

Препараты используемые для фармакотерапии сахарного диабета

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

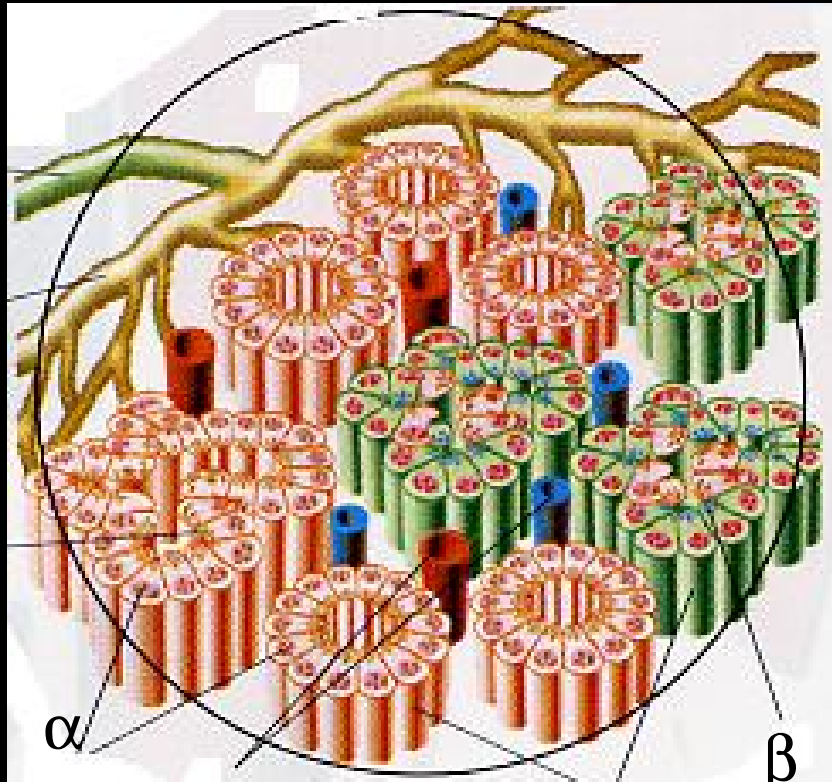
Хабаровск, 2016



**Искусство
сохранения здоровья
состоит в соблюдении
соразмерности причин,
влияющих на здоровье**

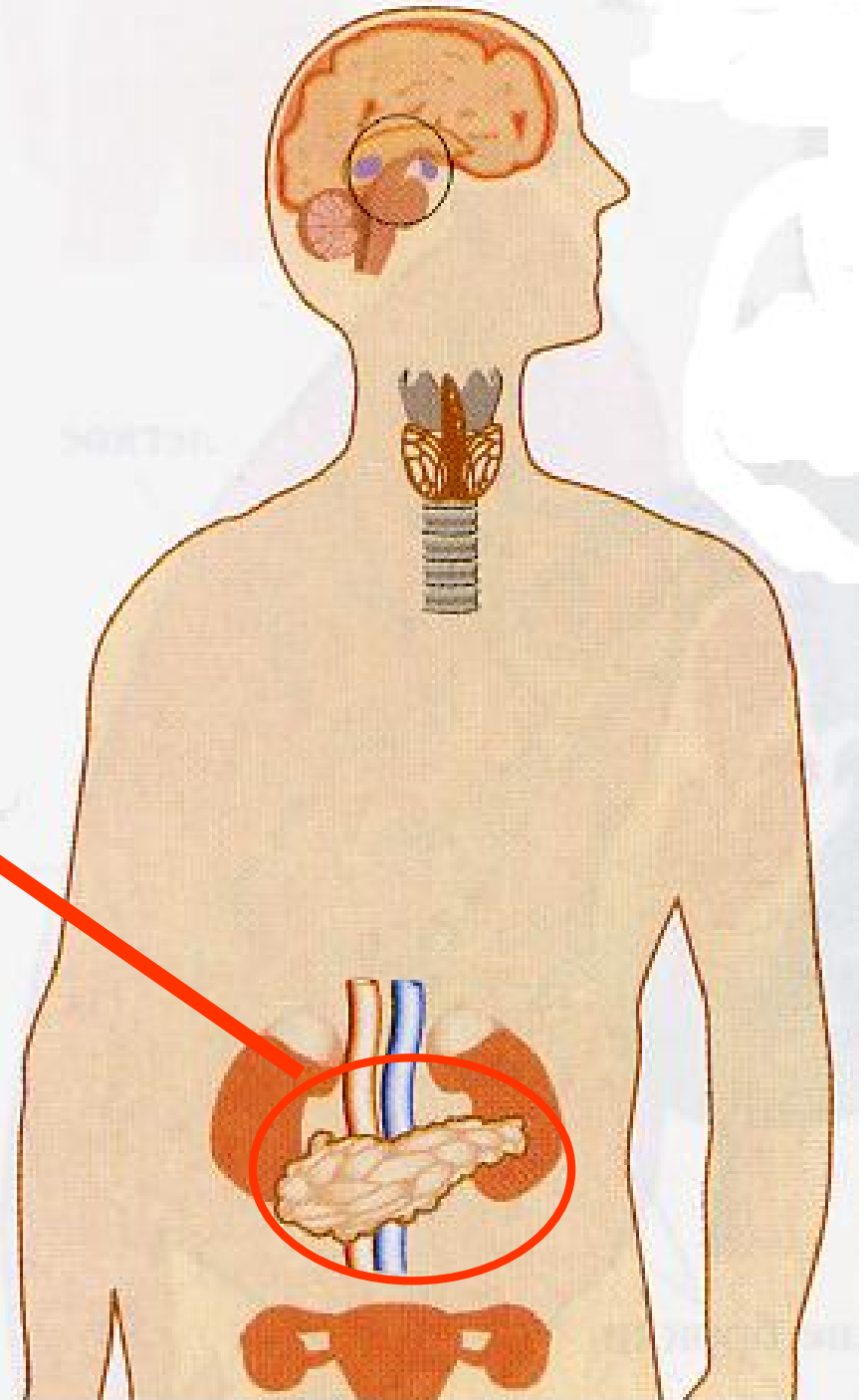
Ибн Сина

Поджелудочная железа (pancreas)



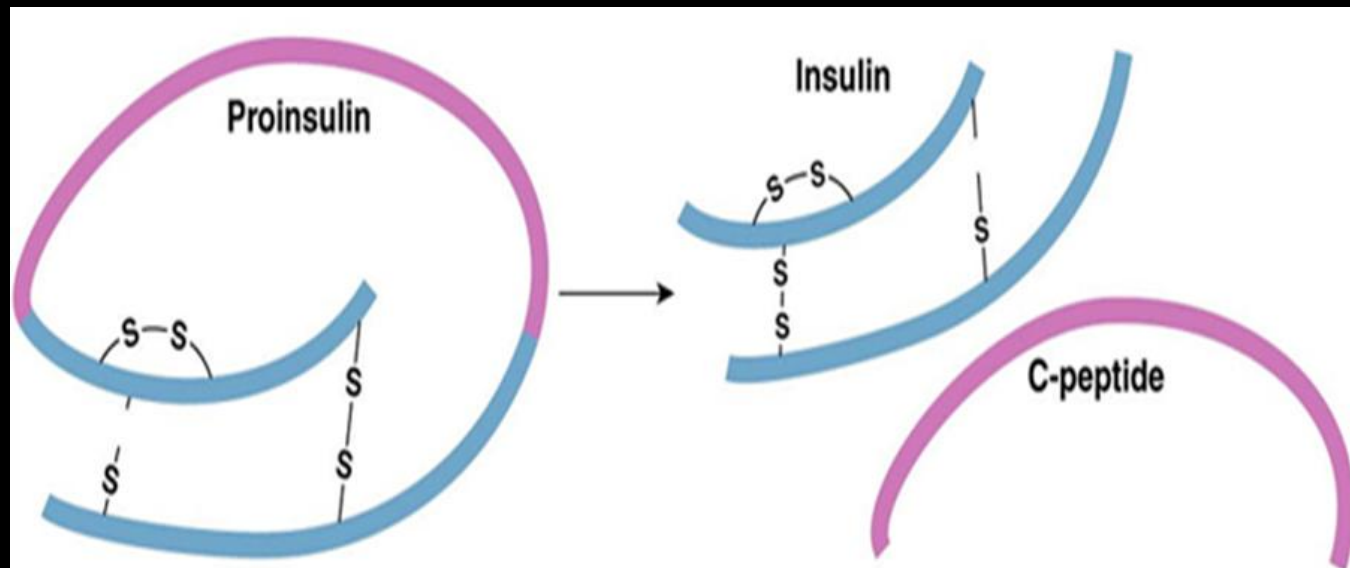
ГОРМОНЫ ПЖ

- ∅А - (α) клетки - глюкагон;
- ∅В- (β) клетки - инсулин (40ЕД/сут.) и амилин;
- ∅D- (δ) клетки - соматостатин;
- ∅F-клетки - панкреатический полипептид



Инсулин

- ∅ Инсулин (от лат. *insula* — островок) является белково-пептидным гормоном, вырабатываемым β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы.
- ∅ В физиологических условиях в β -клетках инсулин образуется из препроинсулина — одноцепочечного белка-предшественника, состоящего из 110 аминокислотных остатков.
- ∅ После переноса через мембрану шероховатого эндоплазматического ретикулума от препроинсулина отщепляется сигнальный пептид из 24 аминокислот и образуется проинсулин.
- ∅ Длинная цепь проинсулина в аппарате Гольджи упаковывается в гранулы, где в результате гидролиза отщепляются четыре основных аминокислотных остатка с образованием инсулина и С-концевого пептида (физиологическая функция С-пептида неизвестна).

