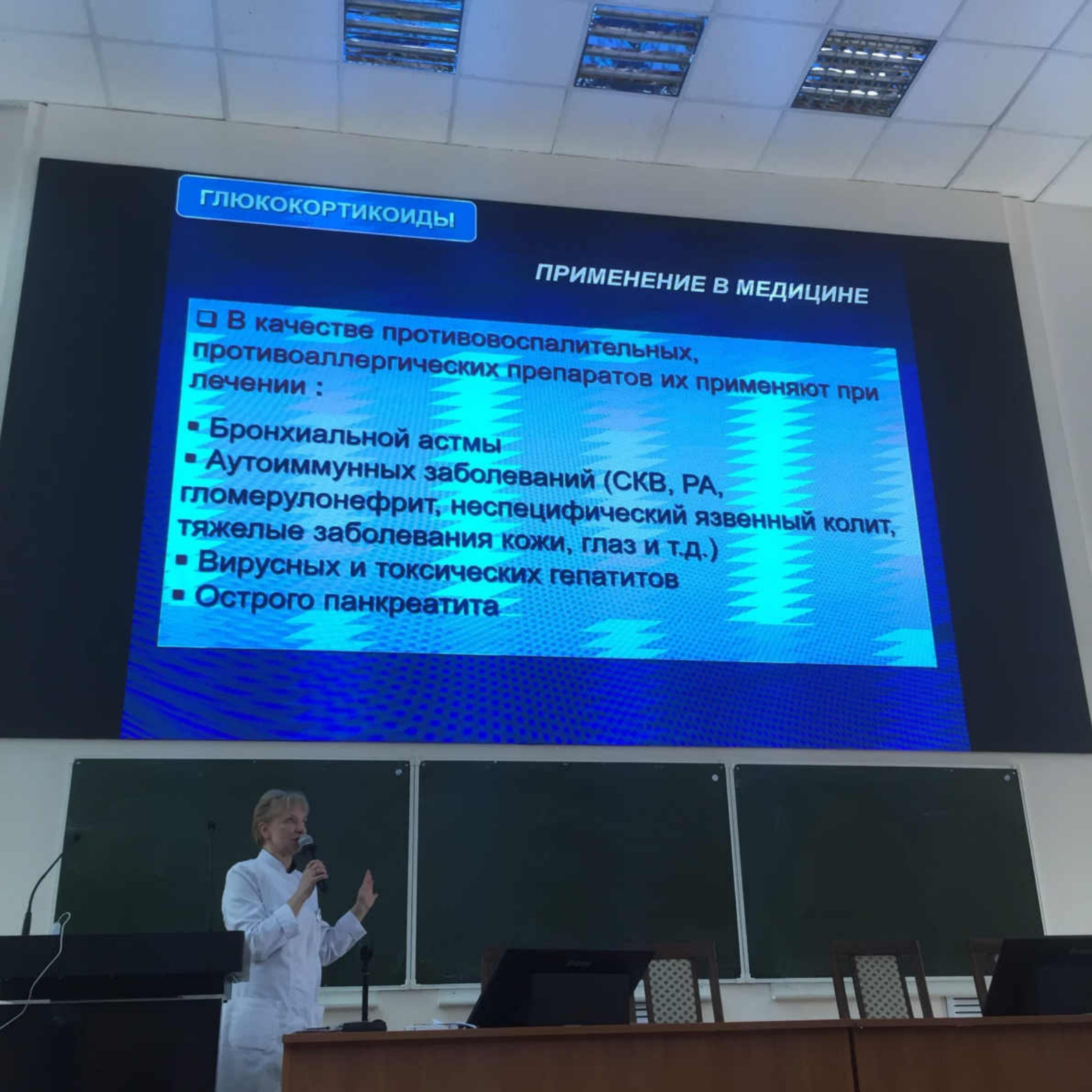
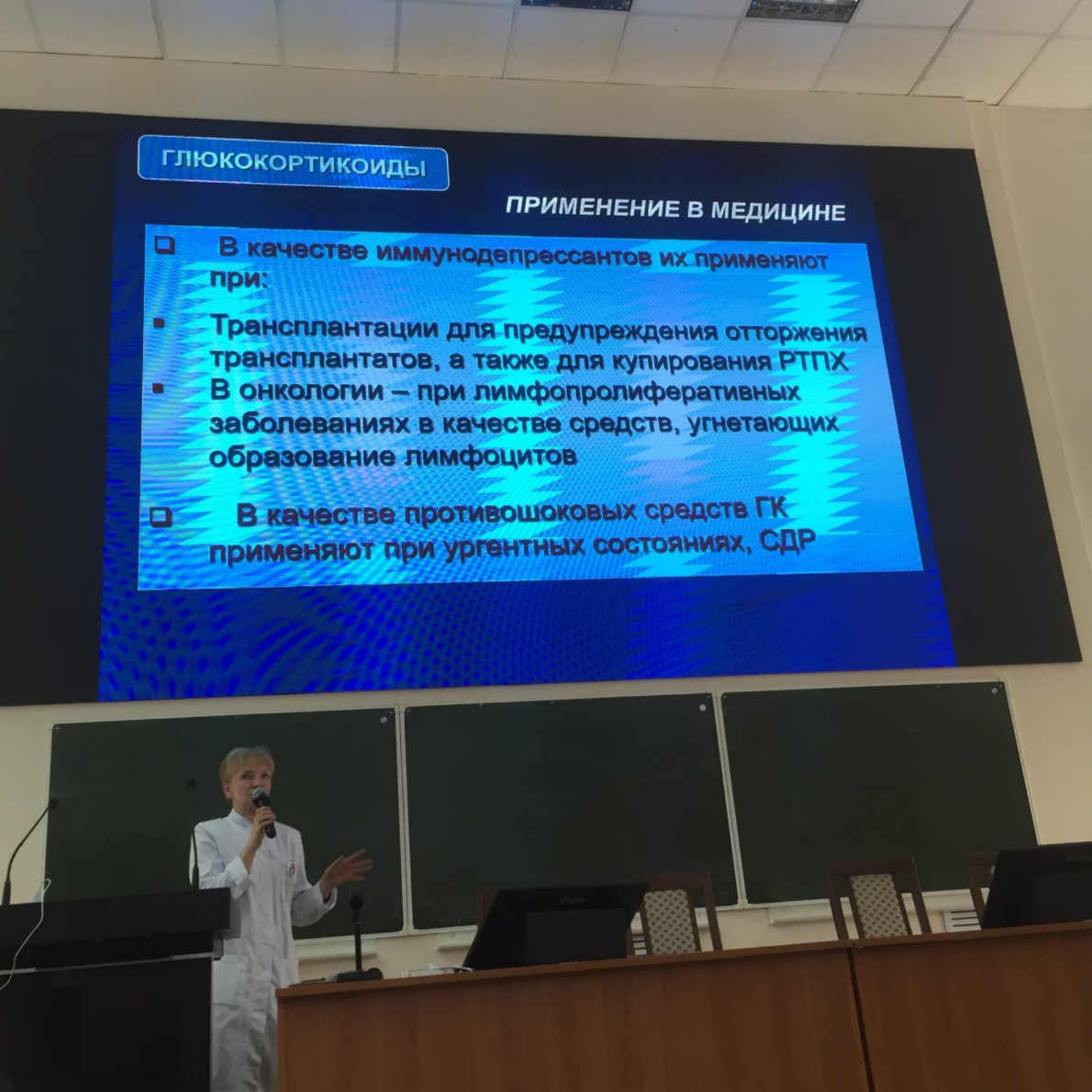
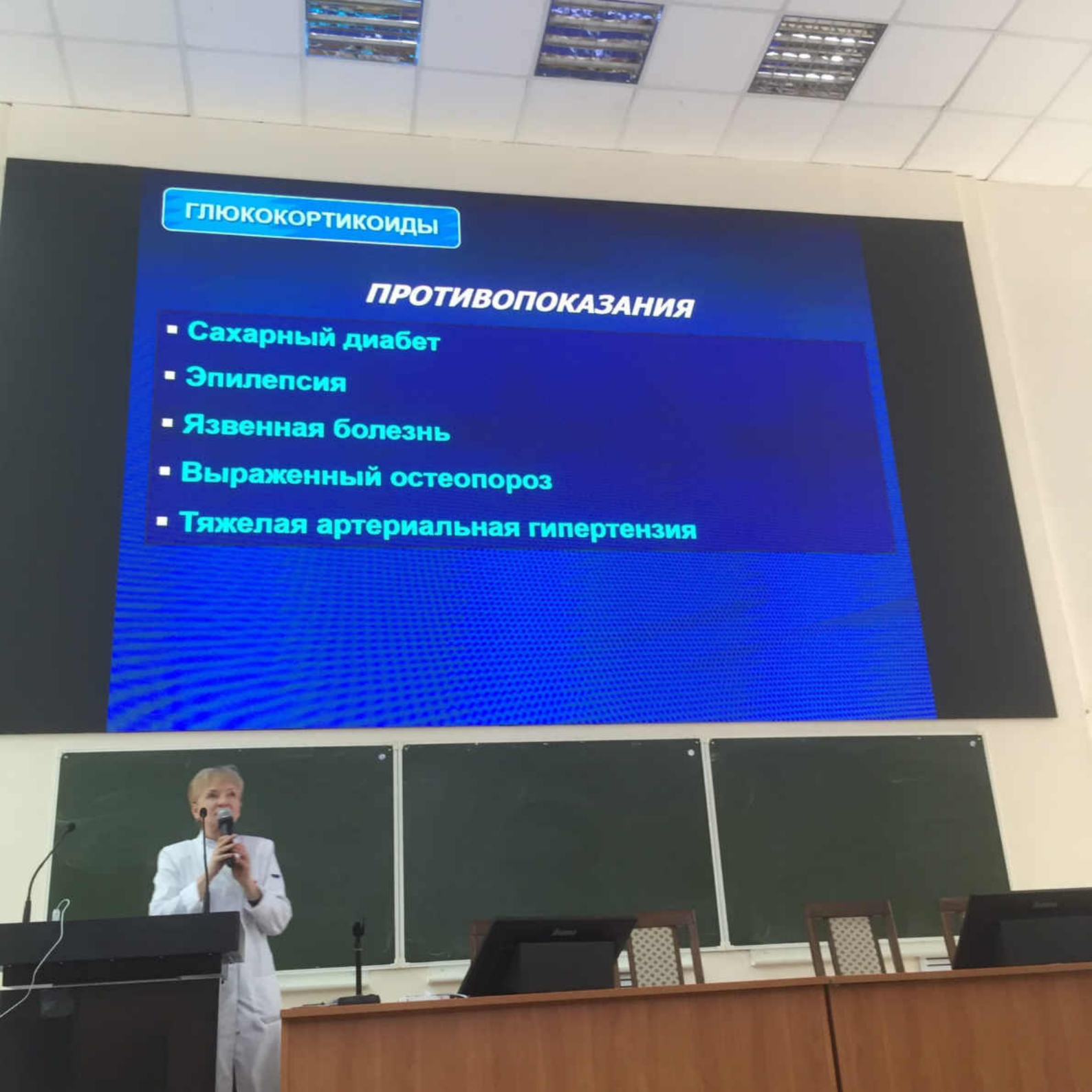
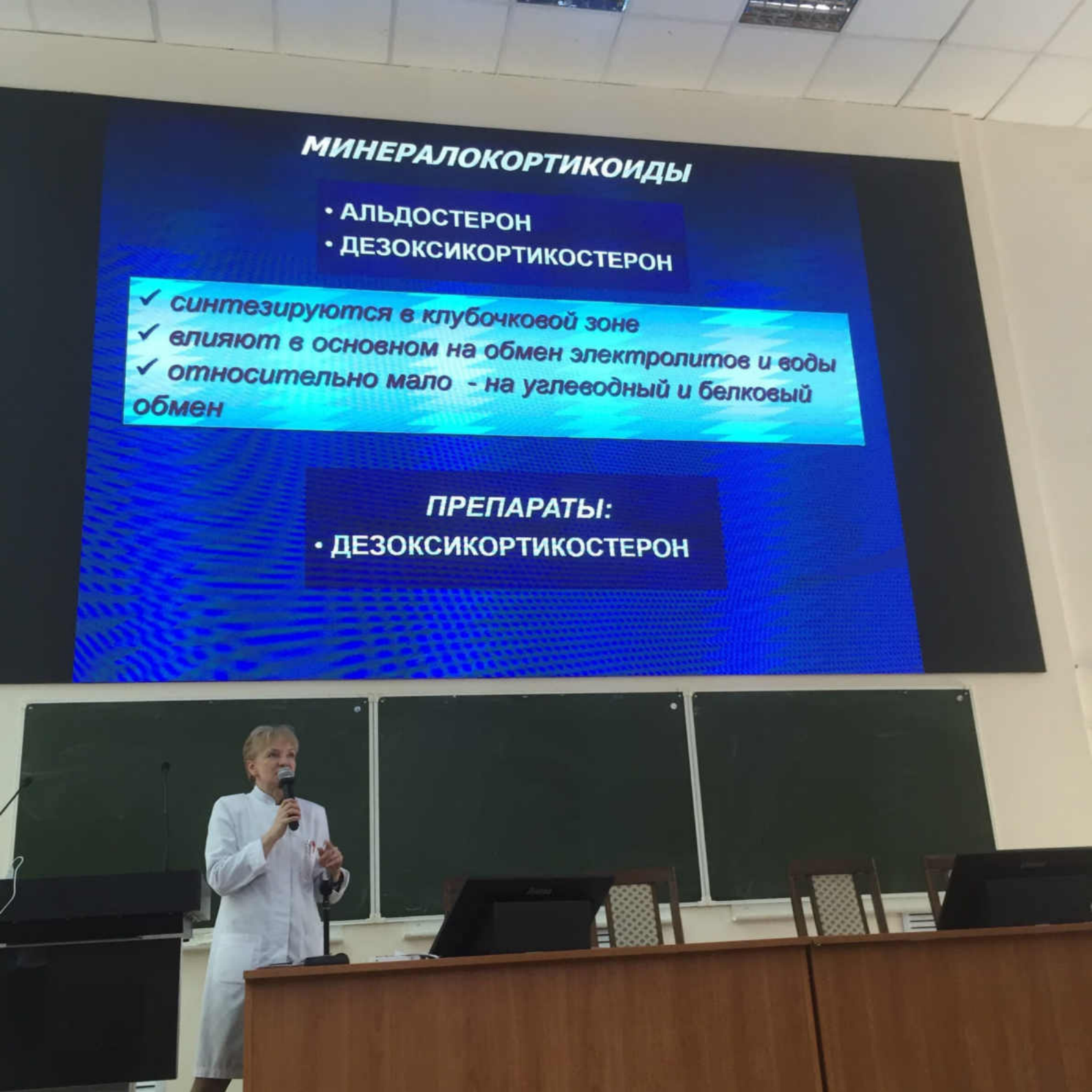
ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ
ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ
Заместительная терапия при надпочечниковой недостаточности
Фармакодинамическая терапия
Противоопухолевая
Иммуносупрессивная
Противошоковая терапия
Противовоспалительная
Противоаллергическая

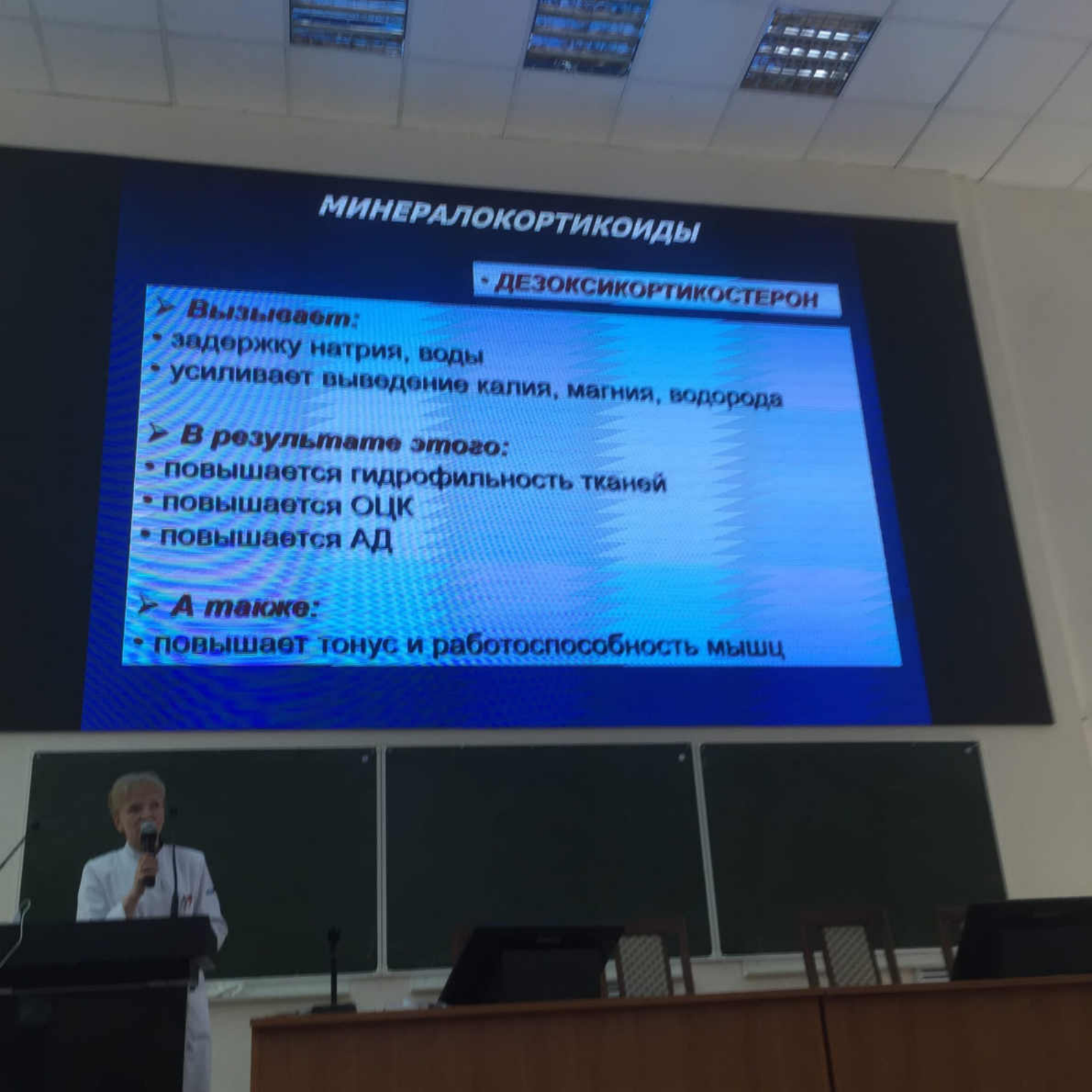

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ
ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ
В качестве противовоспалительных, противоаллергических препаратов их применяют при лечении :
Бронхиальной астмы
Аутоиммунных заболеваний (СКВ, РА, гломерулонефрит, неспецифический язвенный колит, тяжелые заболевания кожи, глаз и т.д.)
Вирусных и токсических гепатитов
Острого панкреатита

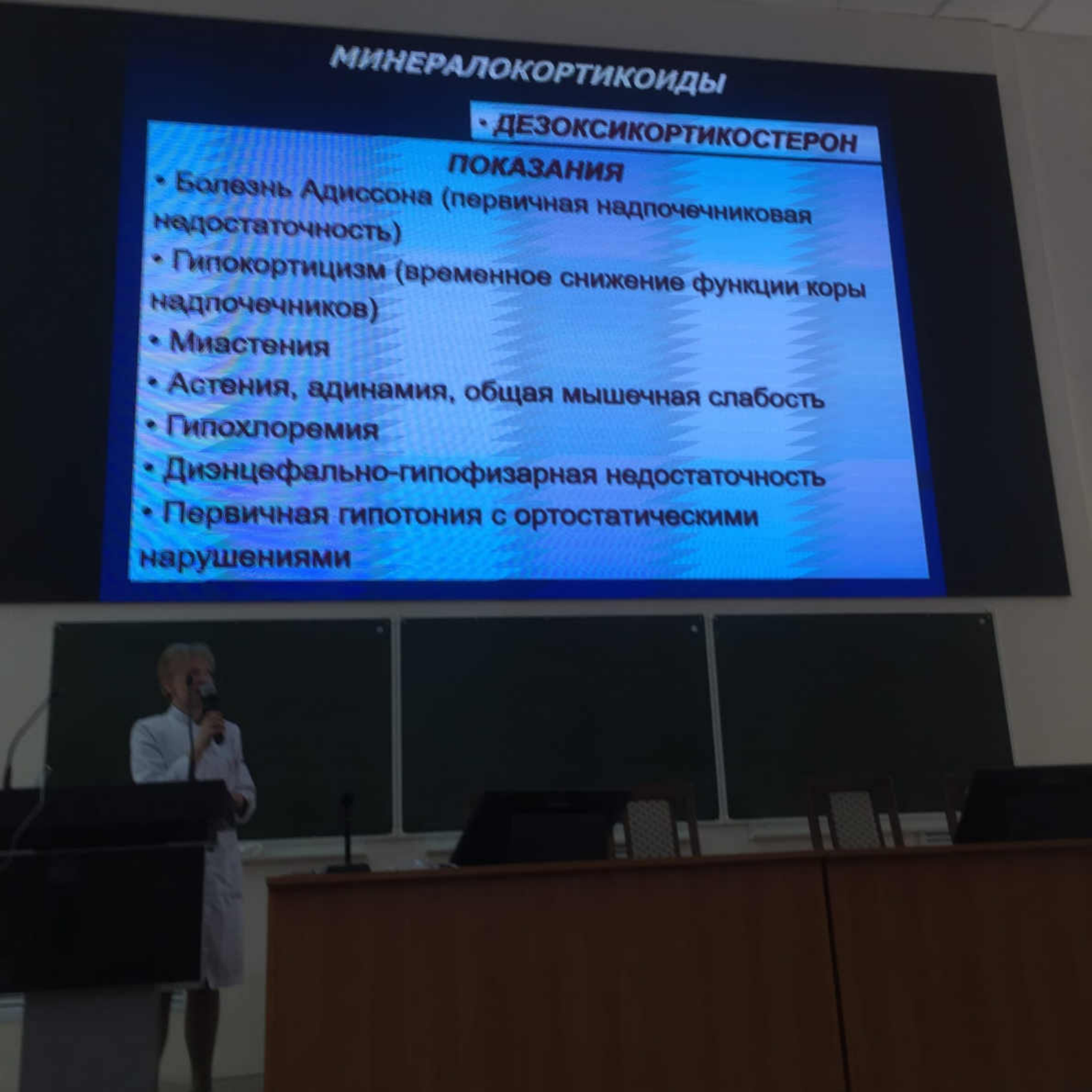

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ
ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ
В качестве иммунодепрессантов их применяют при:
Трансплантации для предупреждения отторжения трансплантатов, а также для купирования РТПХ
В онкологии – при лимфопролиферативных заболеваниях в качестве средств, угнетающих образование лимфоцитов
В качестве противошоковых средств ГК применяют при ургентных состояниях, СДР

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ
СВЯЗАННЫЕ С УГНЕТЕНИЕМ ПРОДУКЦИИ АКТГ:
• Вторичная надпочечниковая недостаточность
• Обострение основного заболевания после отмены
СВЯЗАННЫЕ С ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ:
• Стероидный Кушингоид
• Стероидный диабет
• Стероидный остеопороз
• Нарушение процессов регенерации, стероидные язвы
• Иммуносупрессия
• Гипертензия
• Глаукома


ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Сахарный диабет
Эпилепсия
Язвенная болезнь
Выраженный остеопороз
Тяжелая артериальная гипертензия

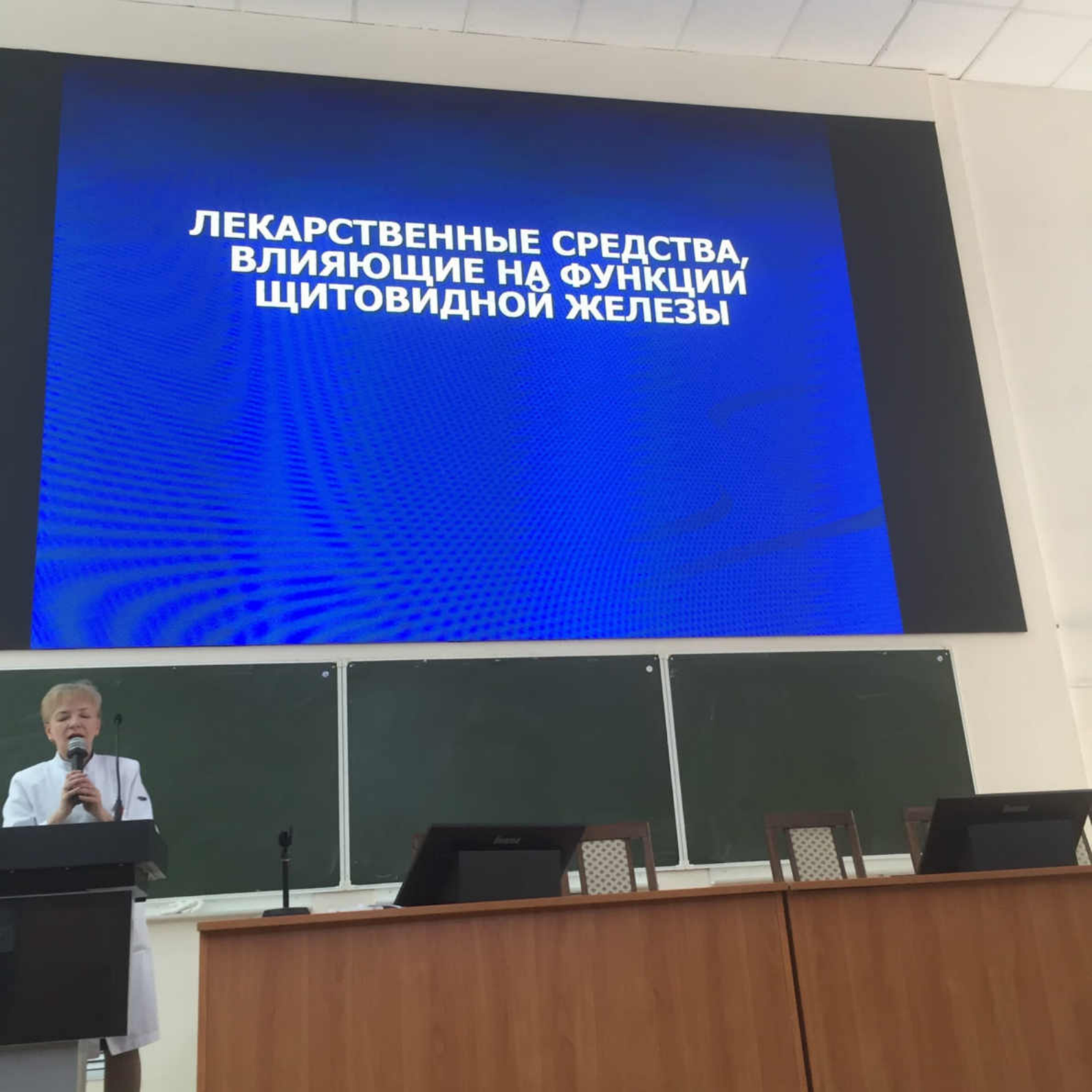

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ
• АЛЬДОСТЕРОН
• ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОН
✓ синтезируются в клубочковой зоне
✓ влияют в основном на обмен электролитов и воды
✓ относительно мало - на углеводный и белковый обмен
ПРЕПАРАТЫ:
• ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОН


МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ
• ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОН
➢ Вызывает:
• задержку натрия, воды
• усиливает выведение калия, магния, водорода
➢ В результате этого:
• повышается гидрофильность тканей
• повышается ОЦК
• повышается АД
➢ А также:
• повышает тонус и работоспособность мышц

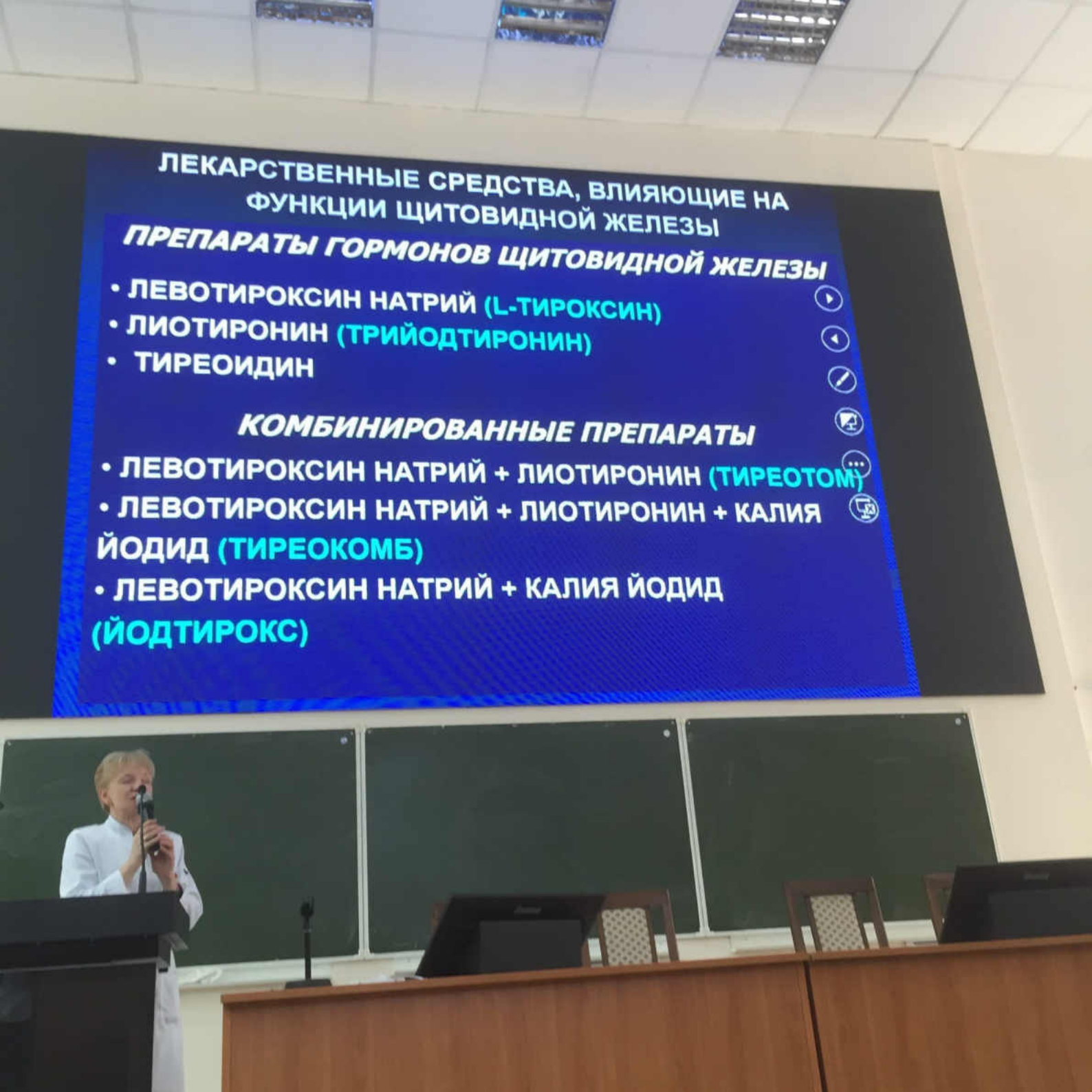

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ
• ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОН
ПОКАЗАНИЯ
• Болезнь Адиссона (первичная надпочечниковая недостаточность)
• Гипокортицизм (временное снижение функции коры надпочечников)
• Миастения
• Астения, адинамия, общая мышечная слабость
• Гипохлоремия
• Диэнцефально-гипофизарная недостаточность
• Первичная гипотония с ортостатическими нарушениями

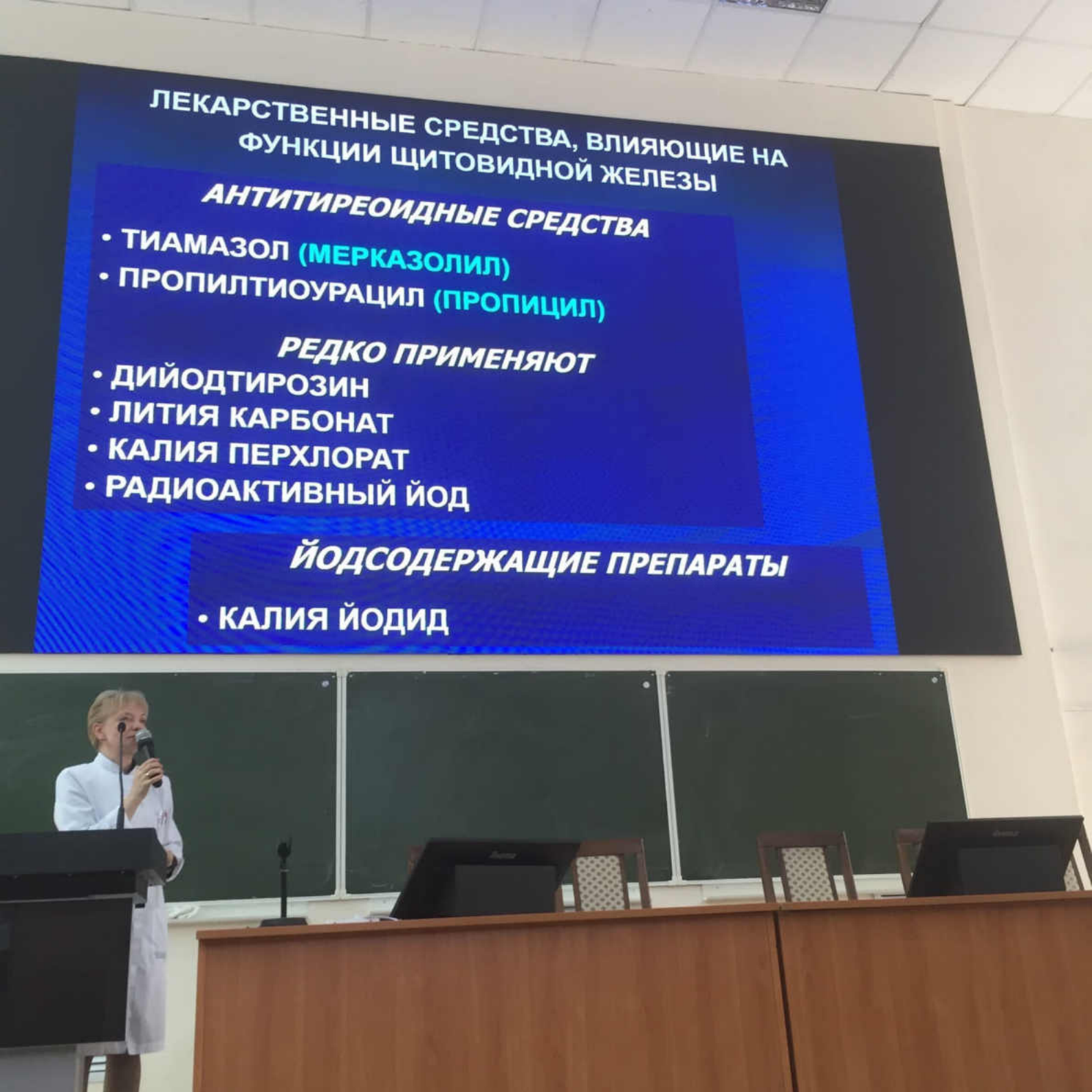
МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ
ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОН
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ
Отеки
Повышение АД
Запоры
Анорексия
Нарушение сердечной деятельности из-за гипокалиемии
Гипокалиемический алкалоз

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ
ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОН
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Гипертоническая болезнь
Сердечная недостаточность
Заболевания почек
Цирроз печени


ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Преимуществом этих препаратов является их эффективность при пероральном применении
✓ ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
✓ АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА
✓ ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ


ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
• ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЙ (L-ТИРОКСИН)
• ЛИОТИРОНИН (ТРИЙОДТИРОНИН)
• ТИРЕОИДИН
КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
• ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЙ + ЛИОТИРОНИН (ТИРЕОТОМ)
• ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЙ + ЛИОТИРОНИН + КАЛИЯ ЙОДИД (ТИРЕОКОМБ)
• ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЙ + КАЛИЯ ЙОДИД (ЙОДТИРОКС)


ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА
• ТИАМАЗОЛ (МЕРКАЗОЛИЛ)
• ПРОПИЛТИОУРАЦИЛ (ПРОПИЦИЛ)
РЕДКО ПРИМЕНЯЮТ
• ДИЙОДТИРОЗИН
• ЛИТИЯ КАРБОНАТ
• КАЛИЯ ПЕРХЛОРАТ
• РАДИОАКТИВНЫЙ ЙОД
ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ
• КАЛИЯ ЙОДИД

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА ПРОДУЦИРУЕТ ДВА ГОРМОНА:
• L-ТИРОКСИН
• ТРИЙОДТИРОНИН
Недостаток гормонов щитовидной железы:
➢ В раннем возрасте ведет к :
• задержке роста
• соматическим нарушениям
• олигофрении (кретинизму)
➢ В более позднем возрасте:
• к замедлению обмена веществ (микседеме)

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Активация транскрипции генов ключевых ферментов

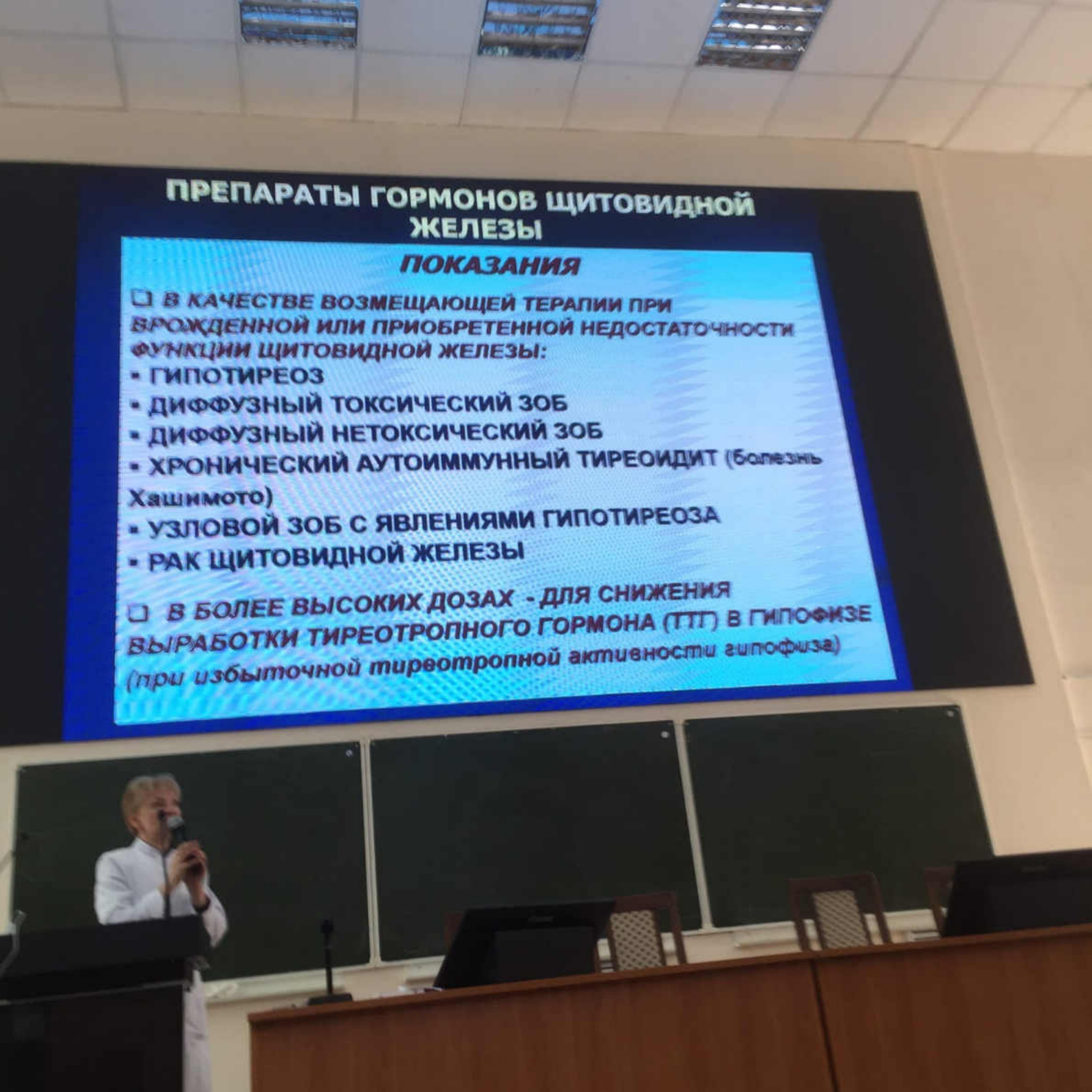
ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ↑↑ глюконеогенез
- ↑↑ гликогенолиз
- ↑↑ синтез и катаболизм белков (“белкового оборота”)
- ↑↑ теплопродукция
- ↑↑ потребление O_2 тканями

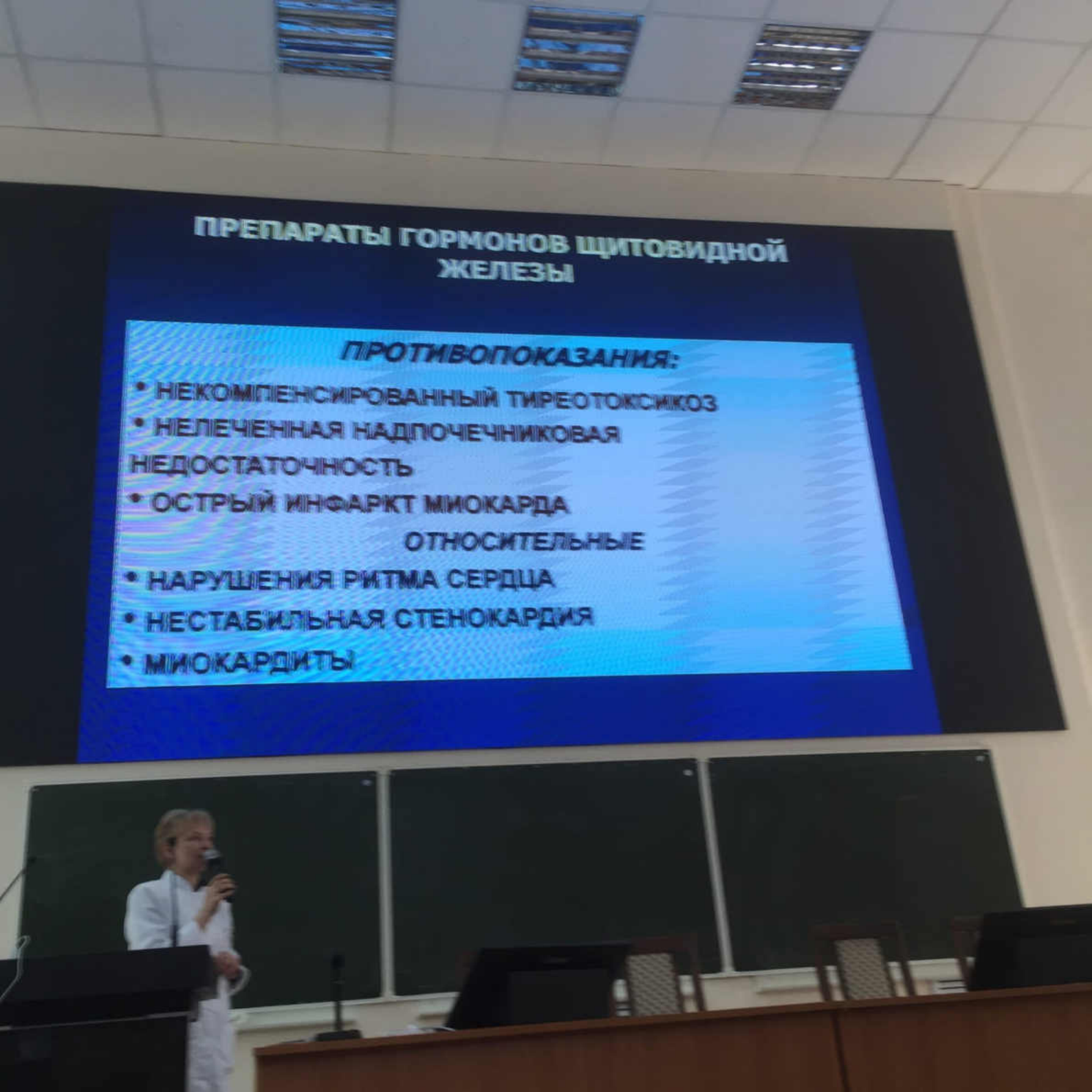
ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
TR
RXR
Активация транскрипции генов ключевых ферментов
ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ
↑↑ сократимость миокарда, ↑↑ ЧСС
↑↑ потребность сердца в O_2
↑↑ эритропоэз
↑↑ дыхательный центр
↑↑ метаболизм кортизола

