

# Средства, применяемые при эндокринных расстройствах

Препараты гормонов, их синтетических аналогов, заменителей и антагонистов

# Препараты гормонов полипептидной структуры

Фармакотерапия сахарного диабета

# Поджелудочная железа

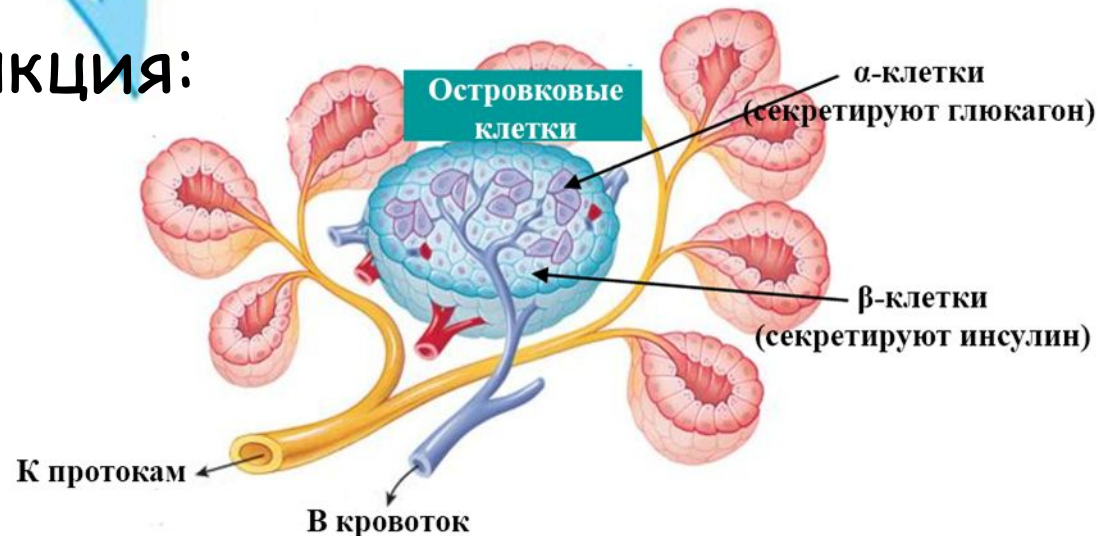


Экзокринная функция:

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

Эндокринная функция:

- $\alpha$ -клетки
- $\beta$ -клетки
- $\delta$ -клетки
- f-клетки



# Строение островка поджелудочной железы





Инсулин  
Глюкагон

Инсулин  
Глюкагон



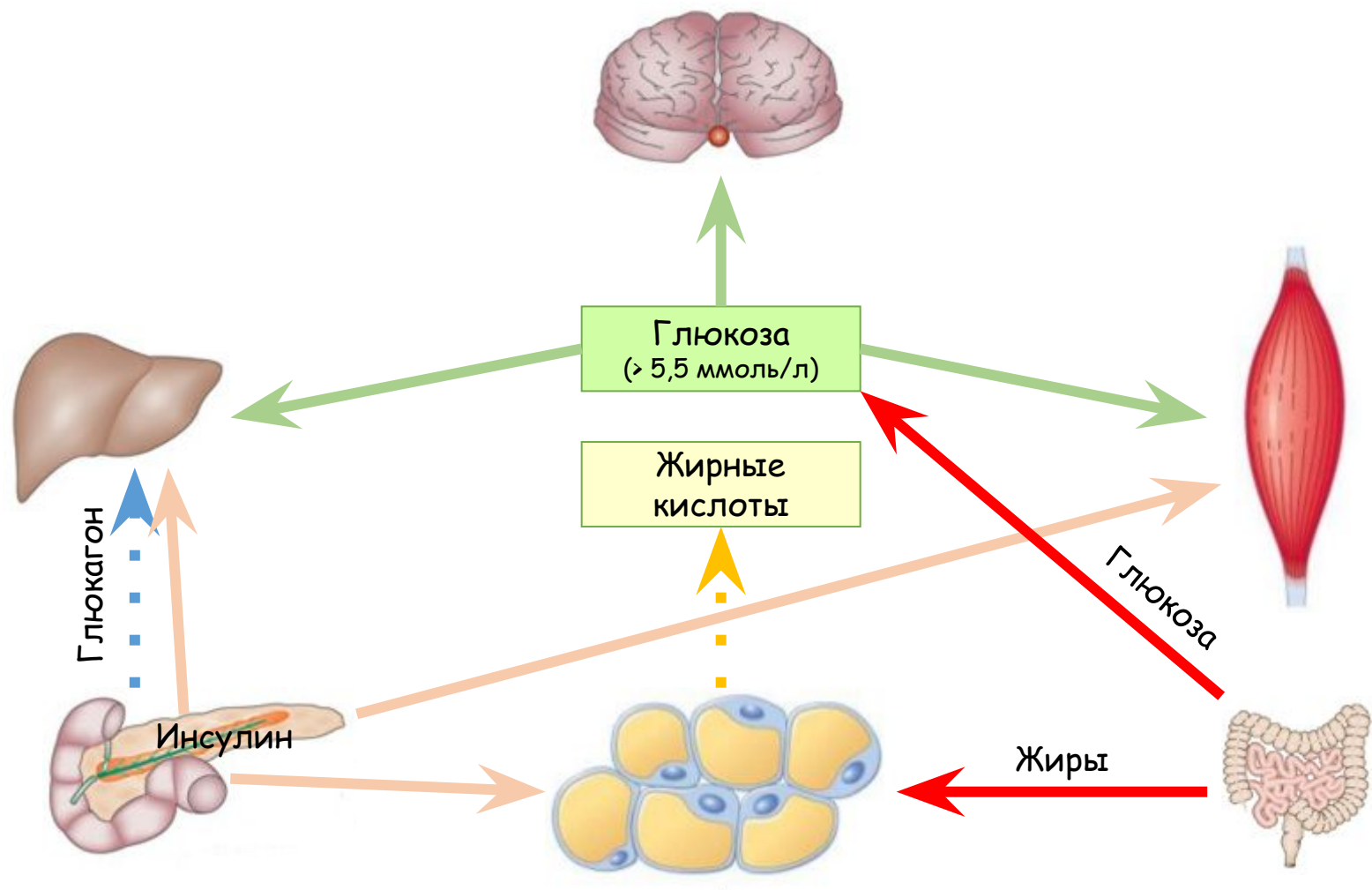
Низкий уровень сахара  
< 3,3 ммоль/л  
(гипогликемия)

Нормальный уровень сахара  
3,3 - 5,5 ммоль/л

Высокий уровень сахара  
> 5,5 ммоль/л  
(гипергликемия)