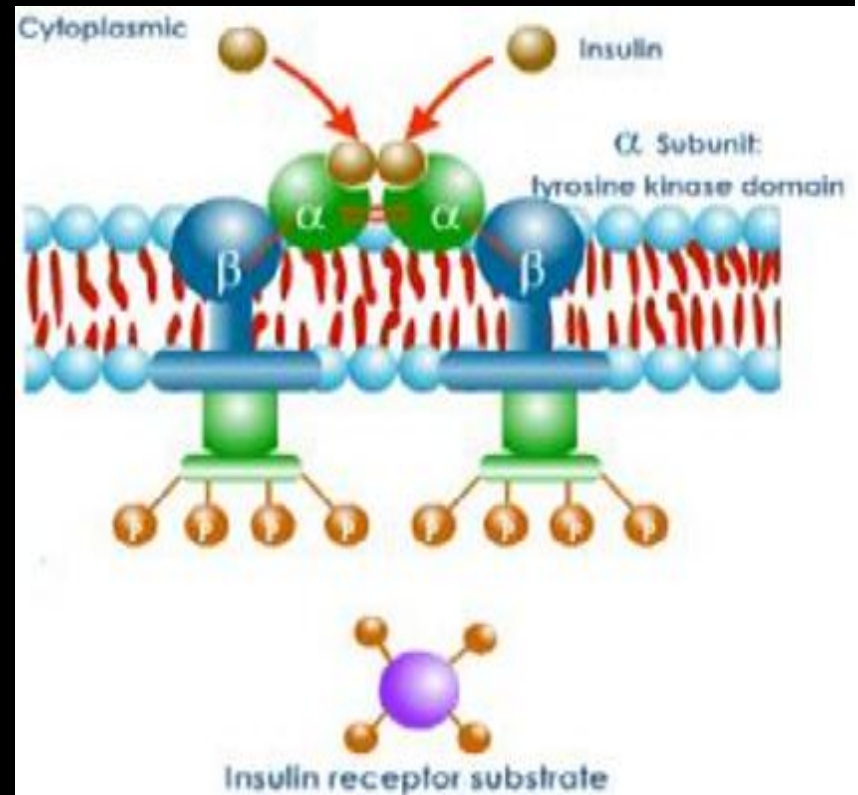


Инсулин

- ∅ Молекула инсулина состоит из двух полипептидных цепей. Одна из них содержит 21 аминокислотный остаток (цепь А), вторая — 30 аминокислотных остатков (цепь В).
- ∅ Цепи соединены двумя дисульфидными мостиками.
- ∅ Третий дисульфидный мостик сформирован внутри цепи А.
- ∅ Аминокислотная последовательность инсулина считается консервативной.
- ∅ У большинства видов имеется один ген инсулина, кодирующий один белок.
- ∅ Исключение составляют крысы и мыши (имеют по два гена инсулина), у них образуются два инсулина, отличающиеся двумя аминокислотными остатками В-цепи.

Инсулин

- ❌ Рецептор инсулина представляет собой крупный трансмембранный гликопротеин, состоящий из двух α -субъединиц с молекулярной массой 135 кДа (каждая содержит 719 или 731 аминокислотный остаток в зависимости от сплайсинга мРНК) и двух β -субъединиц с молекулярной массой 95 кДа (по 620 аминокислотных остатков).
- ❌ Субъединицы соединены между собой дисульфидными связями и образуют гетеротетрамерную структуру β - α - α - β .
- ❌ Альфа-субъединицы расположены внеклеточно и содержат участки, связывающие инсулин, являясь распознающей частью рецептора.
- ❌ Бета-субъединицы образуют трансмембранный домен, обладают тирозинкиназной активностью и выполняют функцию преобразования сигнала.

