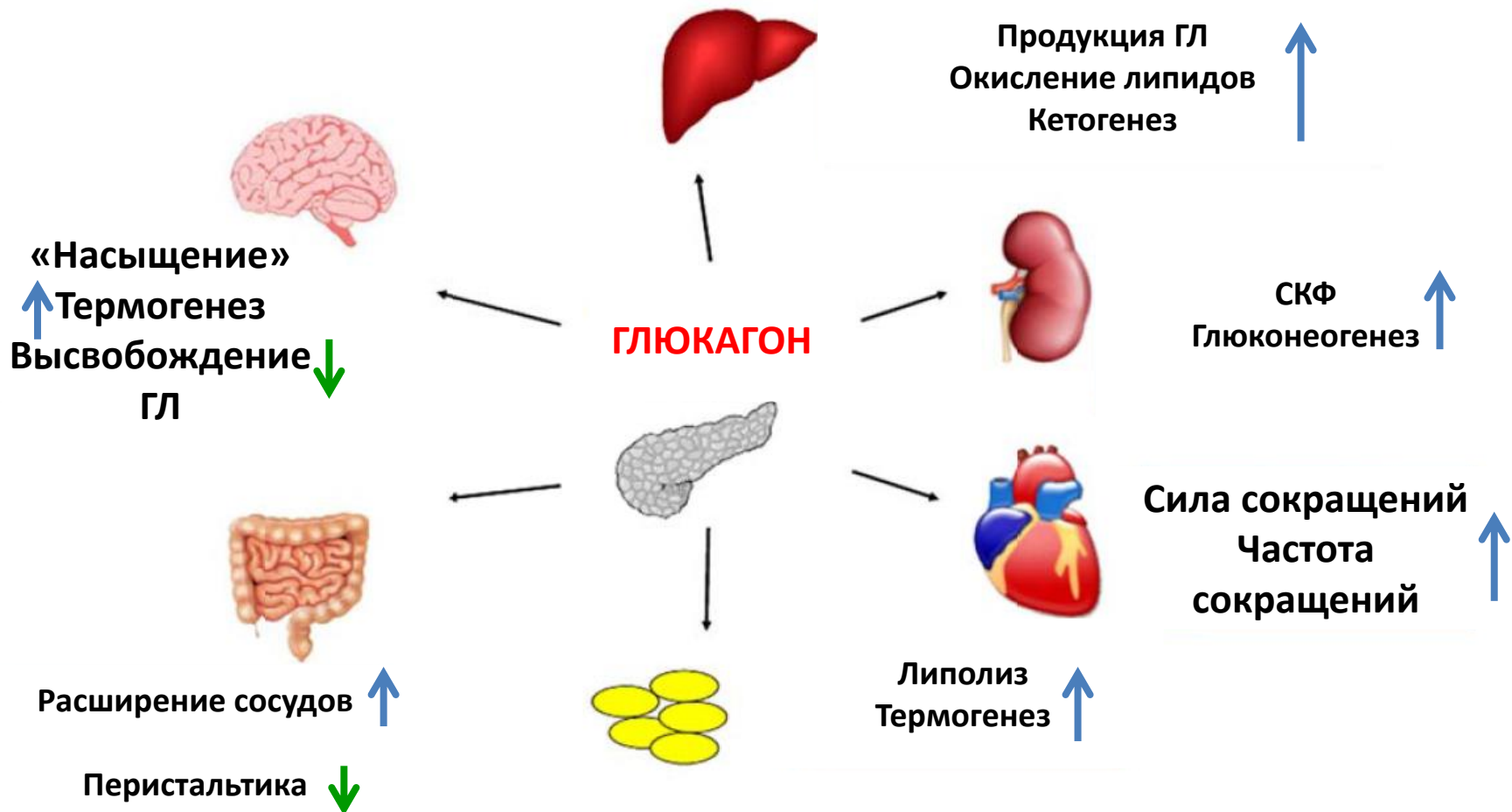


ДАПАГЛИФЛОЗИН

- Быстрая абсорбция после приема внутрь
- T_{max} – 2 ч
- $T_{1/2}$ - 16-18 ч
- «Выход» на стабильную концентрацию в крови через 4 дня от начала применения
- Снижение массы тела
- ПЭ: инфекционные поражения (чаще грибковые) выделительной системы, уменьшение плотности костной ткани