# Влияние инсулина и глюкагона на гомеостаз глюкозы

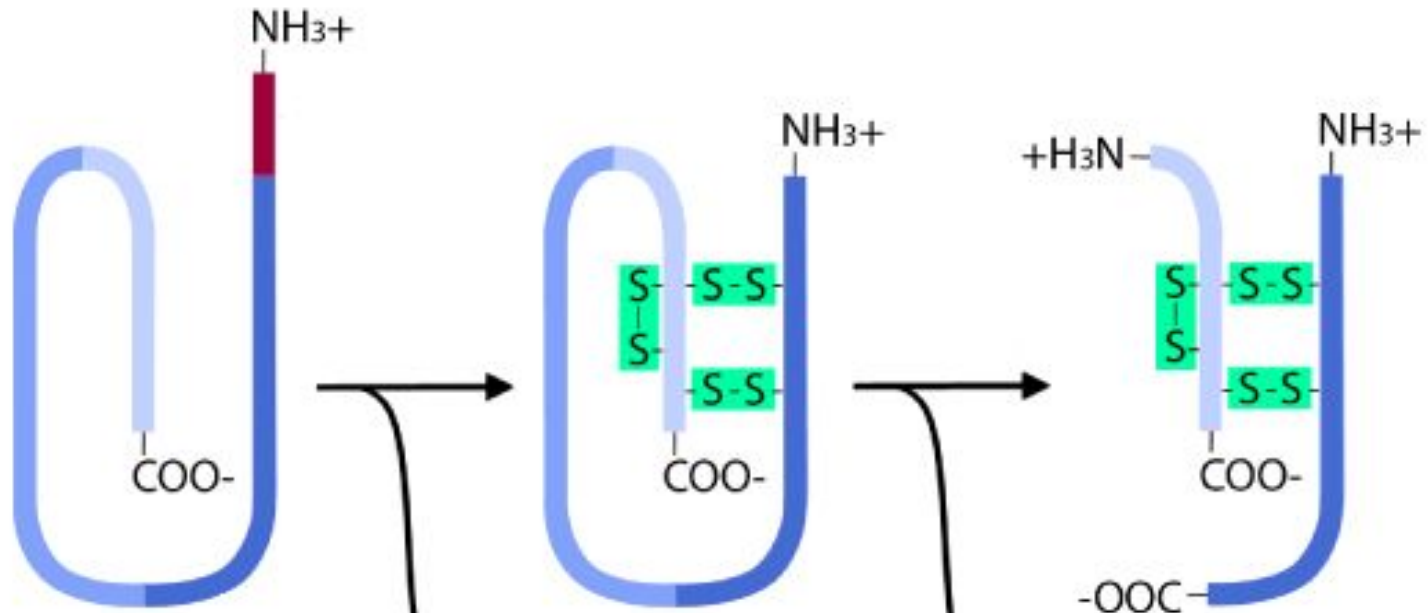


# Синтез инсулина

Препроинсулин

Проинсулин

Инсулин



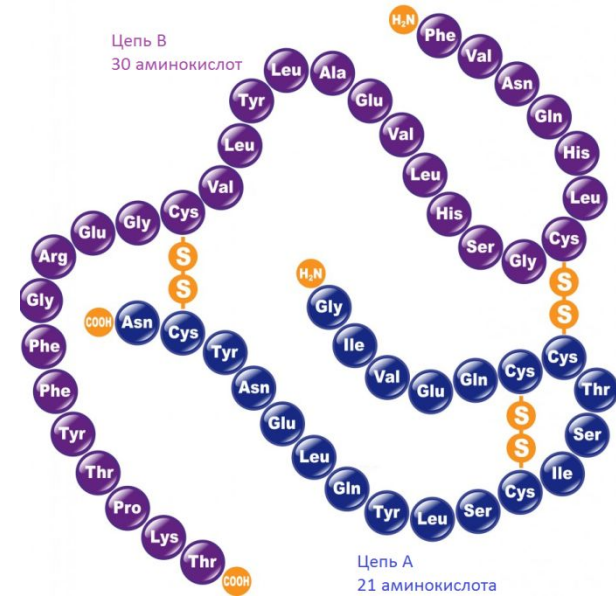
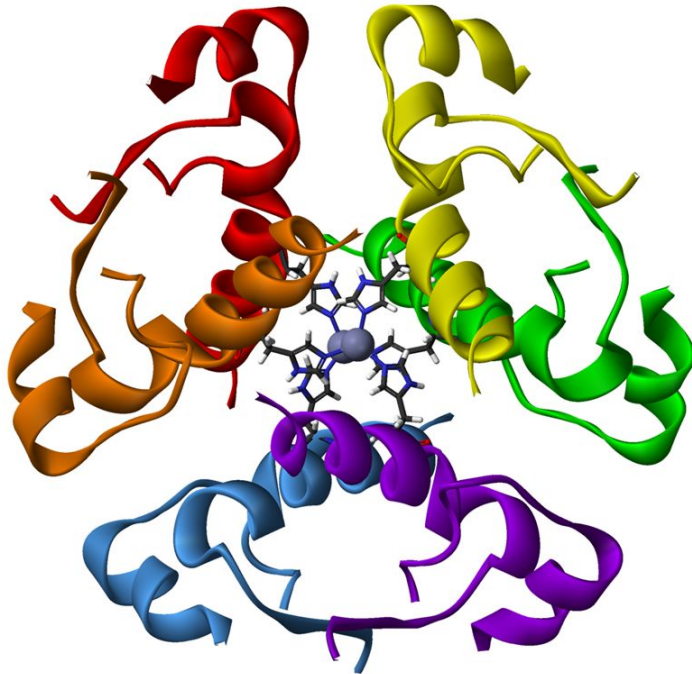
Ядро