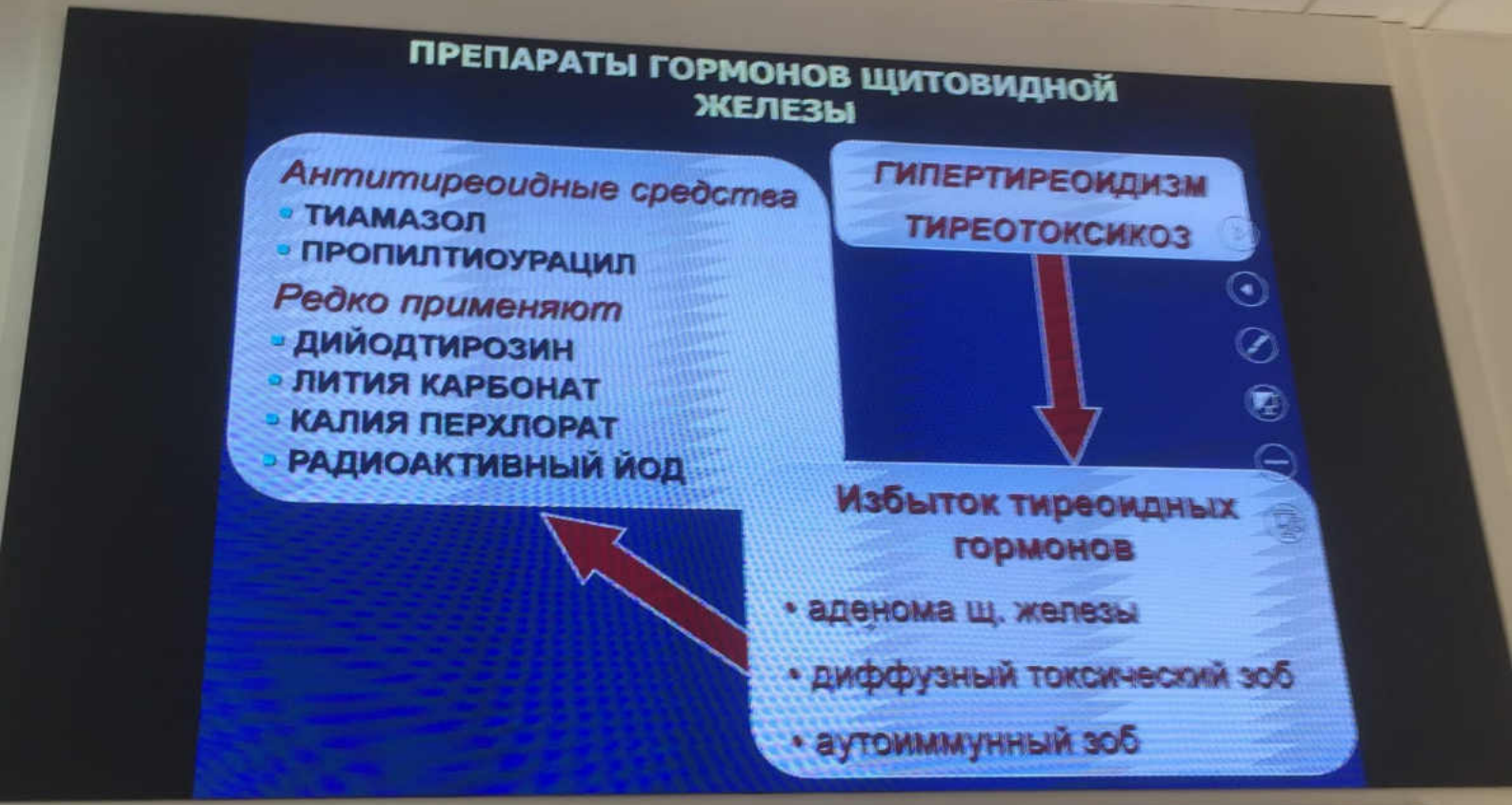
ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
TR
RXR
ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ
Обеспечение роста, регенерации, репарации тканей
↑↑ чувствительности к симпатическим эффектам, одновременно, стресс-протекторный эффект
Регуляция сердечной деятельности
Регуляция психических процессов
Регуляции почечного кровотока
Регуляция репродукции
Регуляция ремоделирования кости

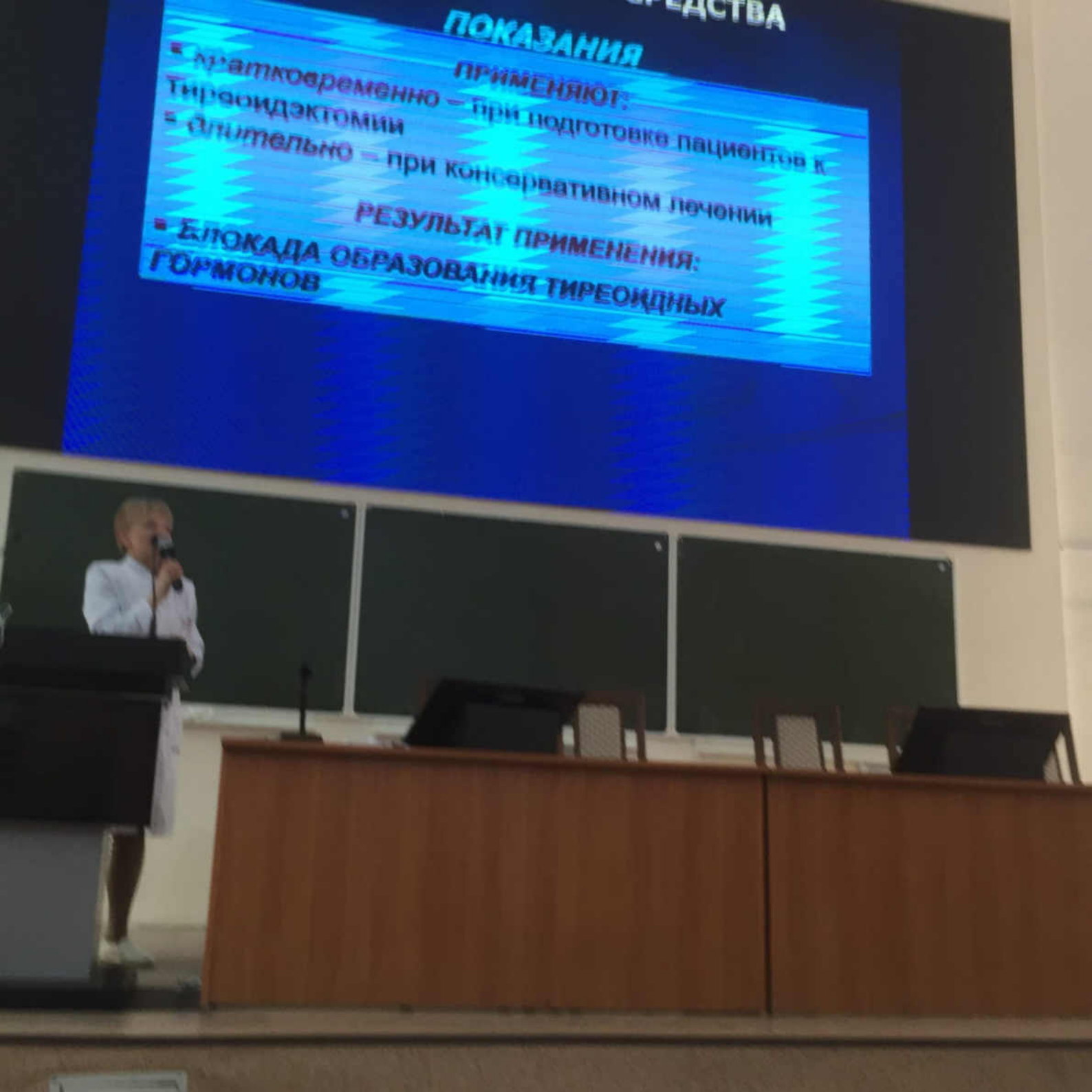
ГИПОТИРЕОИДИЗМ
Дефицит тиреоидных гормонов
• конгенитальный гипотиреоз
• тиреоидит Хашимото
• диффузный эндемический зоб
• узловой коллоидный зоб
Препараты тиреоидных гормонов
• ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЙ
• ЛИОТИРОНИН
• ТИРЕОИДИН


ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПОКАЗАНИЯ
❑ В КАЧЕСТВЕ ВОЗМЕЩАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ИЛИ ПРИОБРЕТЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
▪ ГИПОТИРЕОЗ
▪ ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ
▪ ДИФФУЗНЫЙ НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ
▪ ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ (болезнь Хашимото)
▪ УЗЛОВОЙ ЗОБ С ЯВЛЕНИЯМИ ГИПОТИРЕОЗА
▪ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
❑ В БОЛЕЕ ВЫСОКИХ ДОЗАХ - ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЫРАБОТКИ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА (ТТГ) В ГИПОФИЗЕ (при избыточной тиреотропной активности гипофиза)

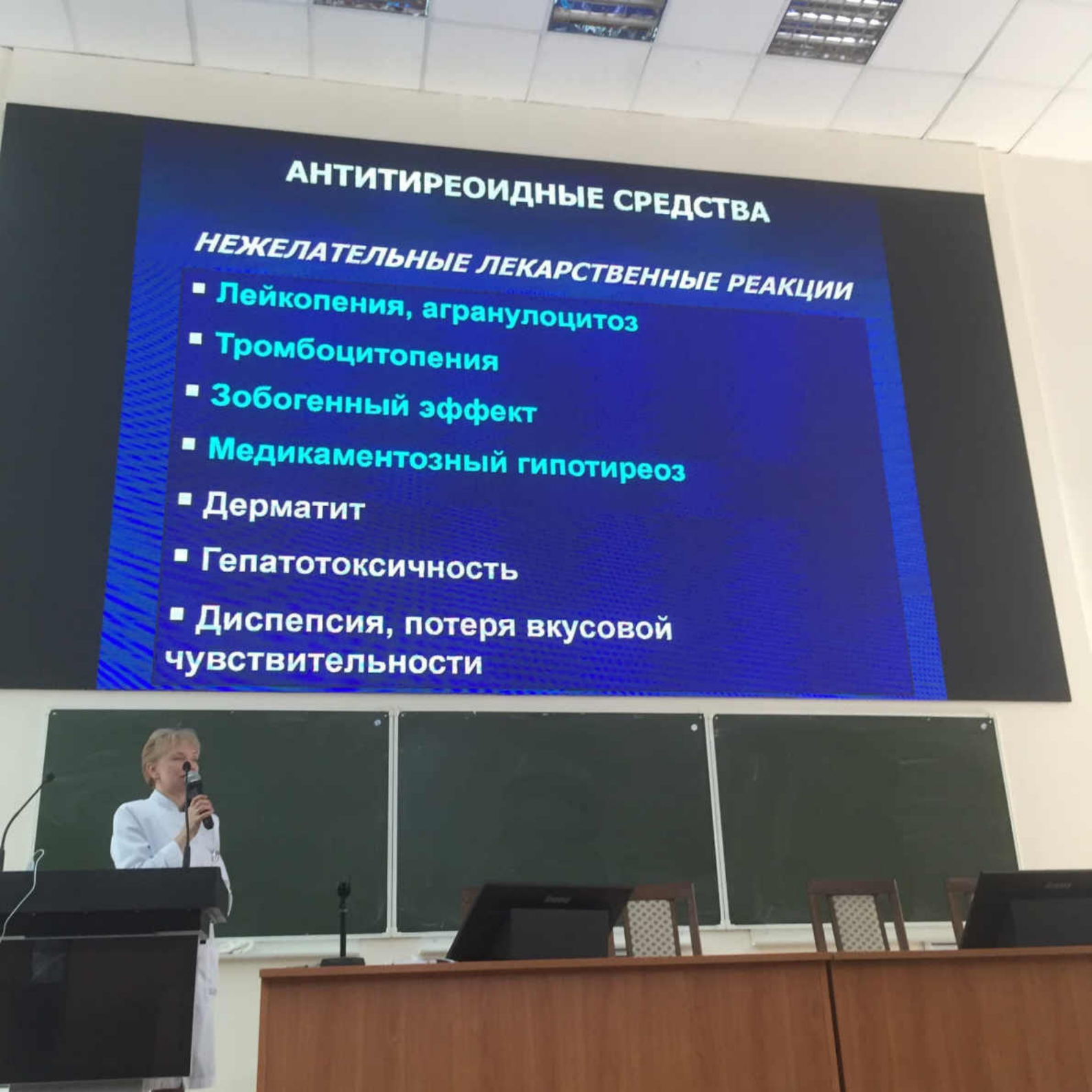
ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ
Повышение ЧСС, аритмии, у пожилых пациентов возможно обострение ИБС
Повышение АД
Повышенная возбудимость, потливость
Снижение веса
Диспептические расстройства
Аллергические реакции на тиреоидин (наличие йодных и белковых примесей)

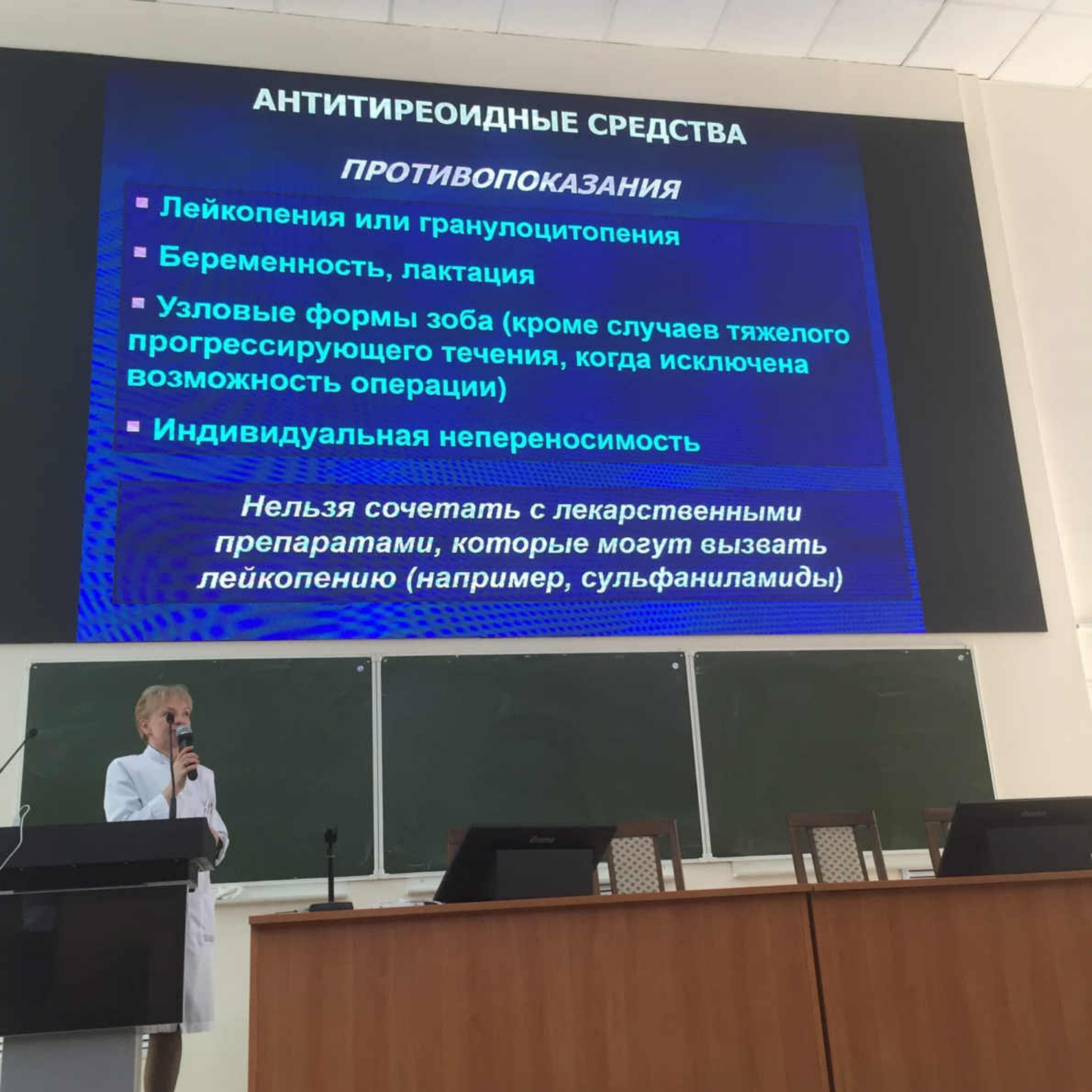

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:
• НЕКОМПЕНСИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ
• НЕЛЕЧЕННАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
• ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА
ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ
• НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА
• НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ
• МИОКАРДИТЫ

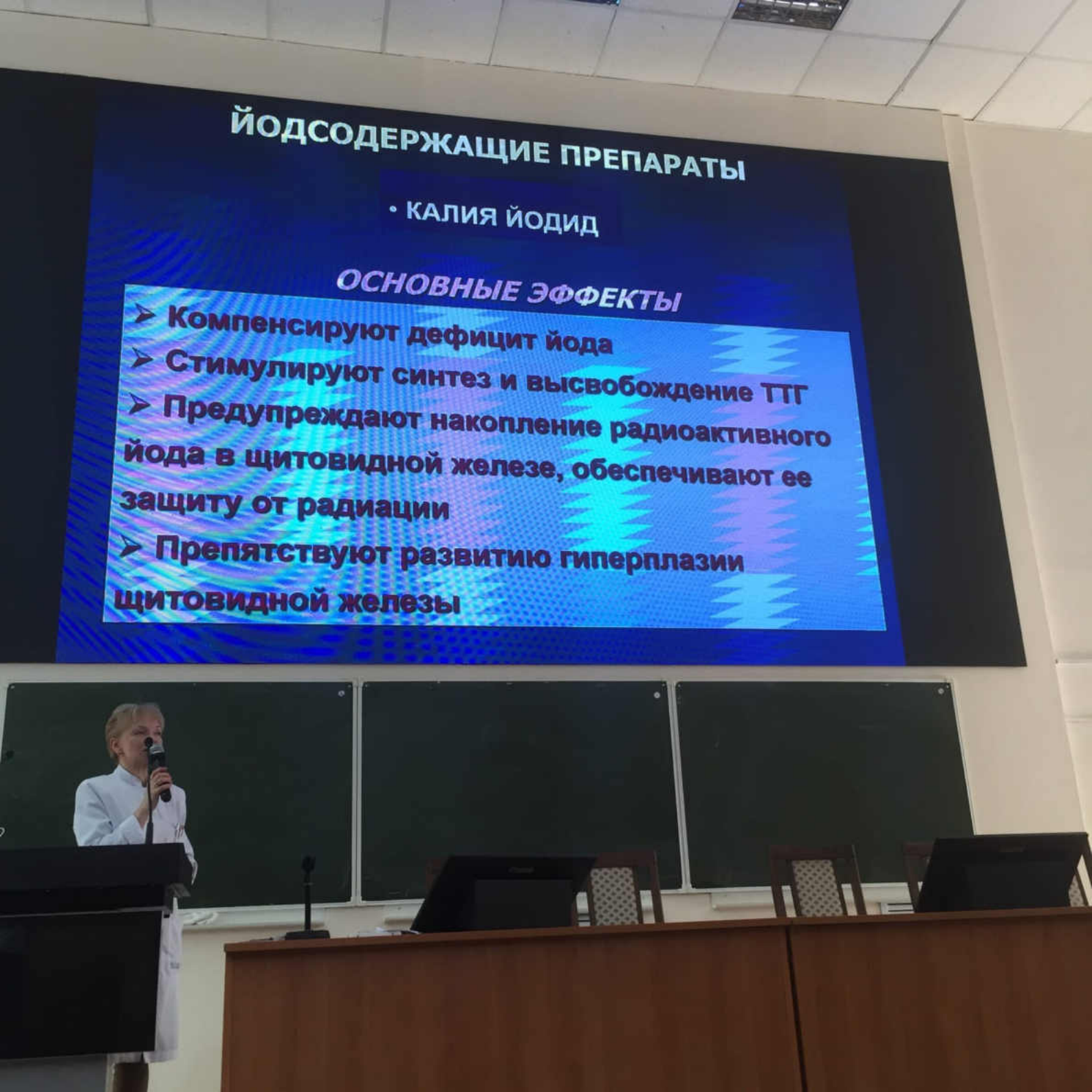

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Антитиреоидные средства
• ТИАМАЗОЛ
• ПРОПИЛТИОУРАЦИЛ
Редко применяют
• ДИЙОДТИРОЗИН
• ЛИТИЯ КАРБОНАТ
• КАЛИЯ ПЕРХЛОРАТ
• РАДИОАКТИВНЫЙ ЙОД
ГИПЕРТИРЕОИДИЗМ
ТИРЕОТОКСИКОЗ
Избыток тиреоидных гормонов
• аденома щ. железы
• диффузный токсический зоб
• аутоиммунный зоб

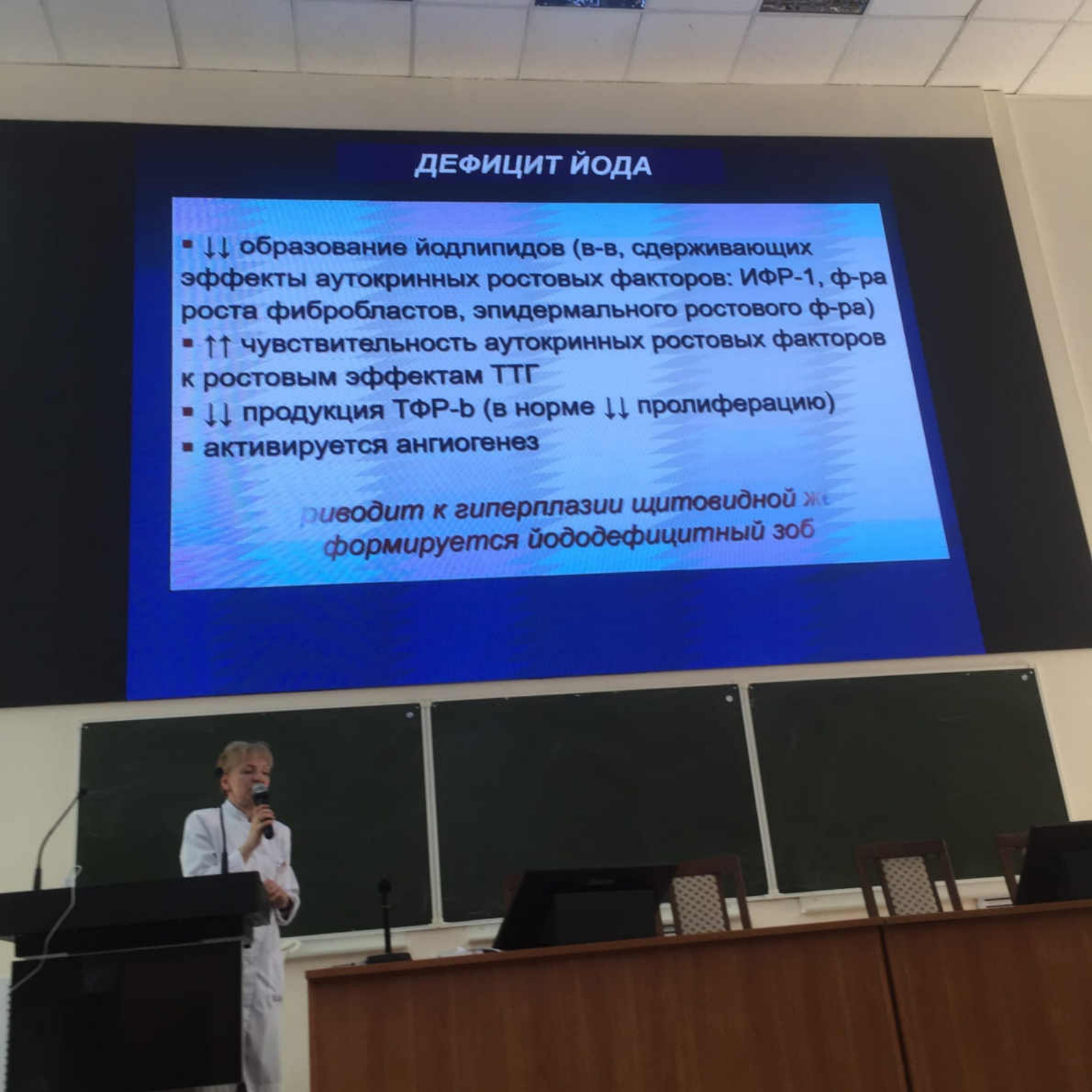

ПОКАЗАНИЯ
ПРИМЕНЯЮТ:
Кратковременно – при подготовке пациентов к тиреоидэктомии
Длительно – при консервативном лечении
РЕЗУЛЬТАТ ПРИМЕНЕНИЯ:
БЛОКАДА ОБРАЗОВАНИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

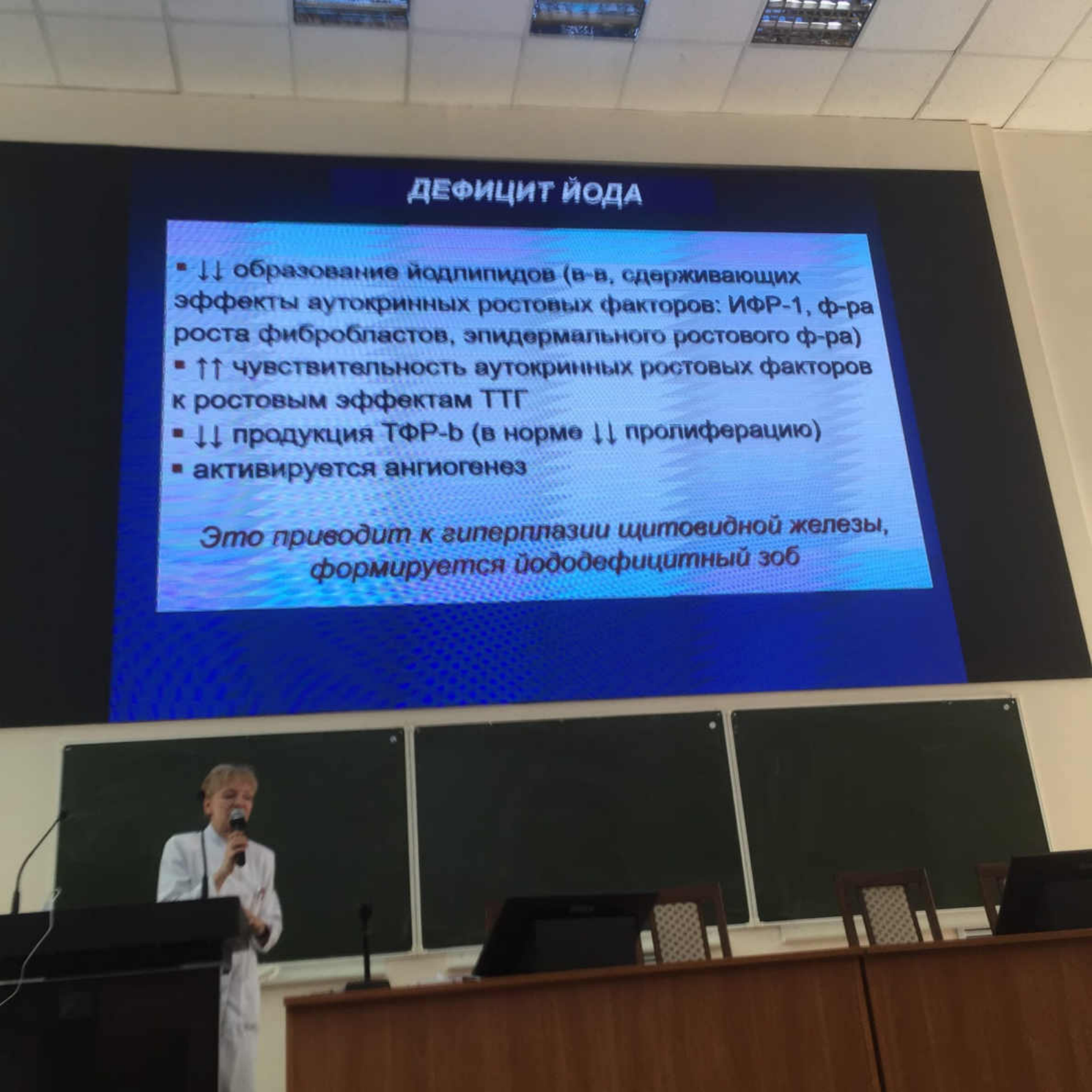
АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА
ПОКАЗАНИЯ
ПРИМЕНЯЮТ:
▪ кратковременно – при подготовке пациентов к тиреоидэктомии
▪ длительно – при консервативном лечении
РЕЗУЛЬТАТ ПРИМЕНЕНИЯ:
▪ БЛОКАДА ОБРАЗОВАНИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ


АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ
Лейкопения, агранулоцитоз
Тромбоцитопения
Зобогенный эффект
Медикаментозный гипотиреоз
Дерматит
Гепатотоксичность
Диспепсия, потеря вкусовой чувствительности

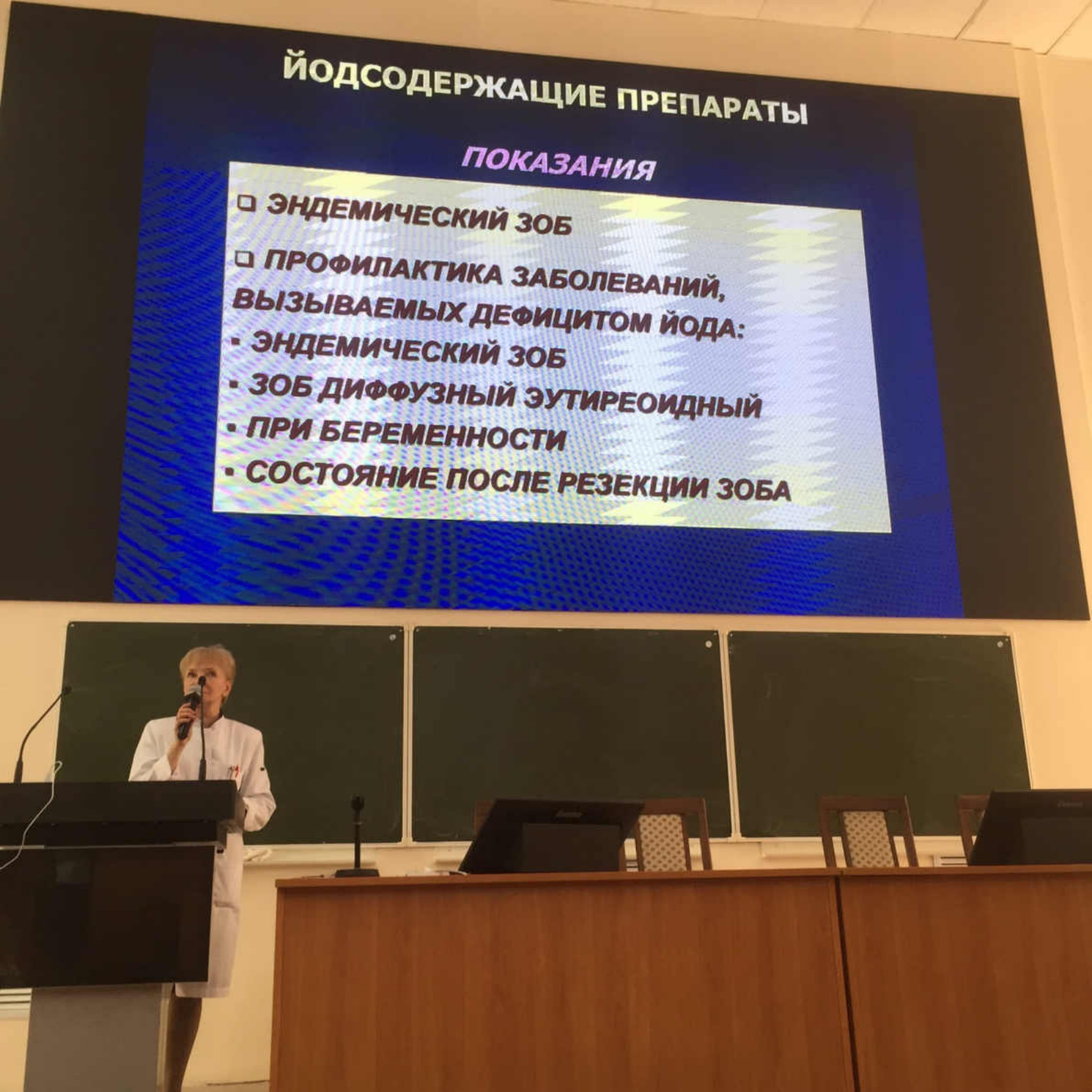

АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Лейкопения или гранулоцитопения
Беременность, лактация
Узловые формы зоба (кроме случаев тяжелого прогрессирующего течения, когда исключена возможность операции)
Индивидуальная непереносимость
Нельзя сочетать с лекарственными препаратами, которые могут вызвать лейкопению (например, сульфаниламиды)

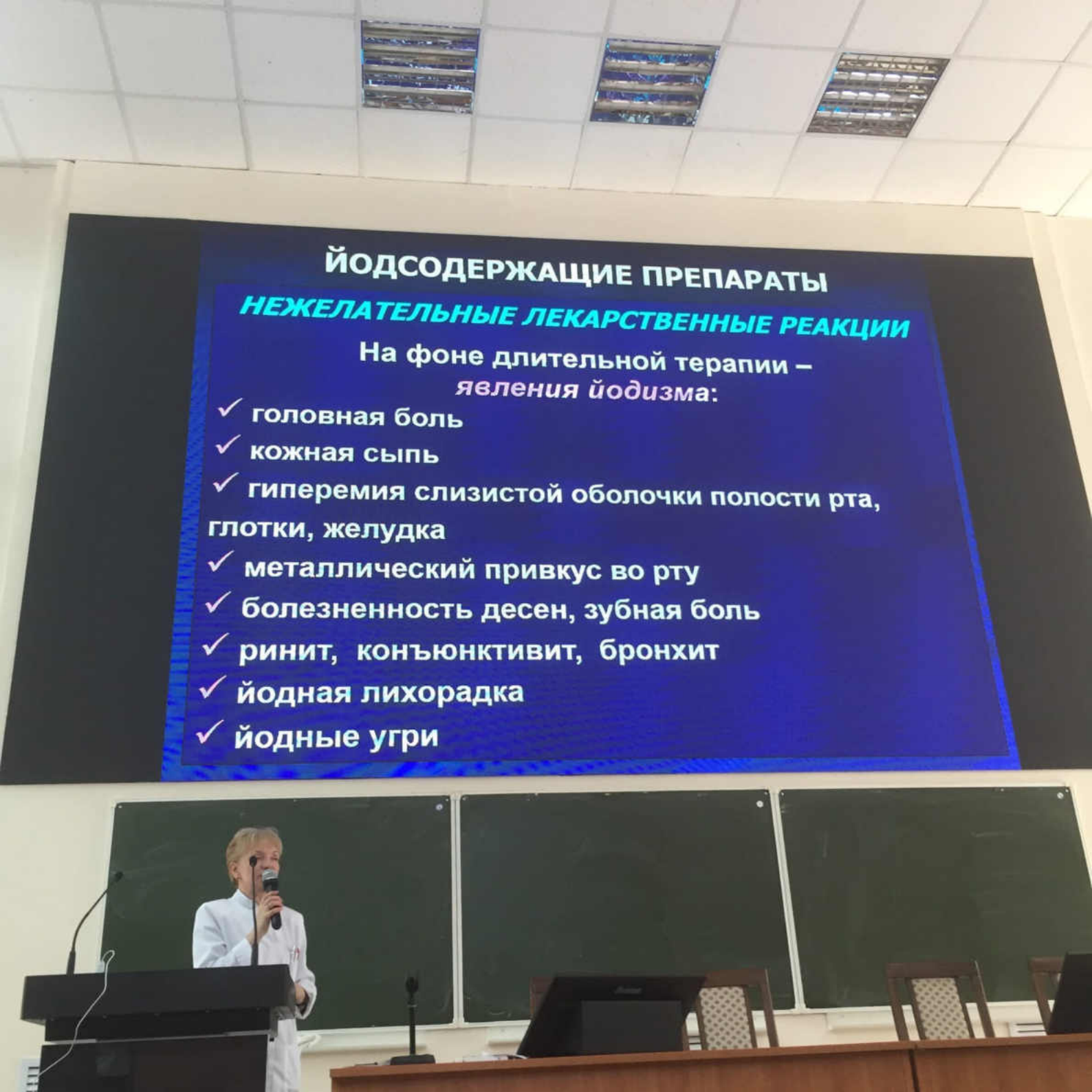

ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ
• КАЛИЯ ЙОДИД
ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ
➢ Компенсируют дефицит йода
➢ Стимулируют синтез и высвобождение ТТГ
➢ Предупреждают накопление радиоактивного йода в щитовидной железе, обеспечивают ее защиту от радиации
➢ Препятствуют развитию гиперплазии щитовидной железы

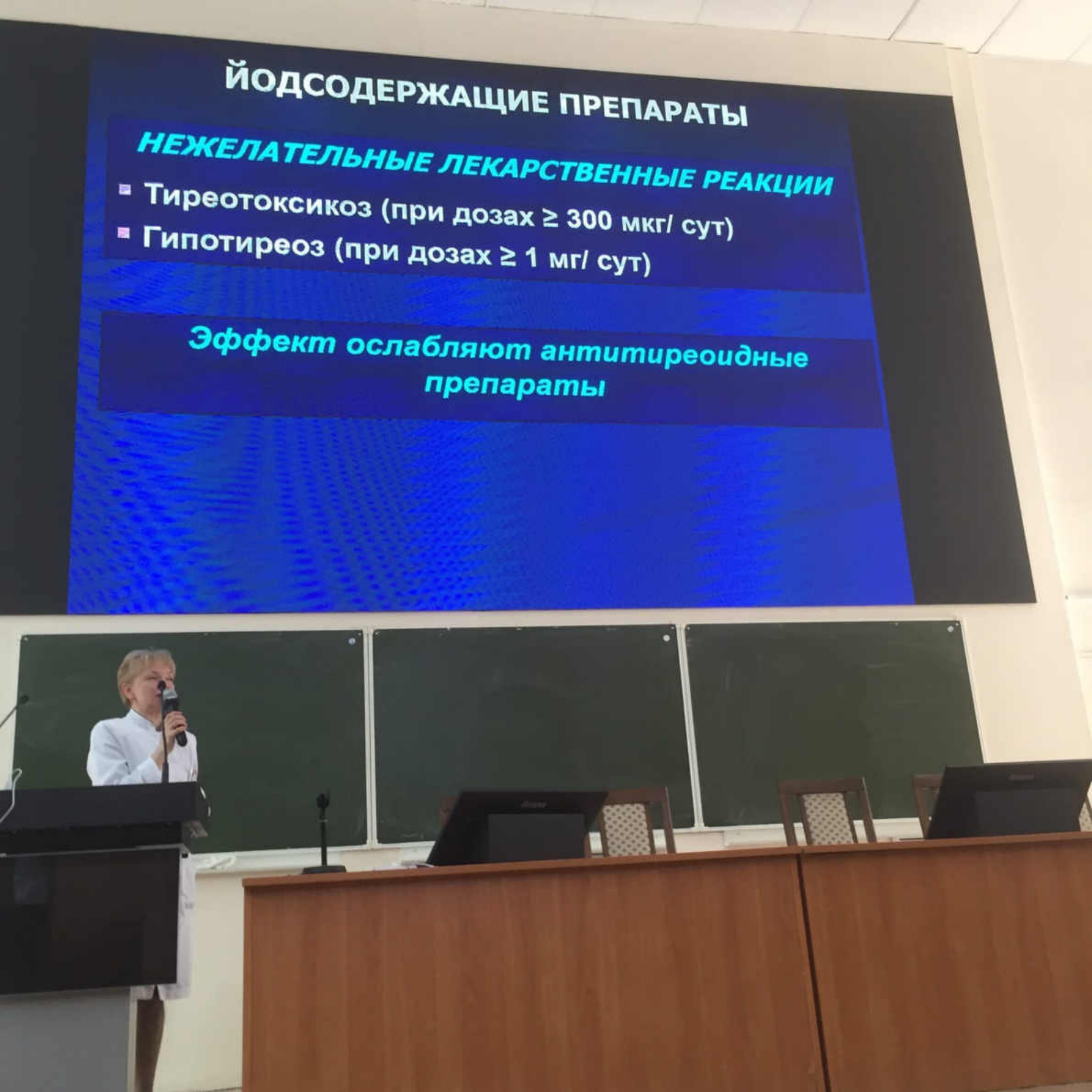

ДЕФИЦИТ ЙОДА
▪ ↓↓ образование йодлипидов (в-в, сдерживающих эффекты аутокринных ростовых факторов: ИФР-1, ф-ра роста фибробластов, эпидермального ростового ф-ра)
▪ ↑↑ чувствительность аутокринных ростовых факторов к ростовым эффектам ТТГ
▪ ↓↓ продукция ТФР-b (в норме ↓↓ пролиферацию)
▪ активируется ангиогенез
приводит к гиперплазии щитовидной же
формируется йододефицитный зоб

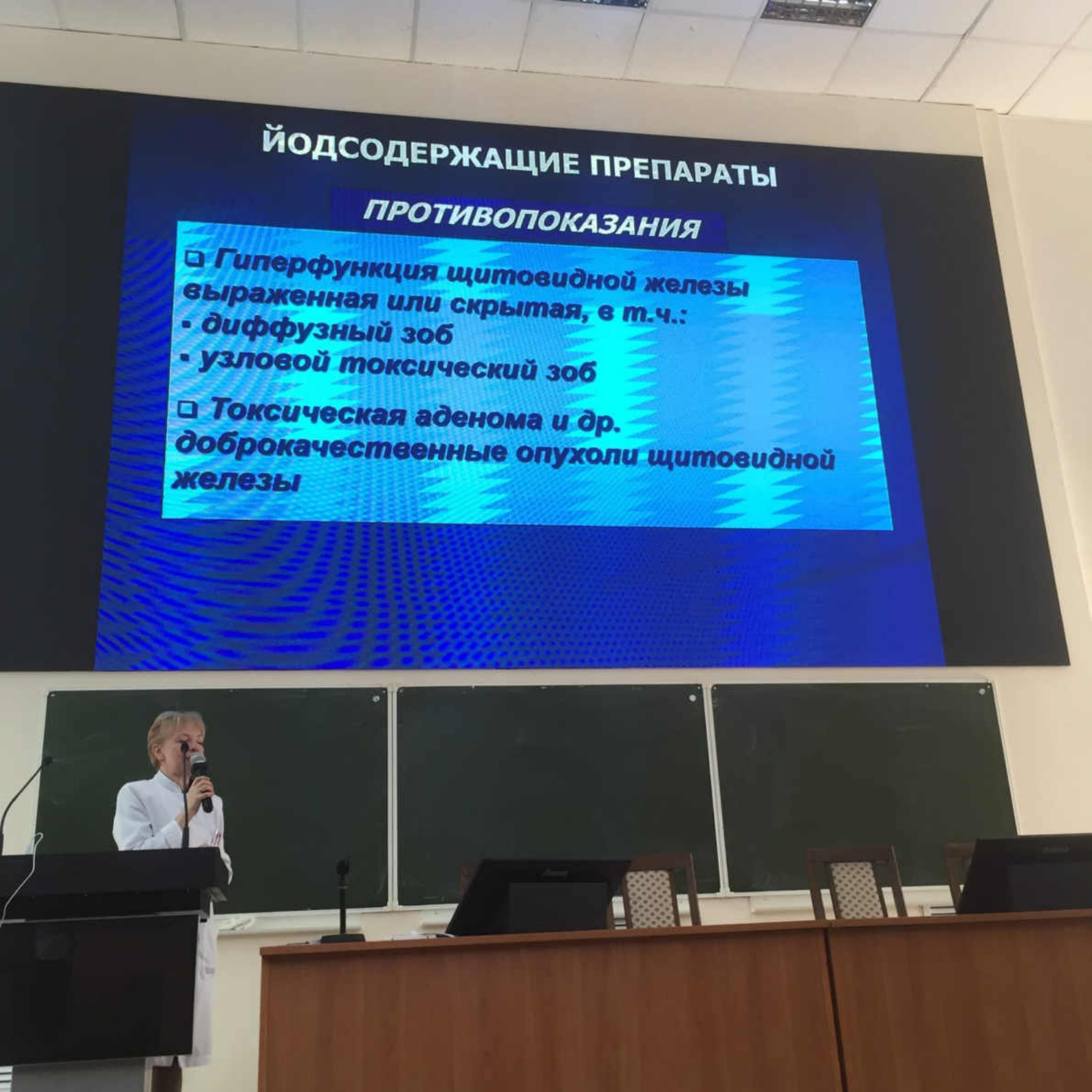

ДЕФИЦИТ ЙОДА
▪ ↓↓ образование йодлипидов (в-в, сдерживающих эффекты аутокринных ростовых факторов: ИФР-1, ф-ра роста фибробластов, эпидермального ростового ф-ра)
▪ ↑↑ чувствительность аутокринных ростовых факторов к ростовым эффектам ТТГ
▪ ↓↓ продукция ТФР-b (в норме ↓↓ пролиферацию)
▪ активируется ангиогенез
Это приводит к гиперплазии щитовидной железы, формируется йододефицитный зоб