АМИЛИН, ГЛЮКАГОН, ИНСУЛИН





ЭФФЕКТЫ АМИЛИНА

Снижение:

Высвобождения глюкагона

Уровня глюкозы в крови

Опорожнения желудка

Аппетита

Массы тела

Участие в регуляции:

Восприятия боли

Нейрогенеза

Гомеостаза костной ткани

Деятельности ЦНС (анксиолитический и антидепрессивный эффекты)

Ингибиторы продукции глюкагона

- Глюкагон повышает уровень глюкозы в крови
- Амилин снижает секрецию глюкагона, соматостатина и инсулина
- **Прамлинтид** – синтетический аналог амилина, подавляет продукцию глюкагона
- Вводят подкожно перед едой, максимальная концентрация в крови через 20 минут, длительность действия – до 150 мин
- ПЭ: анорексигенное действие, замедление опорожнения желудка

Классификация противодиабетических средств (1)

I. Средства заместительной терапии

Препараты Инсулина

II. Средства, стимулирующие высвобождение эндогенного инсулина

1. Блокаторы АТФ-зависимых калиевых каналов В-клеток

А. Производные сульфонилмочевины (*Хлорпропамид, Глибенкламид, Глипизид и др.*)

Б. Производные бензойной кислоты (*Репаглинид*)

В. Производные D-фенилаланина (*Натеглинид*)

Классификация противодиабетических средств (2)

2. Инкретиномиметики

А. Препараты рецепторного действия (агонисты GLP-1)

Эксенатид и др.

Б. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4),
которая инактивирует GLP-1

Ситаглиптин

III. Средства, угнетающие глюконеогенез и способствующие поступлению глюкозы в ткани

Бигуаниды (Метформин)

Классификация противодиабетических средств (3)

IV. Средства, повышающие чувствительность тканей к инсулину

Тиазолидиндионы (Розиглитазон, Пиоглитазон)

V. Средства, угнетающие всасывание глюкозы в тонком кишечнике

Ингибиторы α -глюкозидазы (Акарбоза)

VI. Ингибиторы реабсорбции глюкозы в почках
(Дапаглифлозин)

VII. Ингибиторы продукции глюкагона
(Прамлинтид)

ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЮ ГИПЕРГЛИКЕМИЮ

Препараты	Поджелудочная железа	Печень	Периферические ткани
ГКС		+	+
Диуретики	+		+
β_2 – АМ	+	+	+
Блокаторы Ca^{2+} - каналов	+		
Клонидин	+		
Блокаторы H_2 -рецепторов	+		
Морфин	+		
Дифенин	+		
Диазоксид	+		

ДИАЗОКСИД

- Обладает гипотензивным и антидиуретическим действием

- При приеме внутрь:

1. Вызывает гипергликемию за счет подавления выделения инсулина

2. Связывается с АТФ-зависимыми K^+ -каналами

Предотвращает их «закрывание» или удлиняет время их пребывания в «открытом» состоянии

Ослабляет утилизацию глюкозы мышцами

Стимулирует глюконеогенез в печени

Не ингибирует синтез инсулина

ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ГИПОГЛИКЕМИЮ

Препараты	Поджелудочная железа	Печень	Периферические ткани
Бета-адреноблокаторы		+	+
Салицилаты	+		
НПВС	Вытесняют пероральные гипогликемические средства из комплексов с белками крови		
Этанол		+	
Клофибрат			+
Ингибиторы АПФ			+
Литий		+	+
Теofilлин	+		
Бромокриптин			+
Пиридоксин		+	
Препараты Ca ²⁺	+		