Эндоплазматический ретикулум

Аппарат Гольджи

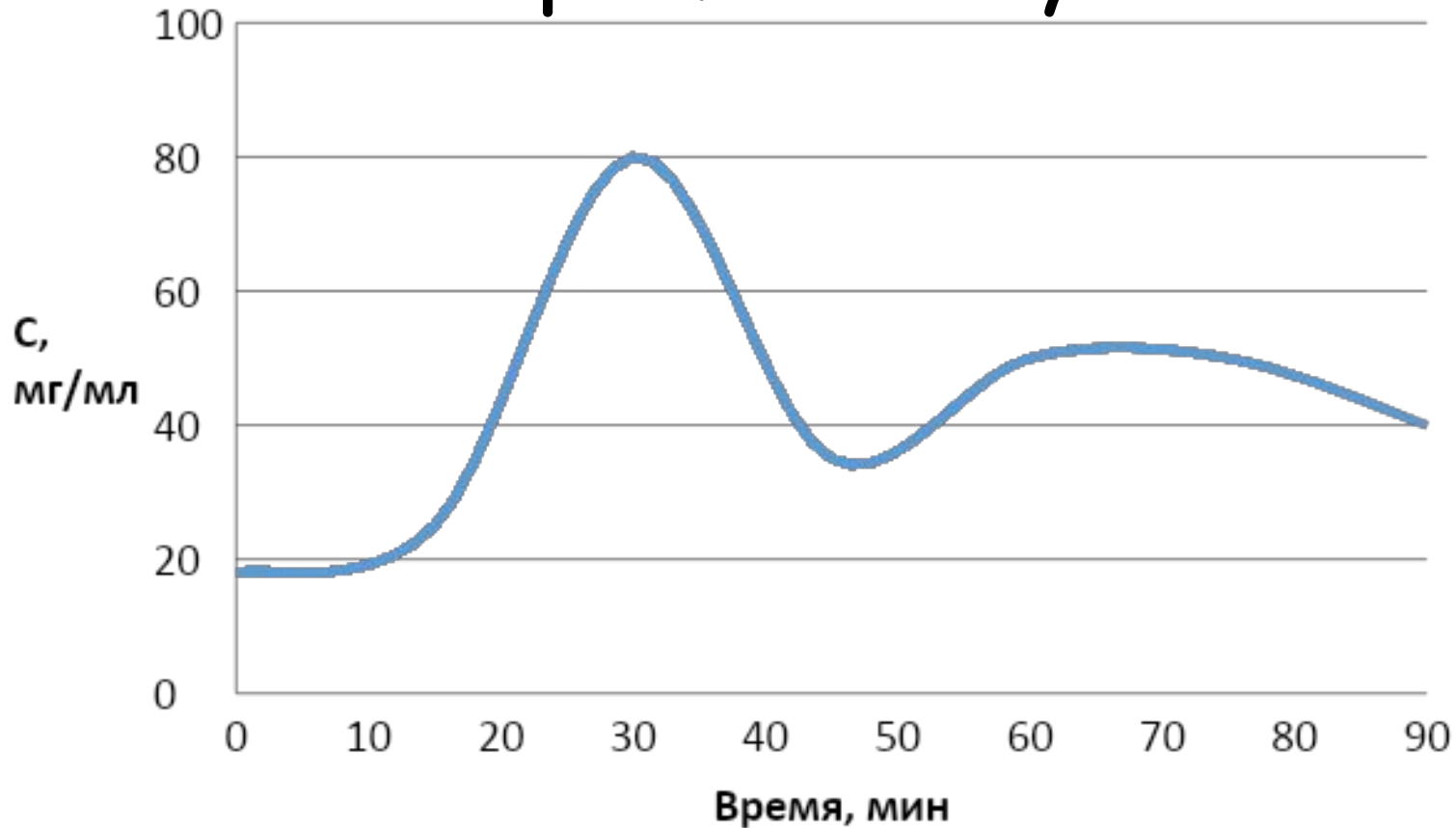


# Инсулин человека





# Инкреция инсулина



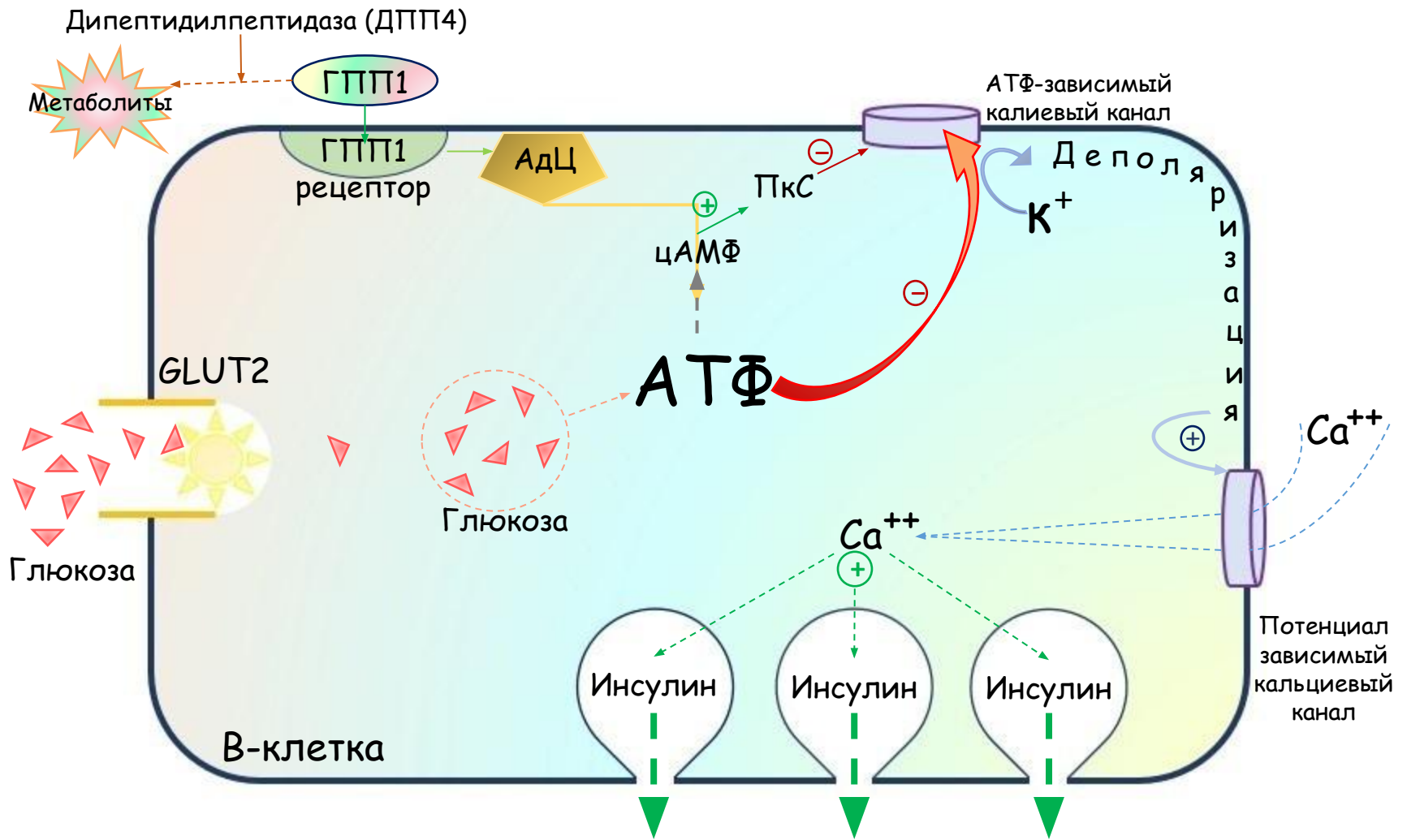
- Спонтанная (базовая) инкреция
  - Фаза 1
  - Фаза 2
- Симулированная инкреция

# Транспорт глюкозы

SLC (Solute Carrier) - суперсемейство специфических энергонезависимых переносчиков для растворимых в воде соединений

Переносчик	Ткань	Функция
ГЛЮТ 1 (SLC2A1)	Эндотелиоциты капилляров головного мозга	Транспорт глюкозы через ГЭБ
ГЛЮТ 2 (SLC2A2)	$\beta$ -клетки, энтероциты, гепатоциты	Захват глюкозы гепатоцитами и всасывание глюкозы в кишечнике
ГЛЮТ 4 (SLC2A4)	Адиipoциты, гепатоциты, волокна скелетной мускулатуры	Инсулинозависимый захват глюкозы

# Механизмы инкреции эндогенного инсулина



# Сахарный Диабет



## 1 типа

Абсолютная недостаточность инсулина

- Панкреатонекроз
- Панкреатэктомия
- Аутоиммунное заболевание (ювенильный диабет)

## 2 типа

Относительная недостаточность инсулина

- Инволюционный диабет
- Диабет на фоне ожирения

Гипергликемия, глюкозурия, полидипсия, полиурия

# Средства, применяемые при сахарном диабете

Средства,  
применяемые при  
сахарном диабете  
1 типа

Средства  
заместительной  
терапии

Препараты  
инсулина

Средства, применяемые при сахарном  
диабете 2 типа

## 1. Средства, увеличивающие инкрецию эндогенного инсулина

- А. Производные сульфонилмочевины:  
глибенкламид      глимепирид
- Б. Меглитиниды:                      натеглинид
- В. Инкретиномиметики:              эксенатид
- Г. Ингибиторы ДПП4:                ситаглиптин