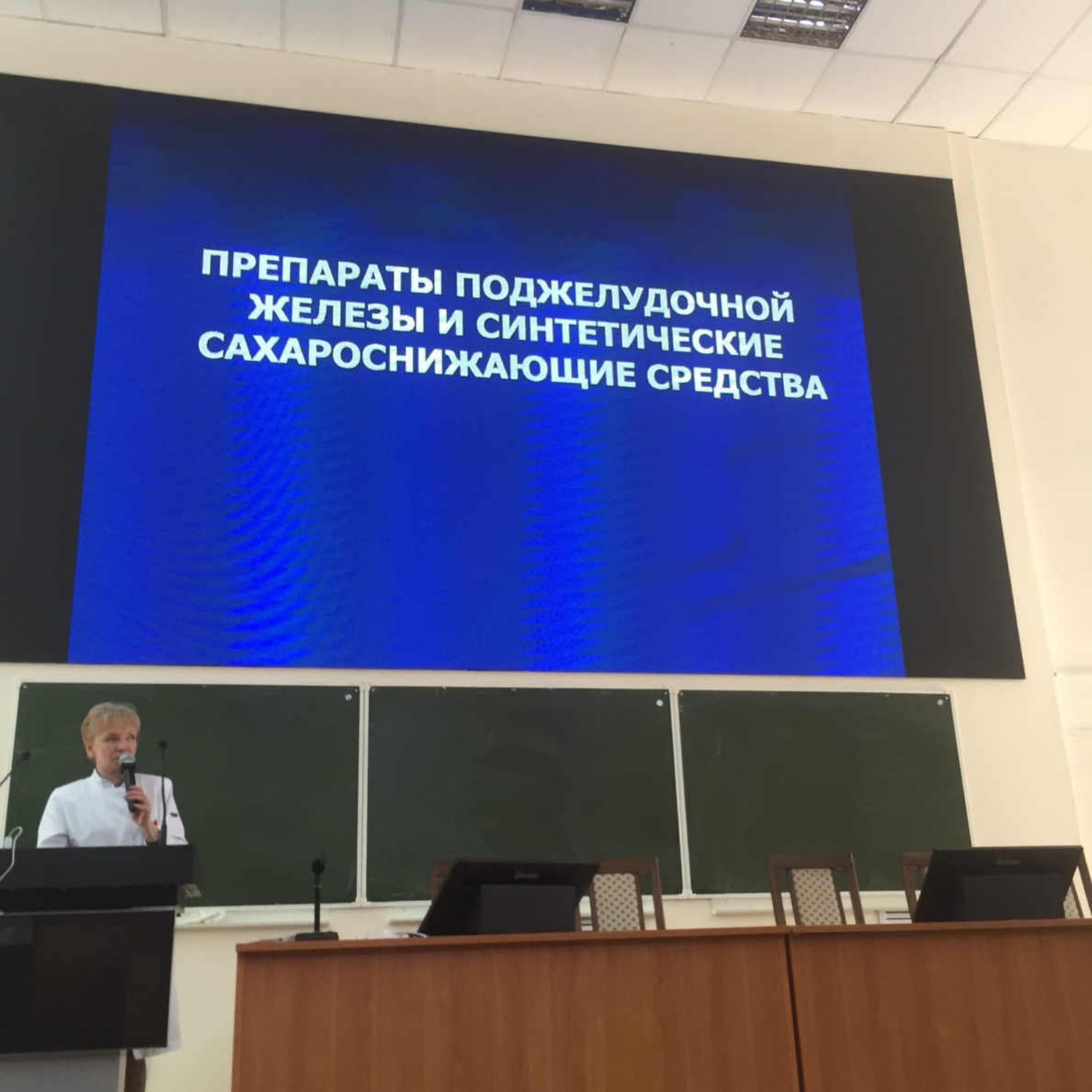
ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ
ПОКАЗАНИЯ
ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ
ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ДЕФИЦИТОМ ЙОДА:
ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ
ЗОБ ДИФФУЗНЫЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЗОБА


ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ
ПОКАЗАНИЯ
ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ
ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ДЕФИЦИТОМ ЙОДА:
• ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ
• ЗОБ ДИФФУЗНЫЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ
• ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
• СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЗОБА

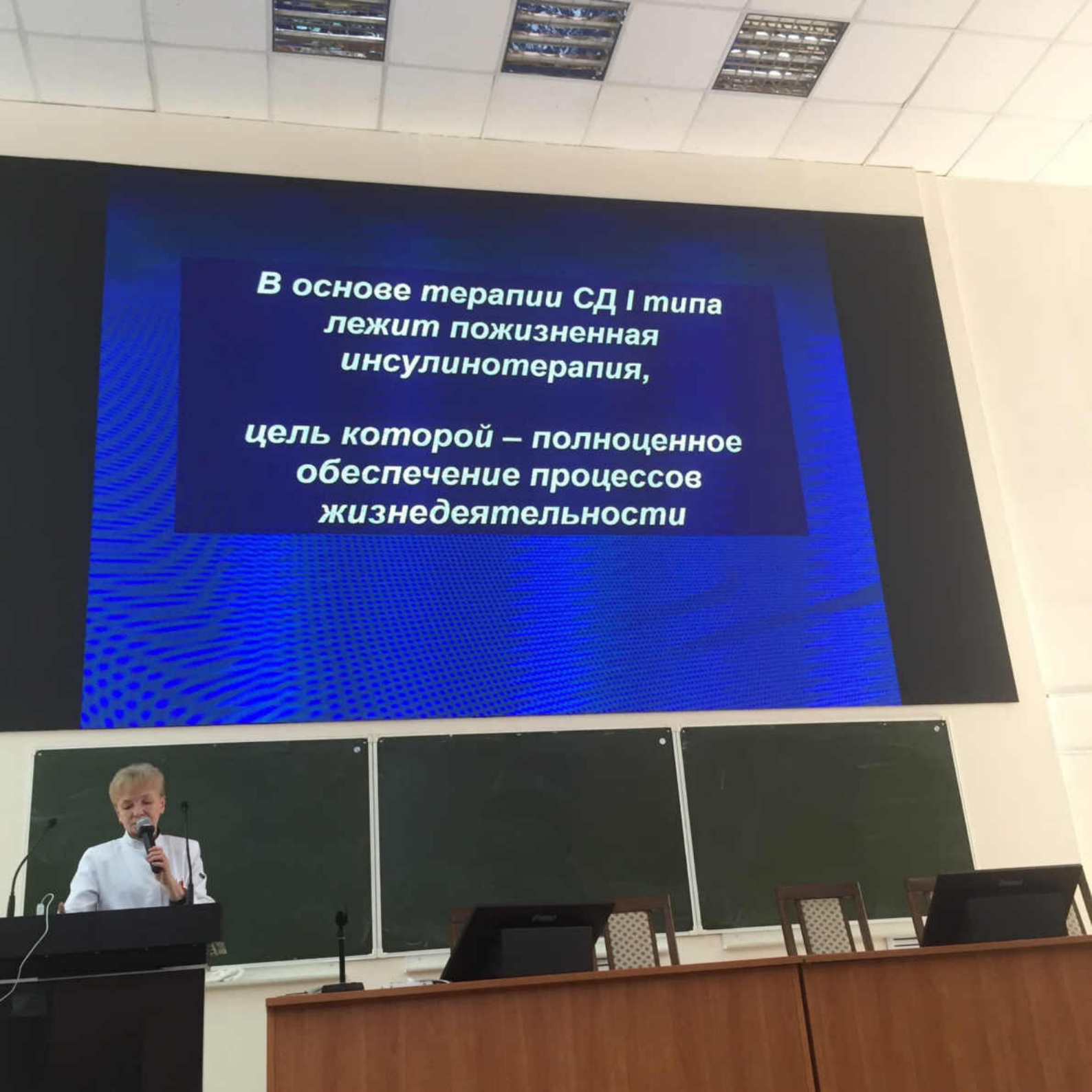

ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ
На фоне длительной терапии –
явления йодизма:
✓ головная боль
✓ кожная сыпь
✓ гиперемия слизистой оболочки полости рта, глотки, желудка
✓ металлический привкус во рту
✓ болезненность десен, зубная боль
✓ ринит, конъюнктивит, бронхит
✓ йодная лихорадка
✓ йодные угри


ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ
Тиреотоксикоз (при дозах ≥ 300 мкг/ сут)
Гипотиреоз (при дозах ≥ 1 мг/ сут)
Эффект ослабляют антитиреоидные препараты

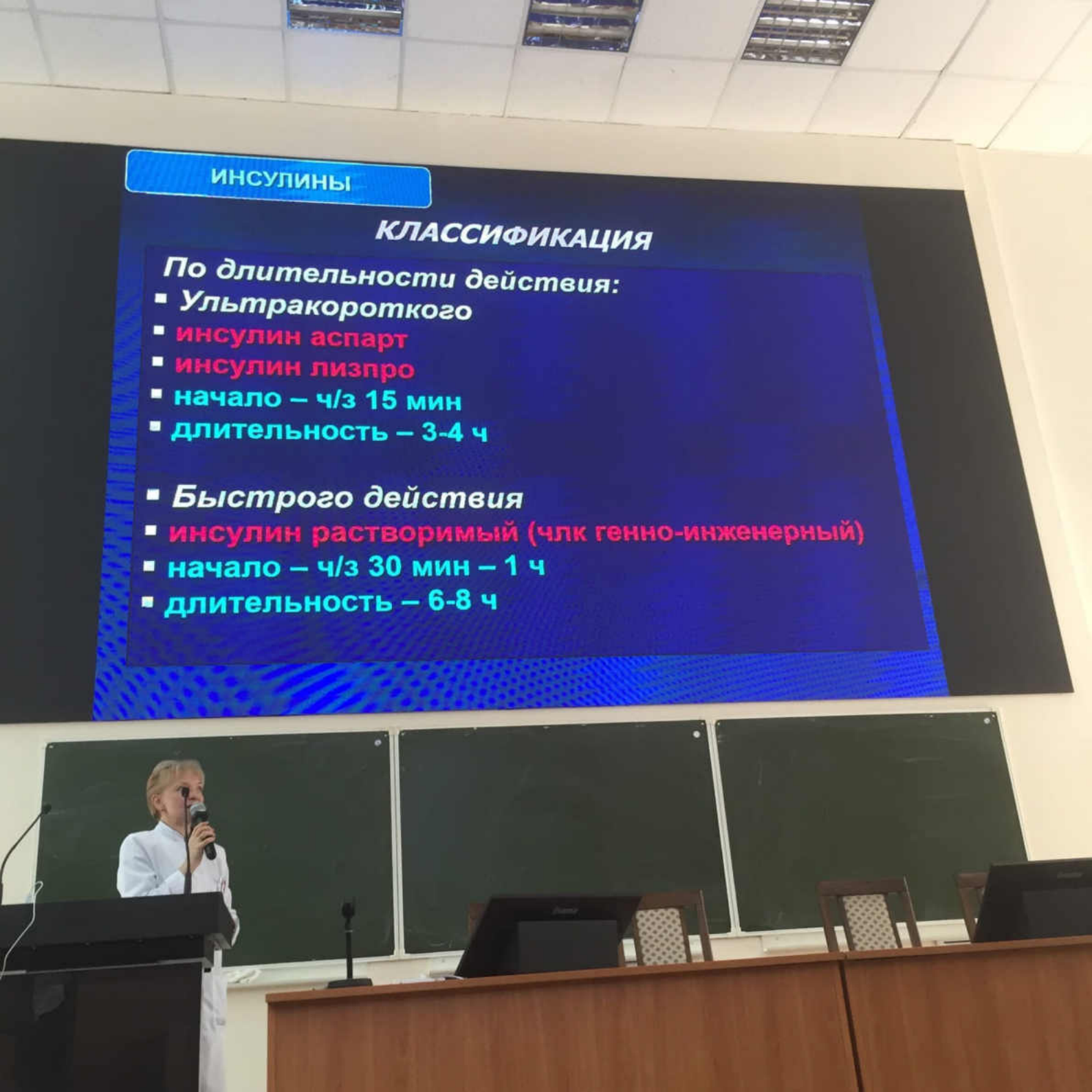

ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Гиперфункция щитовидной железы выраженная или скрытая, в т.ч.:
• диффузный зоб
• узловой токсический зоб
Токсическая аденома и др. доброкачественные опухоли щитовидной железы


ПРЕПАРАТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ
САХАРОСНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

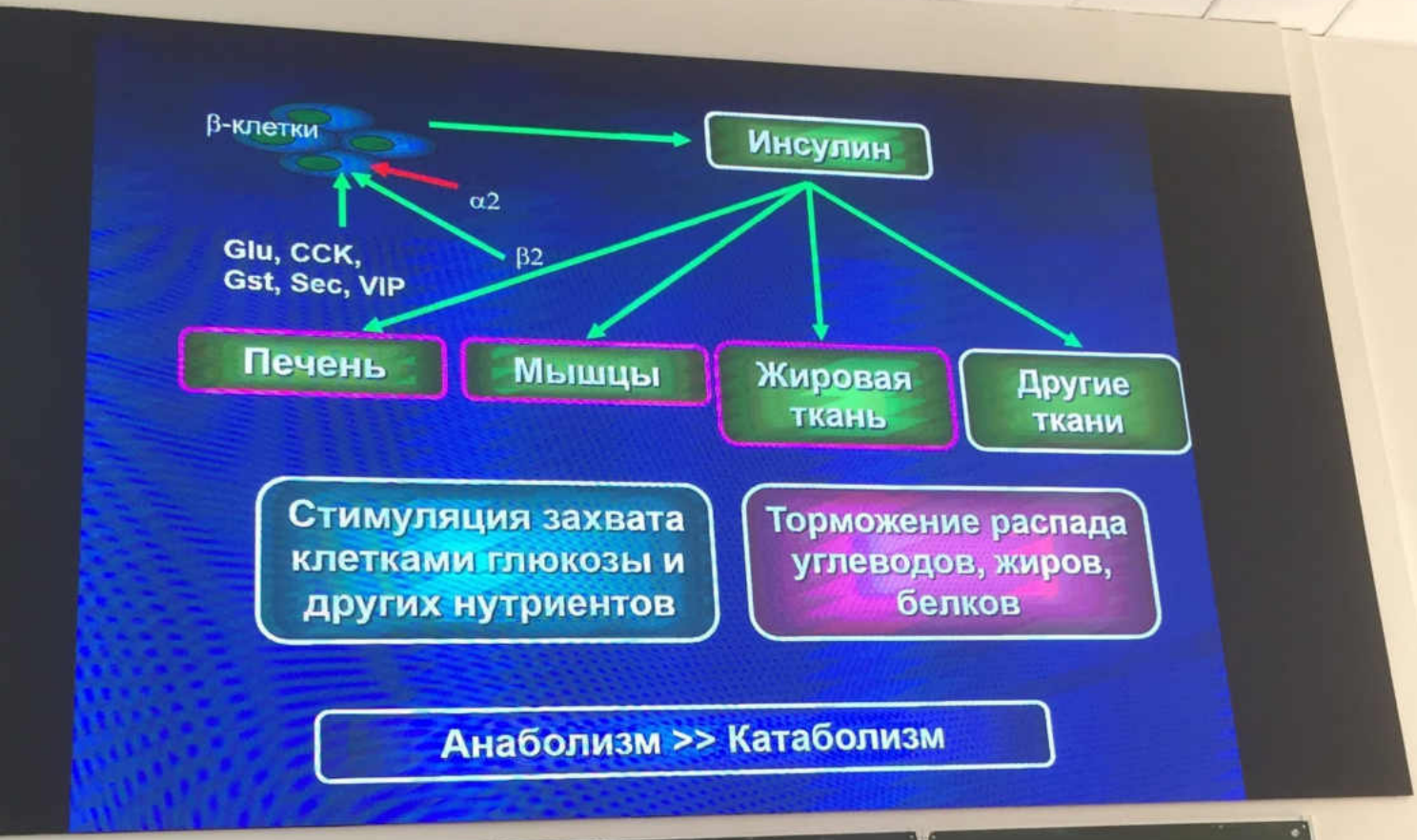
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
Сахарный диабет I типа
160,3 члк/ 100 000
• аутоиммунный
• идиопатический
Абсолютная недостаточность инсулина
Сахарный диабет II типа
500 члк/ 100 000
Повышение резистентности к инсулину
Относительная недостаточность инсулина
Другие виды диабета

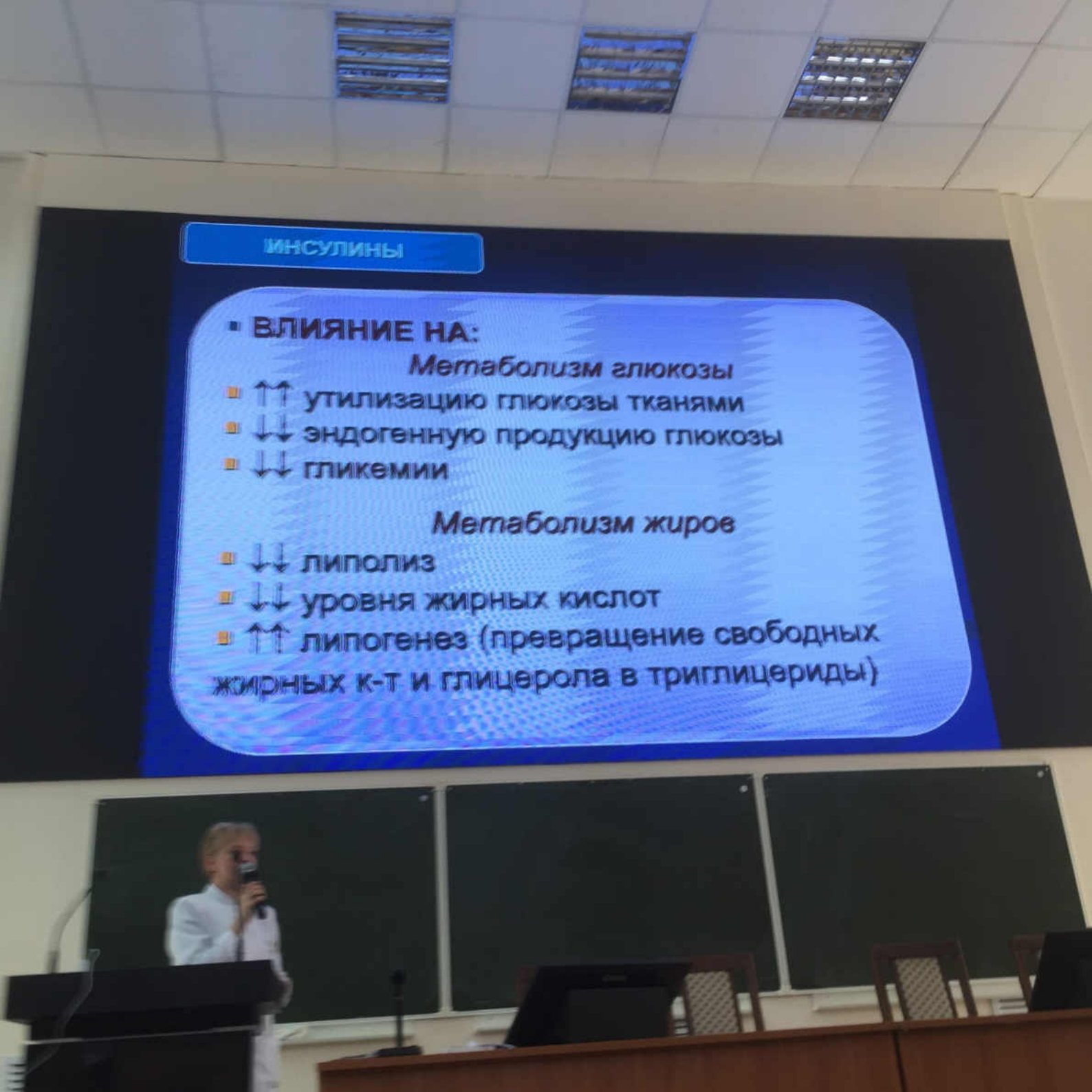

В основе терапии СД I типа
лежит пожизненная
инсулинотерапия,
цель которой – полноценное
обеспечение процессов
жизнедеятельности

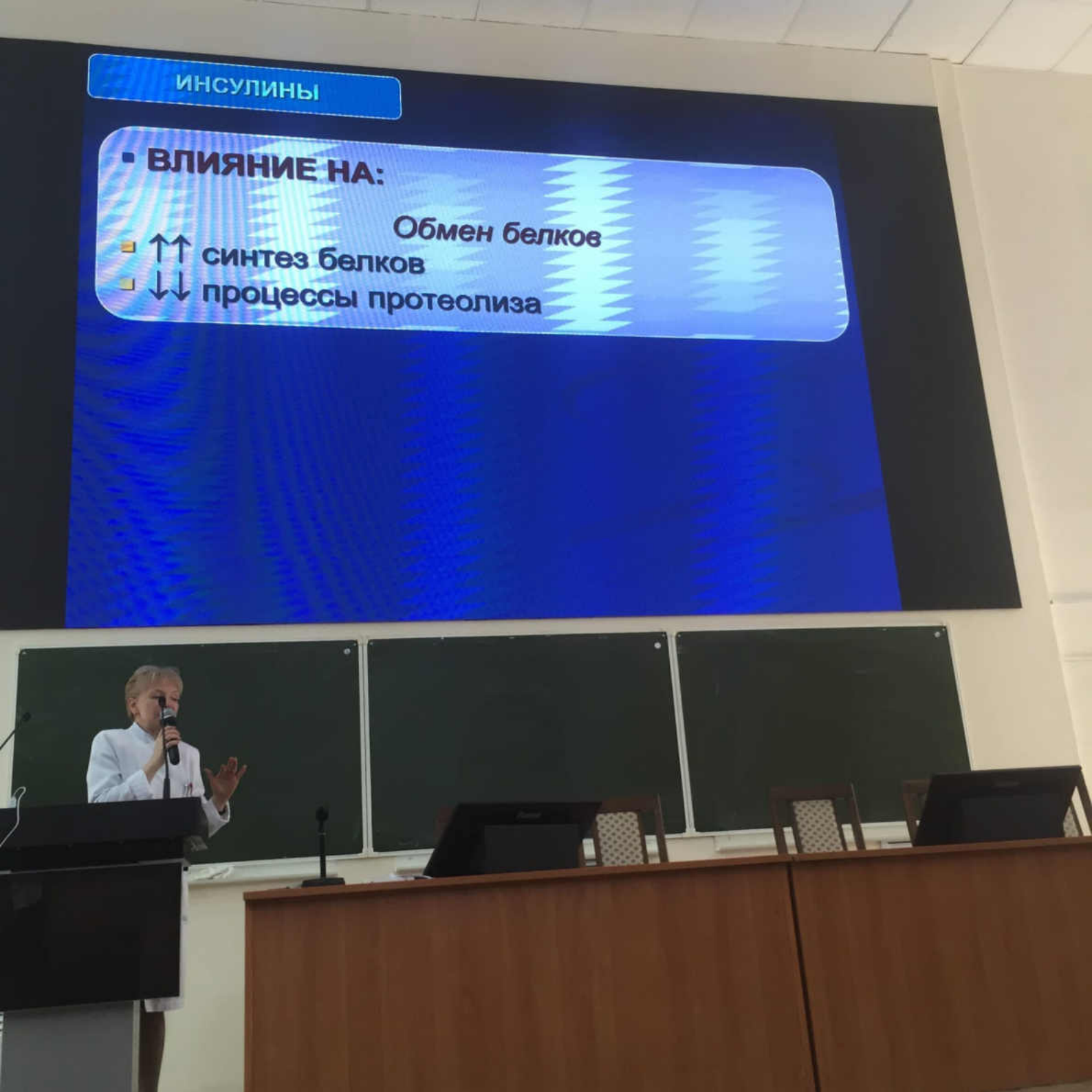
ИНСУЛИНЫ
КЛАССИФИКАЦИЯ
По происхождению:
Бычий
Свиной
Человеческий (биомодифицированный или рекомбинантный)

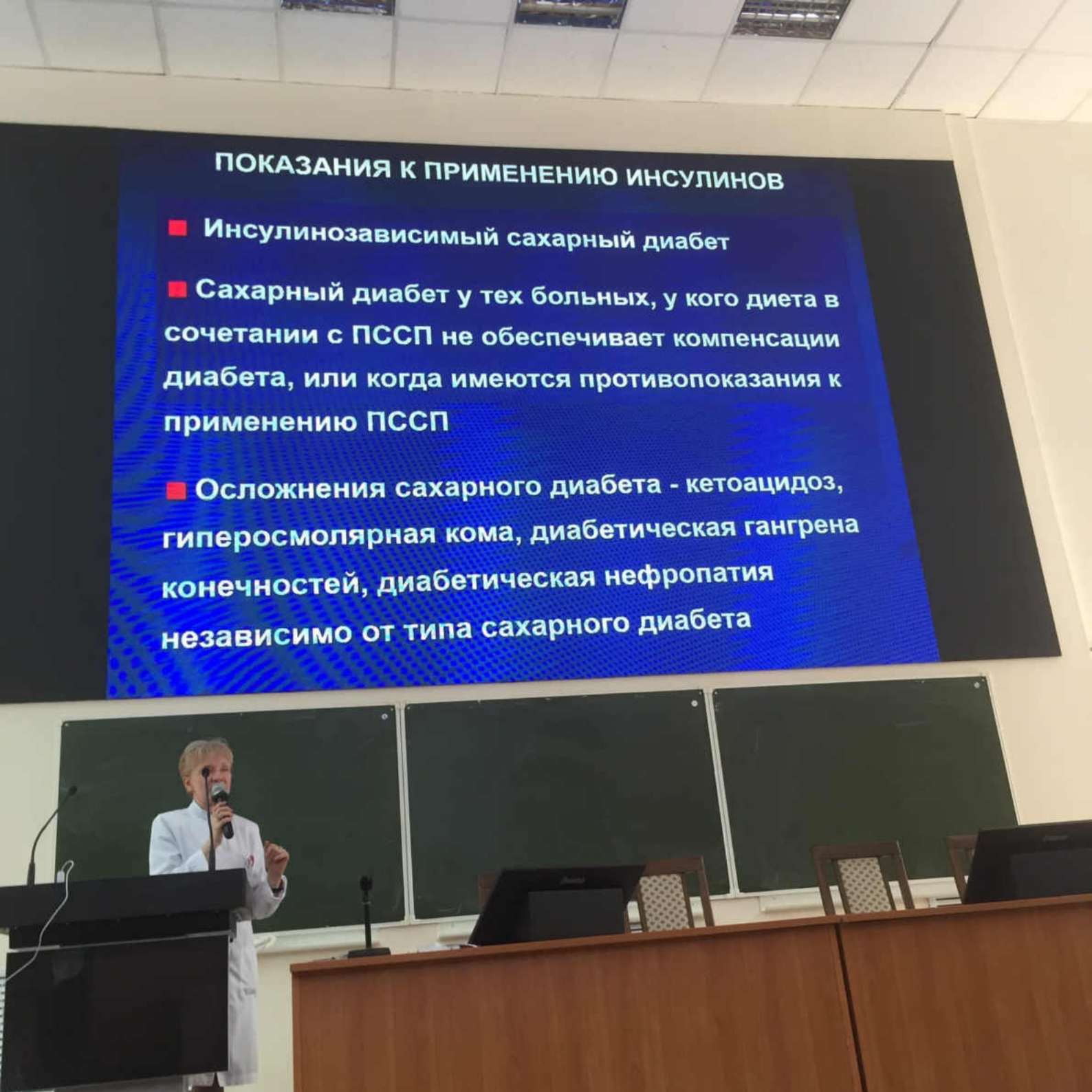

ИНСУЛИНЫ
КЛАССИФИКАЦИЯ
По длительности действия:
Ультракороткого
инсулин аспарт
инсулин лизпро
начало – ч/з 15 мин
длительность – 3-4 ч
Быстрого действия
инсулин растворимый (члк генно-инженерный)
начало – ч/з 30 мин – 1 ч
длительность – 6-8 ч

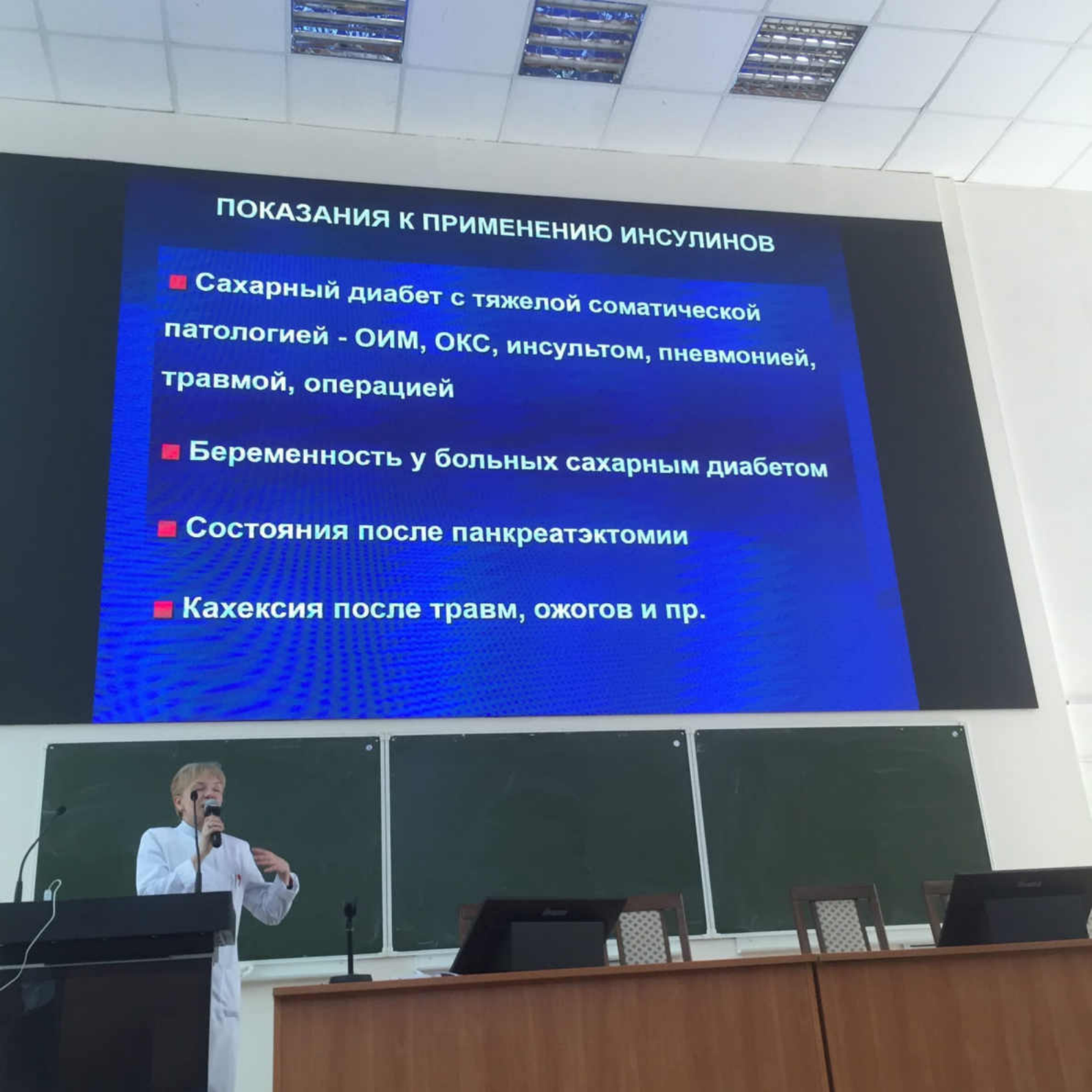
ИНСУЛИНЫ
КЛАССИФИКАЦИЯ
Средней продолжительности
инсулин-цинка комбинированного суспензия
инсулин-изофан (члк генно-инженерный, полусинтетический)
начало – ч/з 1- 2,5 ч
длительность – 14-20 ч
Аналоги члк инсулина продолжительного действия
инсулин детемир
инсулин-гларгин
начало – ч/з 1 – 1,5 ч
длительность – 22-26 ч


β-клетки
Инсулин
α2
β2
Glu, CCK,
Gst, Sec, VIP
Печень
Мышцы
Жировая ткань
Другие ткани
Стимуляция захвата клетками глюкозы и других нутриентов
Торможение распада углеводов, жиров, белков
Анаболизм >> Катаболизм

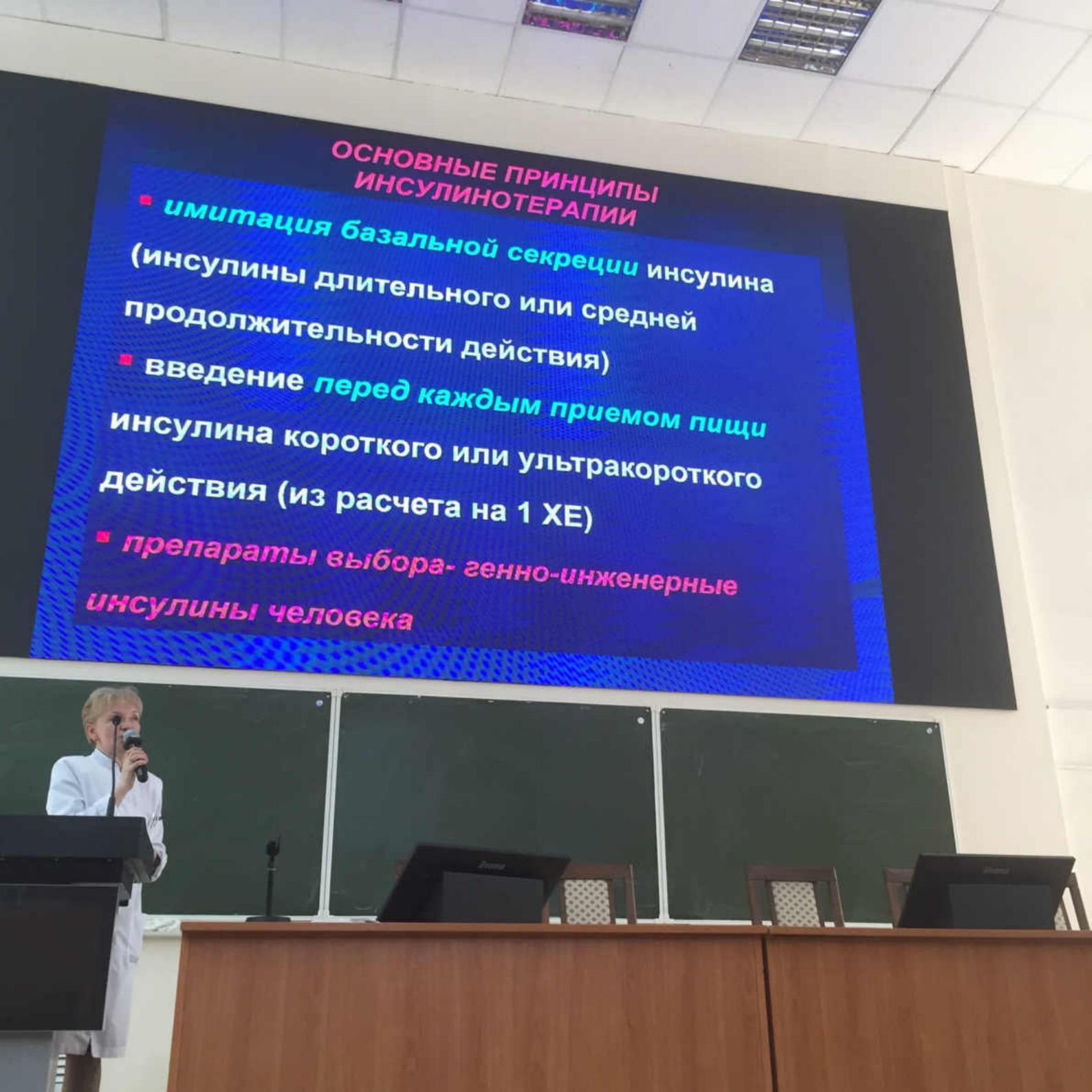

ИНСУЛИНЫ
ВЛИЯНИЕ НА:
Метаболизм глюкозы
↑↑ утилизацию глюкозы тканями
↓↓ эндогенную продукцию глюкозы
↓↓ гликемии
Метаболизм жиров
↓↓ липолиз
↓↓ уровня жирных кислот
↑↑ липогенез (превращение свободных жирных к-т и глицерола в триглицериды)

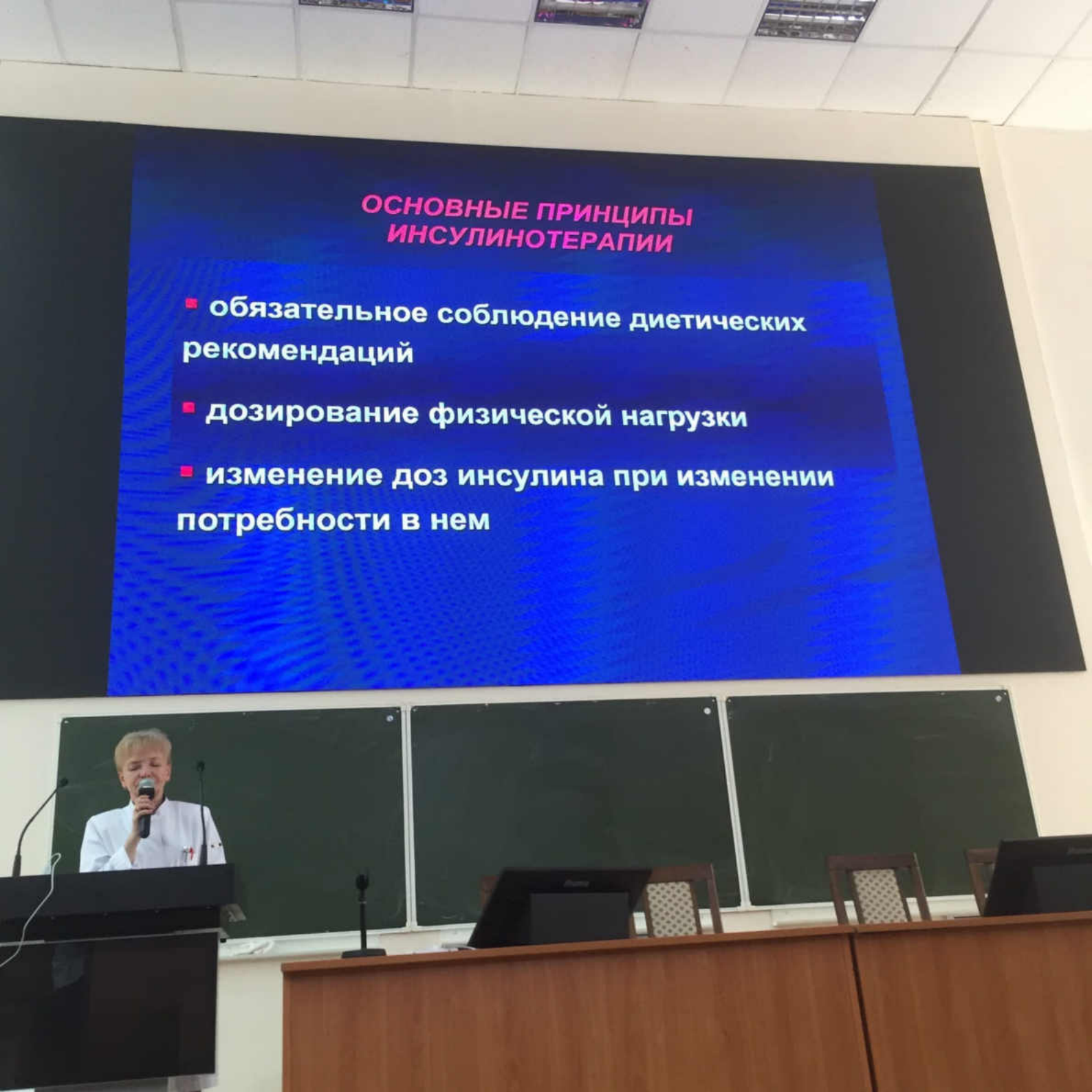

ИНСУЛИНЫ
ВЛИЯНИЕ НА:
Обмен белков
↑↑ синтез белков
↓↓ процессы протеолиза

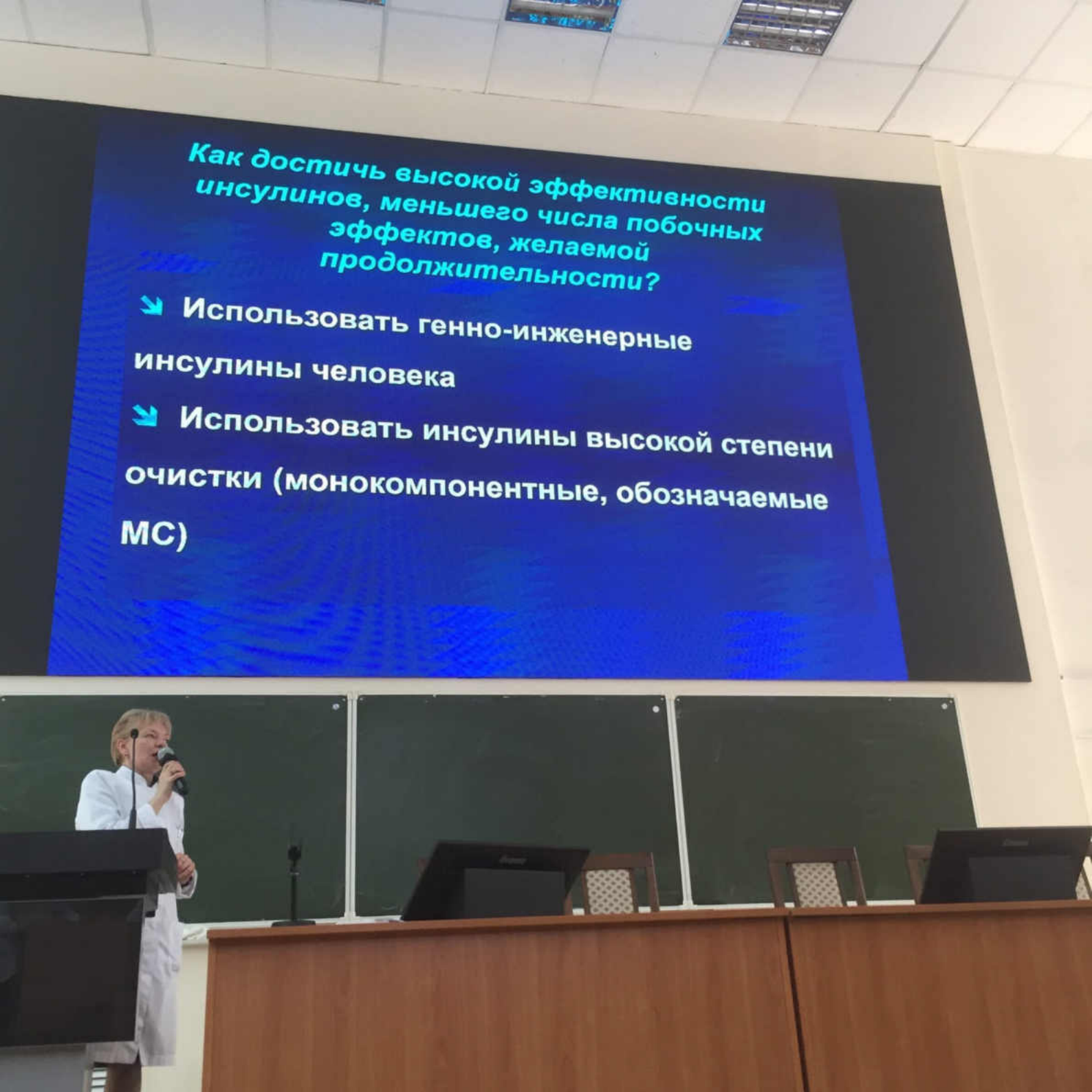

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНСУЛИНОВ
Инсулинозависимый сахарный диабет
Сахарный диабет у тех больных, у кого диета в сочетании с ПССП не обеспечивает компенсации диабета, или когда имеются противопоказания к применению ПССП
Осложнения сахарного диабета - кетоацидоз, гиперосмолярная кома, диабетическая гангрена конечностей, диабетическая нефропатия независимо от типа сахарного диабета

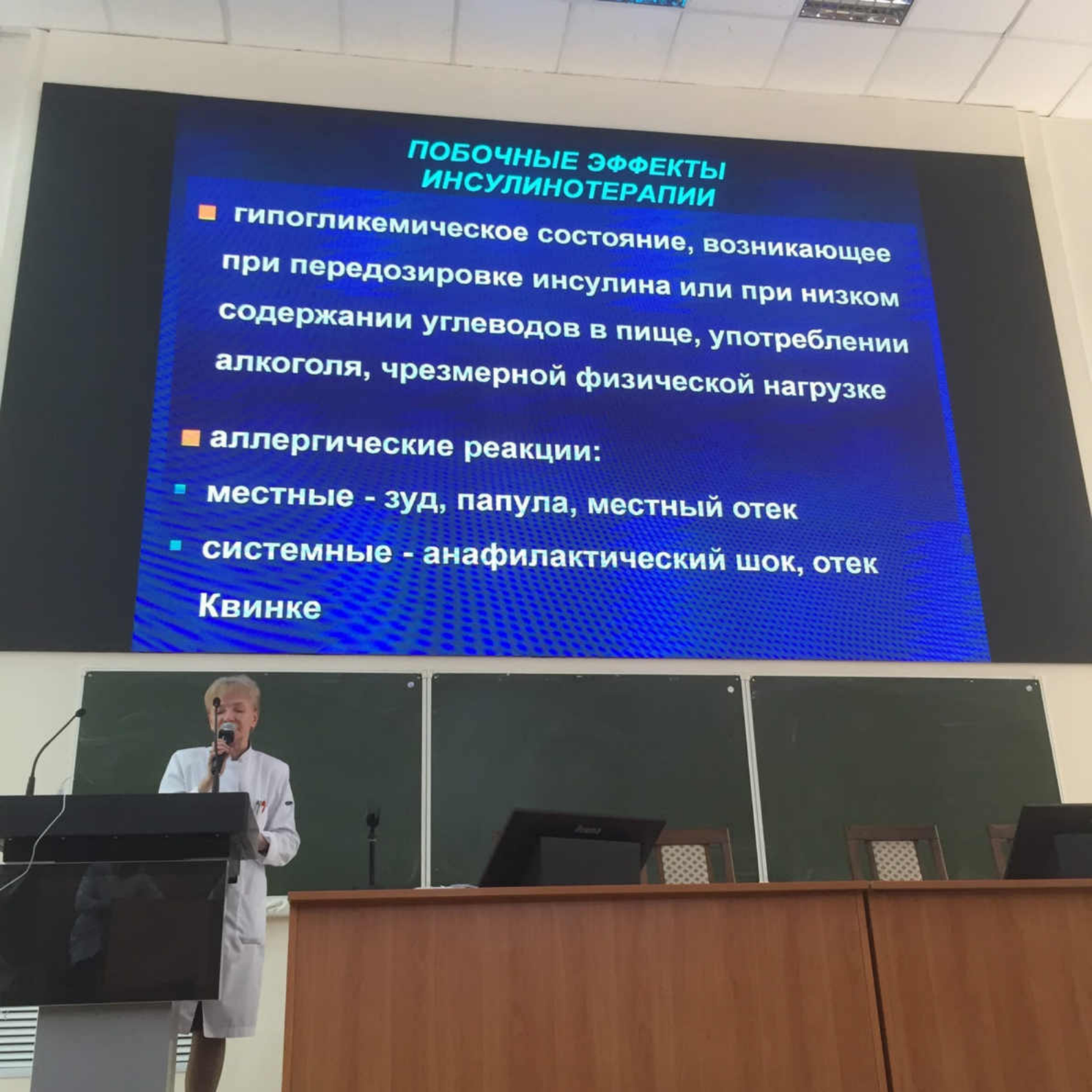

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНСУЛИНОВ
Сахарный диабет с тяжелой соматической патологией - ОИМ, ОКС, инсультом, пневмонией, травмой, операцией
Беременность у больных сахарным диабетом
Состояния после панкреатэктомии
Кахексия после травм, ожогов и пр.

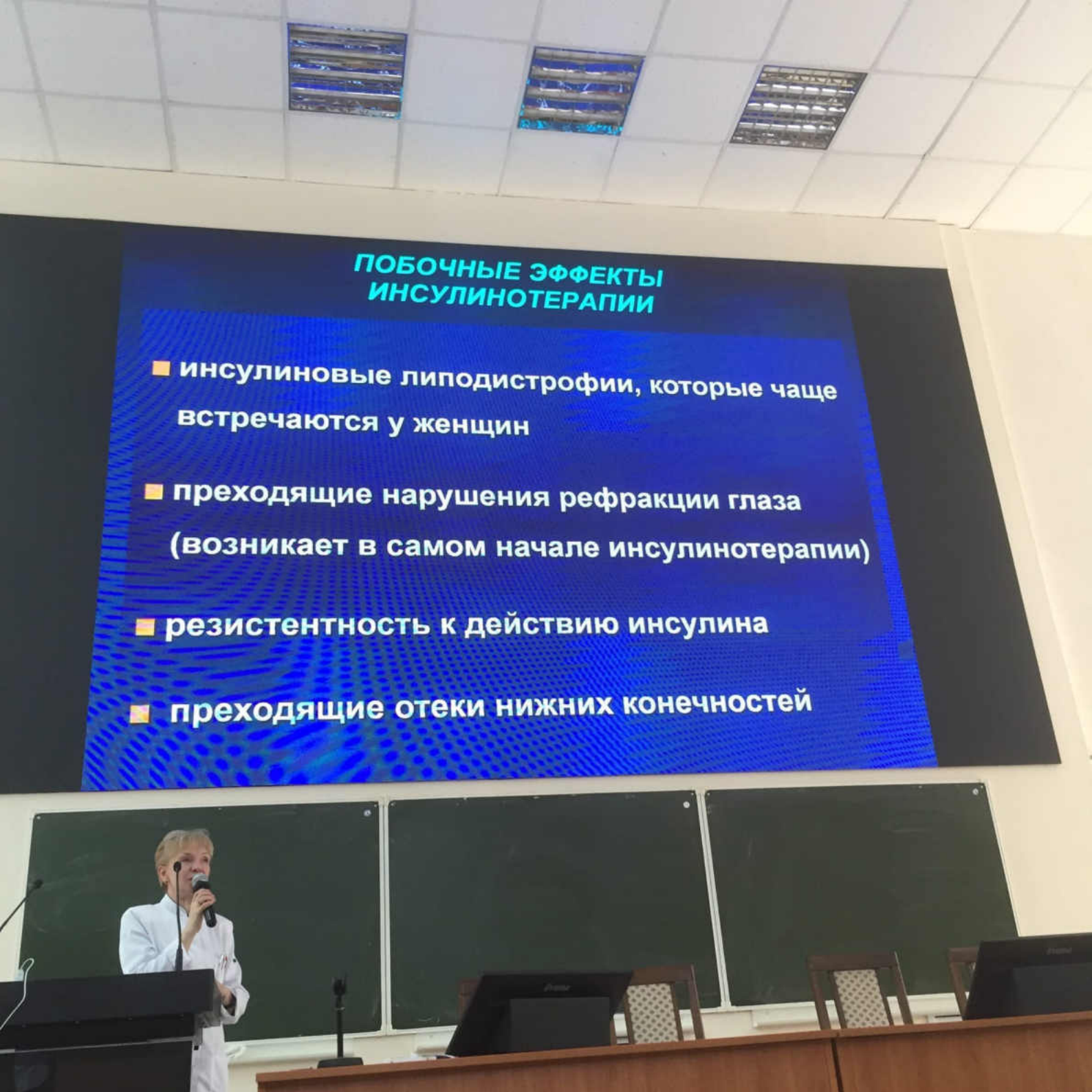
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ
суточная потребность в инсулине – 0,6 – 0,8 ЕД/ 1кг массы тела
потребность в инсулине ↑↑ при:
стрессе
инфекциях
операциях
потребность в инсулине ↓↓ при:
ХПН
физических нагрузках

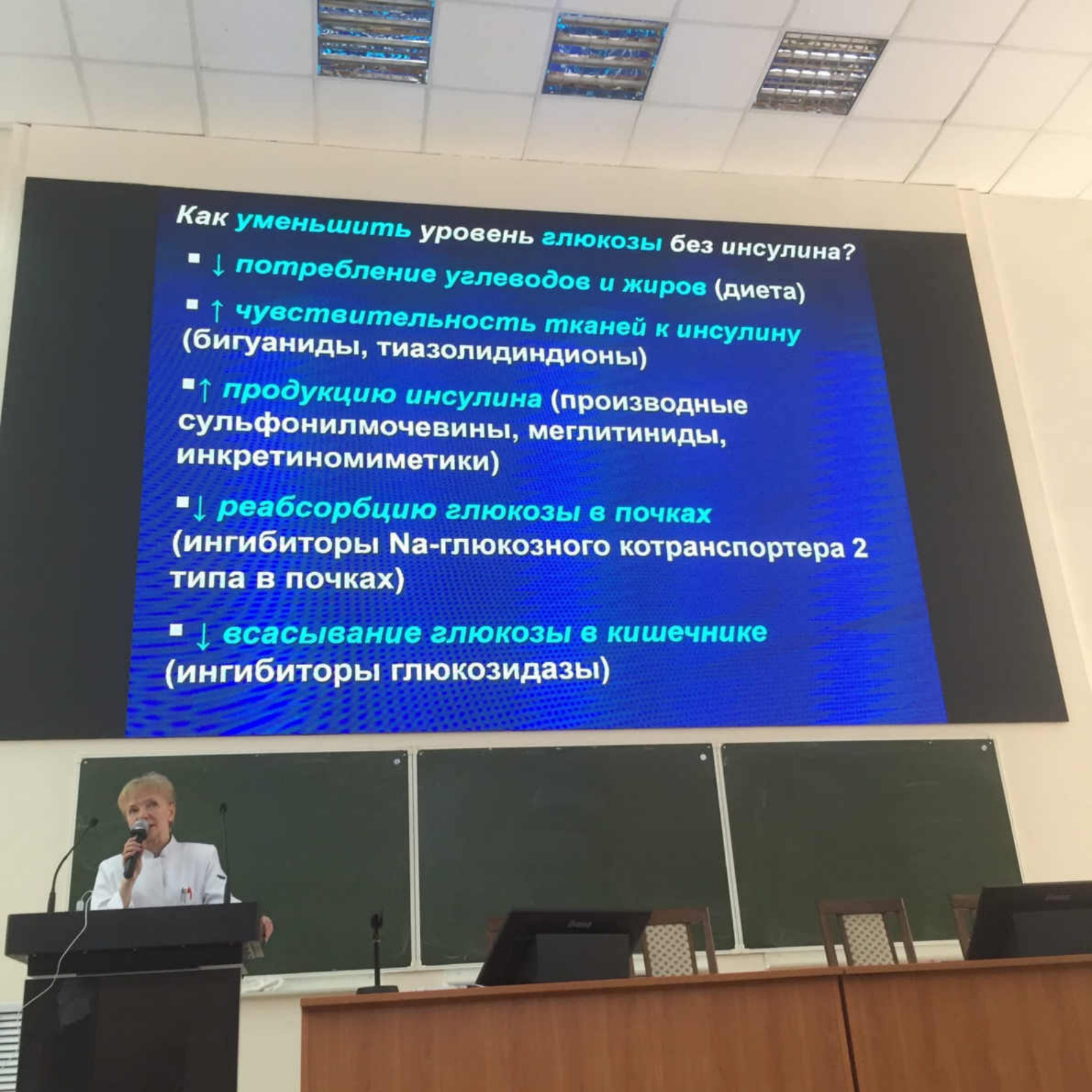

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ
ИНСУЛИНОТЕРАПИИ
имитация базальной секреции инсулина (инсулины длительного или средней продолжительности действия)
введение перед каждым приемом пищи инсулина короткого или ультракороткого действия (из расчета на 1 ХЕ)
препараты выбора- генно-инженерные инсулины человека


ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ
обязательное соблюдение диетических рекомендаций
дозирование физической нагрузки
изменение доз инсулина при изменении потребности в нем

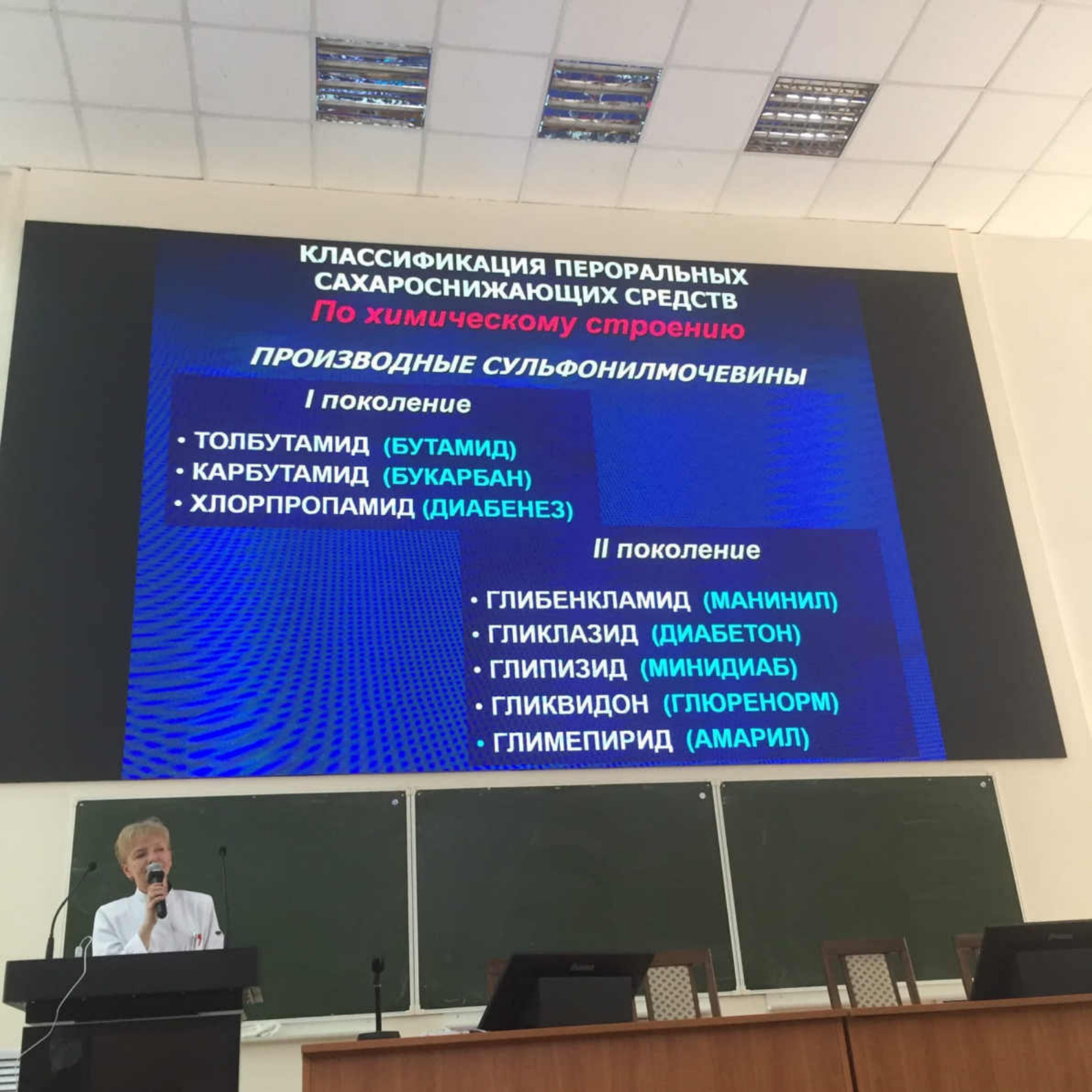

Как достичь высокой эффективности инсулинов, меньшего числа побочных эффектов, желаемой продолжительности?
Использовать генно-инженерные инсулины человека
Использовать инсулины высокой степени очистки (монокомпонентные, обозначаемые МС)


ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ
ИНСУЛИНОТЕРАПИИ
гипогликемическое состояние, возникающее при передозировке инсулина или при низком содержании углеводов в пище, употреблении алкоголя, чрезмерной физической нагрузке
аллергические реакции:
местные - зуд, папула, местный отек
системные - анафилактический шок, отек Квинке

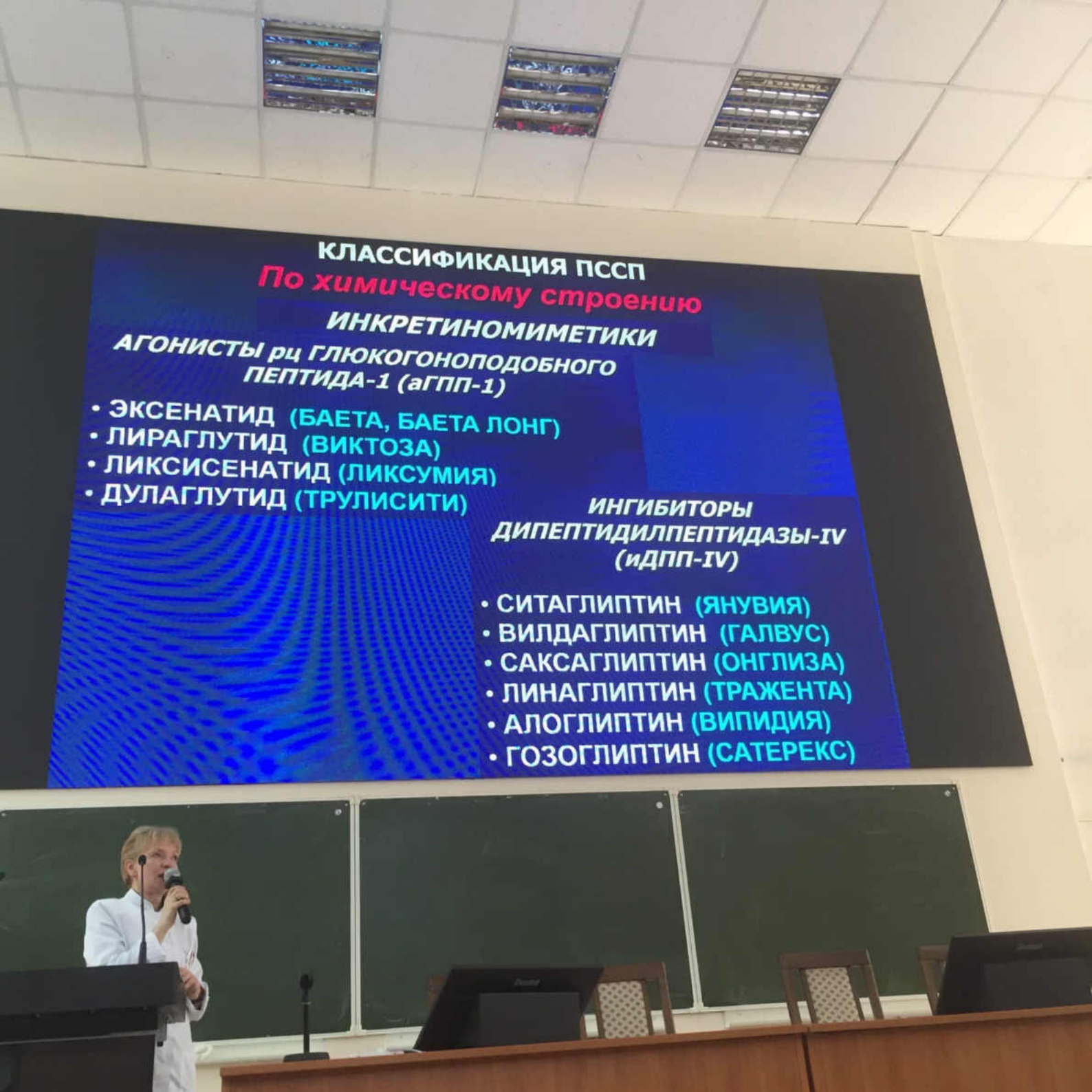

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ
ИНСУЛИНОТЕРАПИИ
инсулиновые липодистрофии, которые чаще встречаются у женщин
преходящие нарушения рефракции глаза (возникает в самом начале инсулинотерапии)
резистентность к действию инсулина
преходящие отеки нижних конечностей

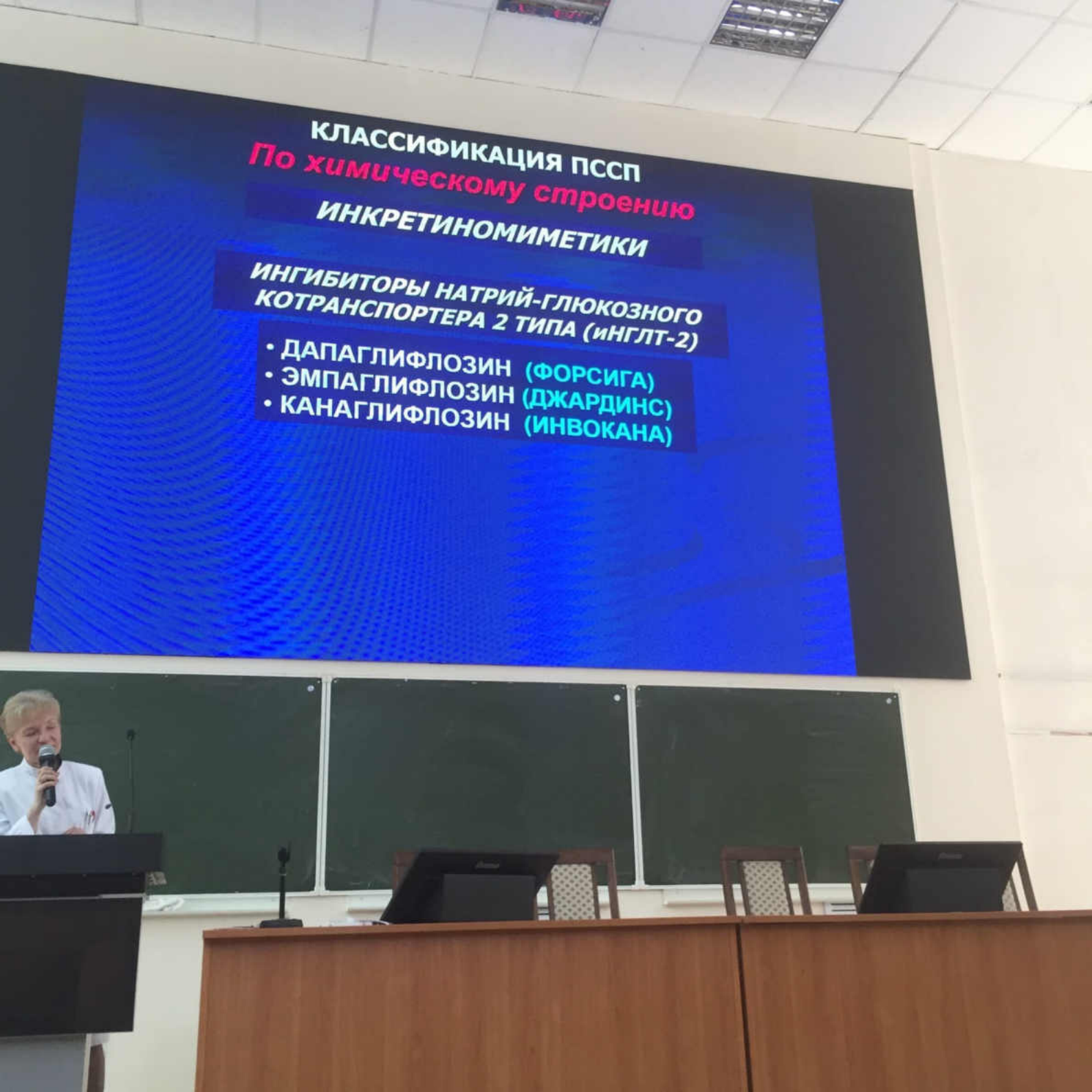

Как уменьшить уровень глюкозы без инсулина?
▪ ↓ потребление углеводов и жиров (диета)
▪ ↑ чувствительность тканей к инсулину (бигуаниды, тиазолидиндионы)
▪ ↑ продукцию инсулина (производные сульфонилмочевины, меглитиниды, инкретиномиметики)
▪ ↓ реабсорбцию глюкозы в почках (ингибиторы Na-глюкозного котранспортера 2 типа в почках)
▪ ↓ всасывание глюкозы в кишечнике (ингибиторы глюкозидазы)

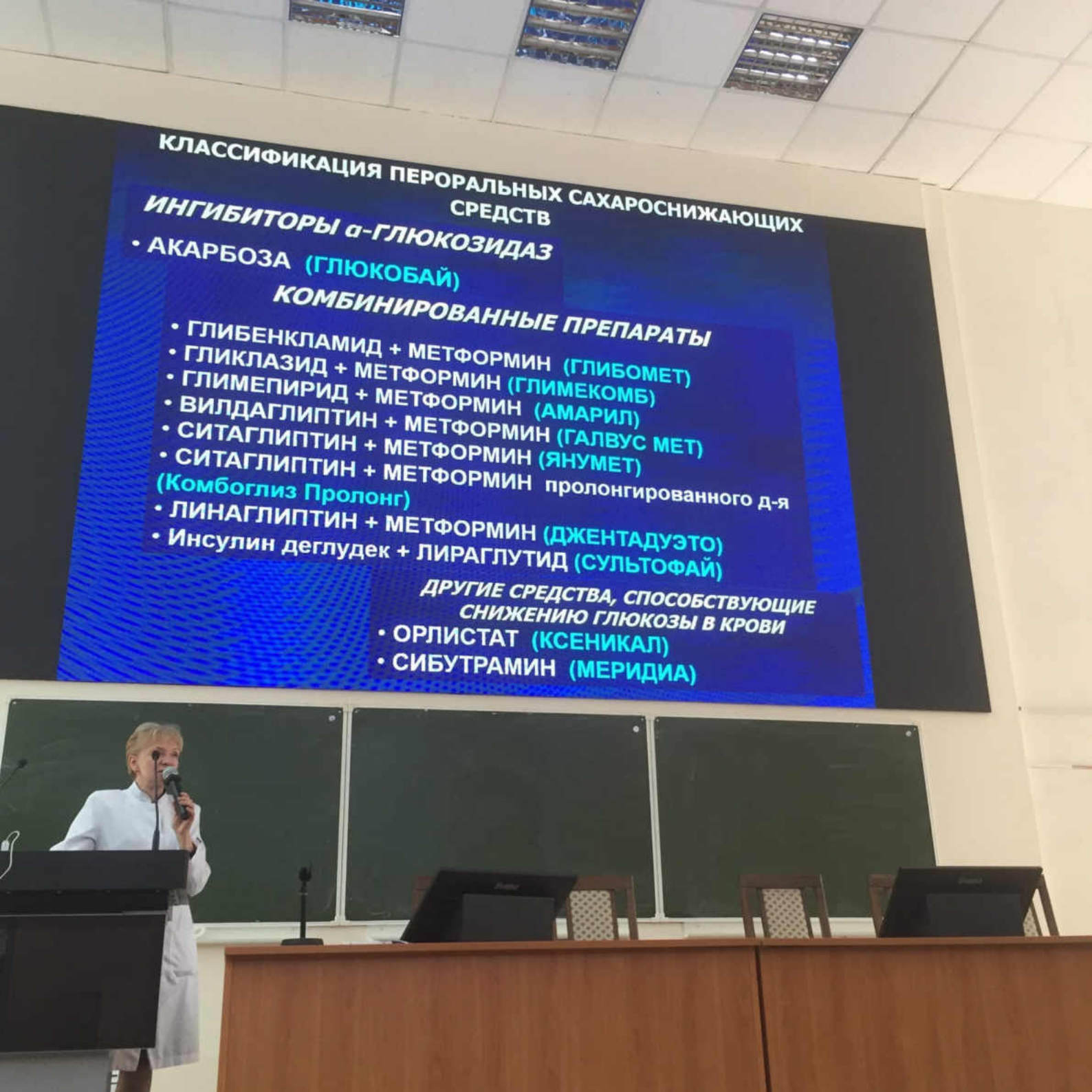
КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ
По химическому строению
ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
I поколение
• ТОЛБУТАМИД (БУТАМИД)
• КАРБУТАМИД (БУКАРБАН)
• ХЛОРПРОПАМИД (ДИАБЕНЕЗ)
II поколение
• ГЛИБЕНКЛАМИД (МАНИНИЛ)
• ГЛИКЛАЗИД (ДИАБЕТОН)

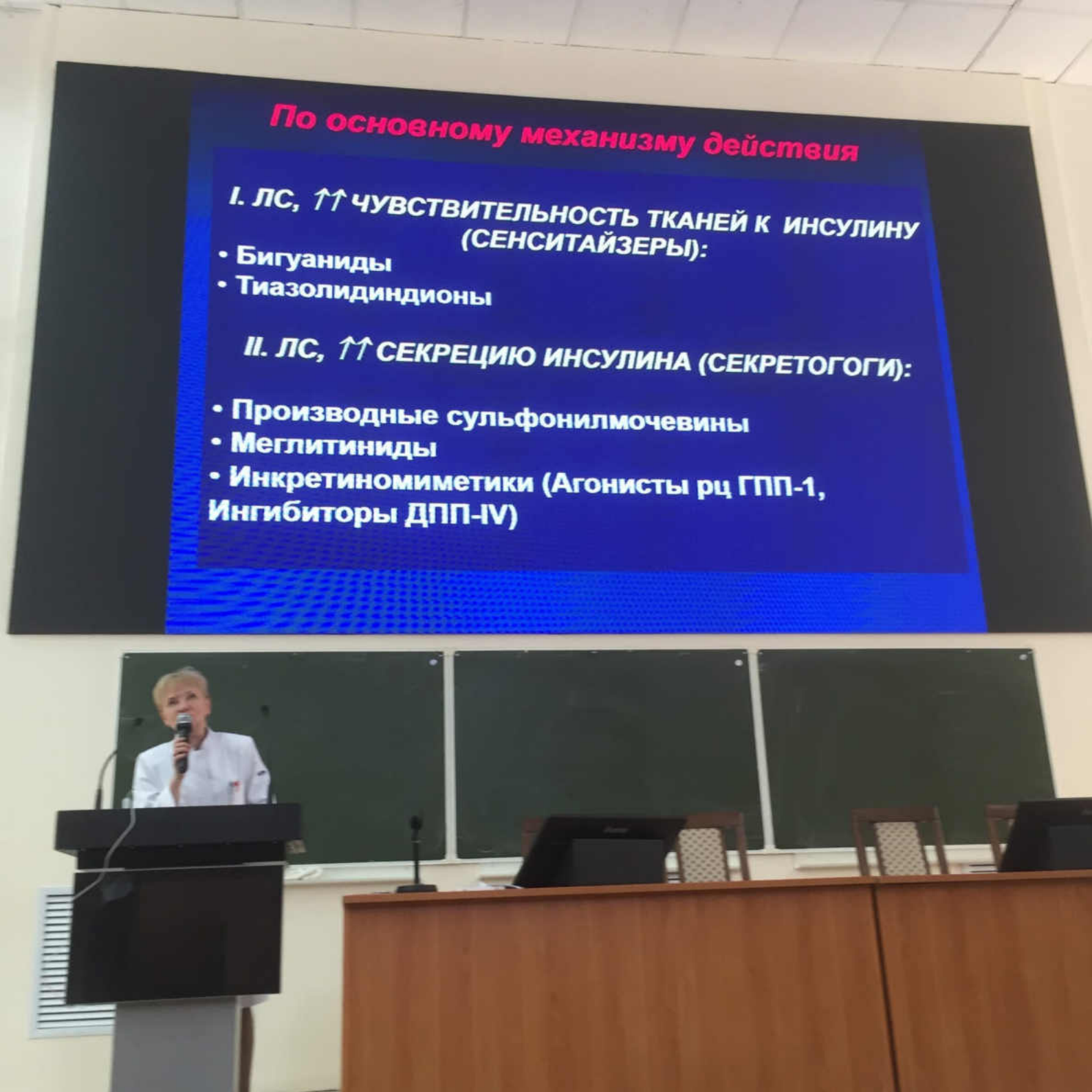

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ
По химическому строению
ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
I поколение
• ТОЛБУТАМИД (БУТАМИД)
• КАРБУТАМИД (БУКАРБАН)
• ХЛОРПРОПАМИД (ДИАБЕНЕЗ)
II поколение
• ГЛИБЕНКЛАМИД (МАНИНИЛ)
• ГЛИКЛАЗИД (ДИАБЕТОН)
• ГЛИПИЗИД (МИНИДИАБ)
• ГЛИКВИДОН (ГЛЮРЕНОРМ)
• ГЛИМЕПИРИД (АМАРИЛ)

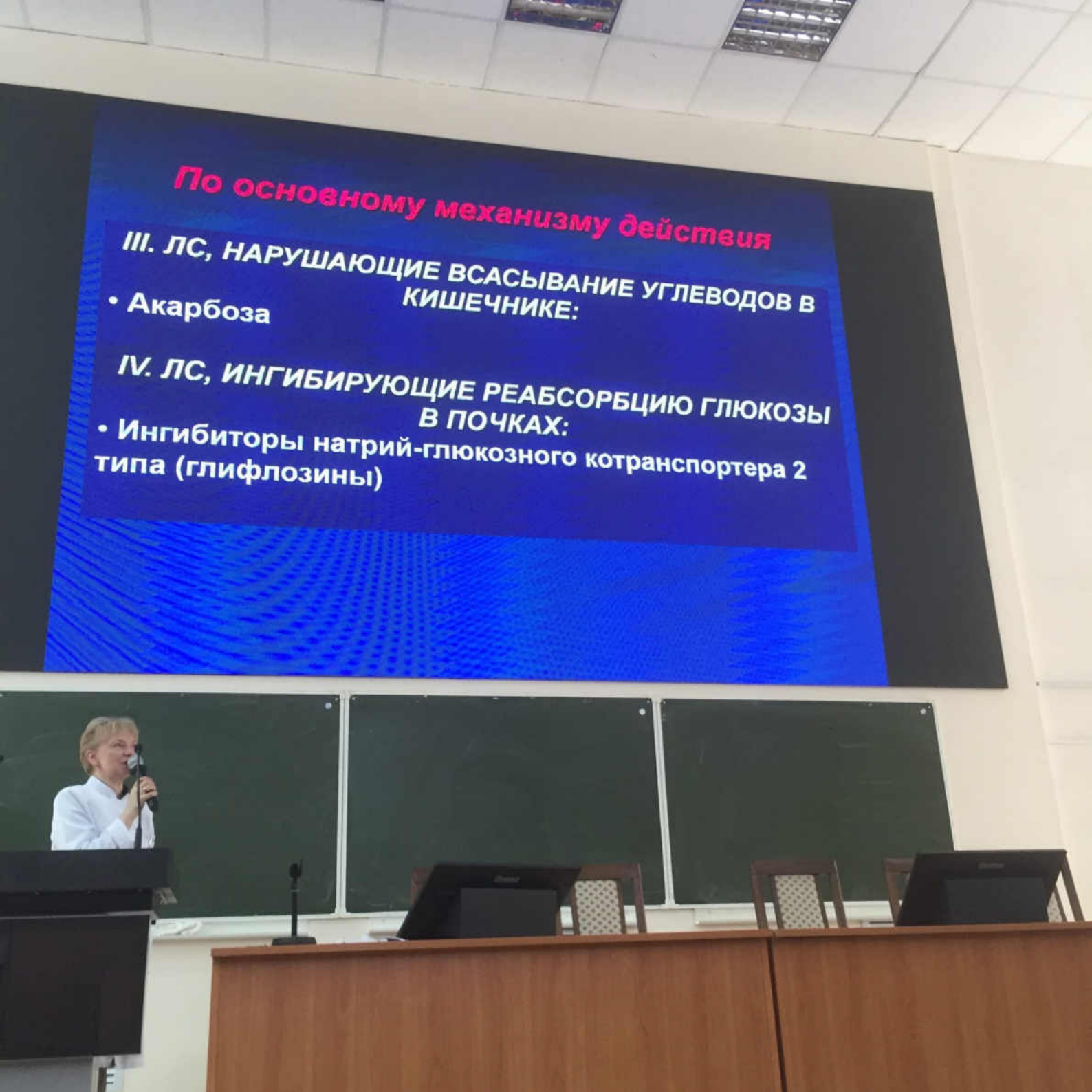
КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ
По химическому строению
МЕГЛИТИНИДЫ
• РЕПАГЛИНИД (НОВОНОРМ)
• НАТЕГЛИНИД (СТАРЛИКС)
БИГУАНИДЫ
• МЕТФОРМИН (ГЛИФОРМИН)
• ФЕНФОРМИН (ДИБОТИН)
• БУФОРМИН (ГЛИБУТИД)
ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ
• ПИОГЛИТАЗОН (АКТОС)
• РОСИГЛИТАЗОН (АВАНДИЯ)


КЛАССИФИКАЦИЯ ПССП
По химическому строению
ИНКРЕТИНОМИМЕТИКИ
АГОНИСТЫ рц ГЛЮКОГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 (аГПП-1)
• ЭКСЕНАТИД (БАЕТА, БАЕТА ЛОНГ)
• ЛИРАГЛУТИД (ВИКТОЗА)
• ЛИКСИСЕНАТИД (ЛИКСУМИЯ)
• ДУЛАГЛУТИД (ТРУЛИСИТИ)
ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-IV (иДПП-IV)
• СИТАГЛИПТИН (ЯНУВИЯ)
• ВИЛДАГЛИПТИН (ГАЛВУС)
• САКСАГЛИПТИН (ОНГЛИЗА)
• ЛИНАГЛИПТИН (ТРАЖЕНТА)
• АЛОГЛИПТИН (ВИПИДИЯ)
• ГОЗОГЛИПТИН (САТЕРЕКС)


КЛАССИФИКАЦИЯ ПССП
По химическому строению
ИНКРЕТИНОМИМЕТИКИ
ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА (иНГЛТ-2)
• ДАПАГЛИФЛОЗИН (ФОРСИГА)
• ЭМПАГЛИФЛОЗИН (ДЖАРДИНС)
• КАНАГЛИФЛОЗИН (ИНВОКАНА)

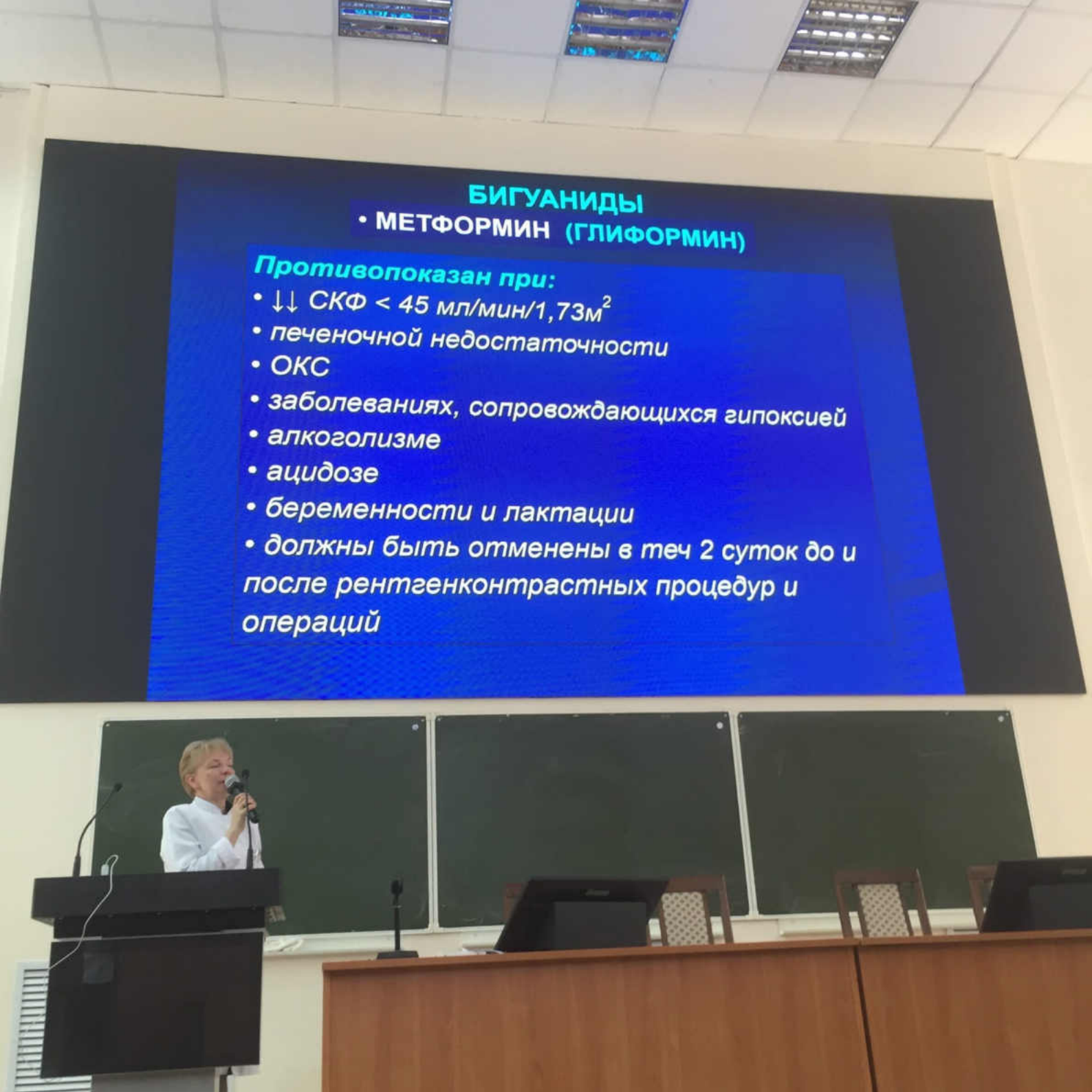

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ
ИНГИБИТОРЫ α-ГЛЮКОЗИДАЗ
• АКАРБОЗА (ГЛЮКОБАЙ)
КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
• ГЛИБЕНКЛАМИД + МЕТФОРМИН (ГЛИБОМЕТ)
• ГЛИКЛАЗИД + МЕТФОРМИН (ГЛИМЕКОМБ)
• ГЛИМЕПИРИД + МЕТФОРМИН (АМАРИЛ)
• ВИЛДАГЛИПТИН + МЕТФОРМИН (ГАЛВУС МЕТ)
• СИТАГЛИПТИН + МЕТФОРМИН (ЯНУМЕТ)
• СИТАГЛИПТИН + МЕТФОРМИН пролонгированного д-я (Комбоглиз Пролонг)
• ЛИНАГЛИПТИН + МЕТФОРМИН (ДЖЕНТАДУЭТО)
• Инсулин деглудек + ЛИРАГЛУТИД (СУЛЬТОФАЙ)
ДРУГИЕ СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ СНИЖЕНИЮ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ
• ОРЛИСТАТ (КСЕНИКАЛ)
• СИБУТРАМИН (МЕРИДИА)


По основному механизму действия
I. ЛС, ↑↑ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ (СЕНСИТАЙЗЕРЫ):
• Бигуаниды
• Тиазолидиндионы
II. ЛС, ↑↑ СЕКРЕЦИЮ ИНСУЛИНА (СЕКРЕТОГОГИ):
• Производные сульфонилмочевины
• Меглитиниды
• Инкретиномиметики (Агонисты рц ГПП-1, Ингибиторы ДПП-IV)


По основному механизму действия
III. ЛС, НАРУШАЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ В КИШЕЧНИКЕ:
• Акарбоза
IV. ЛС, ИНГИБИРУЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ ГЛЮКОЗЫ В ПОЧКАХ:
• Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)

ИНСУЛИНОВЫЕ СЕНСИТАЙЗЕРЫ
БИГУАНИДЫ (ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА)
• МЕТФОРМИН (ГЛИФОРМИН)
ПОВЫШАЮТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ, а также
• ↓↓ ПРОДУКЦИЮ ГЛЮКОЗЫ ПЕЧЕНЬЮ
• ↑↑ УТИЛИЗАЦИЮ ГЛЮКОЗЫ ТКАНЯМИ
↓↓ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ
мышечной и жировой тк

БИГУАНИДЫ
Преимущества:
• низкий риск гипогликемии
• не влияют на массу тела
• улучшают липидный профиль
• доступны в фиксированных комбинациях (с СМ, иДПП-4)
• ↓↓ риск развития ОИМ у пациентов с СД II типа и ожирением
• ↓↓ риск развития СД II типа у лиц с НТГ
• потенциальный кардиопротекторный эффект
• низкая цена
Недостатки:
✓ ЖКТ-дискомфорт
✓ риск развития лактатацидоза
✓ риск дефицита витамина B12 при длительном применении