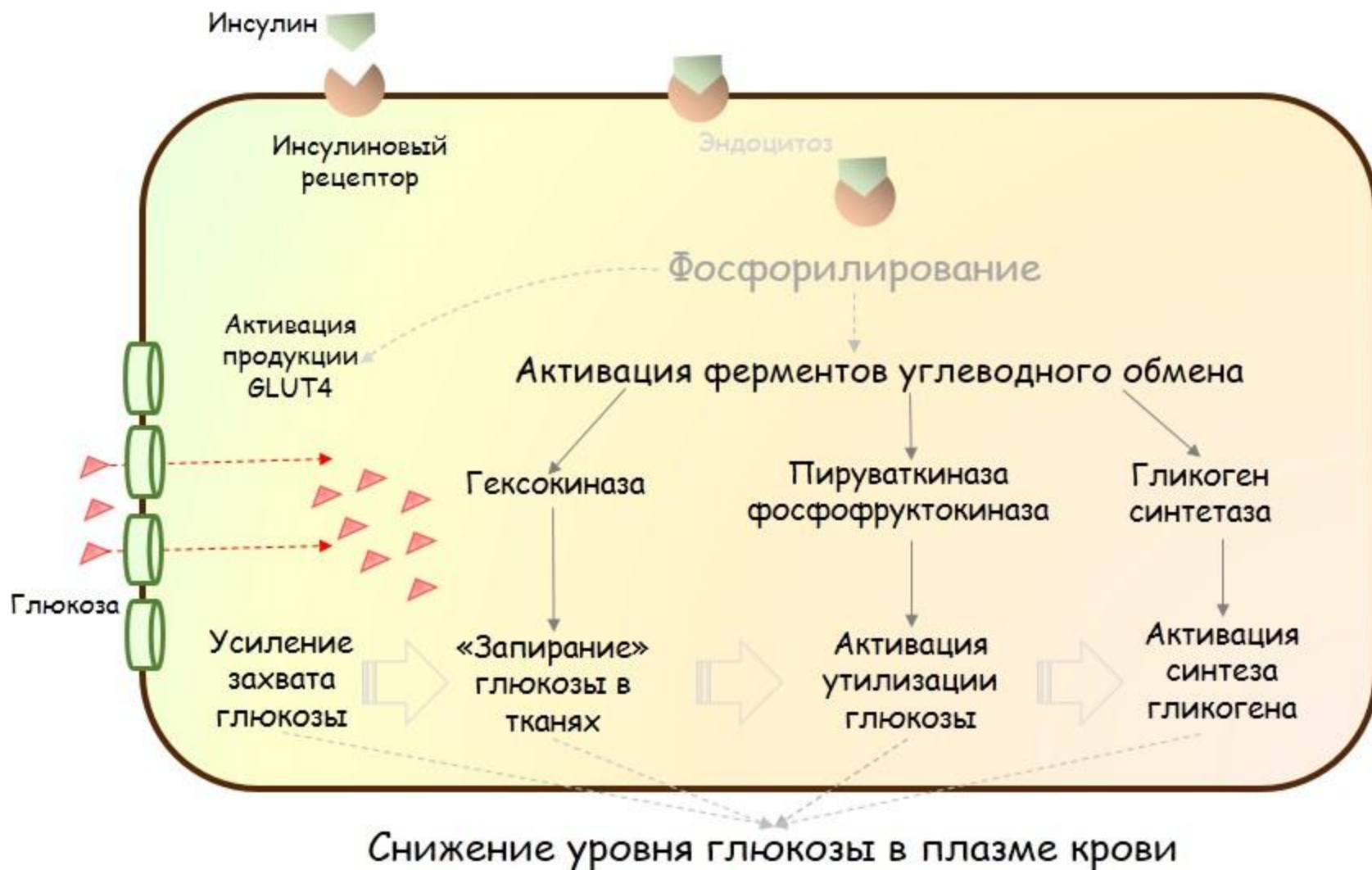
## 2. Средства, применяемые при инсулинорезистентности тканей

- А. Бигуаниды:                              метформин
- Б. Тиазолидиндионы:                  пиоглитазон

## 3. Средства, препятствующие всасыванию глюкозы в кишечнике

- Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы:      акарбоза

# Механизм гипогликемизирующего действия инсулина





# Препараты инсулина

## По источнику получения

### Животные инсулины

- инсулин экстрагировали из поджелудочных желез убойных животных (свиней и коров), после чего очищали от антигенных примесей
- основными недостатками инсулинов животного происхождения являются частые аллергические реакции и липодистрофия в месте введения

### Рекомбинантные инсулины

- получают посредством применения методик генной инженерии
- обладают крайне низкой аллергенностью, могут вызвать гипертрофию жировой ткани в месте введения (вероятность уменьшается при чередовании места инъекции)
- имеется возможность производства препаратов с различной длительностью действия

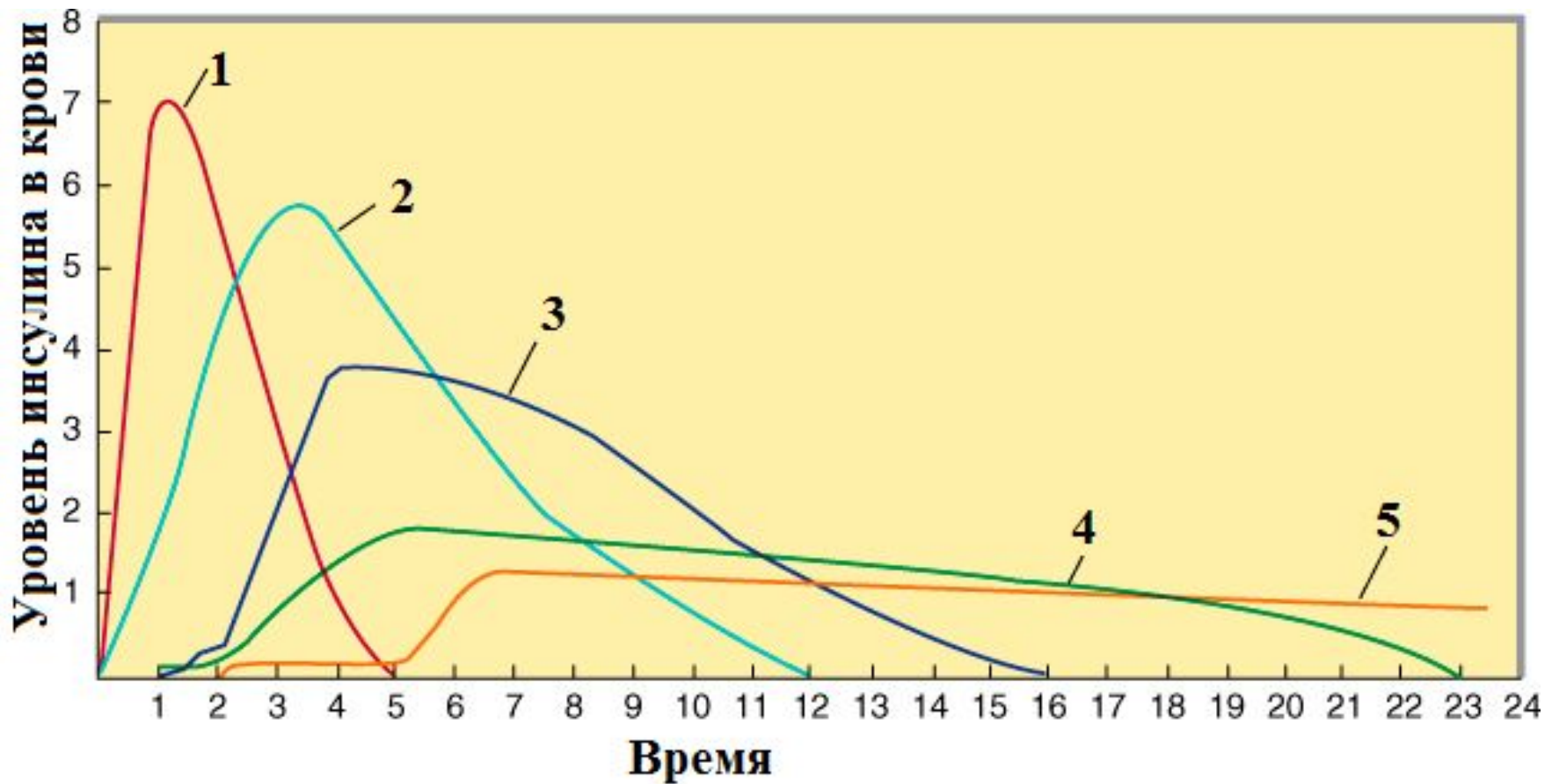
Общий побочный эффект:  
опасность гипогликемии

# Препараты инсулина

## По длительности действия

1. Быстро-короткие инсулины
  - инсулин лизпро, аспарт, глулизин
2. Короткие инсулины
  - инсулин человеческий растворимый
3. Инсулины средней продолжительности действия
  - изофан-инсулин
4. Инсулины длительного действия
  - инсулин-детемир
5. Инсулины сверхдлительного действия
  - инсулин-гларгин

# Сравнение препаратов инсулина



1 - быстро-короткие инсулины

2 - инсулины короткого действия

3 - инсулины средней продолжительности действия

4 - инсулины длительного действия

5 - инсулины сверхдлительного действия

# 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, проходят по реакции 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