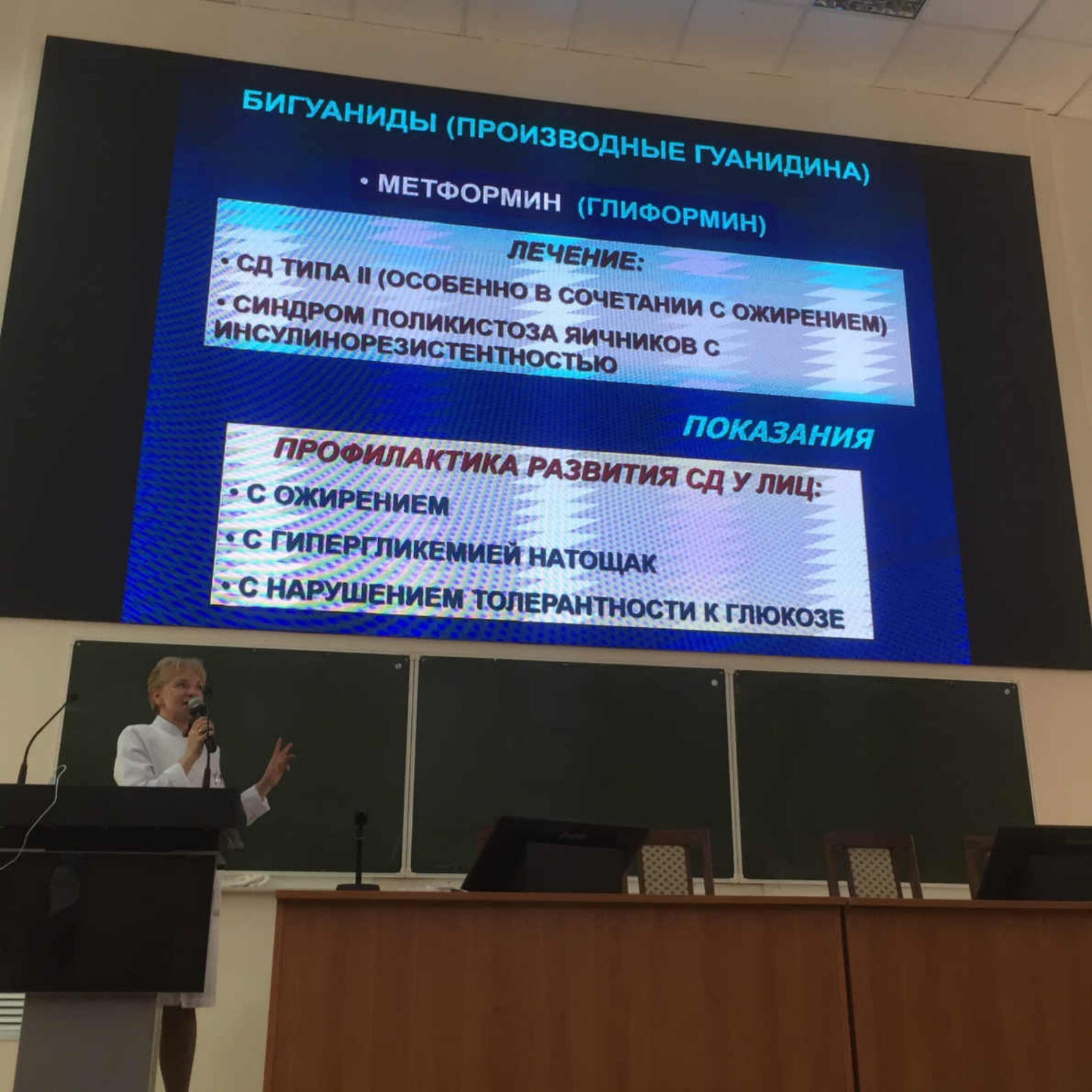

БИГУАНИДЫ
• МЕТФОРМИН (ГЛИФОРМИН)
Противопоказан при:
• ↓↓ СКФ < 45 мл/мин/1,73м²
• печеночной недостаточности
• ОКС
• заболеваниях, сопровождающихся гипоксией
• алкоголизме
• ацидозе
• беременности и лактации
• должны быть отменены в теч 2 суток до и после рентгенконтрастных процедур и операций

ИНСУЛИНОВЫЕ СЕНСИТАЙЗЕРЫ
БИГУАНИДЫ (ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА)
МЕТФОРМИН
активация
цАМФ-зависимая протеинкиназа (АМРК) – осн регулятор активности ферментов глюконеогенеза в печени
Фармакокинетика
• T/2 – 1,5-3 ч
• не связывается с белками плазмы
• не метаболизируется
• выводится с мочой

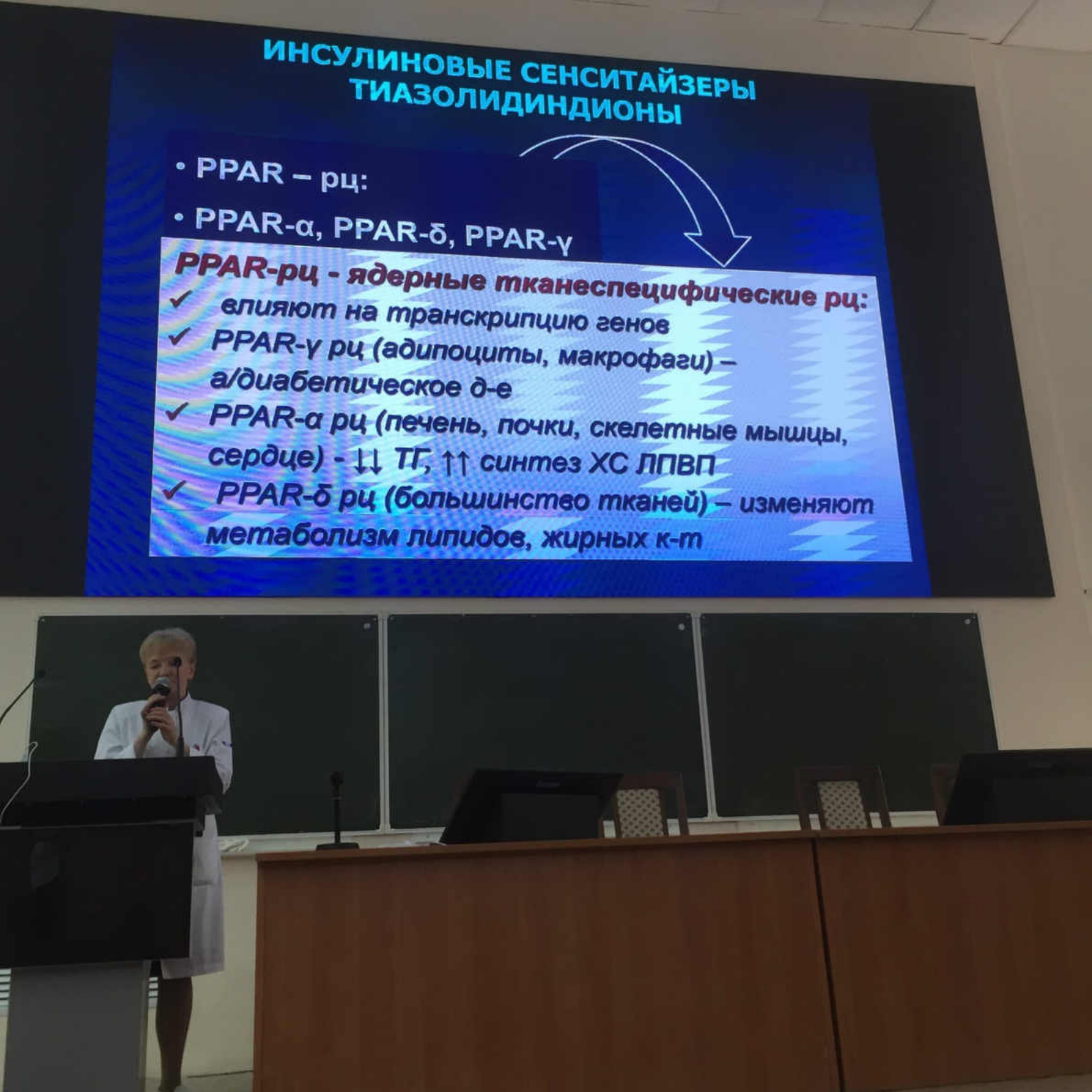
БИГУАНИДЫ (ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА)
• МЕТФОРМИН (ГЛИФОРМИН)
• действие не опосредовано инсулином
• особенно показан при инсулинорезистентности (метаболическом синдроме)
ЛАКТАТАЦИДОЗ
• не показан б-м СД I типа
• противопоказан при почечной недостаточности
• накапливается в крови и тканях
• ↑↑ продукцию молочной к-ты
противопоказан при:
• печеночной недостаточности
• алкоголизме
• печень не справляется с избытком молочной к-ты
• алкоголь препятствует ее выведению

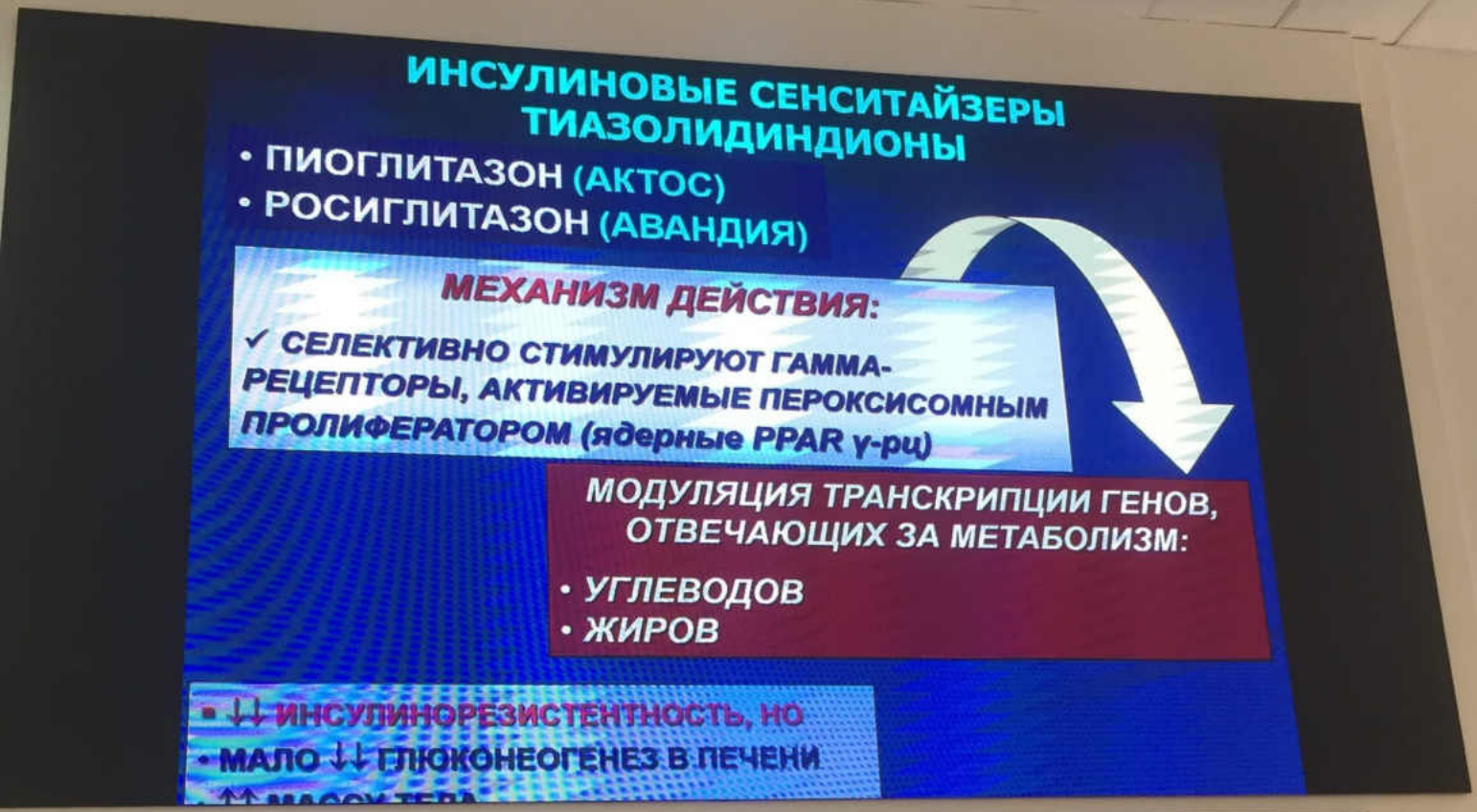
БИГУАНИДЫ (ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА)
• МЕТФОРМИН (ГЛИФОРМИН)
ЛАКТАТАЦИДОЗ
относительно противопоказан при:
• сердечно-легочной недостаточности
• усугубление гипоксии
относительно противопоказан:
• у б-х старше 65-70 лет (возрастные изменения функции почек и ССС)
• ↑↑ риск ПЭ

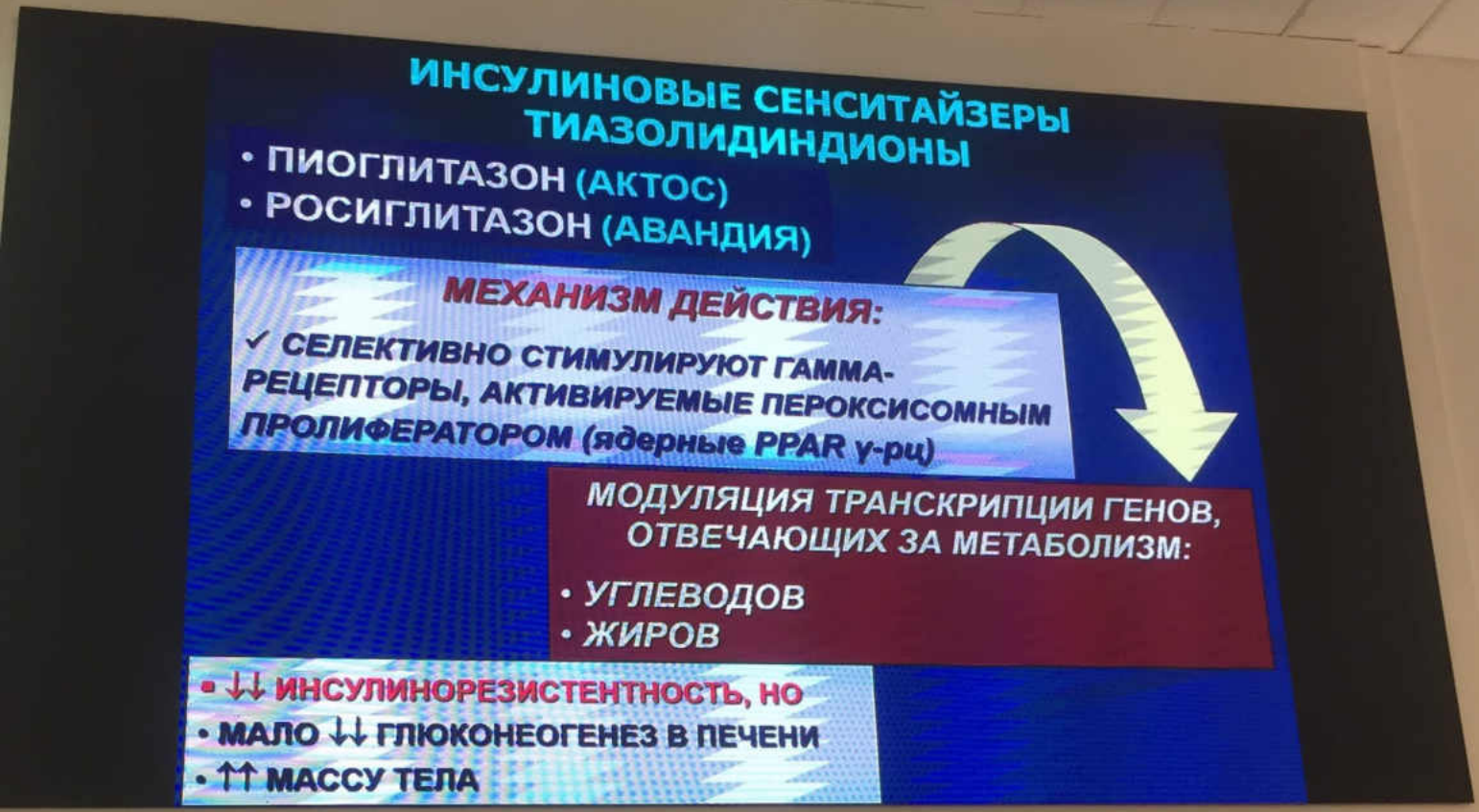
БИГУАНИДЫ (ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА)
• МЕТФОРМИН (ГЛИФОРМИН)
ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА
• не стимулирует секрецию инсулина
• не вызывает гипогликемию
• не повышает вес б-х
• редко вызывает лактат-ацидоз
• снижает уровень липидов, ХС и ТГ в крови
• оказывает фибринолитическое действие
• способствует снижению массы тела


БИГУАНИДЫ (ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА)
• МЕТФОРМИН (ГЛИФОРМИН)
ЛЕЧЕНИЕ:
• СД ТИПА II (ОСОБЕННО В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ)
• СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
ПОКАЗАНИЯ
ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ СД У ЛИЦ:
• С ОЖИРЕНИЕМ
• С ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ НАТОЩАК
• С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

ИНСУЛИНОВЫЕ СЕНСИТАЙЗЕРЫ
ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ (ГЛИТАЗОНЫ)
• ПИОГЛИТАЗОН (АКТОС)
• РОСИГЛИТАЗОН (АВАНДИЯ)

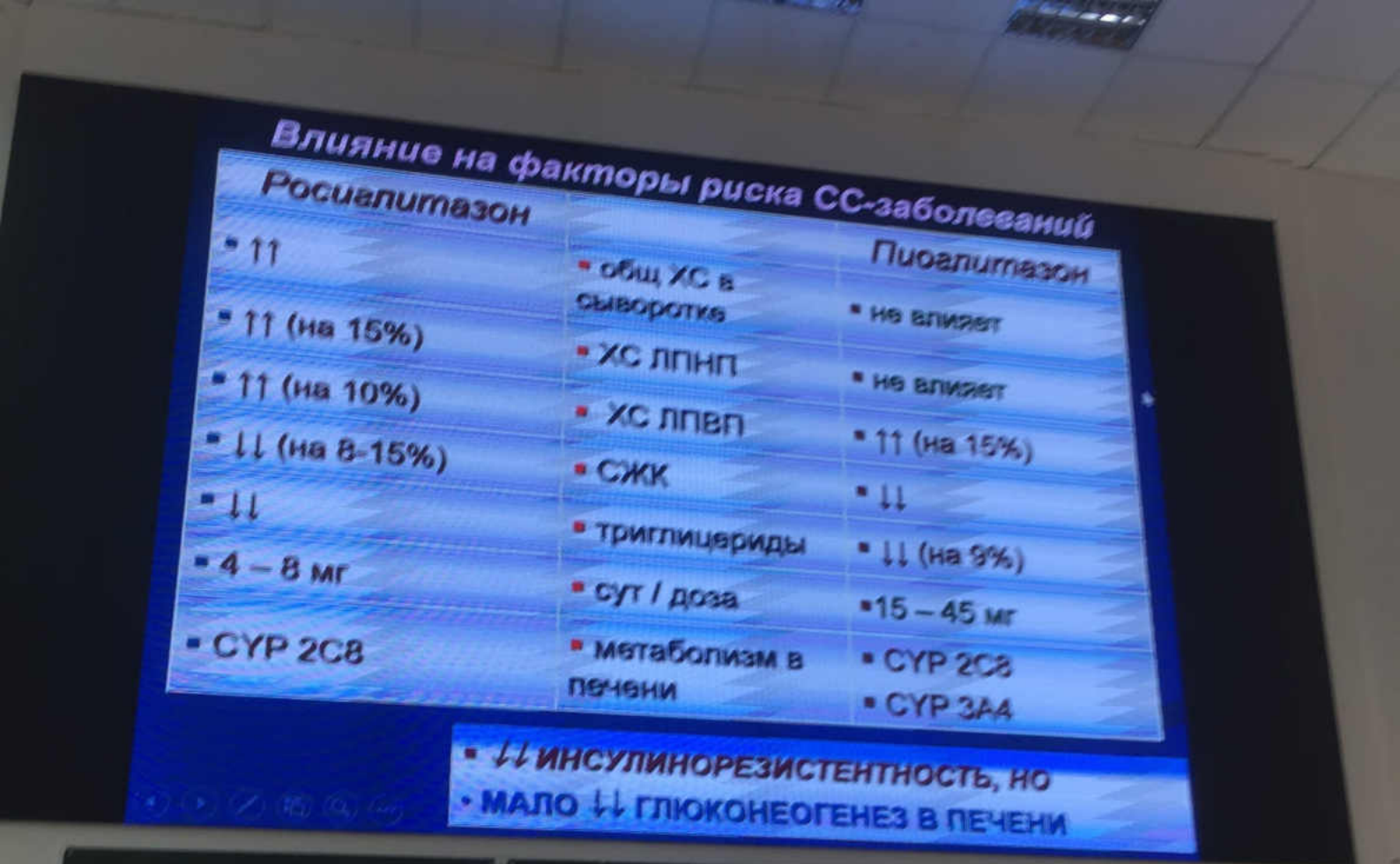

ИНСУЛИНОВЫЕ СЕНСИТАЙЗЕРЫ
ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ
• PPAR – рц:
• PPAR-α, PPAR-δ, PPAR-γ
PPAR-рц - ядерные тканеспецифические рц:
✓ влияют на транскрипцию генов
✓ PPAR-γ рц (адипоциты, макрофаги) – а/диабетическое д-е
✓ PPAR-α рц (печень, почки, скелетные мышцы, сердце) - ↓↓ ТГ, ↑↑ синтез ХС ЛПВП
✓ PPAR-δ рц (большинство тканей) – изменяют метаболизм липидов, жирных к-т


ИНСУЛИНОВЫЕ СЕНСИТАЙЗЕРЫ
ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ
• ПИОГЛИТАЗОН (АКТОС)
• РОСИГЛИТАЗОН (АВАНДИЯ)
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:
✓ СЕЛЕКТИВНО СТИМУЛИРУЮТ ГАММА-РЕЦЕПТОРЫ, АКТИВИРУЕМЫЕ ПЕРОКСИСОМНЫМ ПРОЛИФЕРАТОРОМ (ядерные PPAR γ-рц)
МОДУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ, ОТВЕЧАЮЩИХ ЗА МЕТАБОЛИЗМ:
• УГЛЕВОДОВ
• ЖИРОВ
• ↓↓ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, НО
• МАЛО ↓↓ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ В ПЕЧЕНИ

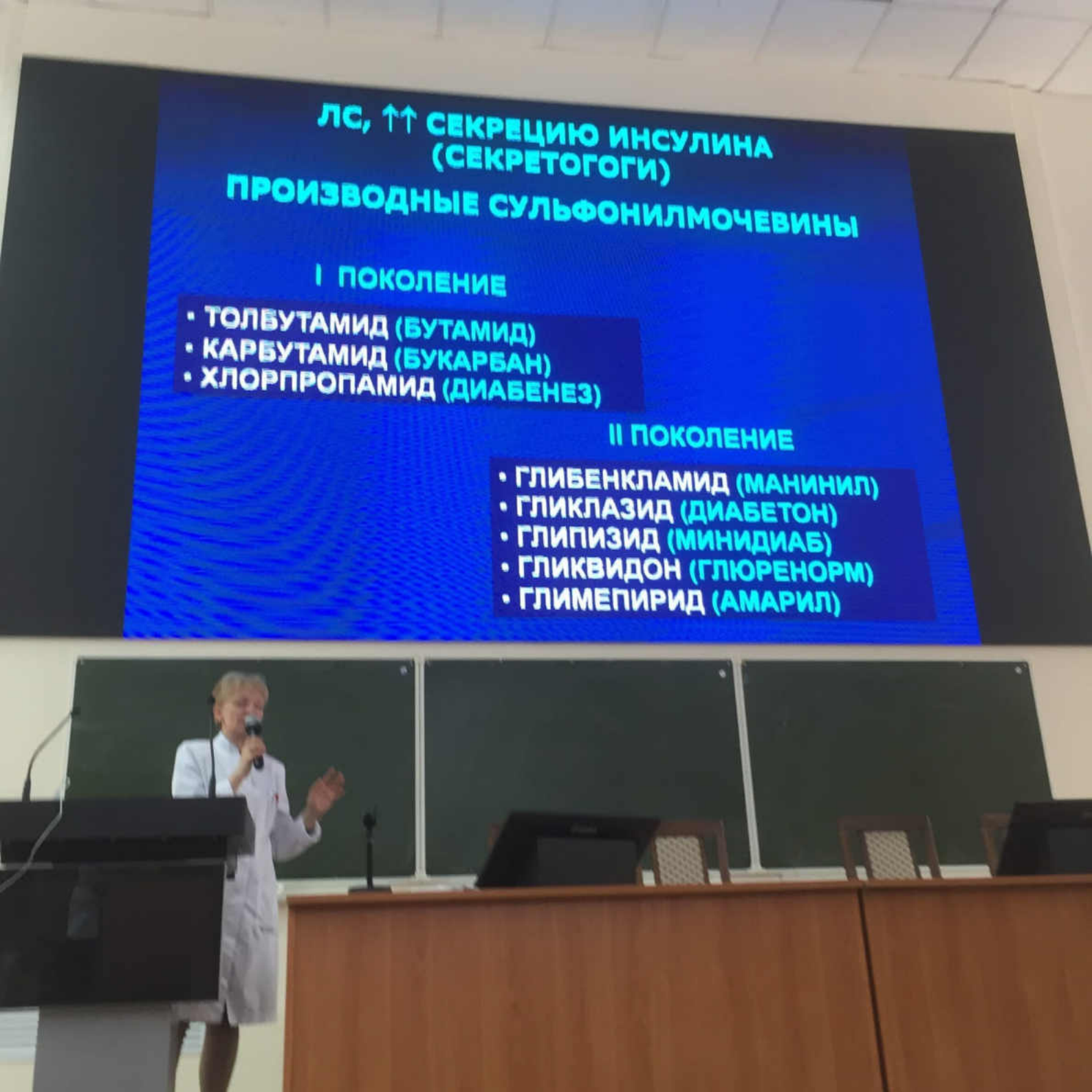

ИНСУЛИНОВЫЕ СЕНСИТАЙЗЕРЫ
ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ
• ПИОГЛИТАЗОН (АКТОС)
• РОСИГЛИТАЗОН (АВАНДИЯ)
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:
✓ СЕЛЕКТИВНО СТИМУЛИРУЮТ ГАММА-РЕЦЕПТОРЫ, АКТИВИРУЕМЫЕ ПЕРОКСИСОМНЫМ ПРОЛИФЕРАТОРОМ (ядерные PPAR γ-рц)
МОДУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ, ОТВЕЧАЮЩИХ ЗА МЕТАБОЛИЗМ:
• УГЛЕВОДОВ
• ЖИРОВ
• ↓↓ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, НО
• МАЛО ↓↓ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ В ПЕЧЕНИ
• ↑↑ МАССУ ТЕЛА

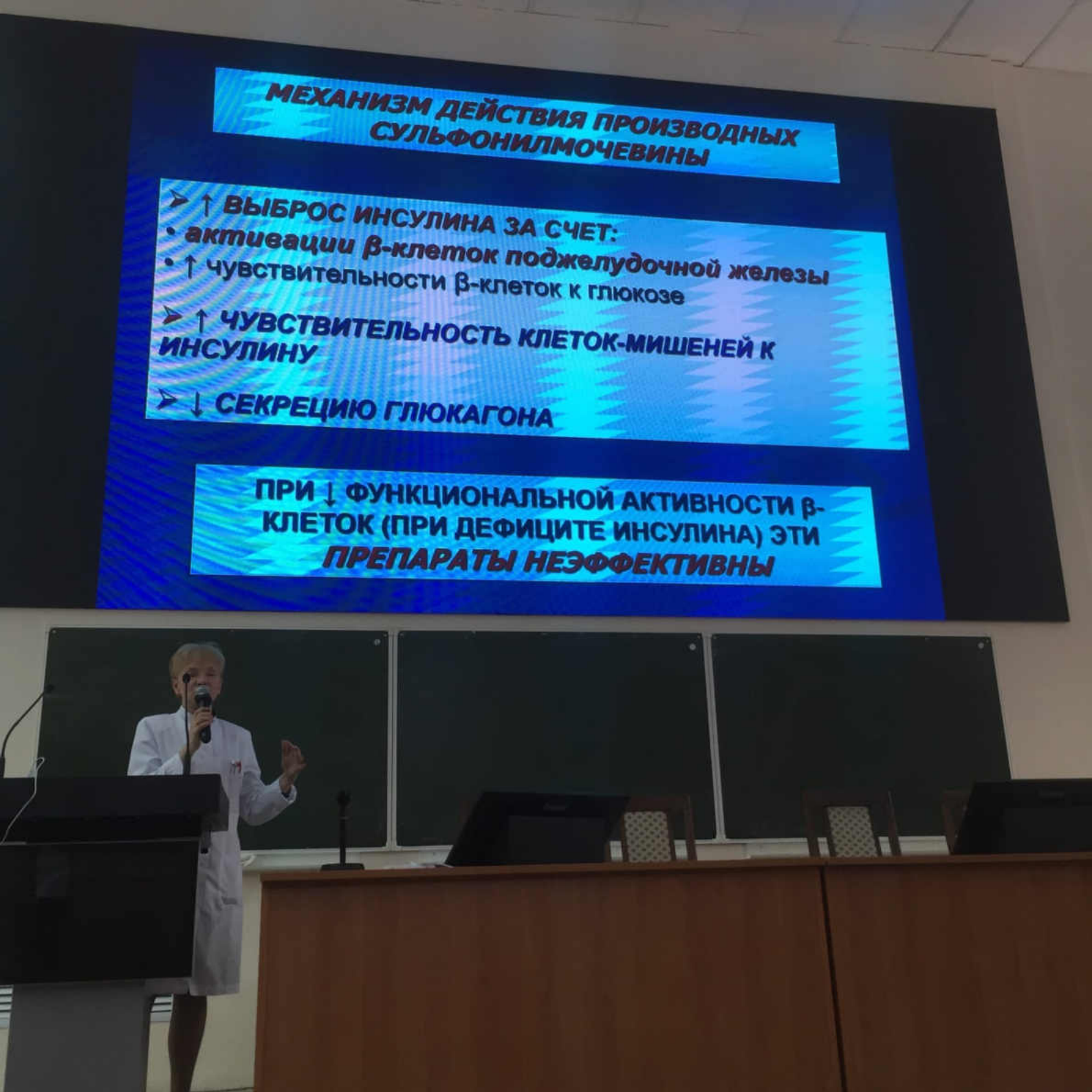
ИНСУЛИНОВЫЕ СЕНСИТАЙЗЕРЫ
ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ
↑↑ захват глюкозы тканями
↓↓ содержание глюкозы и инсулина в крови
не вызывают гипогликемии
↓↓ уровень триглицеридов, ↑↑ ХС ЛПВП
↓↓ уровень свободных жирных к-т
↓↓ уровень С-реактивного белка
↓↓ уровень ИЛ-6
↓↓ уровень матриксной металлопротеиназы-9
↓↓ уровень PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1)
↑↑ дифференцировку преадипоцитов в адипоциты
особенно полезны при метаболическом синдроме
↓↓ образование неоинтимы после стентирования коронарных артерий

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ, ГЛИТАЗОНЫ
• ПИОГЛИТАЗОН (АКТОС)
• РОСИГЛИТАЗОН (АВАНДИЯ)
ПРЕИМУЩЕСТВА
▪ ↓↓ РИСК МАКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
▪ НИЗКИЙ РИСК ГИПОГЛИКЕМИИ
▪ УЛУЧШАЮТ ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ
▪ ПРОТЕКТИВНОЕ Д-Е В ОТНОШЕНИИ β-КЛЕТОК
▪ ↓↓ РИСК РАЗВИТИЯ СД II типа У ЛИЦ С НТГ
▪ ↓↓ РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ССС
ПРЕДУПРЕЖДАЮТ
▪ РАЗВИТИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НАТОЩАК И ПОСЛЕ ПРИЕМА ПИЩИ
▪ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ Hb
▪ РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

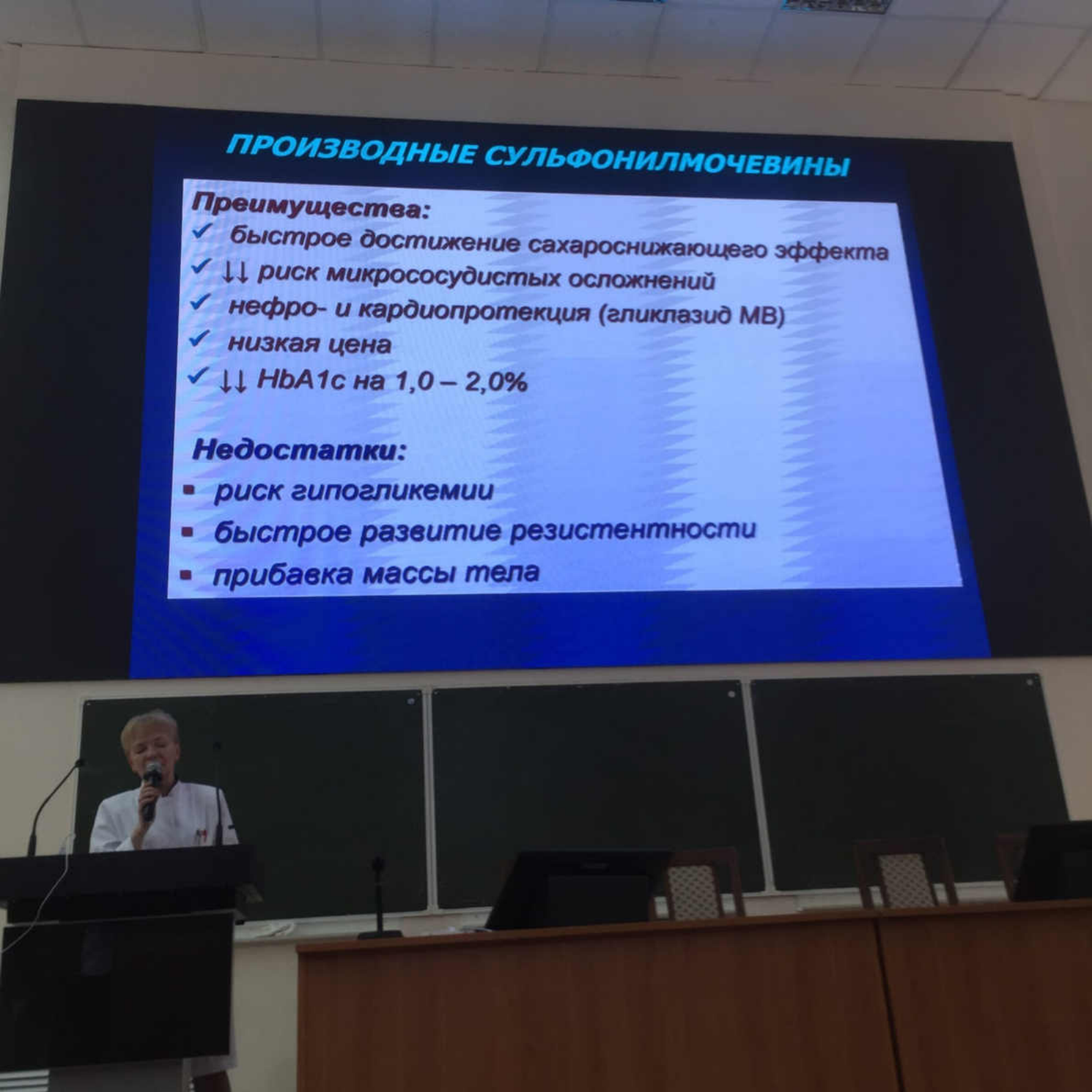

Влияние на факторы риска СС-заболеваний
Росиглитазон
↑↑
↑↑ (на 15%)
↑↑ (на 10%)
↓↓ (на 8-15%)
↓↓
4 – 8 мг
CYP 2C8
общ ХС в сыворотке
ХС ЛПНП
ХС ЛПВП
СЖК
триглицериды
сут / доза
метаболизм в печени
Пиоглитазон
не влияет
не влияет
↑↑ (на 15%)
↓↓
↓↓ (на 9%)
15 – 45 мг
CYP 2C8
CYP 3A4
↓↓ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, НО
МАЛО ↓↓ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ В ПЕЧЕНИ

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ
• ПИОГЛИТАЗОН (АКТОС)
• РОСИГЛИТАЗОН (АВАНДИЯ)
• ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:
• АНЕМИЯ
• ↑↑ МАССЫ ТЕЛА (в сочетании с СМ или инсулином)
• ОТЕКИ (м/б при монотерапии, чаще – при сочетании с инсулином, либо вследствие развития ЗСН)
• ↑↑ РИСК ПЕРЕЛОМОВ трубчатых костей у женщин
• ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ Д-Е
• медленное начало действия, высокая цена
ПРОТИВОПОКАЗАНЫ ПРИ:
• СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ИБС, ОКС
• ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ, ↑↑ АЛТ В 2,5 РАЗА
• КЕТОАЦИДОЗЕ
• БЕРЕМЕННОСТИ, ЛАКТАЦИИ

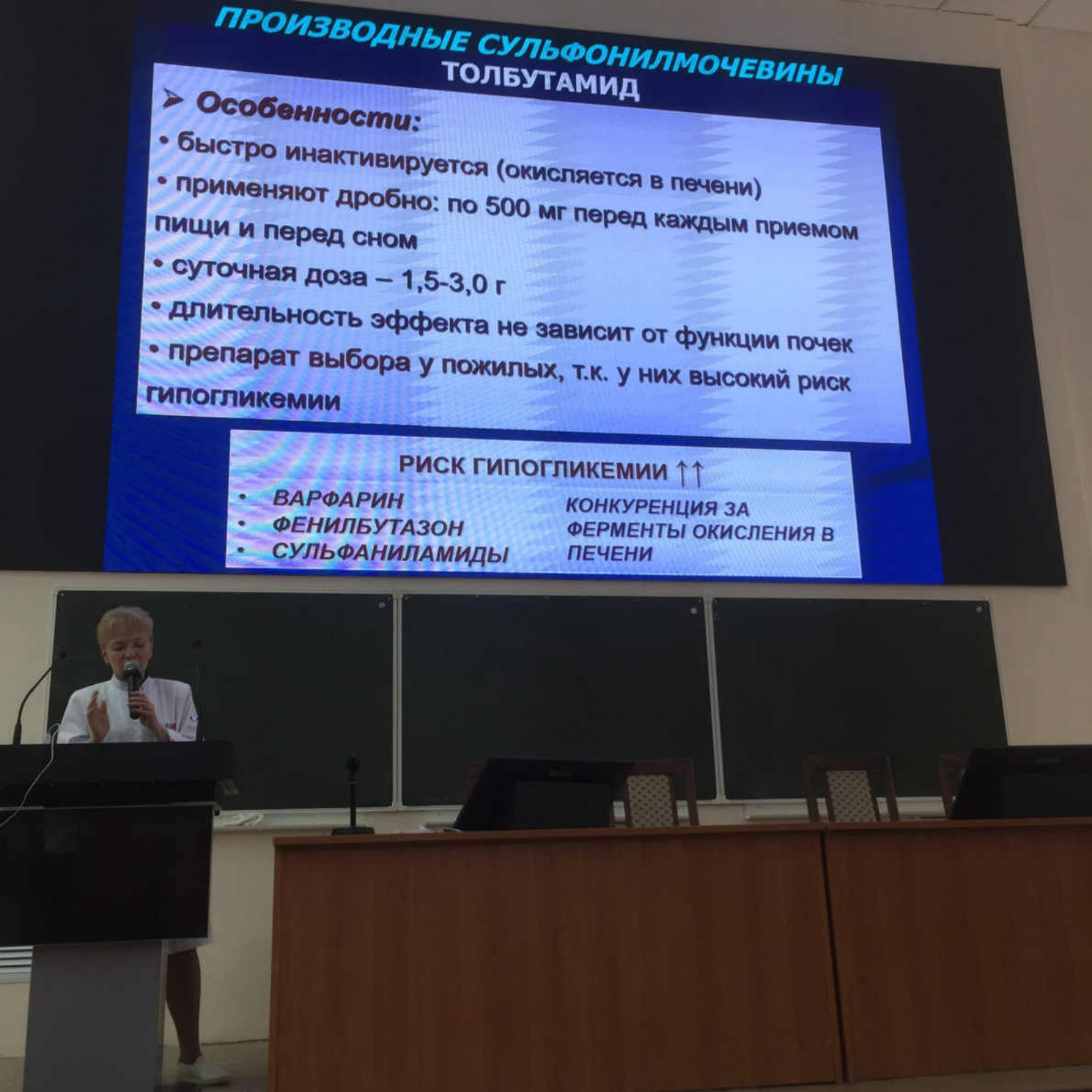

ЛС, ↑↑ СЕКРЕЦИЮ ИНСУЛИНА
(СЕКРЕТОГОГИ)
ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
I ПОКОЛЕНИЕ
• ТОЛБУТАМИД (БУТАМИД)
• КАРБУТАМИД (БУКАРБАН)
• ХЛОРПРОПАМИД (ДИАБЕНЕЗ)
II ПОКОЛЕНИЕ
• ГЛИБЕНКЛАМИД (МАНИНИЛ)
• ГЛИКЛАЗИД (ДИАБЕТОН)
• ГЛИПИЗИД (МИНИДИАБ)
• ГЛИКВИДОН (ГЛЮРЕНОРМ)
• ГЛИМЕПИРИД (АМАРИЛ)


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
↑ ВЫБРОС ИНСУЛИНА ЗА СЧЕТ:
• активации β-клеток поджелудочной железы
• ↑ чувствительности β-клеток к глюкозе
↑ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ К ИНСУЛИНУ
↓ СЕКРЕЦИЮ ГЛЮКАГОНА
ПРИ ↓ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ β-КЛЕТОК (ПРИ ДЕФИЦИТЕ ИНСУЛИНА) ЭТИ ПРЕПАРАТЫ НЕЭФФЕКТИВНЫ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
Блокада АТФ-зависимых K^+- каналов в β-клетках
Увеличение притока Ca^{2+} в β-клетки
УВЕЛИЧЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

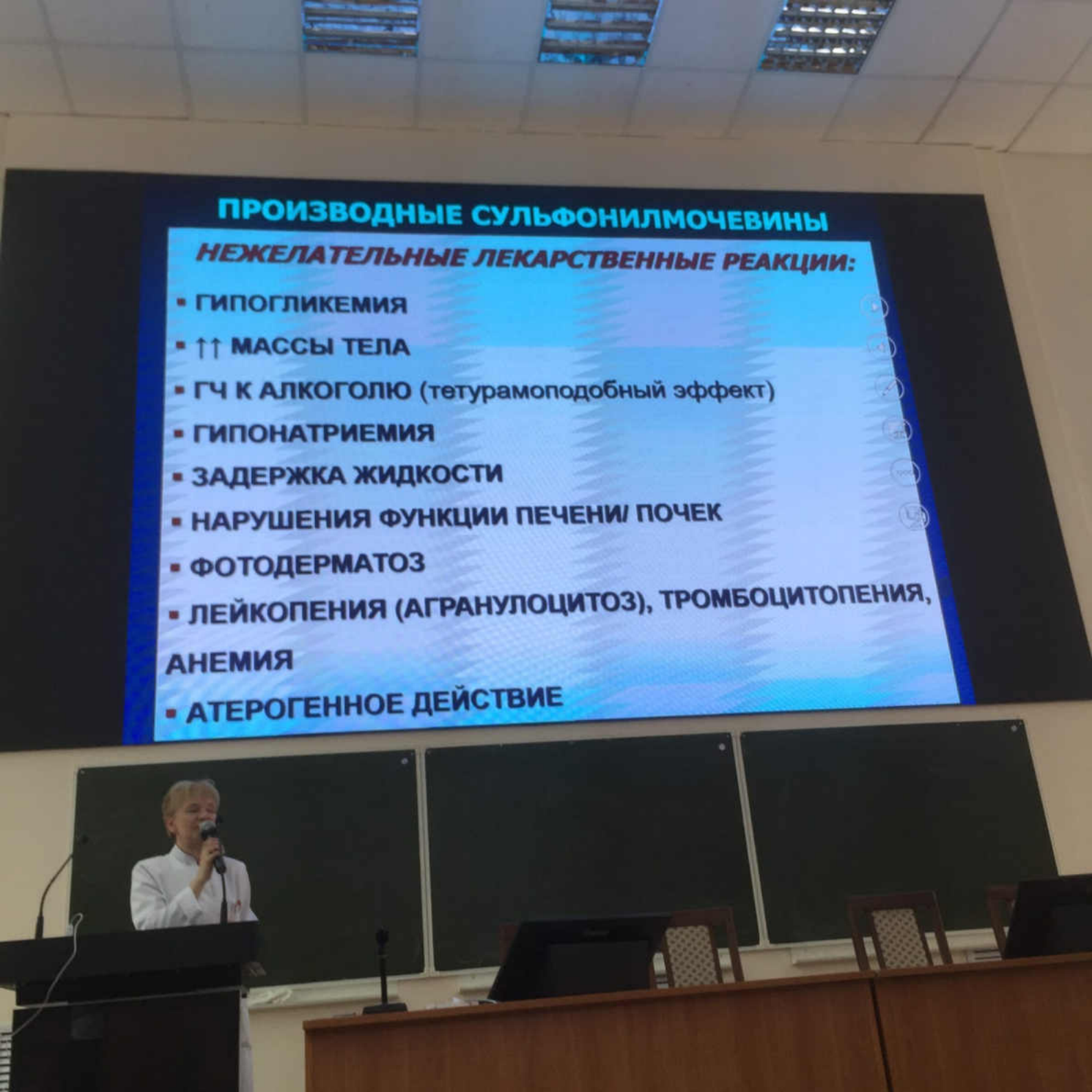

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
Преимущества:
✓ быстрое достижение сахароснижающего эффекта
✓ ↓↓ риск микрососудистых осложнений
✓ нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ)
✓ низкая цена
✓ ↓↓ HbA1c на 1,0 – 2,0%
Недостатки:
▪ риск гипогликемии
▪ быстрое развитие резистентности
▪ прибавка массы тела