Гипогликемические  
средства, применяемые при  
сахарном диабете 2 типа

# Производные сульфонилмочевины

## Препараты первого поколения

- хлорпропамид
- толазамид
- толбутамид

## Препараты второго поколения

- глибенкламид
- глимепирид
- глипизид

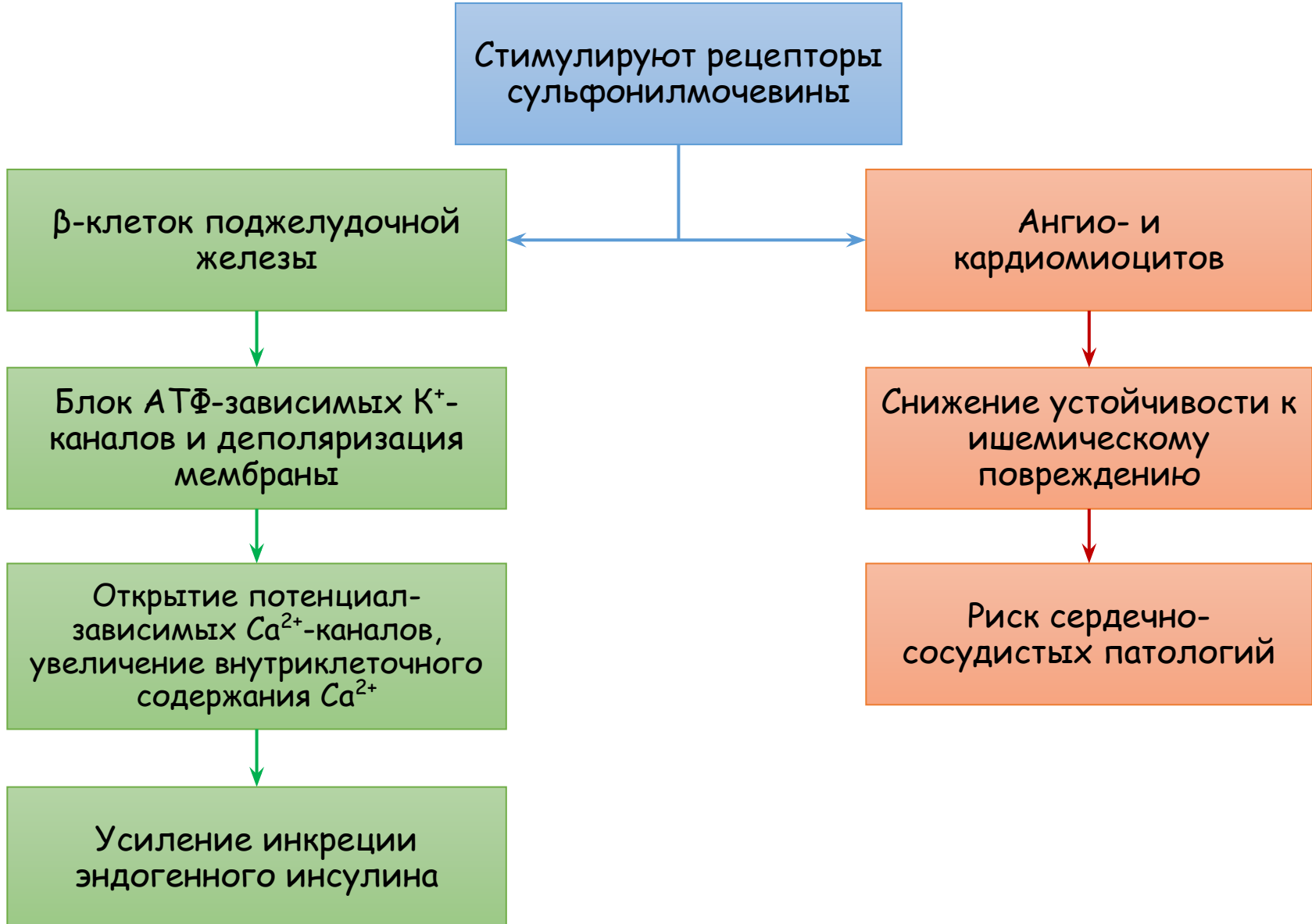
## Побочные эффекты:

- повышение аппетита, увеличение массы тела
- гипогликемия, опасность гипогликемической комы
- повышение риска сердечно-сосудистых патологий

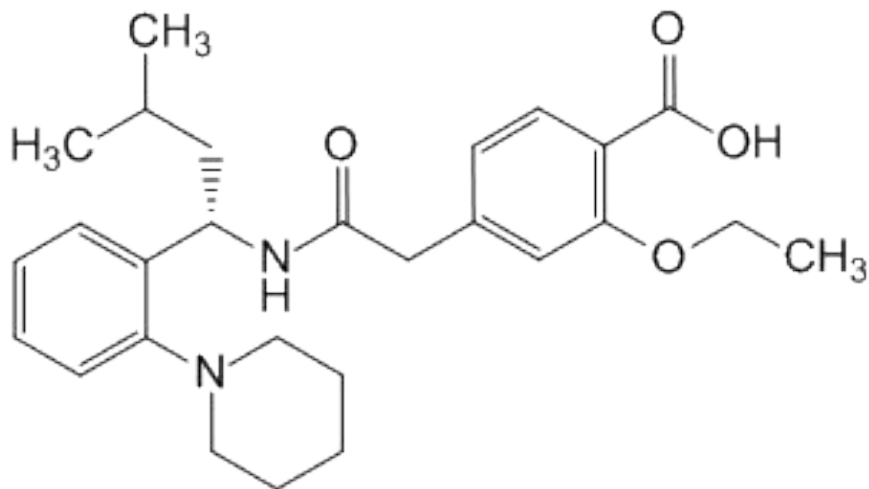
NB: Вероятность побочных эффектов возрастает в пожилом возрасте, при почечной недостаточности и при применении препаратов первого поколения.



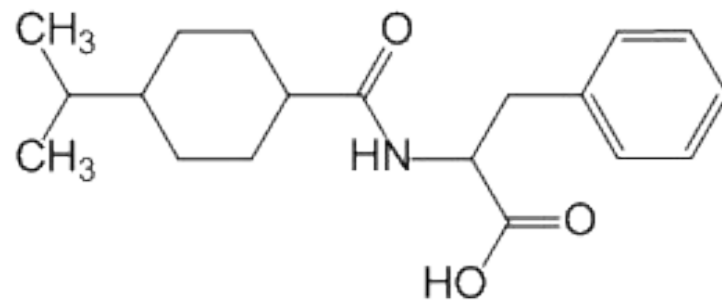
# Производные сульфонилмочевины



# Производные меглитинида



Репаглинид



Натеглинид  
(производное D-фенилаланина)

# Производные меглитинида

- механизм действия подобен механизму действия производных сульфонилмочевины (имеют два общих домена связывания и один собственный)
- меньше риск возникновения гипогликемии, так как активность препаратов зависит от уровня глюкозы в плазме крови (главным образом влияют на стимулированную глюкозой фазу секреции инсулина)
- в отличие от производных сульфонилмочевины обладают коротким латентным периодом и непродолжительным действием
- лучше всего подходят для контроля постпрандиальной гипергликемии и могут использоваться многократно непосредственно перед приемом пищи (в отличие от производных сульфонилмочевины, применяемых 1-2 раза в сутки)

# Эндогенные инкретины

## Глюкагон-подобный пептид 1 (ГПП-1)

при внутривенном введении:  
+ нормализует базальную и  
стимулированную секрецию  
инсулина

+ уменьшает секрецию глюкагона

+ уменьшает скорость эвакуации  
содержимого из желудка, снижает  
аппетит, массу тела