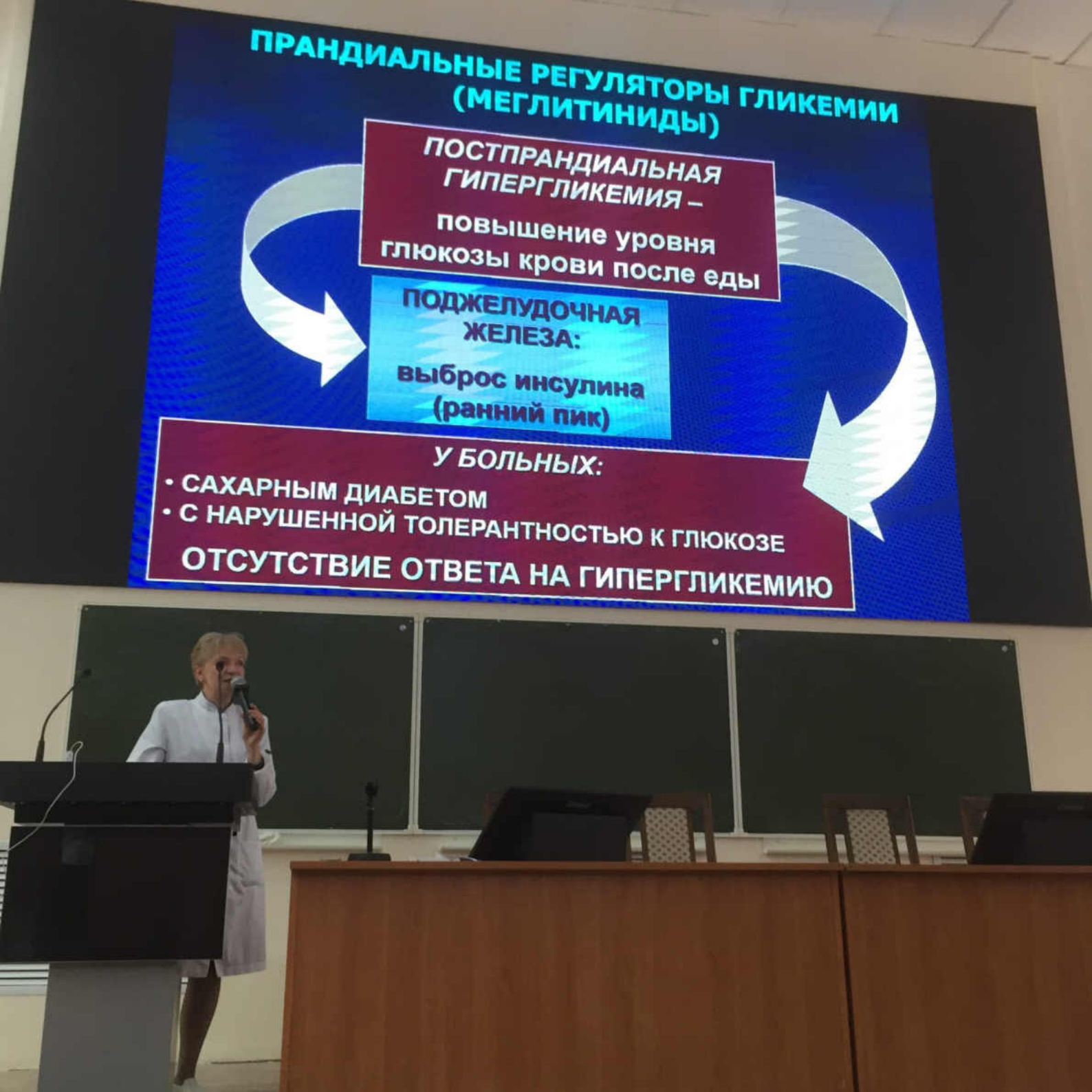
ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
Противопоказаны при:
почечной недоататочности (кроме гликлазида, глимеперида, гликвидона)
печеночной недостаточности
кетоацидозе
беременности и лактации


ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
ТОЛБУТАМИД
Особенности:
• быстро инактивируется (окисляется в печени)
• применяют дробно: по 500 мг перед каждым приемом пищи и перед сном
• суточная доза – 1,5-3,0 г
• длительность эффекта не зависит от функции почек
• препарат выбора у пожилых, т.к. у них высокий риск гипогликемии
РИСК ГИПОГЛИКЕМИИ ↑↑
• ВАРФАРИН
• ФЕНИЛБУТАЗОН
• СУЛЬФАНИЛАМИДЫ
КОНКУРЕНЦИЯ ЗА ФЕРМЕНТЫ ОКИСЛЕНИЯ В ПЕЧЕНИ

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
II ПОКОЛЕНИЯ
ГЛИБЕНКЛАМИД
ГЛИПИЗИД
ГЛИКЛАЗИД
ГЛИМЕПИРИД
Высокая биологическая активность (в 100 – 200 раз активнее толбутамида)
У б-х с заболеваниями ССС и пожилых б-х применять надо с осторожностью из-за возможной гипогликемии

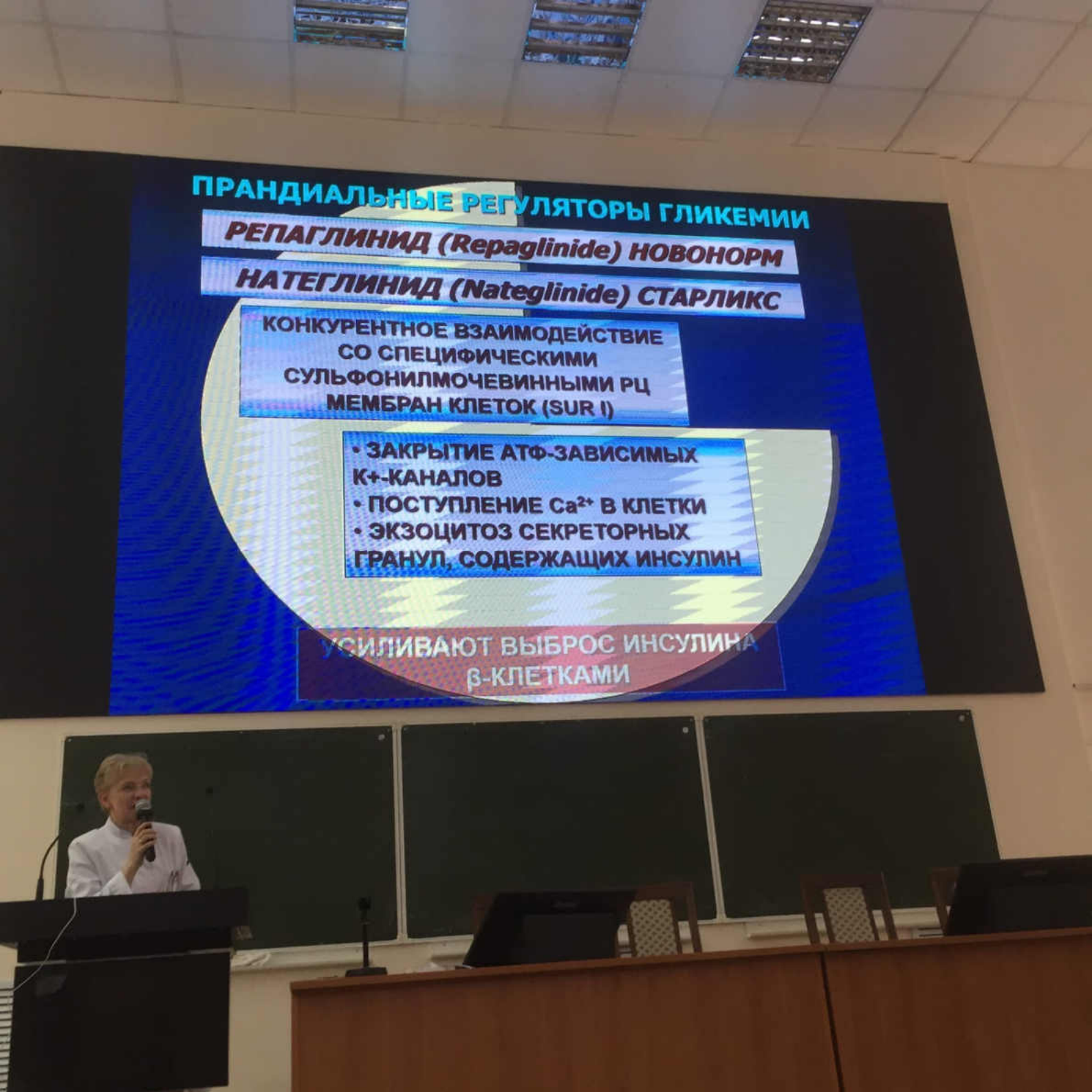
ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
ГЛИКЛАЗИД
• длительность действия – 12 ч
• применяется 1 раз / день перед едой или 2 раза: утром и в обед перед едой при дозах 160 мг и выше
• начальная доза - 40 мг / сут
• макс доза – 320 мг / сут
• метаболизируется (90%) в печени с образованием неактивных метаболитов
Форма выпуска
• таб. по 80 мг

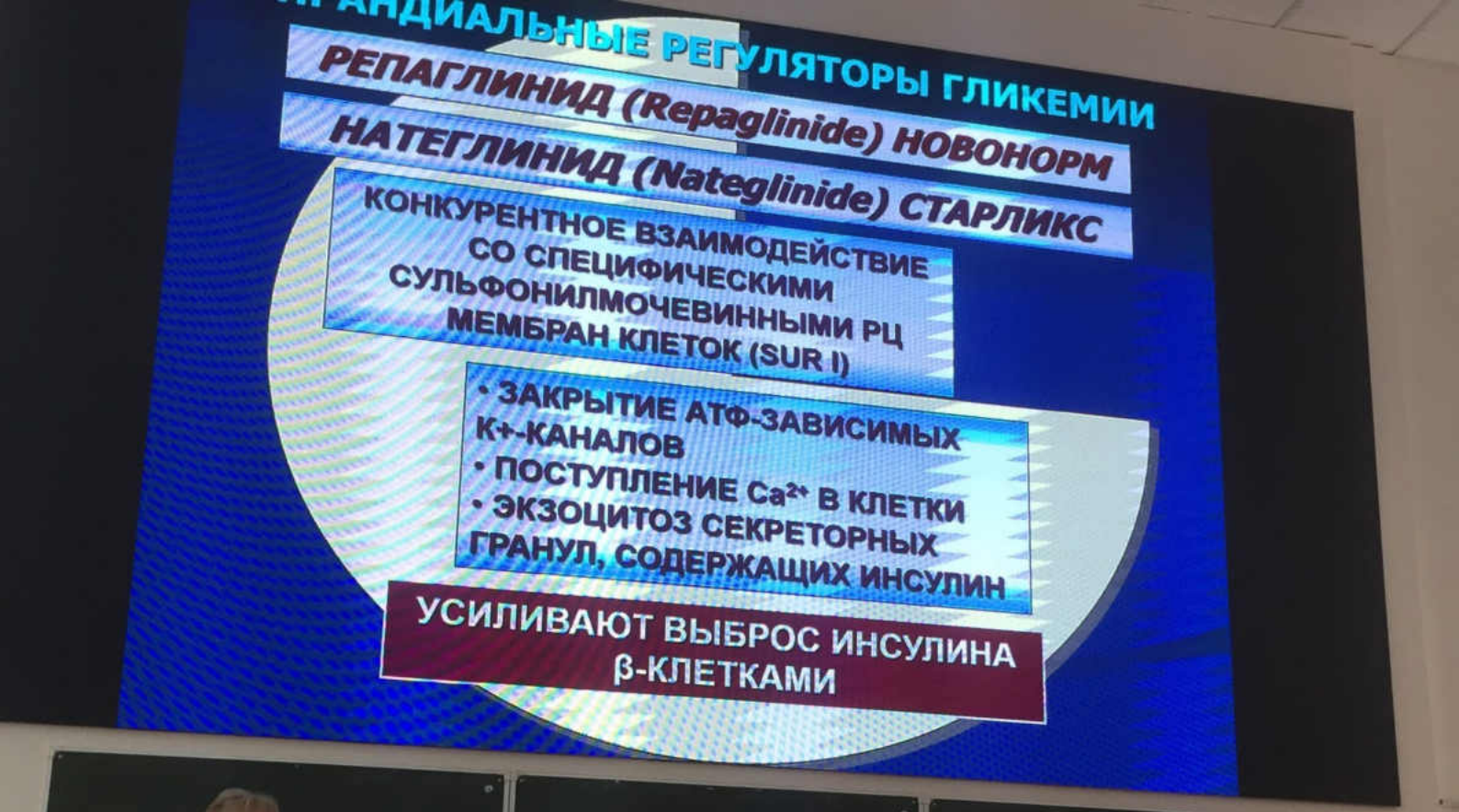

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ:
▪ ГИПОГЛИКЕМИЯ
▪ ↑↑ МАССЫ ТЕЛА
▪ ГЧ К АЛКОГОЛЮ (тетурамоподобный эффект)
▪ ГИПОНАТРИЕМИЯ
▪ ЗАДЕРЖКА ЖИДКОСТИ
▪ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ/ ПОЧЕК
▪ ФОТОДЕРМАТОЗ
▪ ЛЕЙКОПЕНИЯ (АГРАНУЛОЦИТОЗ), ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, АНЕМИЯ
▪ АТЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ

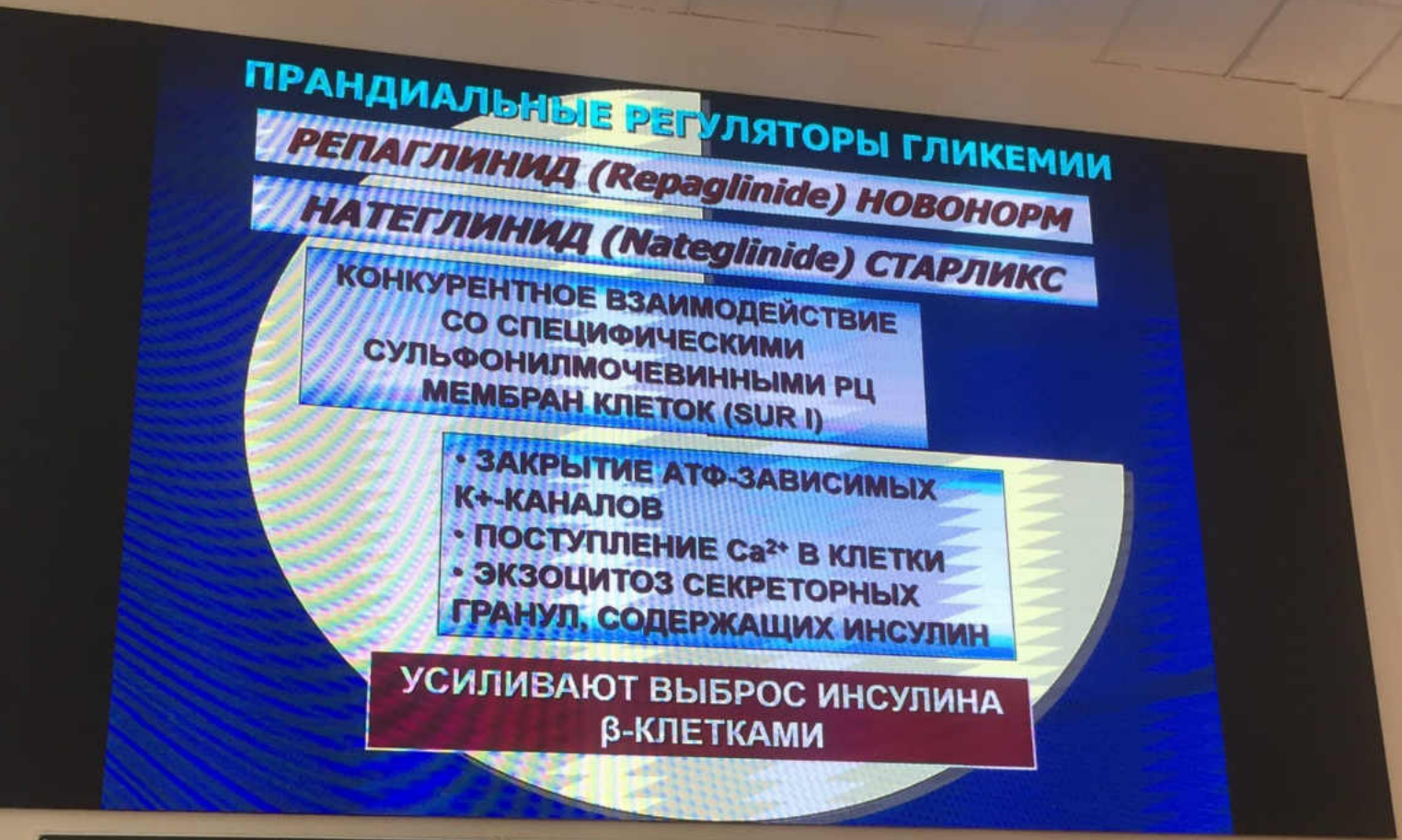

ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ (МЕГЛИТИНИДЫ)
ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ –
повышение уровня глюкозы крови после еды
ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА:
выброс инсулина (ранний пик)
У БОЛЬНЫХ:
• САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
• С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГЛЮКОЗЕ
ОТСУТСТВИЕ ОТВЕТА НА ГИПЕРГЛИКЕМИЮ

ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ (МЕГЛИТИНИДЫ)
• ↑↑ СЕКРЕЦИЮ ИНСУЛИНА В ОТВЕТ НА ↑↑ ГЛИКЕМИИ
• ↑↑ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ β-КЛЕТОК К СТИМУЛЯЦИИ ГЛЮКОЗОЙ
• ВОССТАНАВЛИВАЕТСЯ РАННЯЯ ФАЗА СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА
НОРМАЛИЗУЮТ ПОСТПРАНДИАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ
• НЕ РАЗВИВАЕТСЯ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ

ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ (МЕГЛИТИНИДЫ)
• ↑↑ СЕКРЕЦИЮ ИНСУЛИНА В ОТВЕТ НА ↑↑ ГЛИКЕМИИ
• ↑↑ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ β-КЛЕТОК К СТИМУЛЯЦИИ ГЛЮКОЗОЙ
• ВОССТАНАВЛИВАЕТСЯ РАННЯЯ ФАЗА СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА
НОРМАЛИЗУЮТ ПОСТПРАНДИАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ
• НЕ РАЗВИВАЕТСЯ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ КОРОТКОГО ПЕРИОДА ДЕЙСТВИЯ

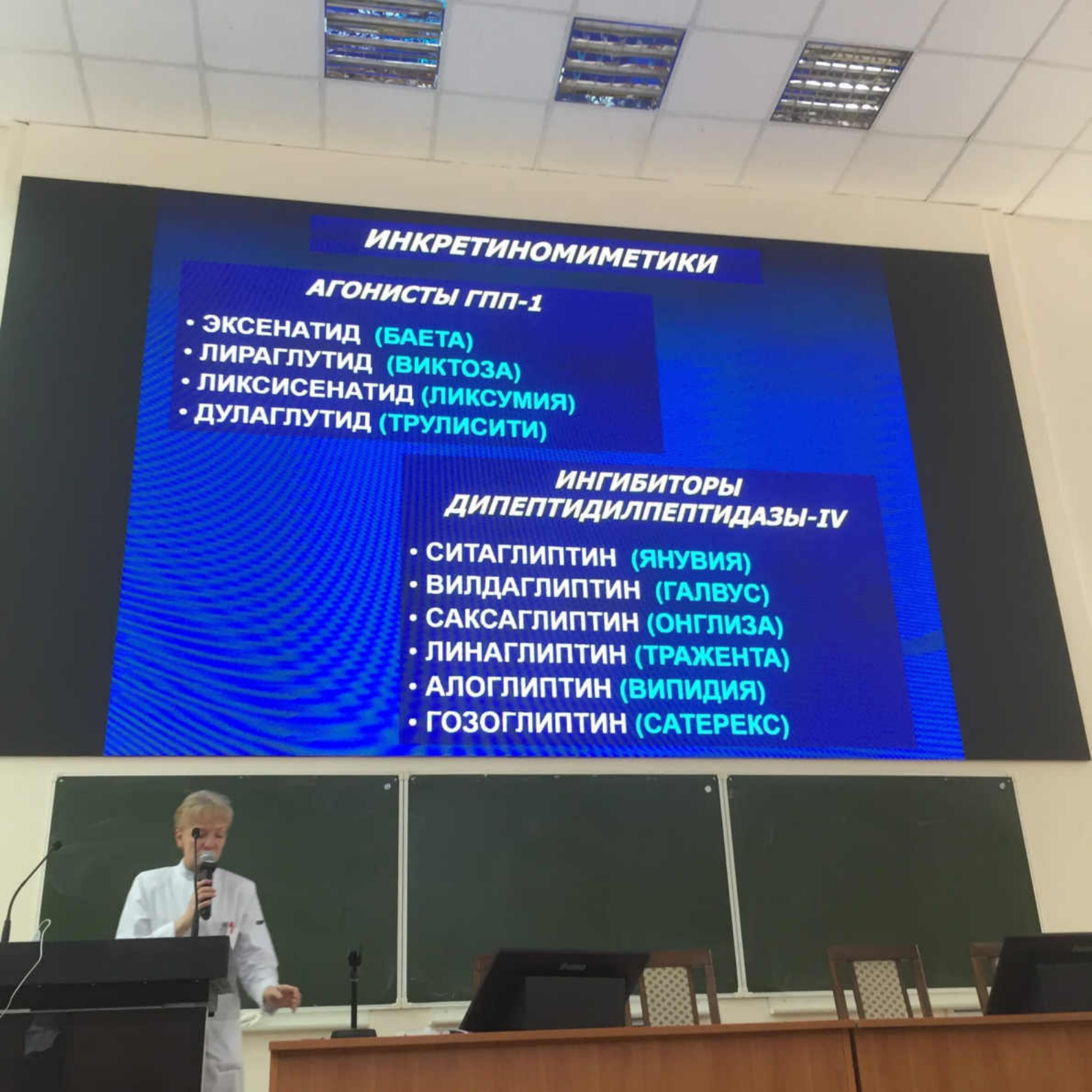

ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ
РЕПАГЛИНИД (Repaglinide) НОВОНОРМ
НАТЕГЛИНИД (Nateglinide) СТАРЛИКС
КОНКУРЕНТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИННЫМИ РЦ МЕМБРАН КЛЕТОК (SUR I)
• ЗАКРЫТИЕ АТФ-ЗАВИСИМЫХ К+-КАНАЛОВ
• ПОСТУПЛЕНИЕ Ca2+ В КЛЕТКИ
• ЭКЗОЦИТОЗ СЕКРЕТОРНЫХ ГРАНУЛ, СОДЕРЖАЩИХ ИНСУЛИН
УСИЛИВАЮТ ВЫБРОС ИНСУЛИНА β-КЛЕТКАМИ


ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ
РЕПАГЛИНИД (Repaglinide) НОВОНОРМ
НАТЕГЛИНИД (Nateglinide) СТАРЛИКС
КОНКУРЕНТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИННЫМИ РЦ МЕМБРАН КЛЕТОК (SUR I)
• ЗАКРЫТИЕ АТФ-ЗАВИСИМЫХ К+-КАНАЛОВ
• ПОСТУПЛЕНИЕ Ca2+ В КЛЕТКИ
• ЭКЗОЦИТОЗ СЕКРЕТОРНЫХ ГРАНУЛ, СОДЕРЖАЩИХ ИНСУЛИН
УСИЛИВАЮТ ВЫБРОС ИНСУЛИНА β-КЛЕТКАМИ


ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ
РЕПАГЛИНИД (Repaglinide) НОВОНОРМ
НАТЕГЛИНИД (Nateglinide) СТАРЛИКС
КОНКУРЕНТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИННЫМИ РЦ МЕМБРАН КЛЕТОК (SUR I)
• ЗАКРЫТИЕ АТФ-ЗАВИСИМЫХ К+-КАНАЛОВ
• ПОСТУПЛЕНИЕ Ca2+ В КЛЕТКИ
• ЭКЗОЦИТОЗ СЕКРЕТОРНЫХ ГРАНУЛ, СОДЕРЖАЩИХ ИНСУЛИН
УСИЛИВАЮТ ВЫБРОС ИНСУЛИНА β-КЛЕТКАМИ

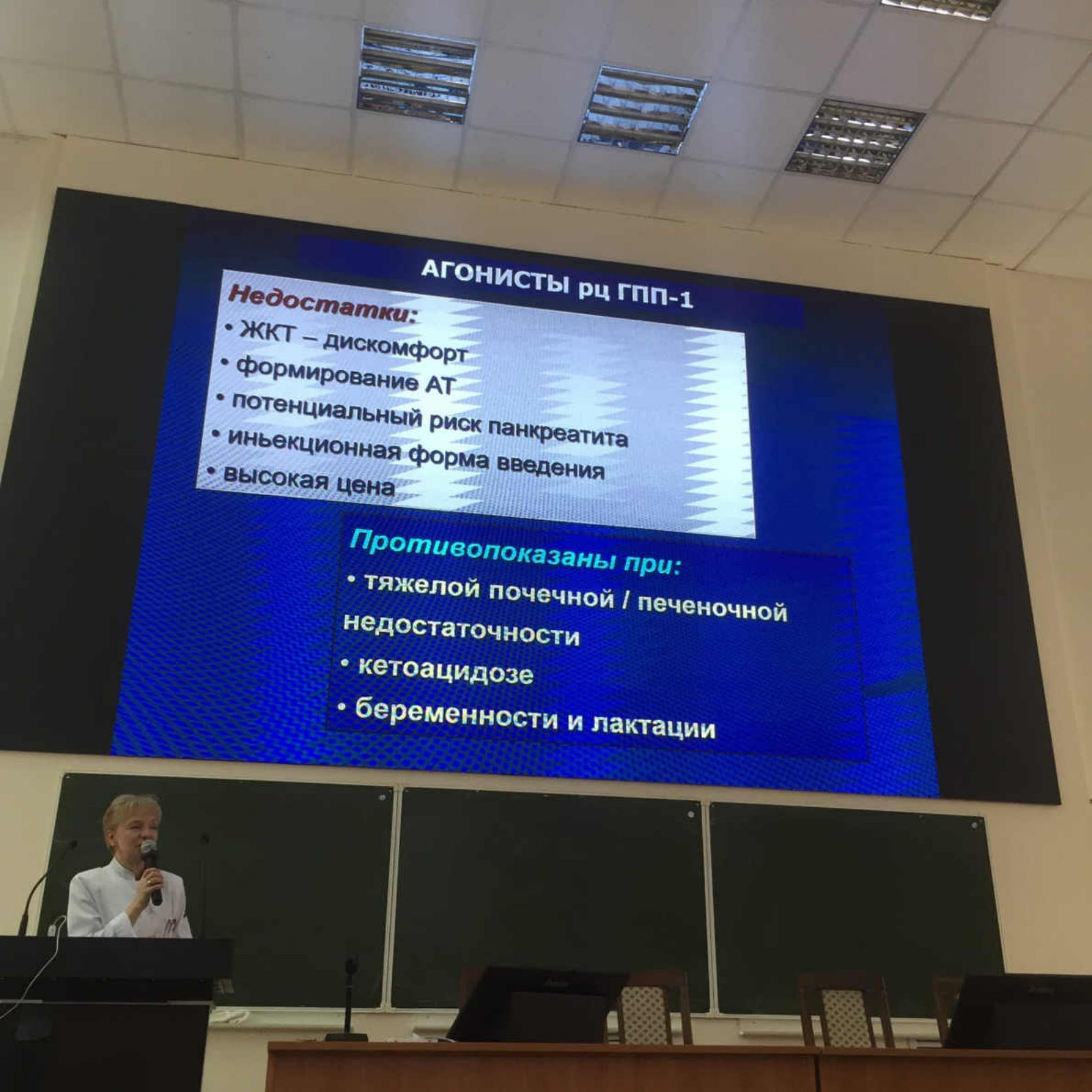
ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ
РЕПАГЛИНИД (Repaglinide) НОВОНОРМ
НАТЕГЛИНИД (Nateglinide) СТАРЛИКС
ЭФФЕКТ ЯВЛЯЕТСЯ ГЛЮКОЗОЗАВИСИМЫМ:
✓ по мере снижения % глюкозы в крови – снижается секреция инсулина
✓ прием пищи или инфузия декстрозы приводит к ↑↑ секреции инсулина
ПРЕДУПРЕЖДАЮТ РАЗВИТИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ

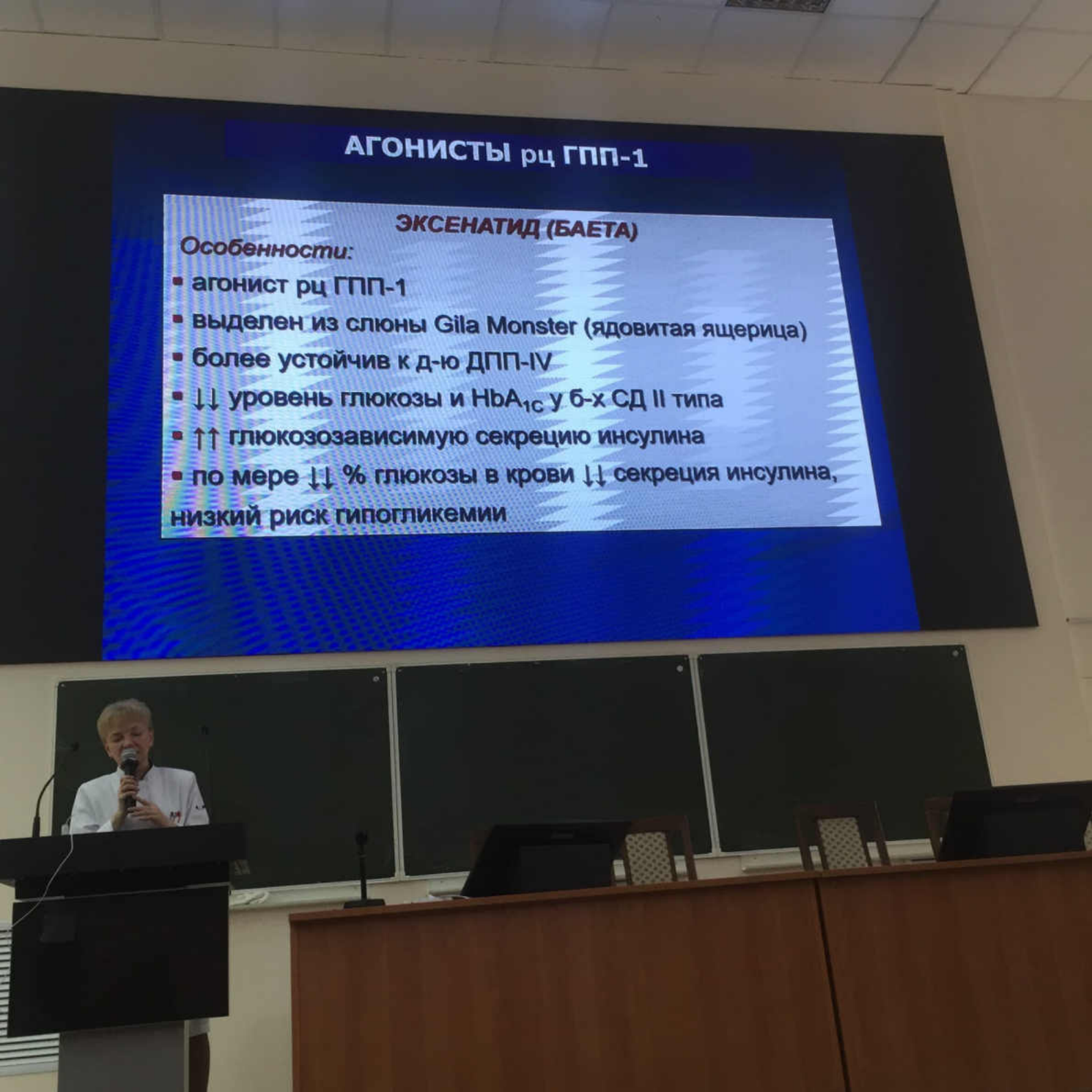
ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ
РЕПАГЛИНИД (Repaglinide) НОВОНОРМ
НАТЕГЛИНИД (Nateglinide) СТАРЛИКС
Фармакокинетика
• полностью метаболизируются в печени (Р450 3А4)
• Т/2 в плазме – 1 - 1,5 ч, т.е. выброс инсулина быстрый, но кратковременный
• предупреждают постпрандиальное ↑↑ глюкозы в крови
Побочные эффекты
• основной ПЭ – гипогликемия
• ↑↑ массы тела

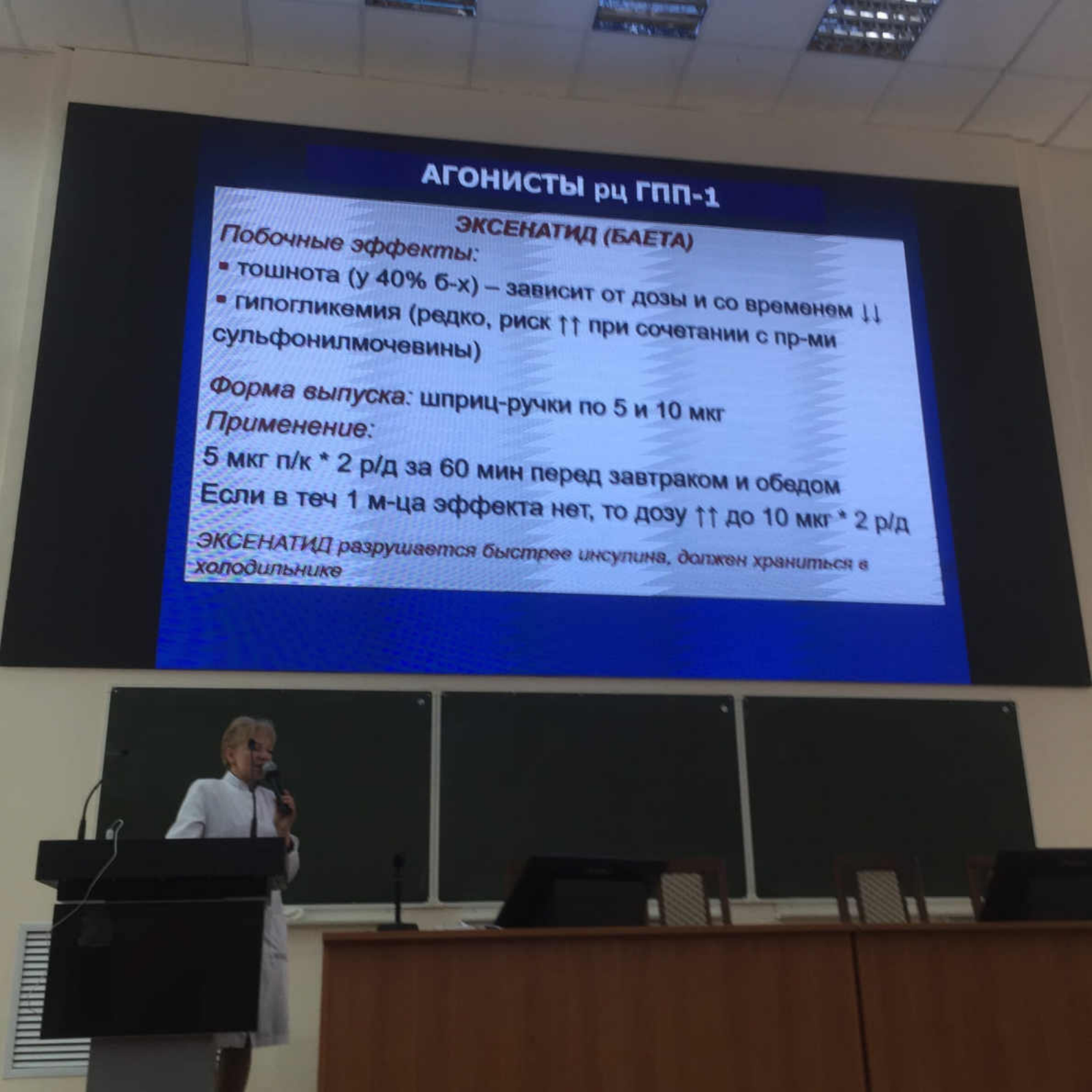

ИНКРЕТИНОМИМЕТИКИ
АГОНИСТЫ ГПП-1
• ЭКСЕНАТИД (БАЕТА)
• ЛИРАГЛУТИД (ВИКТОЗА)
• ЛИКСИСЕНАТИД (ЛИКСУМИЯ)
• ДУЛАГЛУТИД (ТРУЛИСИТИ)
ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-IV
• СИТАГЛИПТИН (ЯНУВИЯ)
• ВИЛДАГЛИПТИН (ГАЛВУС)
• САКСАГЛИПТИН (ОНГЛИЗА)
• ЛИНАГЛИПТИН (ТРАЖЕНТА)
• АЛОГЛИПТИН (ВИПИДИЯ)
• ГОЗОГЛИПТИН (САТЕРЕКС)

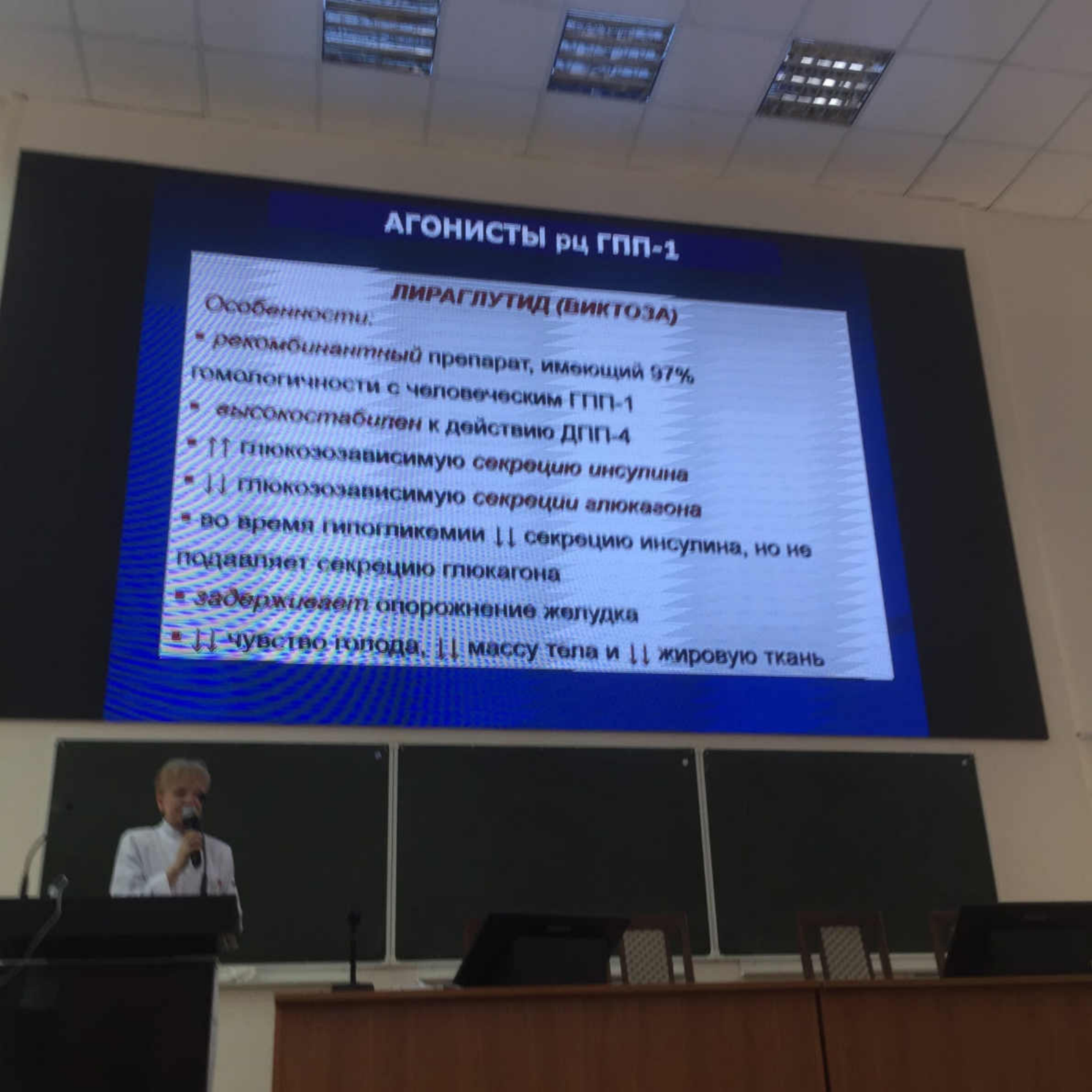
ИНКРЕТИНОМИМЕТИКИ
Прием глюкозы внутрь ↑↑ секрецию инсулина в 3-4 раза сильнее, чем в/в введение глюкозы, т.к. ↑↑ секреция кишечных гормонов:
✓ ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
✓ ЖИП-1 – желудочный ингибиторный полипептид-1
которые ↑↑ выброс инсулина на введение глюкозы
У б-х СД эффект инкретинов ↓↓, т.к. нарушена секреция ГПП-1
ГПП-1:
• способствует сохранению целостности β-клеток, препятствует их апоптозу
• быстро разрушается ДПП-IV (дипептидилпептидаза-IV) – не применяется в клинике

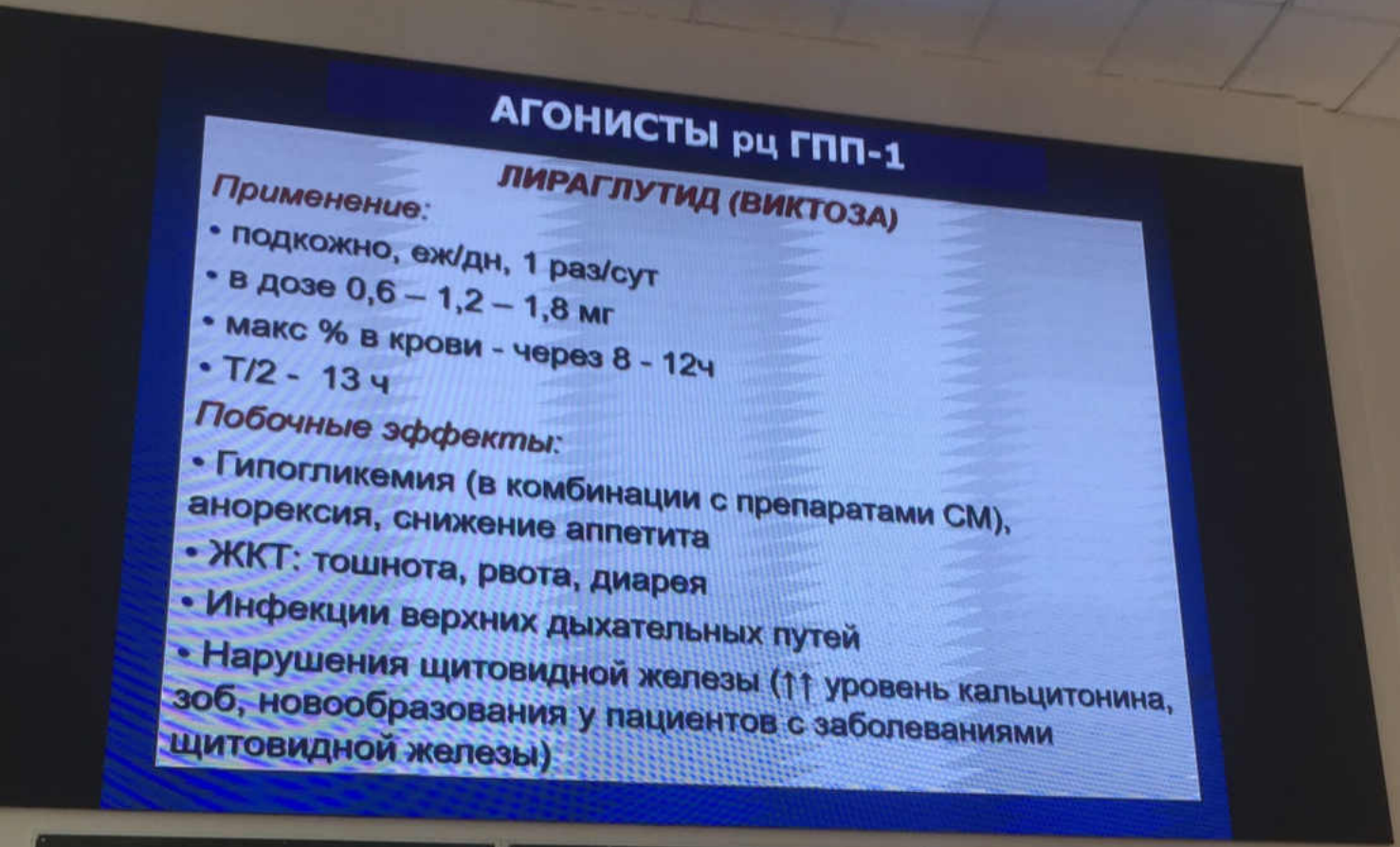
АГОНИСТЫ рц ГПП-1
Механизм действия:
• глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина
• глюкозозависимое ↓↓ секреции глюкагона и продукции глюкозы печенью
• замедление опорожнения желудка
• ↓↓ потребления пищи
Преимущества:
• ↓↓ HbA1c на 0,8 – 1,8%
• низкий риск гипогликемии
• ↓↓ массы тела
• ↓↓ АД
• ↓↓ общей и СС-смертности у лиц с подтвержденными ССЗ
• протективный эффект в отношении β-клеток

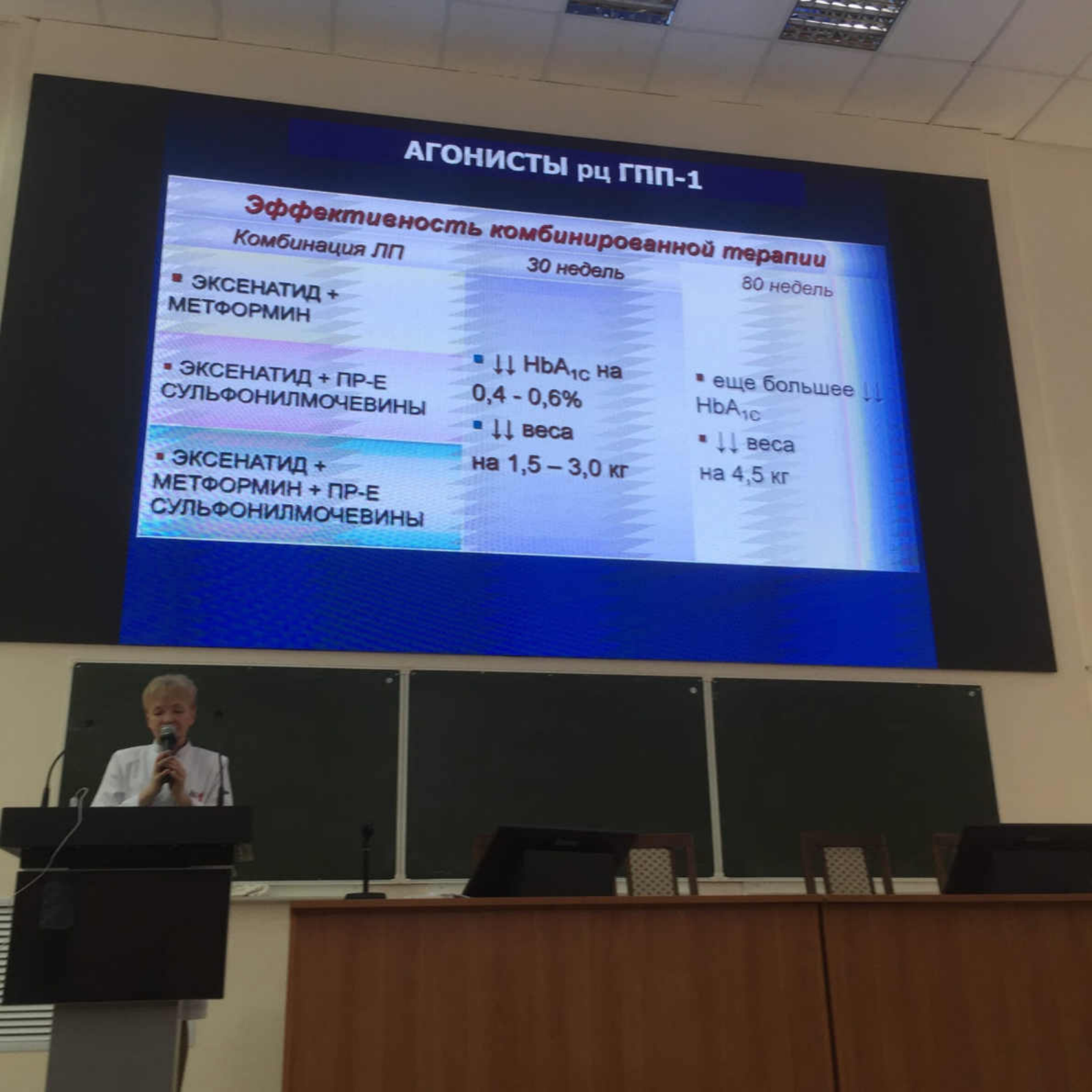

АГОНИСТЫ рц ГПП-1
Недостатки:
• ЖКТ – дискомфорт
• формирование АТ
• потенциальный риск панкреатита
• иньекционная форма введения
• высокая цена
Противопоказаны при:
• тяжелой почечной / печеночной недостаточности
• кетоацидозе
• беременности и лактации

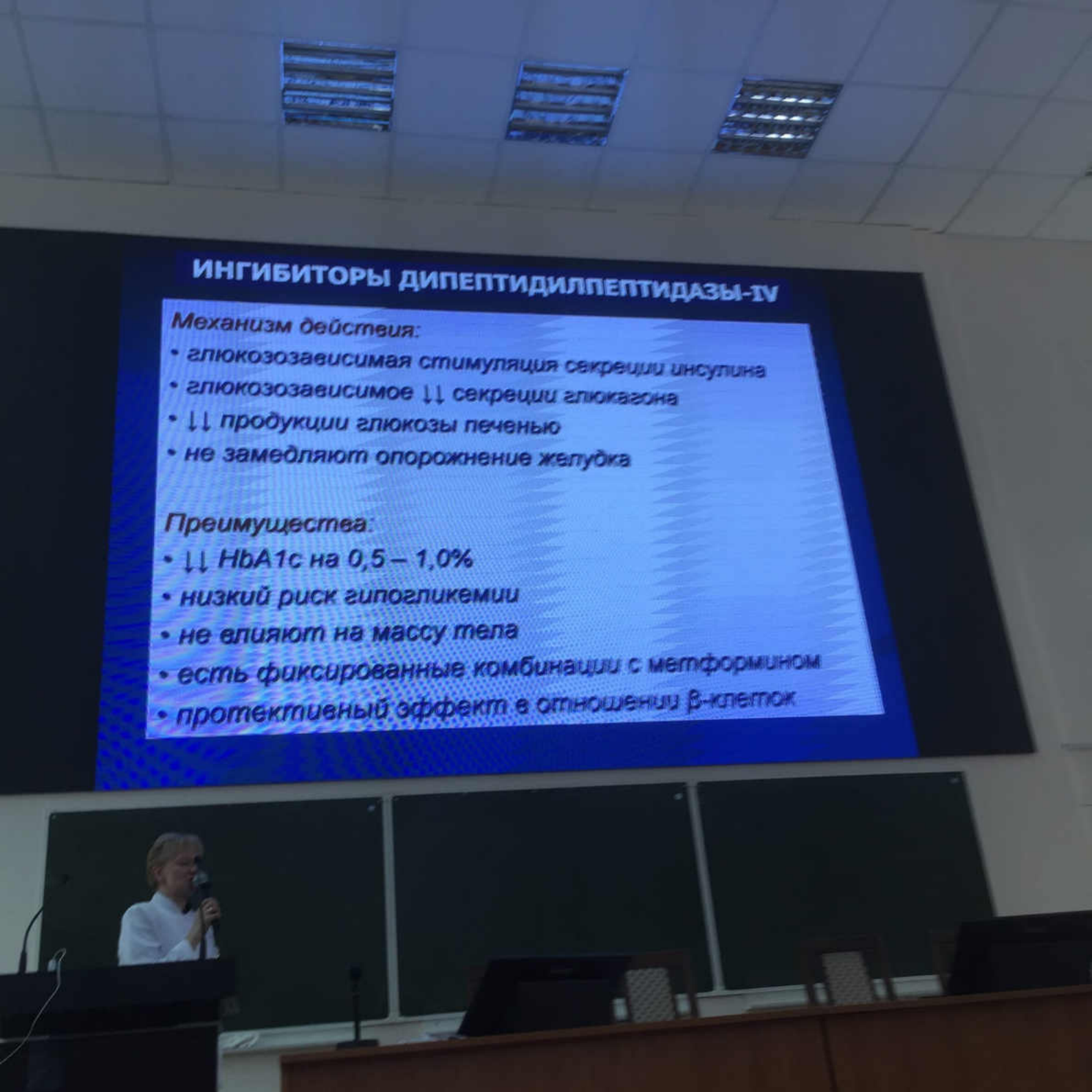

АГОНИСТЫ рц ГПП-1
ЭКСЕНАТИД (БАЕТА)
Особенности:
• агонист рц ГПП-1
• выделен из слюны Gila Monster (ядовитая ящерица)
• более устойчив к д-ю ДПП-IV
• ↓↓ уровень глюкозы и HbA_{1c} у б-х СД II типа
• ↑↑ глюкозозависимую секрецию инсулина
• по мере ↓↓ % глюкозы в крови ↓↓ секреция инсулина, низкий риск гипогликемии

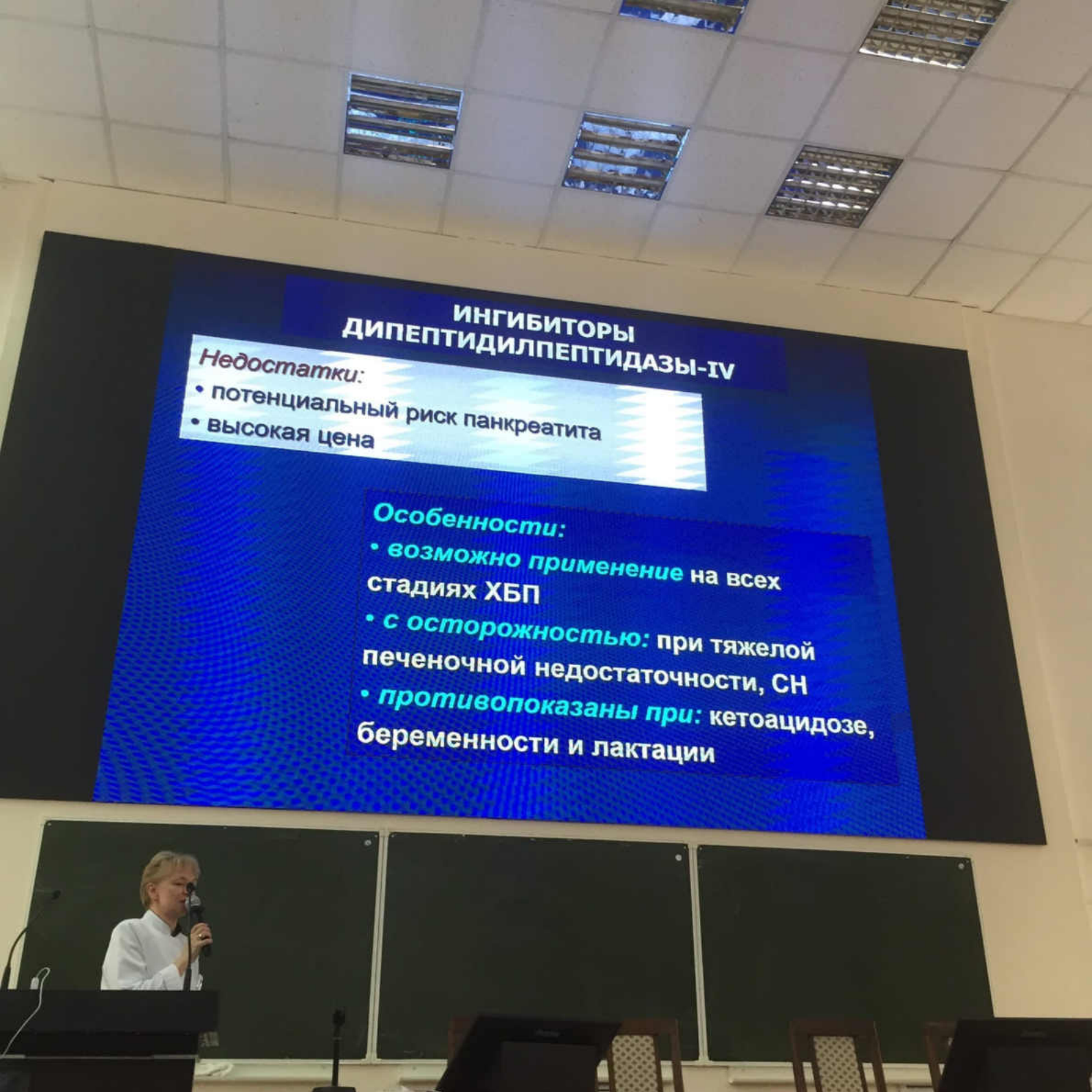

АГОНИСТЫ рц ГПП-1
ЭКСЕНАТИД (БАЕТА)
Побочные эффекты:
тошнота (у 40% б-х) – зависит от дозы и со временем ↓↓
гипогликемия (редко, риск ↑↑ при сочетании с пр-ми сульфонилмочевины)
Форма выпуска: шприц-ручки по 5 и 10 мкг
Применение:
5 мкг п/к * 2 р/д за 60 мин перед завтраком и обедом
Если в теч 1 м-ца эффекта нет, то дозу ↑↑ до 10 мкг * 2 р/д
ЭКСЕНАТИД разрушается быстрее инсулина, должен храниться в холодильнике

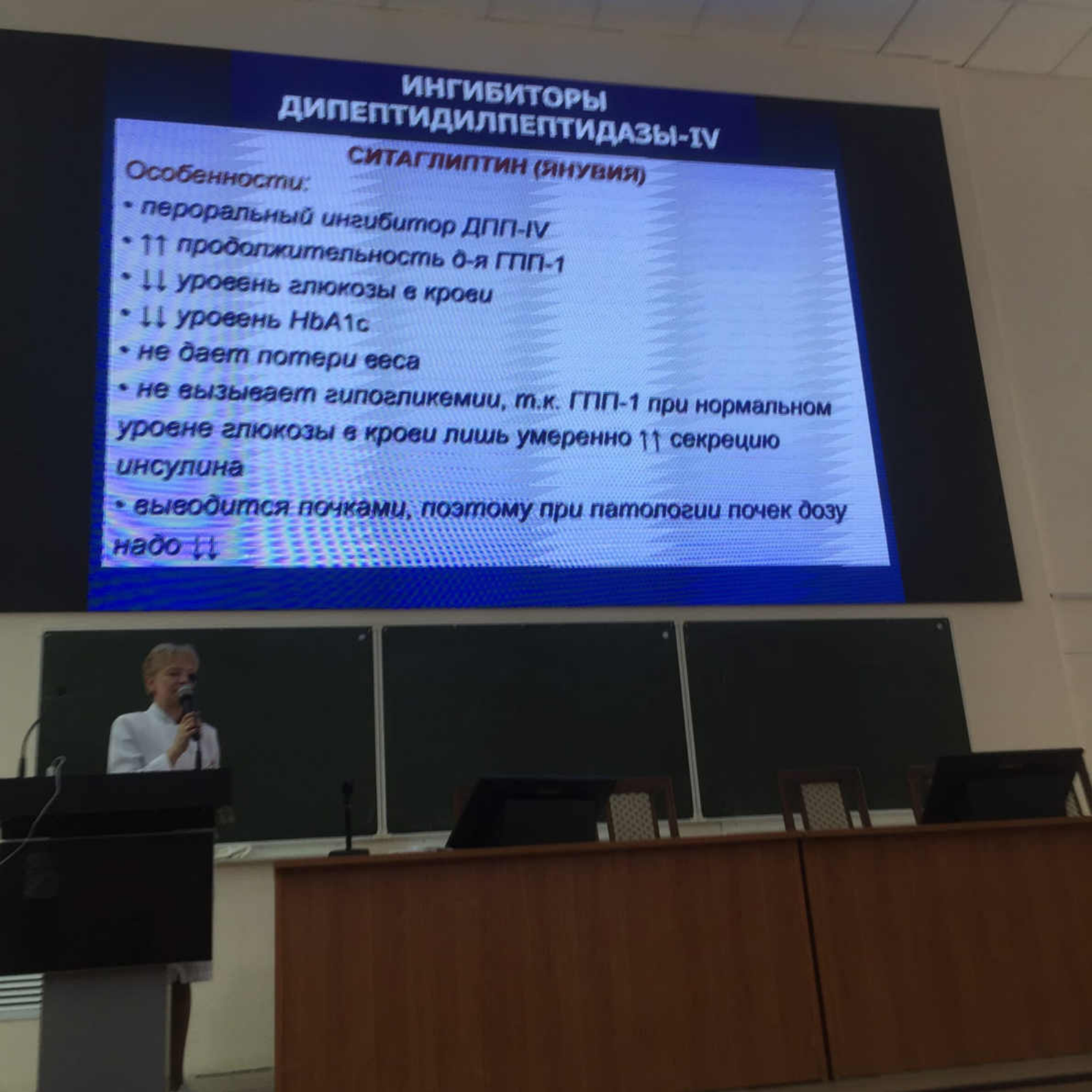

АГОНИСТЫ рц ГПП-1
ЛИРАГЛУТИД (БИКТОЗА)
Особенности:
рекомбинантный препарат, имеющий 97% гомологичности с человеческим ГПП-1
высокостабилен к действию ДПП-4
↑↑ глюкозозависимую секрецию инсулина
↓↓ глюкозозависимую секреции глюкагона
во время гипогликемии ↓↓ секрецию инсулина, но не подавляет секрецию глюкагона
задерживает опорожнение желудка
↓↓ чувство голода, ↓↓ массу тела и ↓↓ жировую ткань

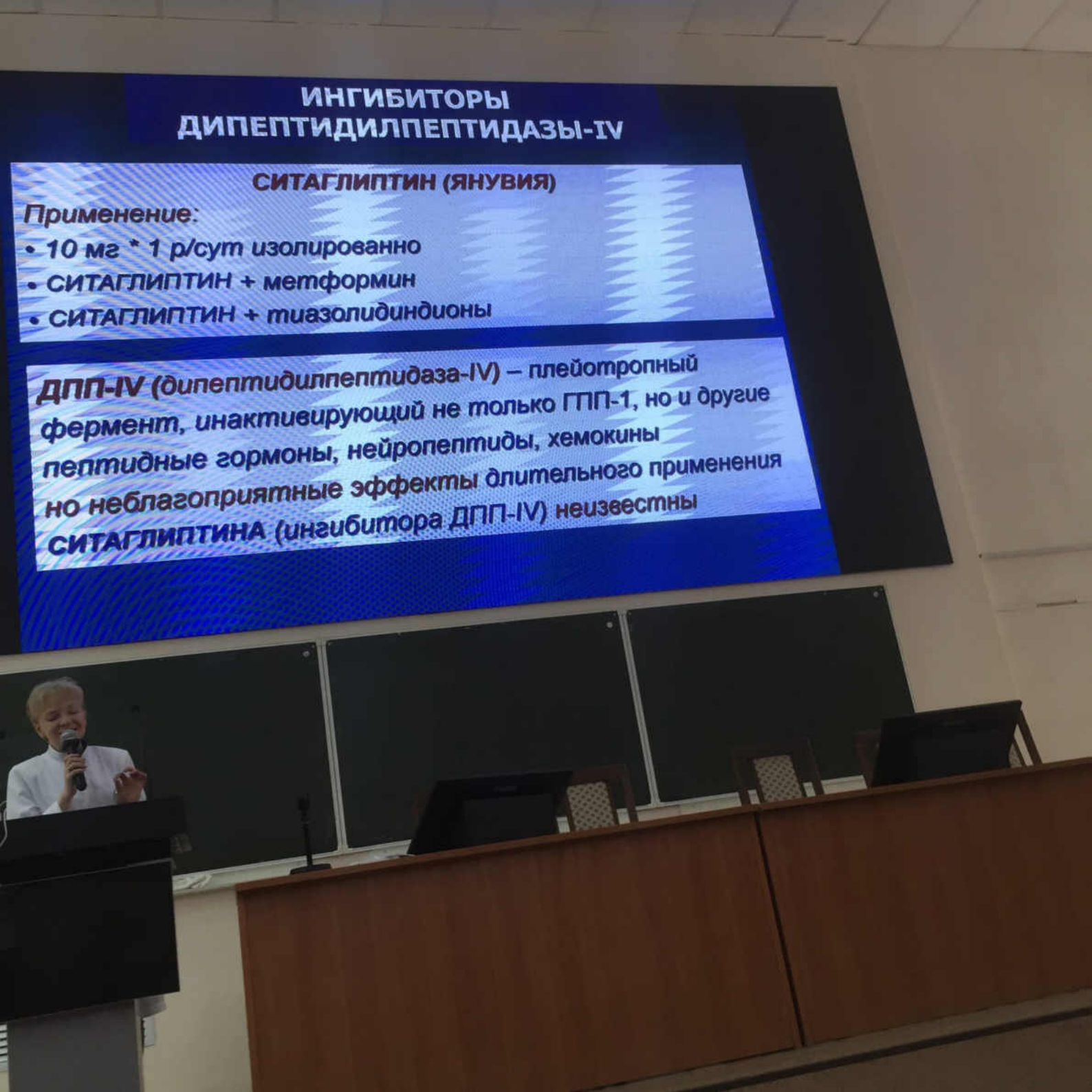

АГОНИСТЫ рц ГПП-1
ЛИРАГЛУТИД (ВИКТОЗА)
Применение:
• подкожно, еж/дн, 1 раз/сут
• в дозе 0,6 – 1,2 – 1,8 мг
• макс % в крови - через 8 - 12ч
• T/2 - 13 ч
Побочные эффекты:
• Гипогликемия (в комбинации с препаратами СМ), анорексия, снижение аппетита
• ЖКТ: тошнота, рвота, диарея
• Инфекции верхних дыхательных путей
• Нарушения щитовидной железы (↑↑ уровень кальцитонина, зоб, новообразования у пациентов с заболеваниями щитовидной железы)

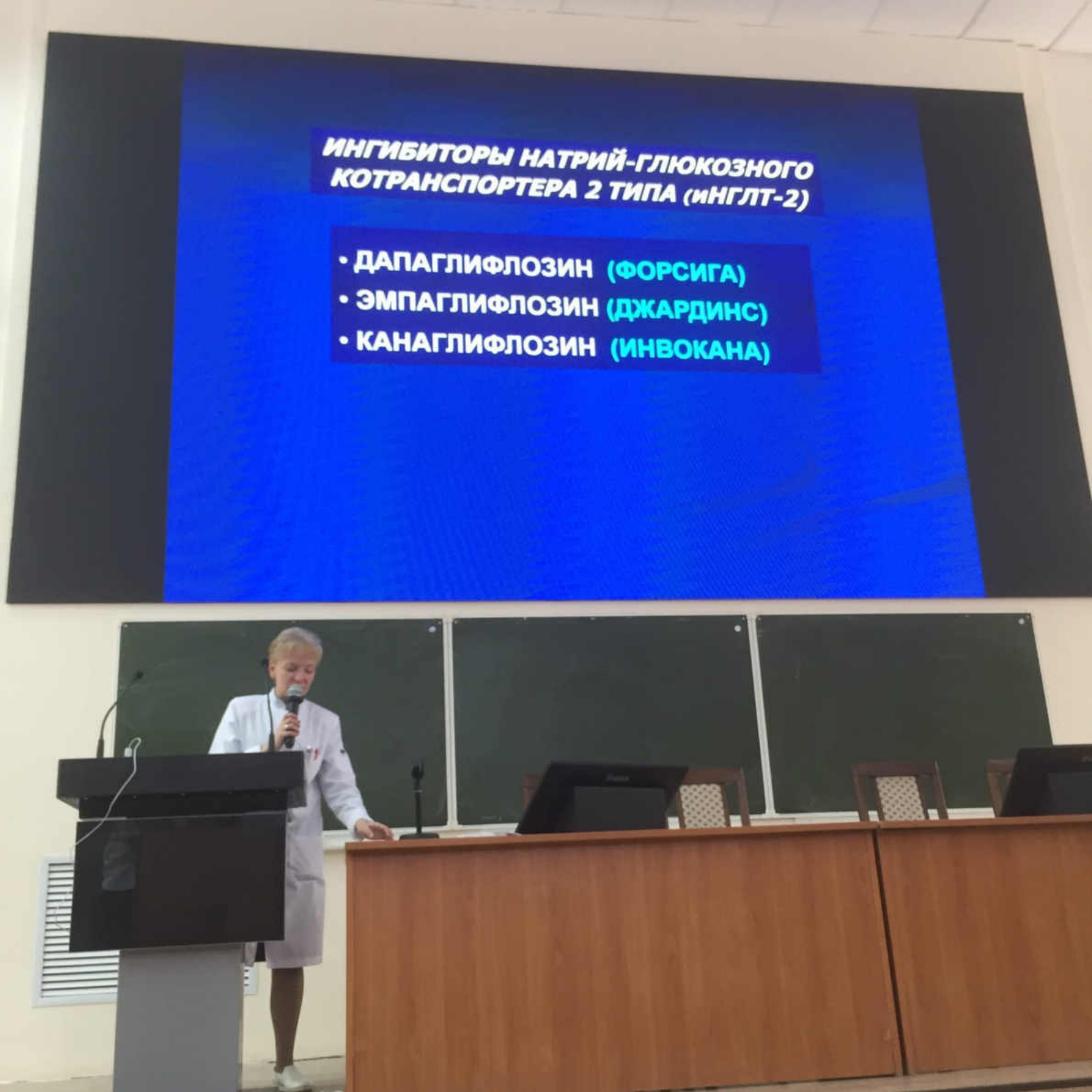

АГОНИСТЫ рц ГПП-1
Эффективность комбинированной терапии
Комбинация ЛП
30 недель
80 недель
ЭКСЕНАТИД + МЕТФОРМИН
ЭКСЕНАТИД + ПР-Е СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
ЭКСЕНАТИД + МЕТФОРМИН + ПР-Е СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
↓↓ HbA1c на 0,4 - 0,6%
↓↓ веса на 1,5 – 3,0 кг
еще большее ↓↓ HbA1c
↓↓ веса на 4,5 кг

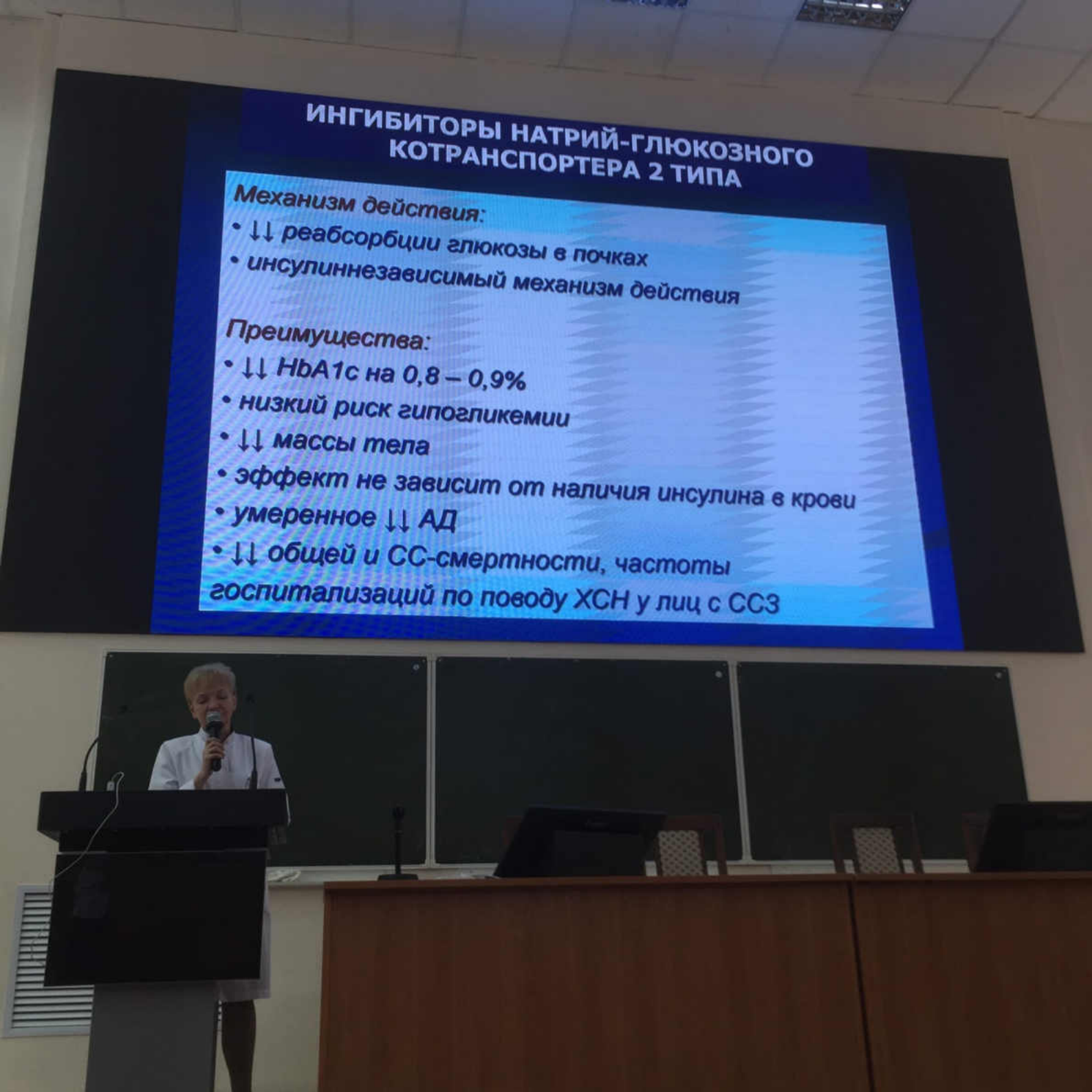

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-IV
Механизм действия:
• глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина
• глюкозозависимое ↓↓ секреции глюкагона
• ↓↓ продукции глюкозы печенью
• не замедляют опорожнение желудка
Преимущества:
• ↓↓ HbA1c на 0,5 – 1,0%
• низкий риск гипогликемии
• не влияют на массу тела
• есть фиксированные комбинации с метформином
• протективный эффект в отношении β-клеток

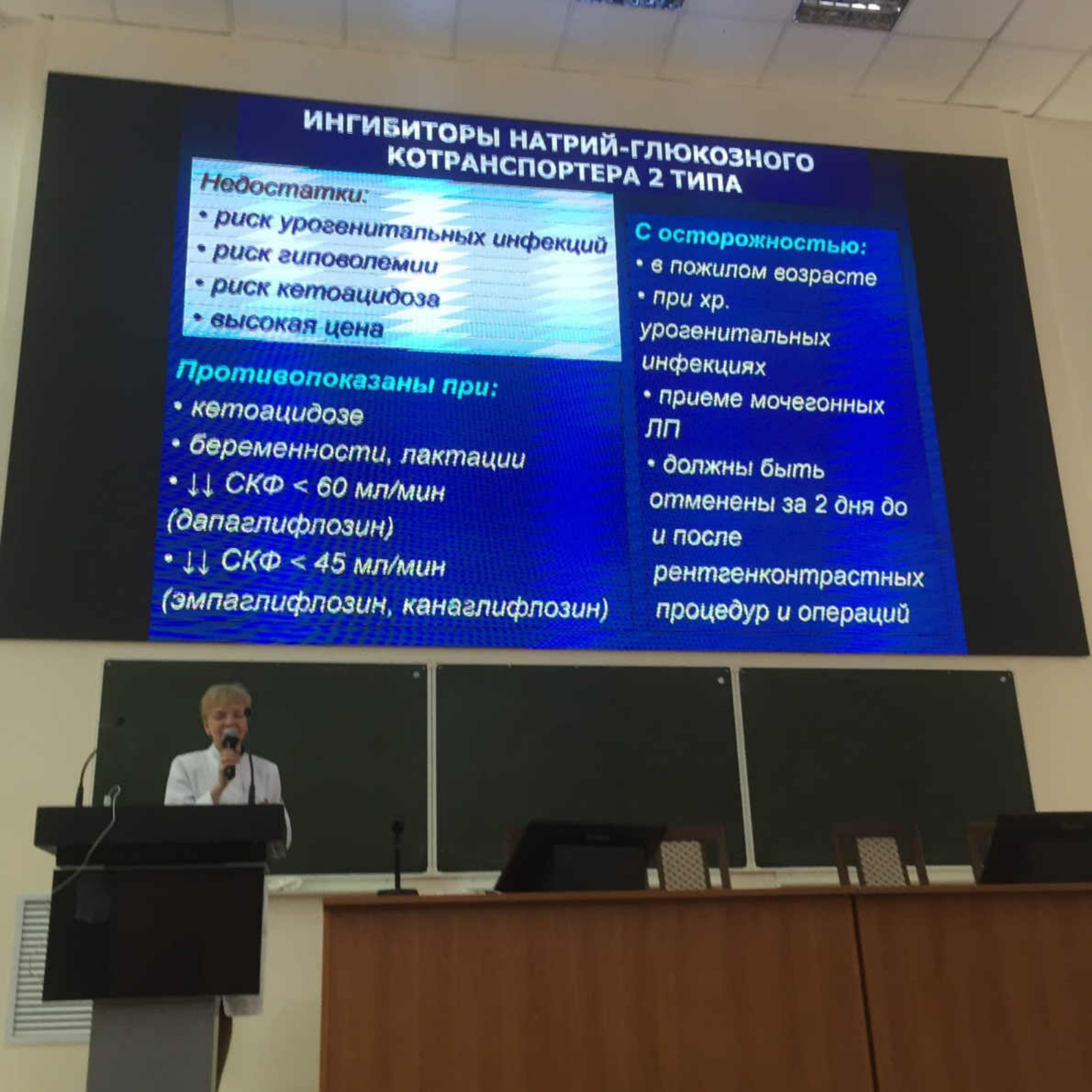

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-IV
Недостатки:
• потенциальный риск панкреатита
• высокая цена
Особенности:
• возможно применение на всех стадиях ХБП
• с осторожностью: при тяжелой печеночной недостаточности, СН
• противопоказаны при: кетоацидозе, беременности и лактации

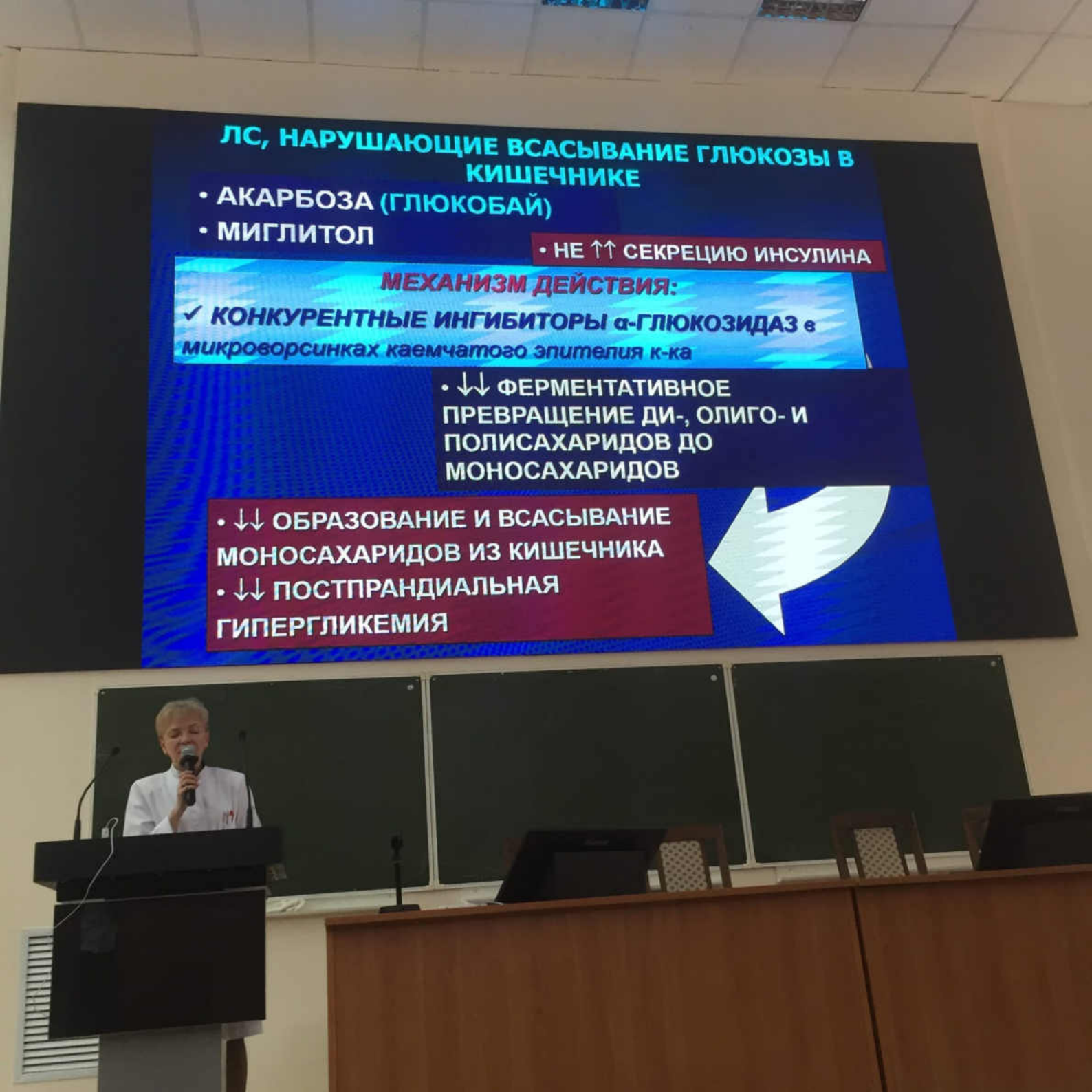

ИНГИБИТОРЫ
ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-IV
СИТАГЛИПТИН (ЯНУВИЯ)
Особенности:
• пероральный ингибитор ДПП-IV
• ↑↑ продолжительность д-я ГПП-1
• ↓↓ уровень глюкозы в крови
• ↓↓ уровень HbA1c
• не дает потери веса
• не вызывает гипогликемии, т.к. ГПП-1 при нормальном уровне глюкозы в крови лишь умеренно ↑↑ секрецию инсулина
• выводится почками, поэтому при патологии почек дозу надо ↓↓

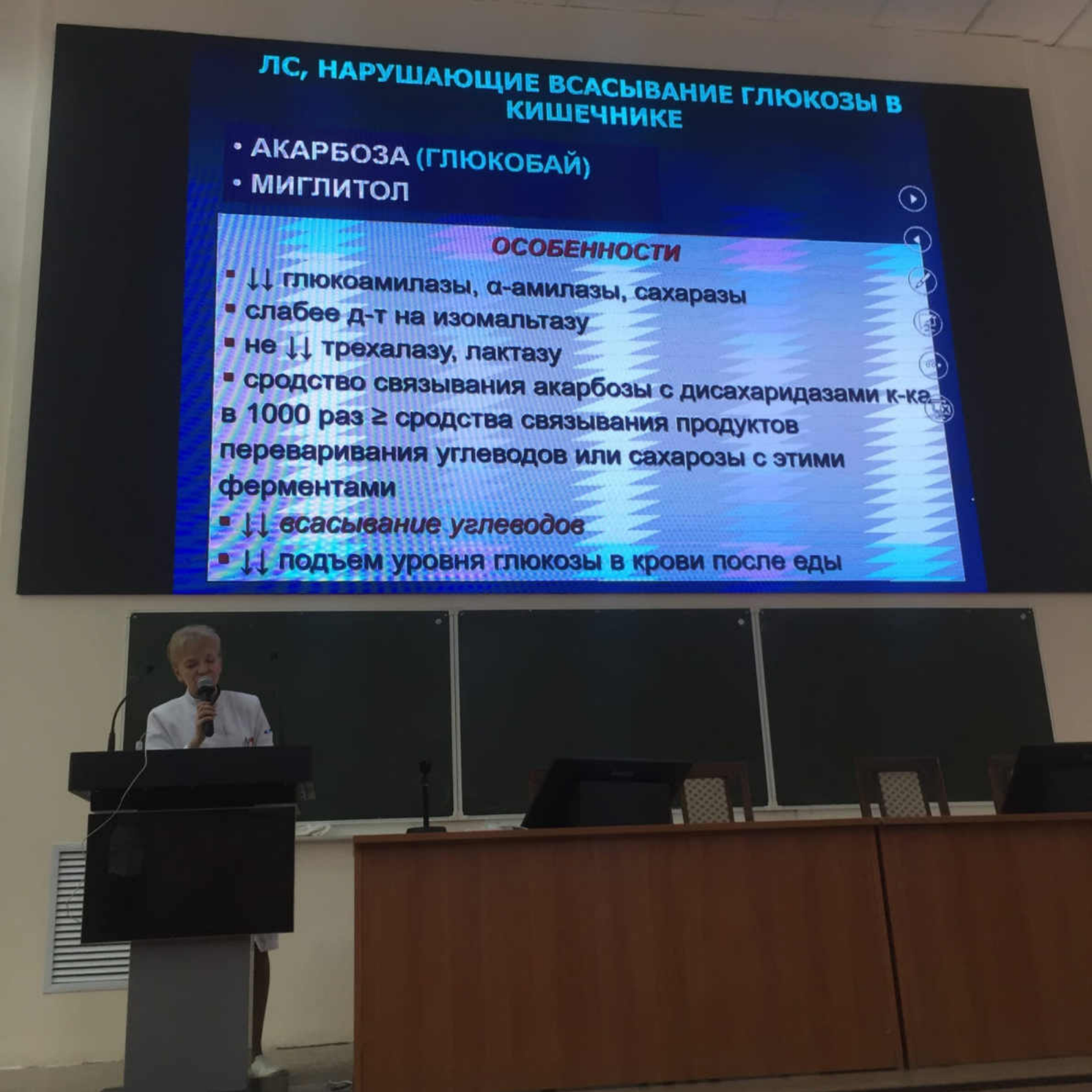

ИНГИБИТОРЫ
ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-IV
СИТАГЛИПТИН (ЯНУВИЯ)
Применение:
• 10 мг * 1 р/сут изолированно
• СИТАГЛИПТИН + метформин
• СИТАГЛИПТИН + тиазолидиндионы
ДПП-IV (дипептидилпептидаза-IV) – плейотропный фермент, инактивирующий не только ГПП-1, но и другие пептидные гормоны, нейропептиды, хемокины
но неблагоприятные эффекты длительного применения СИТАГЛИПТИНА (ингибитора ДПП-IV) неизвестны


ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА (иНГЛТ-2)
• ДАПАГЛИФЛОЗИН (ФОРСИГА)
• ЭМПАГЛИФЛОЗИН (ДЖАРДИНС)
• КАНАГЛИФЛОЗИН (ИНВОКАНА)