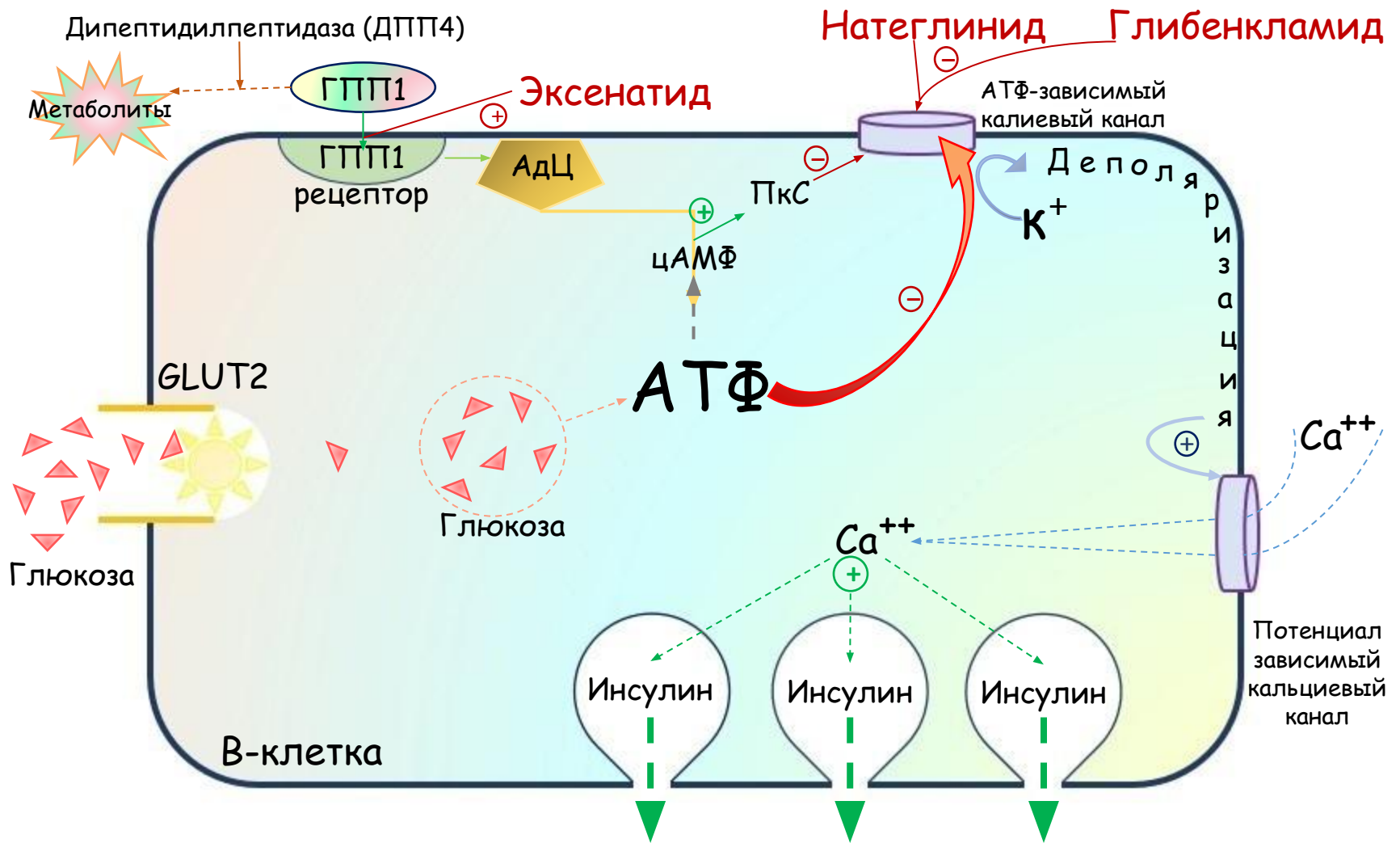
+ выраженность эффекта зависит от  
уровня глюкозы в плазме крови

- быстро инактивируется под  
влиянием ДПП4 ( $t_{1/2}$  1-2 мин)

## Глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП)

- не оказывает влияния на  
секрецию инсулина у людей с  
СД 2 типа

# Механизмы действия некоторых противодиабетических средств



# Инкретиномиметики

## Короткого действия

### Эксенатид

- синтетический аналог эксендина-4, более, чем на 50% гомологичен эндогенному ГПП-1
- вводится подкожно 2 раза в день перед едой

### Лираглутид

- синтетический аналог ГПП-1
- вводится подкожно 1 раз в день

- более стабильны и не инактивируются ДПП4 ввиду изменения аминокислотной структуры.
- взаимодействуют с ГПП-1 рецепторами напрямую, активируя протеинкиназный путь.
- применяются в качестве монотерапии и в комбинации с другими гипогликемическими средствами.
- побочные эффекты: тошнота, рвота (зависят от дозы, характерны в начале терапии), усиление гипогликемизирующего действия препаратов других групп (сами по себе выраженную гипогликемию не вызывают).

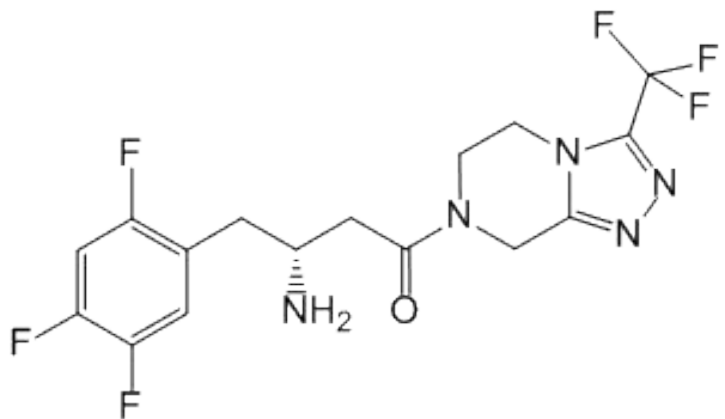
## Длительного действия

### Дулаглутид

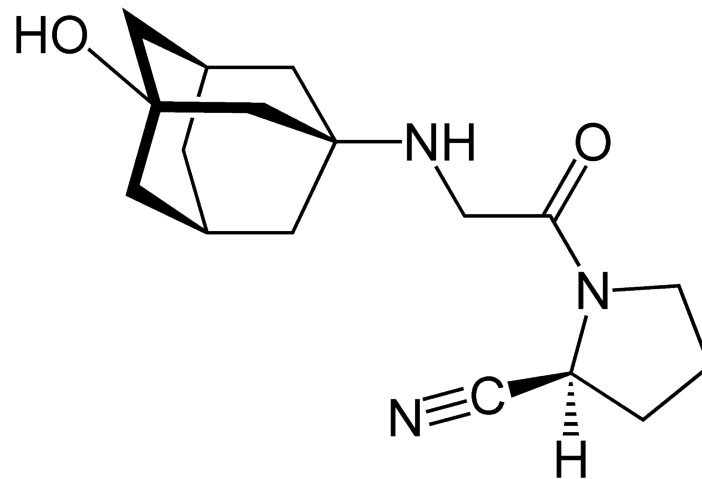
- вводится подкожно 1 раз в неделю



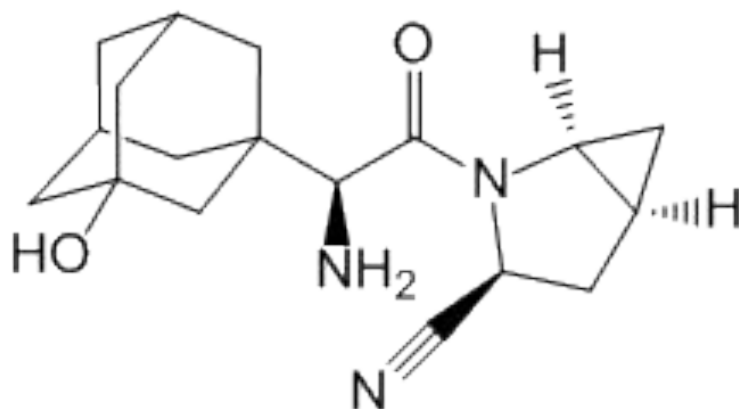
# Ингибиторы дипептидилпептидазы 4



Ситаглиптин

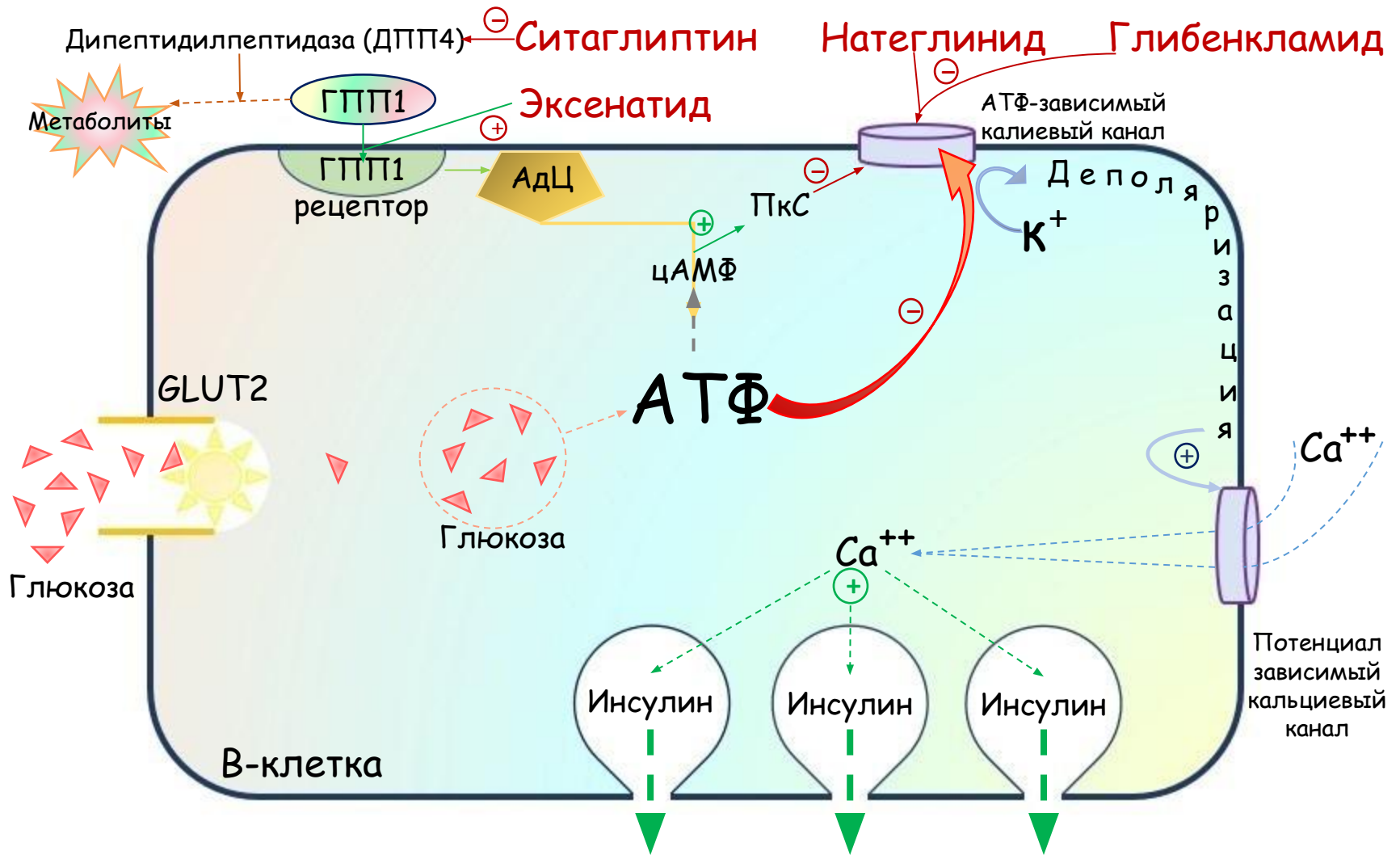


Вилдаглиптин

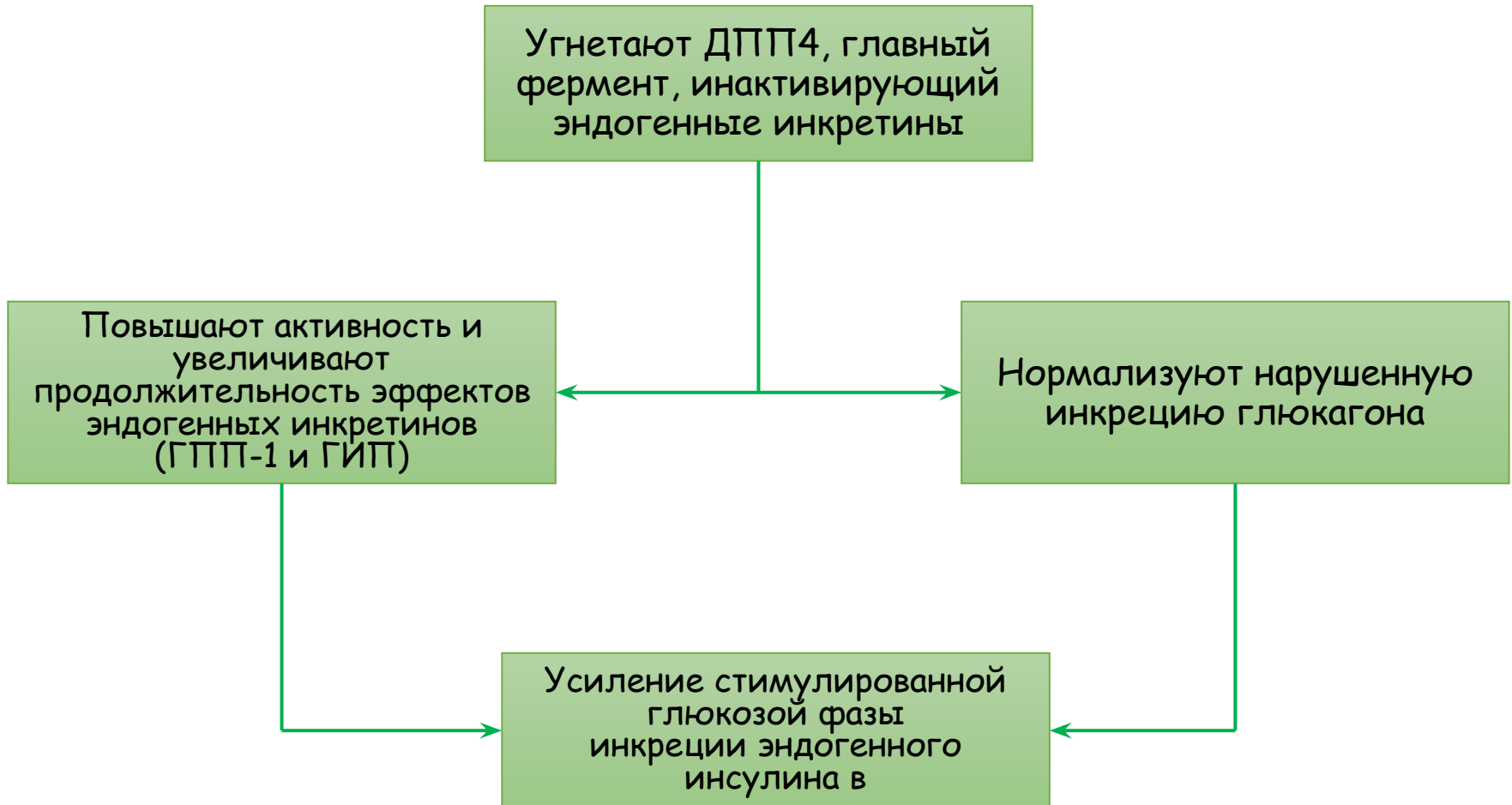


Саксаглиптин

# Механизмы действия некоторых противодиабетических средств



# Ингибиторы дипептидилпептидазы 4



# Ингибиторы дипептидилпептидазы 4

- препятствуют протеолизу ГПП-1 и ГИП, в значительной степени повышая их концентрацию в плазме крови
- применяются для контроля гликемии при СД 2 типа, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими средствами
- хорошо переносятся пациентами, не оказывают влияния на массу тела, аппетит, не вызывают чувство тяжести и переполнения в желудке
- клинически значимую гипогликемию вызывают только при сочетании с другими гипогликемическими средствами