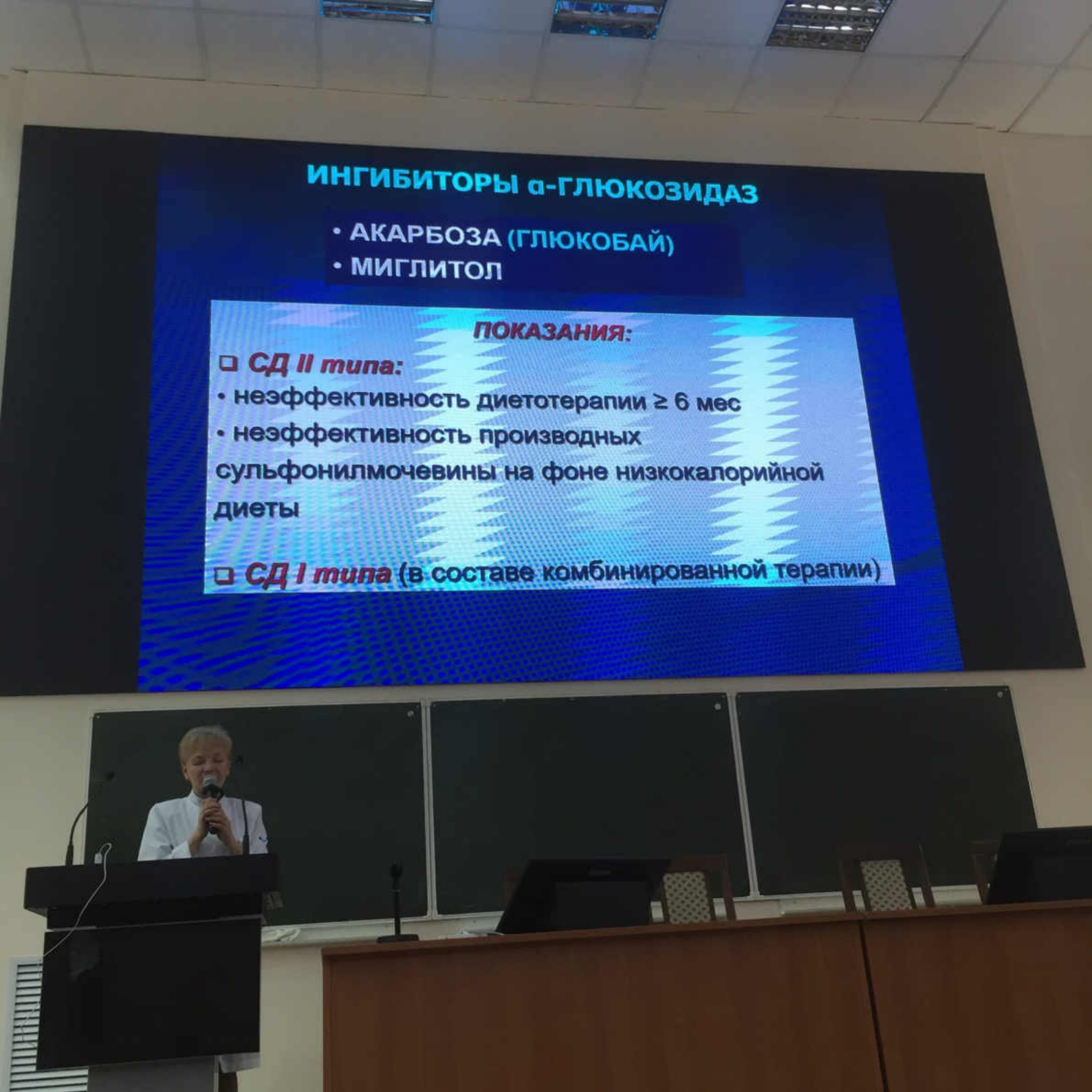

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА
Механизм действия:
• ↓↓ реабсорбции глюкозы в почках
• инсулиннезависимый механизм действия
Преимущества:
• ↓↓ HbA1c на 0,8 – 0,9%
• низкий риск гипогликемии
• ↓↓ массы тела
• эффект не зависит от наличия инсулина в крови
• умеренное ↓↓ АД
• ↓↓ общей и СС-смертности, частоты госпитализаций по поводу ХСН у лиц с ССЗ

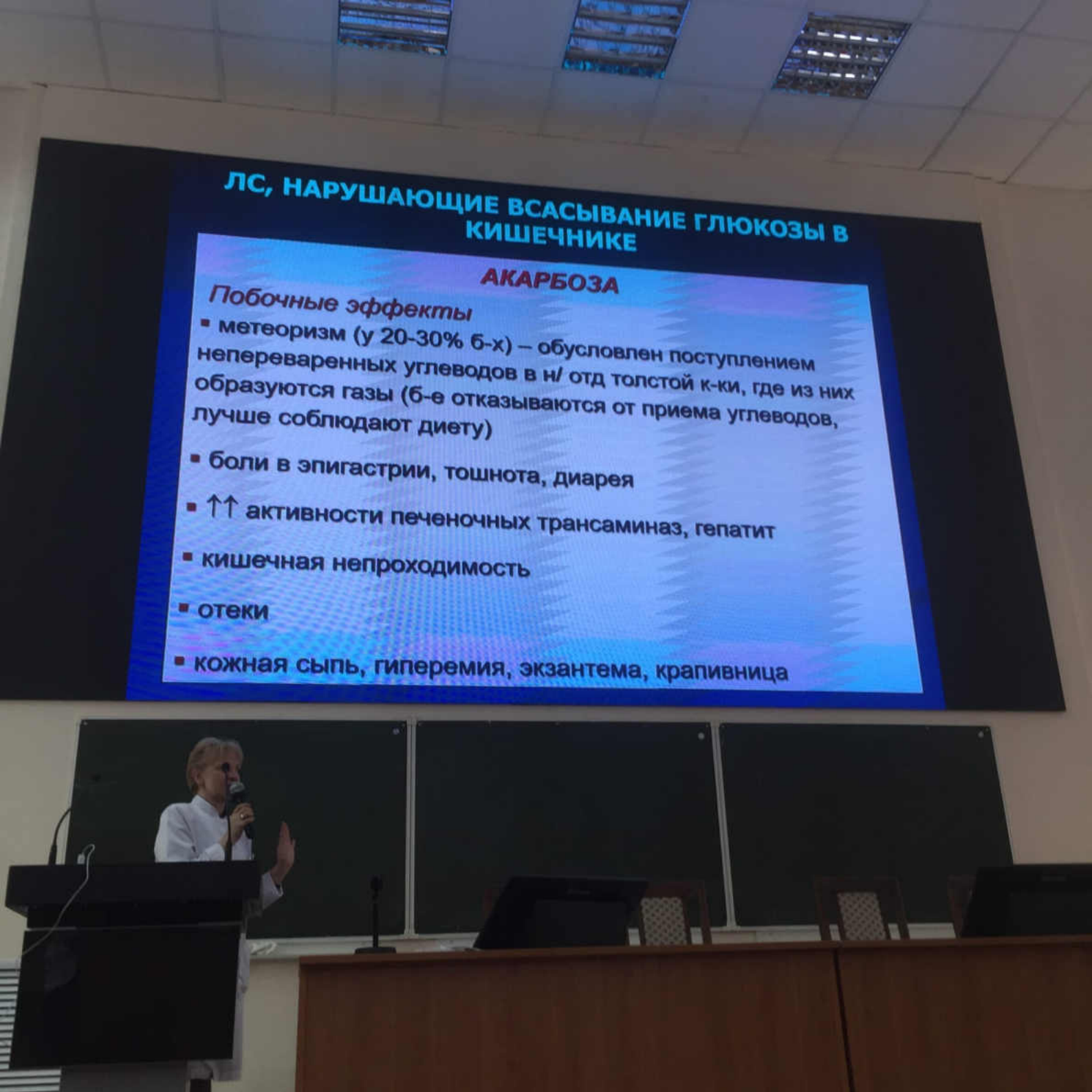

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА
Недостатки:
• риск урогенитальных инфекций
• риск гиповолемии
• риск кетоацидоза
• высокая цена
С осторожностью:
• в пожилом возрасте
• при хр. урогенитальных инфекциях
• приеме мочегонных ЛП
• должны быть отменены за 2 дня до и после рентгенконтрастных процедур и операций
Противопоказаны при:
• кетоацидозе
• беременности, лактации
• ↓↓ СКФ < 60 мл/мин (дапаглифлозин)
• ↓↓ СКФ < 45 мл/мин (эмпаглифлозин, канаглифлозин)

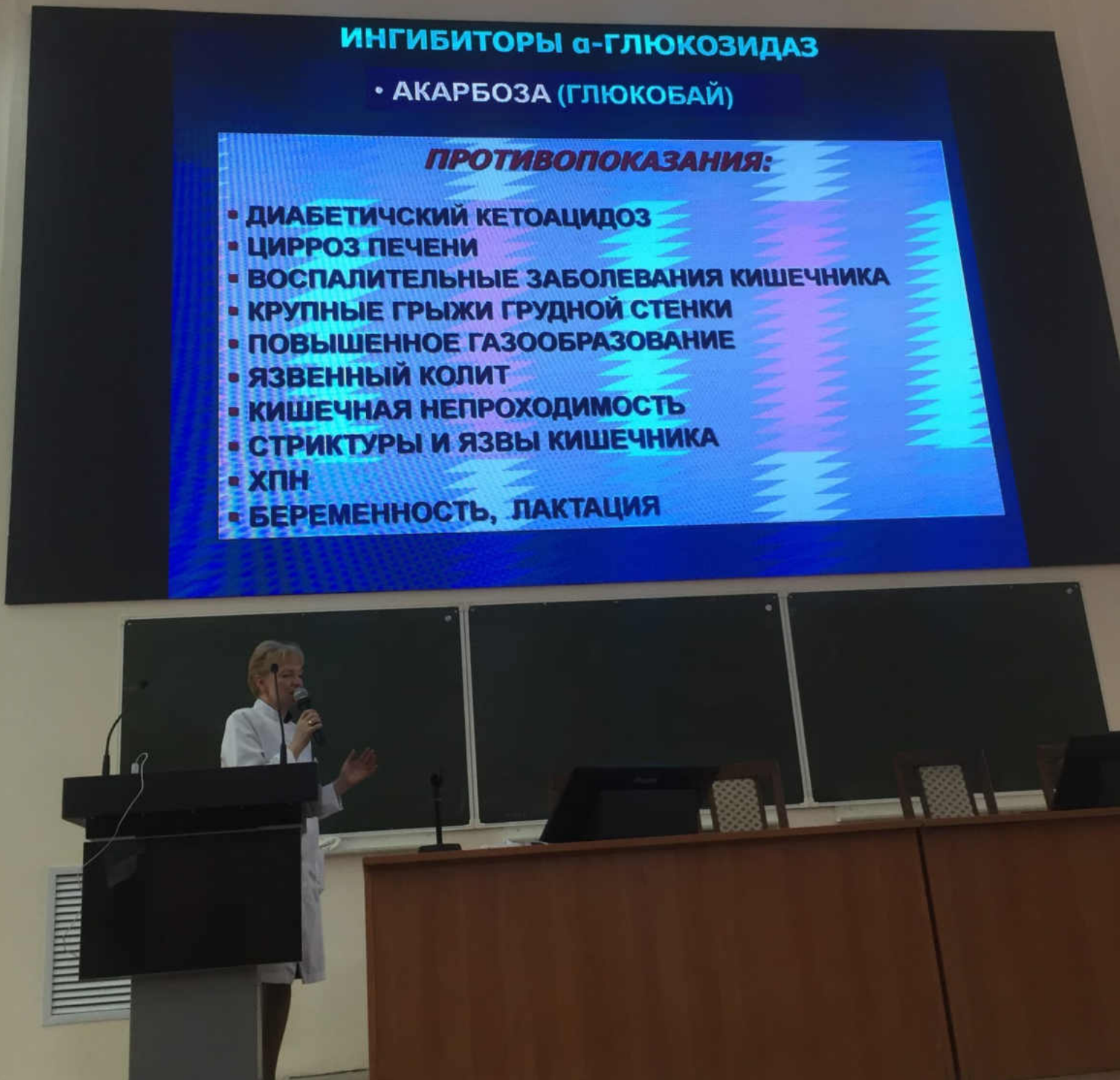

ЛС, НАРУШАЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В КИШЕЧНИКЕ
• АКАРБОЗА (ГЛЮКОБАЙ)
• МИГЛИТОЛ
• НЕ ↑↑ СЕКРЕЦИЮ ИНСУЛИНА
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:
✓ КОНКУРЕНТНЫЕ ИНГИБИТОРЫ α-ГЛЮКОЗИДАЗ в микроворсинках каемчатого эпителия к-ка
• ↓↓ ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ ДИ-, ОЛИГО- И ПОЛИСАХАРИДОВ ДО МОНОСАХАРИДОВ
• ↓↓ ОБРАЗОВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ МОНОСАХАРИДОВ ИЗ КИШЕЧНИКА
• ↓↓ ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ


ЛС, НАРУШАЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В КИШЕЧНИКЕ
• АКАРБОЗА (ГЛЮКОБАЙ)
• МИГЛИТОЛ
ОСОБЕННОСТИ
▪ ↓↓ глюкоамилазы, α-амилазы, сахаразы
▪ слабее д-т на изомальтазу
▪ не ↓↓ трехалазу, лактазу
▪ сродство связывания акарбозы с дисахаридазами к-ка в 1000 раз ≥ сродства связывания продуктов переваривания углеводов или сахарозы с этими ферментами
▪ ↓↓ всасывание углеводов
▪ ↓↓ подъем уровня глюкозы в крови после еды

ЛС, НАРУШАЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В КИШЕЧНИКЕ
АКАРБОЗА
имеет молекулярную массу и строение тетрасахаридов, оч слабо проходит ч/з мембрану микроворсинок
↓↓ п/прандиальную гипергликемию с первым глотком пищи за завтраком
↓↓ гипергликемию после еды на 30-50%
↓↓ уровень Hb A1c на 0,5-1%
при монотерапии не дает гипогликемии
ЛС I
ЛС II
Результат взаимодействия
Акарбоза
Инсулин
Пр-е сульфонилмочевины
ГИПОГЛИКЕМИЯ

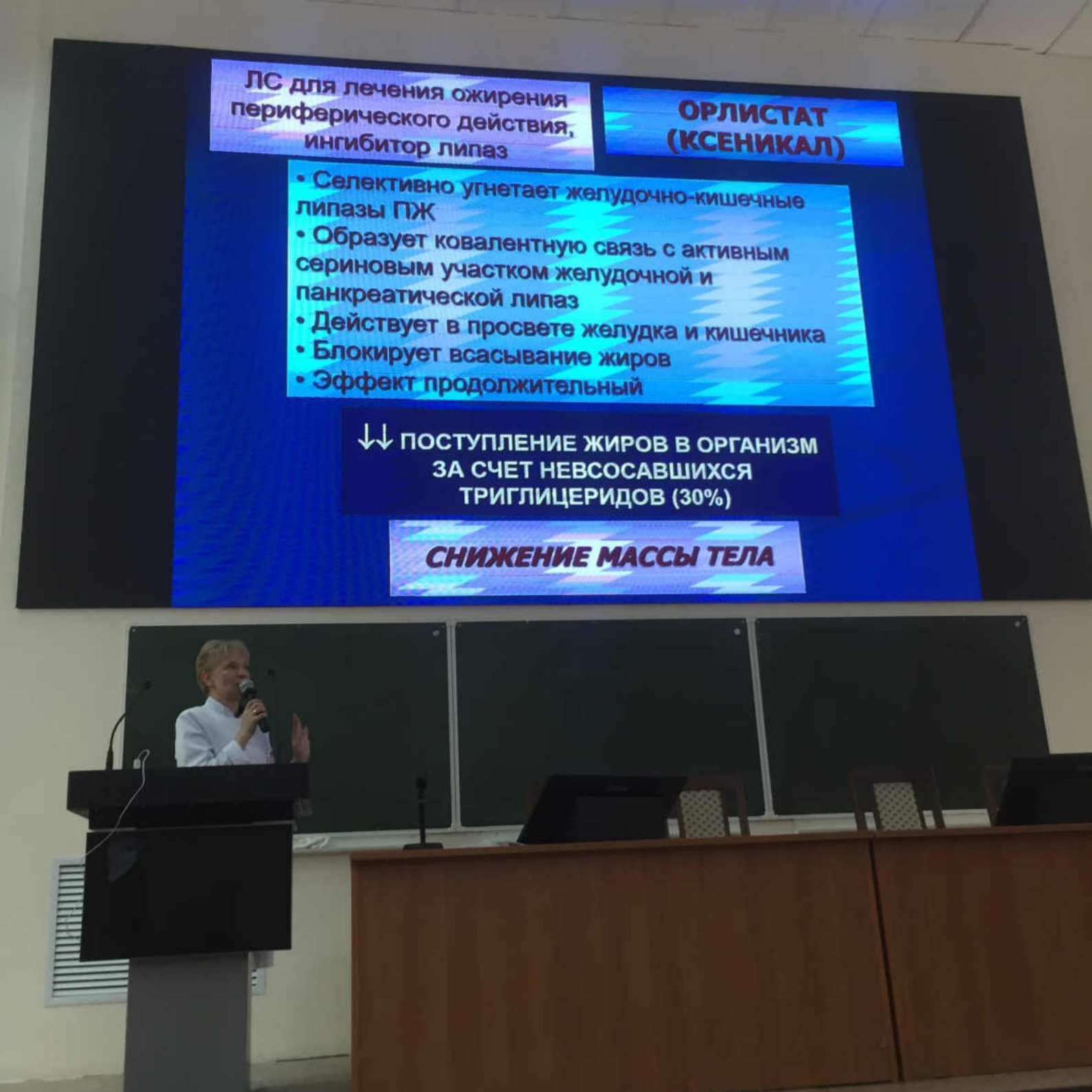

ИНГИБИТОРЫ α-ГЛЮКОЗИДАЗ
• АКАРБОЗА (ГЛЮКОБАЙ)
• МИГЛИТОЛ
ПОКАЗАНИЯ:
❑ СД II типа:
• неэффективность диетотерапии ≥ 6 мес
• неэффективность производных сульфонилмочевины на фоне низкокалорийной диеты
❑ СД I типа (в составе комбинированной терапии)

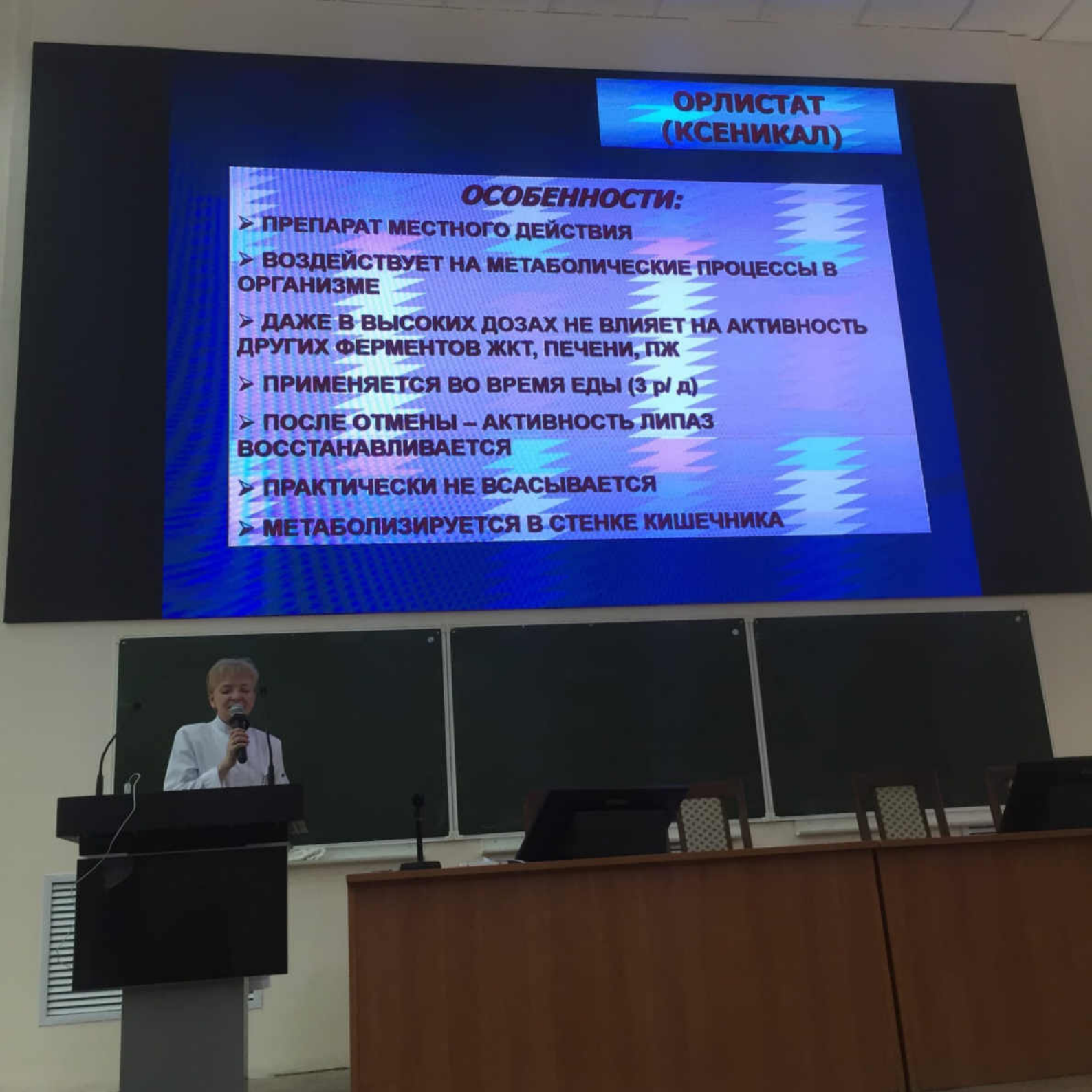

ЛС, НАРУШАЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В КИШЕЧНИКЕ
АКАРБОЗА
Побочные эффекты
▪ метеоризм (у 20-30% б-х) – обусловлен поступлением непереваренных углеводов в н/ отд толстой к-ки, где из них образуются газы (б-е отказываются от приема углеводов, лучше соблюдают диету)
▪ боли в эпигастрии, тошнота, диарея
▪ ↑↑ активности печеночных трансаминаз, гепатит
▪ кишечная непроходимость
▪ отеки
▪ кожная сыпь, гиперемия, экзантема, крапивница

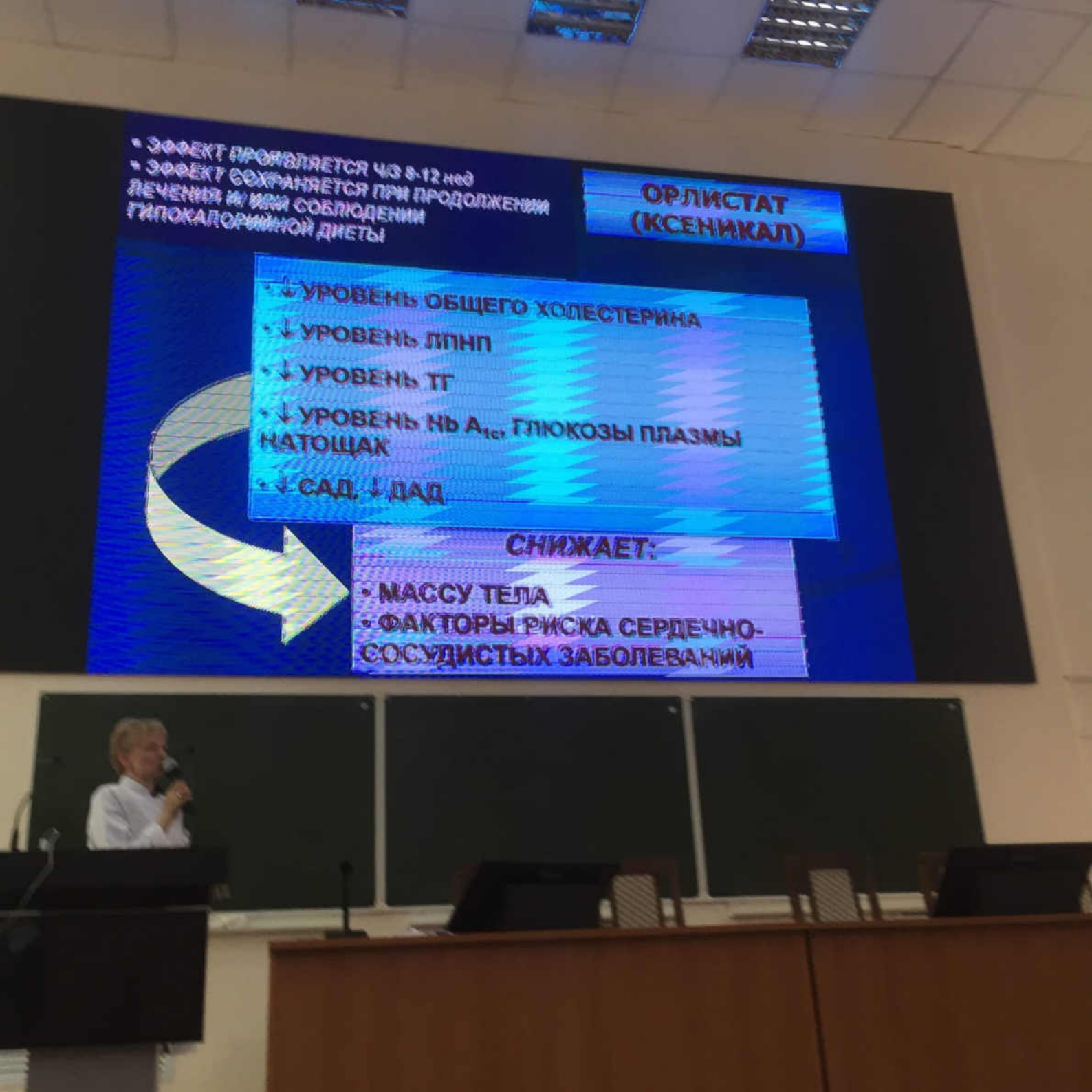

ИНГИБИТОРЫ α-ГЛЮКОЗИДАЗ
• АКАРБОЗА (ГЛЮКОБАЙ)
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:
• ДИАБЕТИЧСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ
• ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ
• ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА
• КРУПНЫЕ ГРЫЖИ ГРУДНОЙ СТЕНКИ
• ПОВЫШЕННОЕ ГАЗООБРАЗОВАНИЕ
• ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ
• КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ
• СТРИКТУРЫ И ЯЗВЫ КИШЕЧНИКА
• ХПН
• БЕРЕМЕННОСТЬ, ЛАКТАЦИЯ

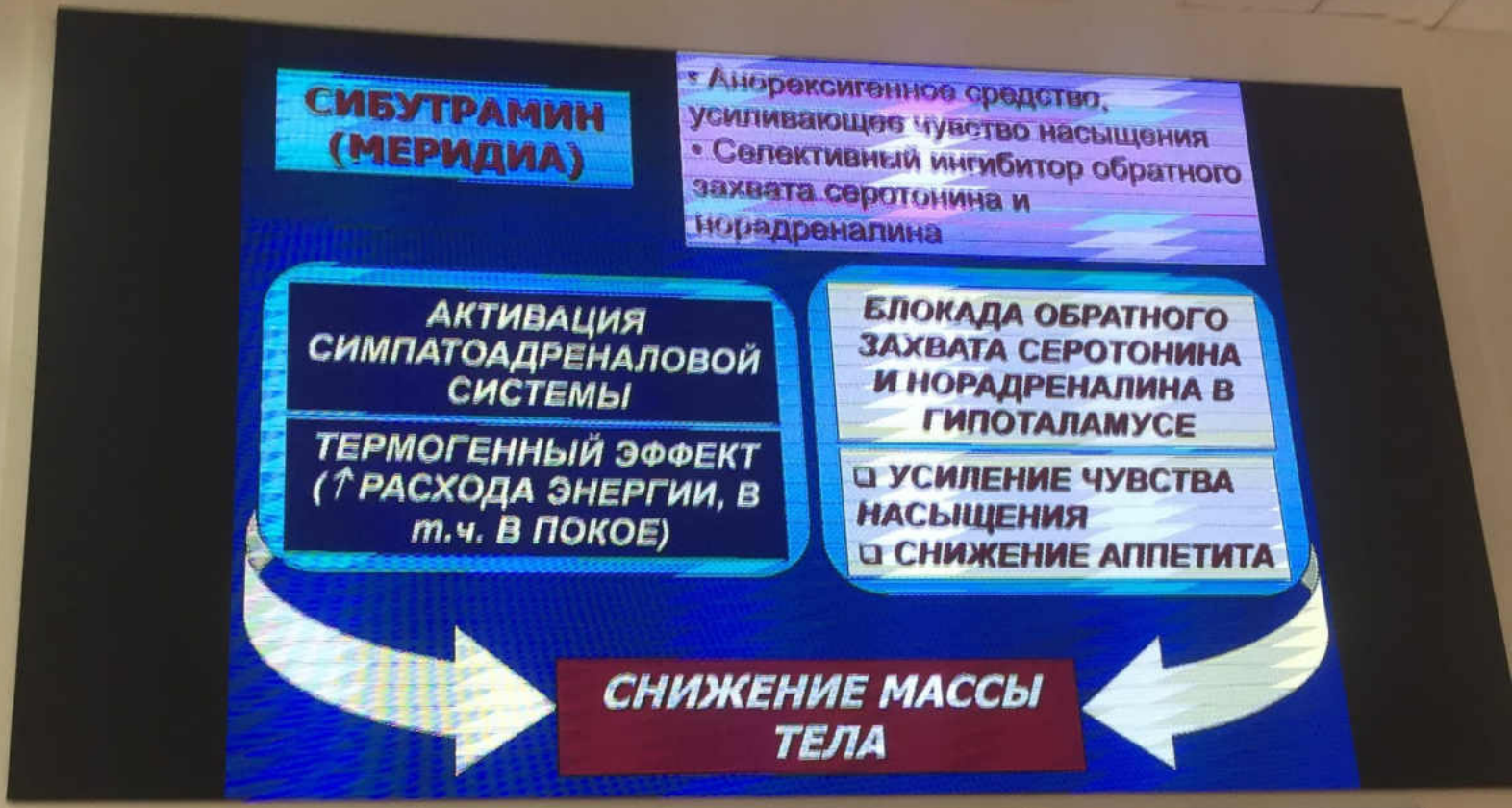
ДРУГИЕ СРЕДСТВА,
СПОСОБСТВУЮЩИЕ СНИЖЕНИЮ
УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ
• ОРЛИСТАТ (КСЕНИКАЛ)
• СИБУТРАМИН (МЕРИДИА)
СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА –
НЕОБХОДИМЫЙ КОМПОНЕНТ
ЛЕЧЕНИЯ СД II ТИПА

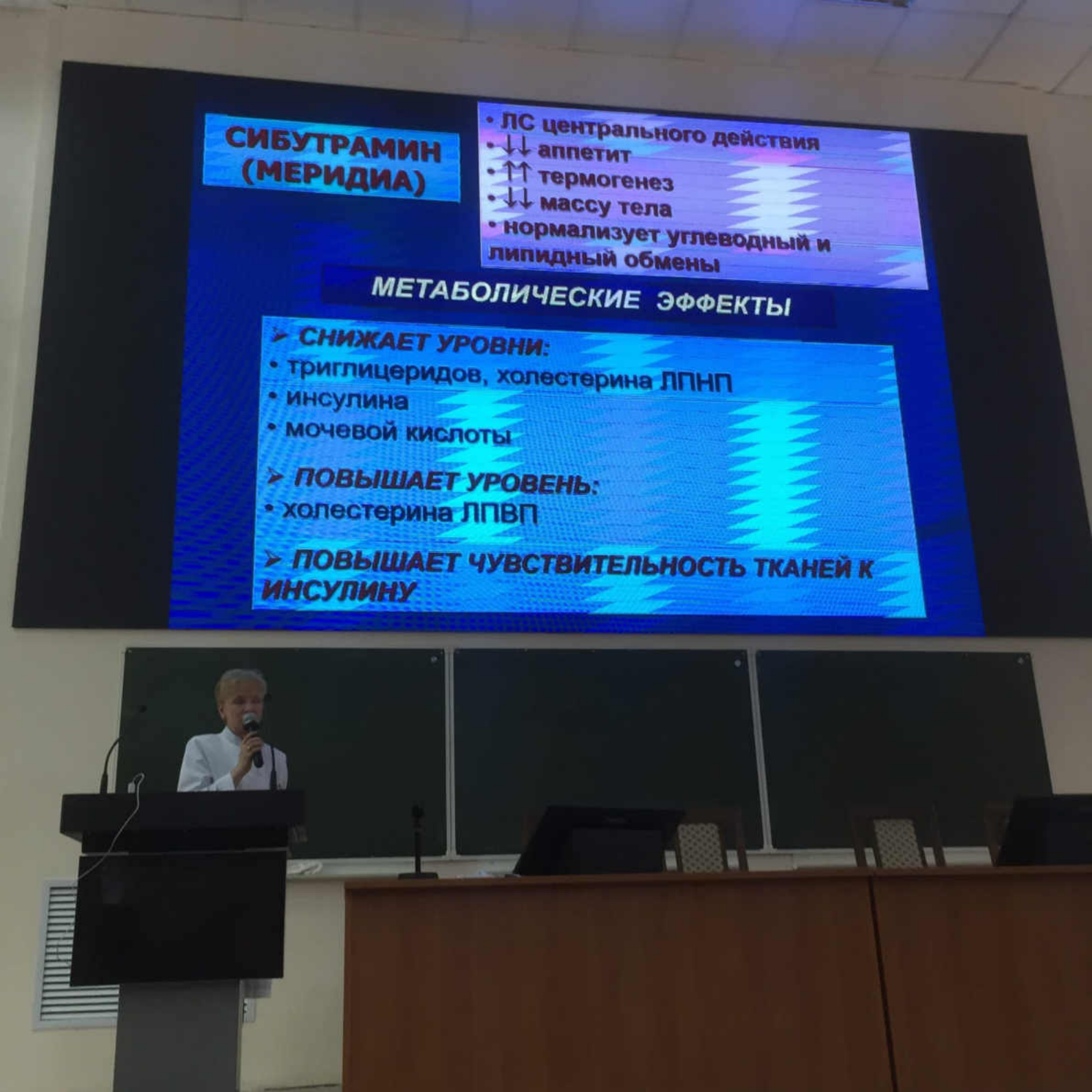
ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА (ИМТ) –
ПОКАЗАТЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОЖИРЕНИЯ
ИМТ кг/м²= МТ в кг / рост в м²
Ожирение
ИМТ ≥ 30 кг/м²
Избыточная масса тела
ИМТ 25 – 29,9 кг/м²
СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА –
НЕОБХОДИМЫЙ КОМПОНЕНТ
ЛЕЧЕНИЯ СД II ТИПА

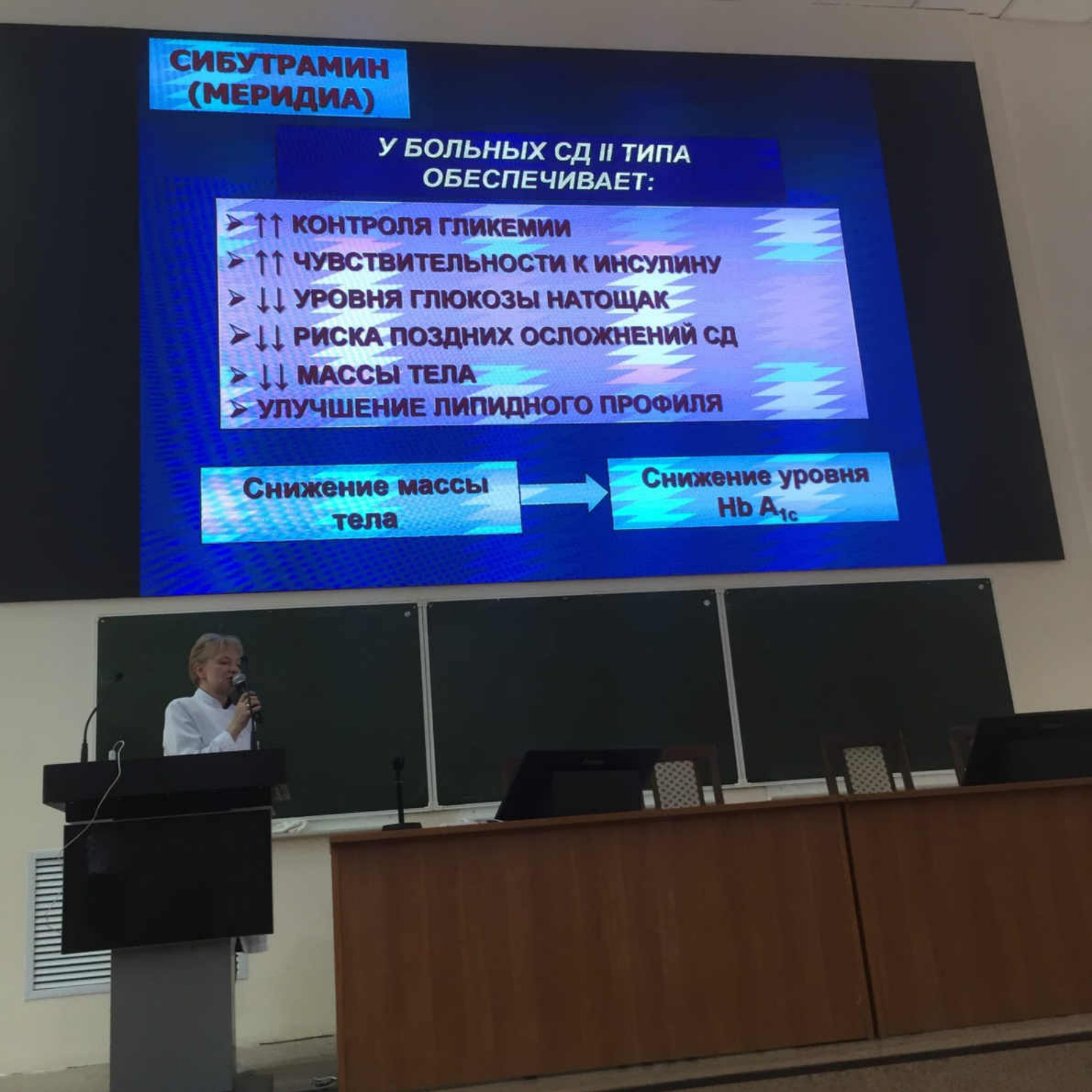

ЛС для лечения ожирения периферического действия, ингибитор липаз
ОРЛИСТАТ (КСЕНИКАЛ)
• Селективно угнетает желудочно-кишечные липазы ПЖ
• Образует ковалентную связь с активным сериновым участком желудочной и панкреатической липаз
• Действует в просвете желудка и кишечника
• Блокирует всасывание жиров
• Эффект продолжительный
↓↓ ПОСТУПЛЕНИЕ ЖИРОВ В ОРГАНИЗМ ЗА СЧЕТ НЕВСОСАВШИХСЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ (30%)
СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА

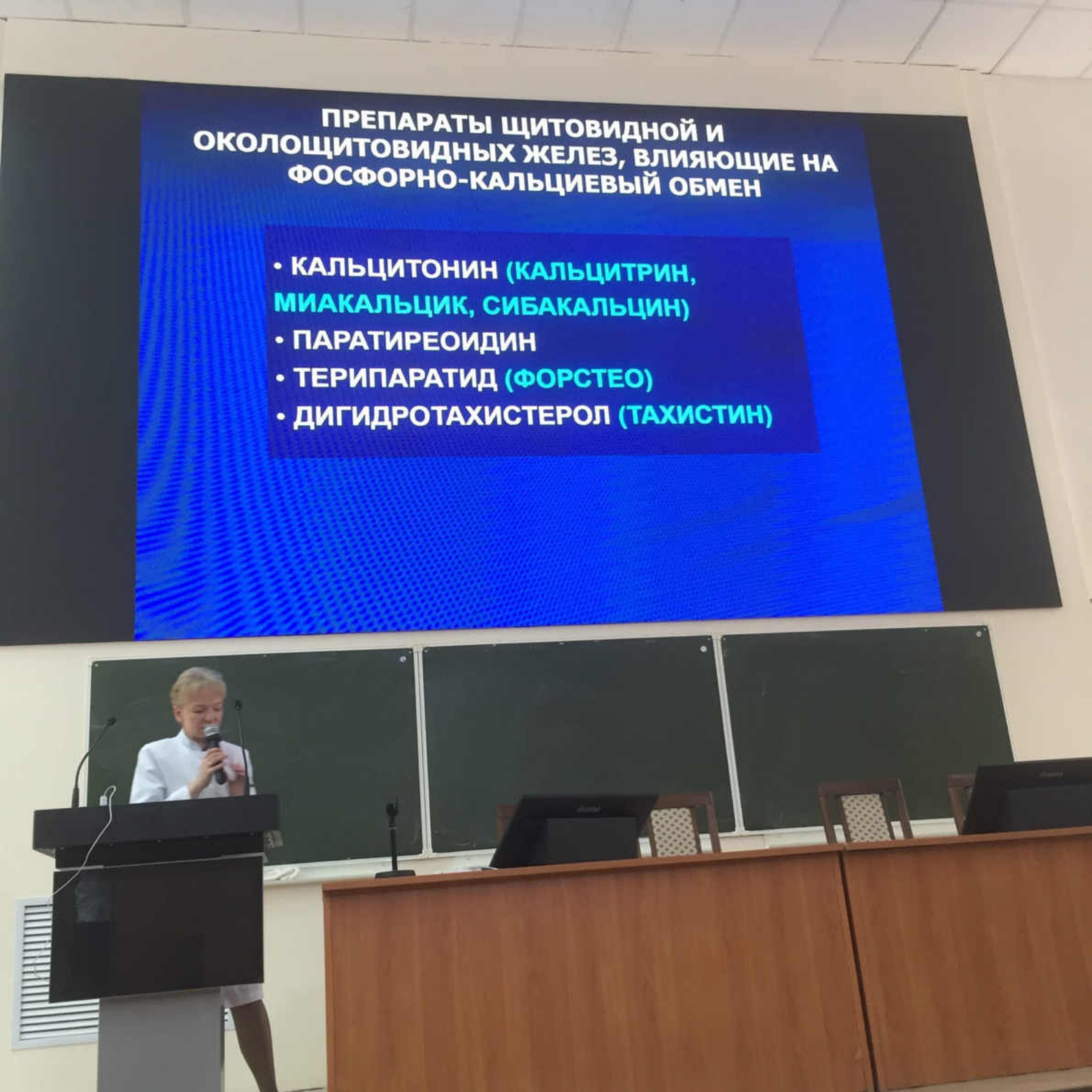

ОРЛИСТАТ
(КСЕНИКАЛ)
ОСОБЕННОСТИ:
➢ ПРЕПАРАТ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ
➢ ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ
➢ ДАЖЕ В ВЫСОКИХ ДОЗАХ НЕ ВЛИЯЕТ НА АКТИВНОСТЬ ДРУГИХ ФЕРМЕНТОВ ЖКТ, ПЕЧЕНИ, ПЖ
➢ ПРИМЕНЯЕТСЯ ВО ВРЕМЯ ЕДЫ (3 р/ д)
➢ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ – АКТИВНОСТЬ ЛИПАЗ ВОССТАНАВЛИВАЕТСЯ
➢ ПРАКТИЧЕСКИ НЕ ВСАСЫВАЕТСЯ
➢ МЕТАБОЛИЗИРУЕТСЯ В СТЕНКЕ КИШЕЧНИКА


• ЭФФЕКТ ПРОЯВЛЯЕТСЯ ЧЕЗ 8-12 нед
• ЭФФЕКТ СОХРАНЯЕТСЯ ПРИ ПРОДОЛЖЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ СОБЛЮДЕНИИ ГИПОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ
ОРЛИСТАТ (КСЕНИКАЛ)
• ↓УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА
• ↓УРОВЕНЬ ЛПНП
• ↓УРОВЕНЬ ТГ
• ↓УРОВЕНЬ HbA1c, ГЛЮКОЗЫ ПЛАЗМЫ НАТОЩАК
• ↓САД, ↓ДАД
СНИЖАЕТ:
• МАССУ ТЕЛА
• ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ


СИБУТРАМИН (МЕРИДИА)
• Анорексигенное средство, усиливающее чувство насыщения
• Селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина
АКТИВАЦИЯ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ
ТЕРМОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ (↑ РАСХОДА ЭНЕРГИИ, в т.ч. В ПОКОЕ)
БЛОКАДА ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА В ГИПОТАЛАМУСЕ
❑ УСИЛЕНИЕ ЧУВСТВА НАСЫЩЕНИЯ
❑ СНИЖЕНИЕ АППЕТИТА
СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА


СИБУТРАМИН (МЕРИДИА)
• ЛС центрального действия
• ↓↓ аппетит
• ↑↑ термогенез
• ↓↓ массу тела
• нормализует углеводный и липидный обмены
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
➢ СНИЖАЕТ УРОВНИ:
• триглицеридов, холестерина ЛПНП
• инсулина
• мочевой кислоты
➢ ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ:
• холестерина ЛПВП
➢ ПОВЫШАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ


СИБУТРАМИН (МЕРИДИА)
У БОЛЬНЫХ СД II ТИПА ОБЕСПЕЧИВАЕТ:
↑↑ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ
↑↑ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНСУЛИНУ
↓↓ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ НАТОЩАК
↓↓ РИСКА ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СД
↓↓ МАССЫ ТЕЛА
УЛУЧШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ
Снижение массы тела
Снижение уровня Hb A_{1c}


ПРЕПАРАТЫ ЩИТОВИДНОЙ И ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН
• КАЛЬЦИТОНИН (КАЛЬЦИТРИН, МИАКАЛЬЦИК, СИБАКАЛЬЦИН)
• ПАРАТИРЕОИДИН
• ТЕРИПАРАТИД (ФОРСТЕО)
• ДИГИДРОТАХИСТЕРОЛ (ТАХИСТИН)