# Производные бигуанида

Метформин

Угнетает  
глюконеогенез  
в печени

Стимулирует  
инсулинонезависимый  
захват глюкозы

Стимулирует  
анаэробный  
гликолиз

Замедляет всасывание  
глюкозы, уменьшает  
инкрецию глюкагона

Побочные эффекты

Тошнота, рвота,  
диарея,  
спастические  
боли в животе

Лактоацидоз

# Производные бигуанида

## Метформин

Угнетает  
глюконеогенез  
в печени

Стимулирует  
инсулинонезависимый  
захват глюкозы

Стимулирует  
анаэробный  
гликолиз

Замедляет всасывание  
глюкозы, уменьшает  
инкрецию глюкагона

## Побочные эффекты

Тошнота, рвота,  
диарея,  
спастические  
боли в животе

Лактоацидоз

**NB!** Метформин является препаратом первого выбора при лечении СД 2 типа, особенно возникающего на фоне инсулинорезистентности. Метформин не вызывает гипогликемию, не влияет на инкрецию инсулина и не вызывает повышение аппетита и увеличение массы тела. Побочные эффекты метформина обычно являются дозозависимыми и исчезают при длительном применении.

# Производные тиазолидиндиона

## Пиоглитазон

Активирует  $\gamma$ -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ )

Уменьшение свободных жирных кислот и глицерина, снижающих чувствительность инсулиновых рецепторов

Увеличение количества мелких инсулинозависимых адипоцитов

Увеличение продукции GLUT4

Уменьшение инсулинорезистентности тканей  
(выраженно потенцирует гипогликемизирующее действие инсулина и метформина)

# Производные тиазолидиндиона

## Пиоглитазон

Активирует  $\gamma$ -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ )

1. Стимулирует дифференцировку адипоцитов и усиливает липогенез, повышая массу тела

2. Активирует амилорид-зависимую реабсорбцию натрия в почечных канальцах и способствует задержке жидкости в организме

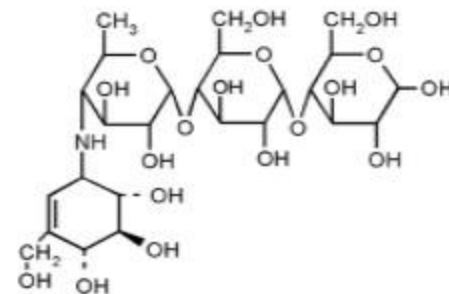
3. Вдвое увеличивает риск травматических переломов костей  
4. Может спровоцировать острую печеночную недостаточность

Может осложнить течение ХЗСН



Средства, угнетающие всасывание глюкозы в кишечнике

# Акарбоза



Алиментарные углеводы

Всасывание в системный кровоток

Кишечная  $\alpha$ -глюкозидаза

Панкреатическая  $\alpha$ -амилаза

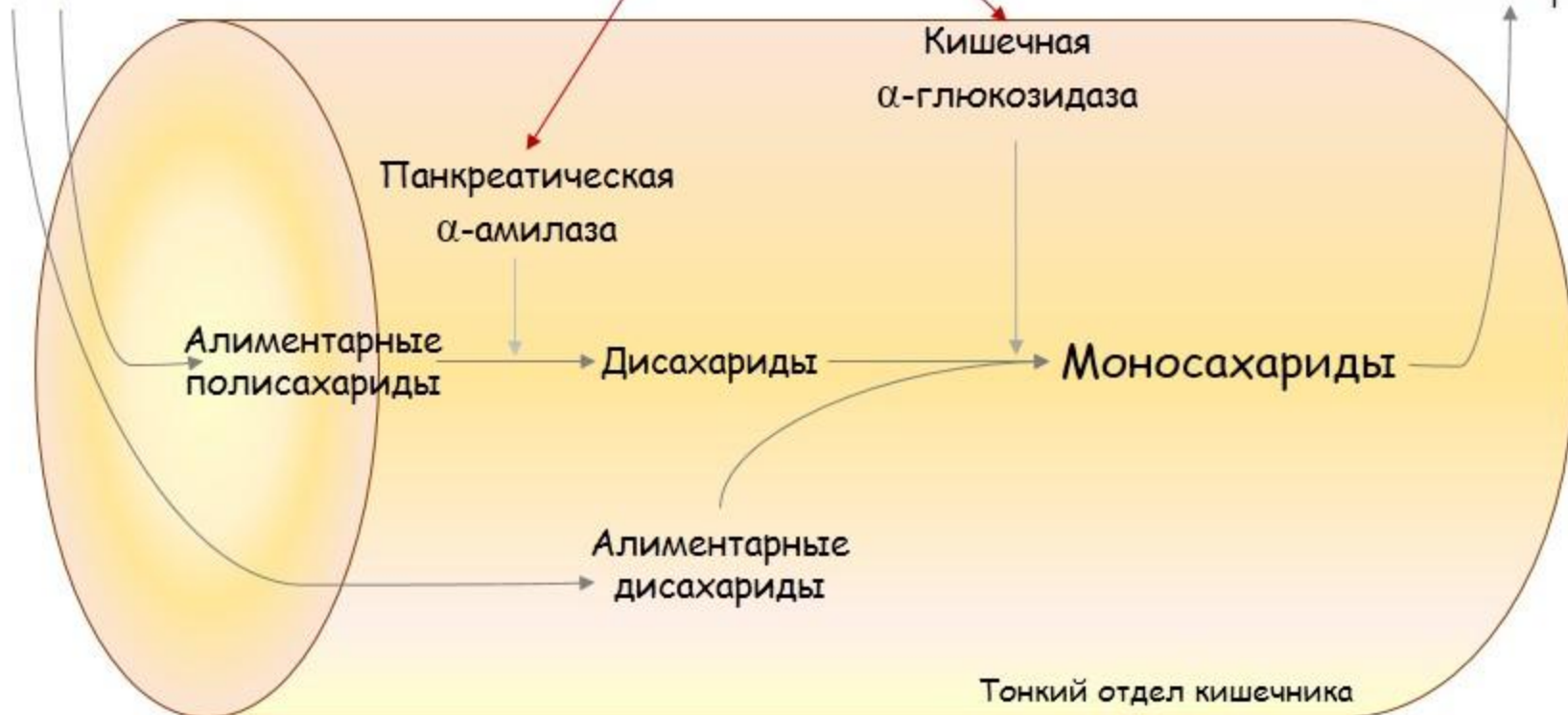
Алиментарные полисахариды

Дисахариды

Моносахариды

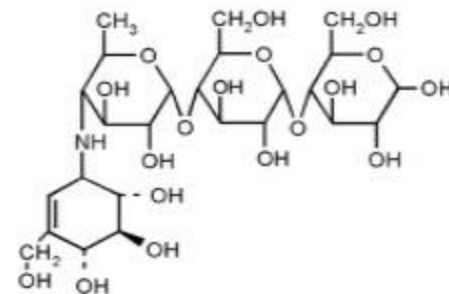
Алиментарные дисахариды

Тонкий отдел кишечника



Средства, угнетающие  
всасывание глюкозы в  
кишечнике

# Акарбоза



Алиментарные  
углеводы