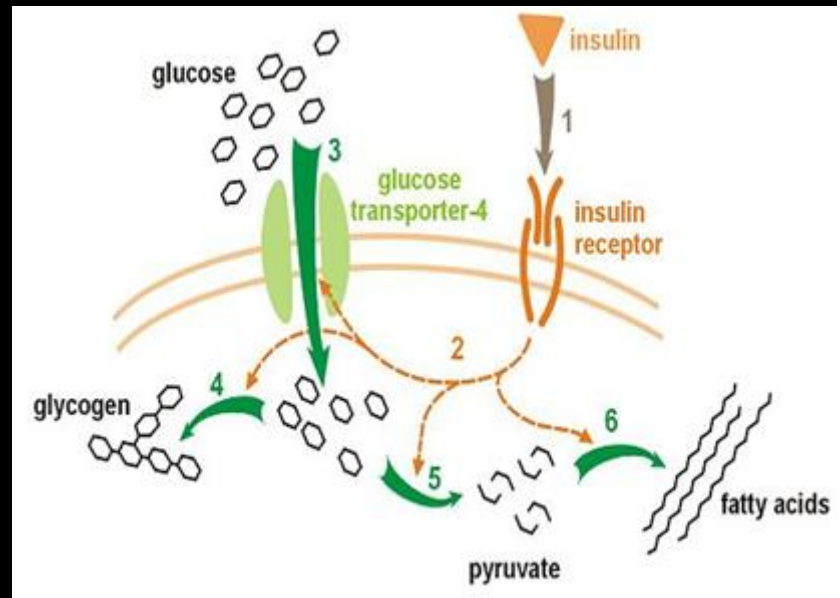


Инсулин

- ∅ **Связывание инсулина с α -субъединицами** инсулинового рецептора приводит к стимуляции тирозинкиназной активности β -субъединиц путем аутофосфорилирования их тирозиновых остатков, **происходит агрегация α, β -гетеродимеров и быстрая интернализация гормон-рецепторных комплексов.**
- ∅ **Активированный рецептор инсулина запускает каскад биохимических реакций, в т.ч. фосфорилирование других белков внутри клетки.**
- ∅ **Первой из таких реакций является фосфорилирование четырех белков, называемых субстратами рецептора инсулина (insulin receptor substrate), — IRS-1, IRS-2, IRS-3 и IRS-4.**
- ∅ **А также фосфорилирование белка транспортирующего глюкозу (GLUT-4), или белков транспортирующих калий и фосфаты в клетку.**
- ∅ **Эти эффекты развиваются очень быстро (секунды).**

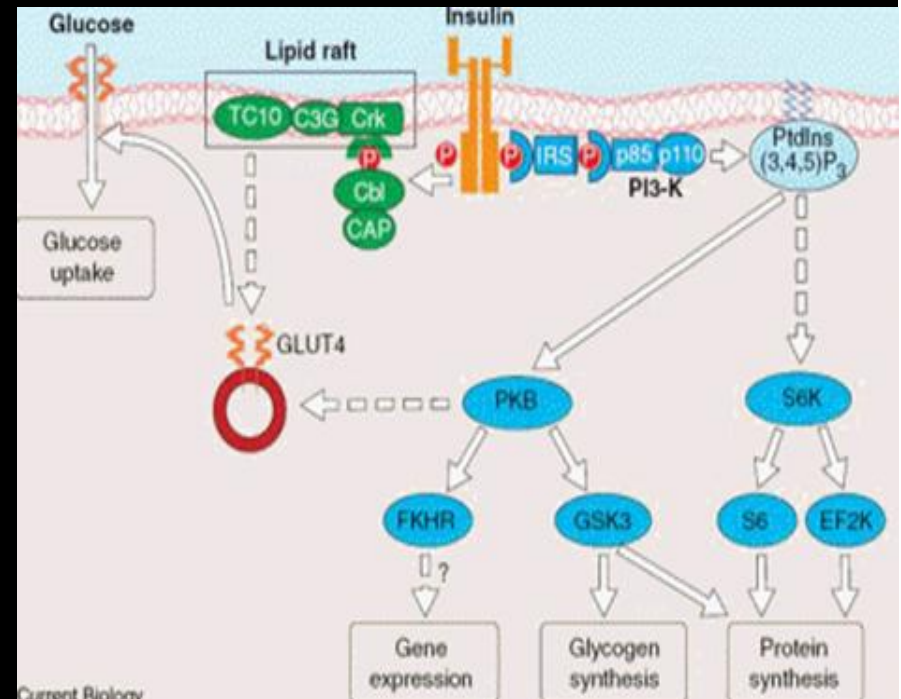
Транспортеры глюкозы:

- ∅ **GLUT-1** – все ткани
(базальный захват глюкозы, транспорт через ГЭБ)
- ∅ **GLUT-2** – β -клетки, печень, почки, кишечник (стимуляция высвобождения инсулина)
- ∅ **GLUT-3** – головной мозг, плацента
- ∅ **GLUT-4** – скелетные мышцы, жировая ткань, инсулин-опосредованный транспорт
- ∅ - **GLUT-5** – всасывание фруктозы в ЖКТ + почки



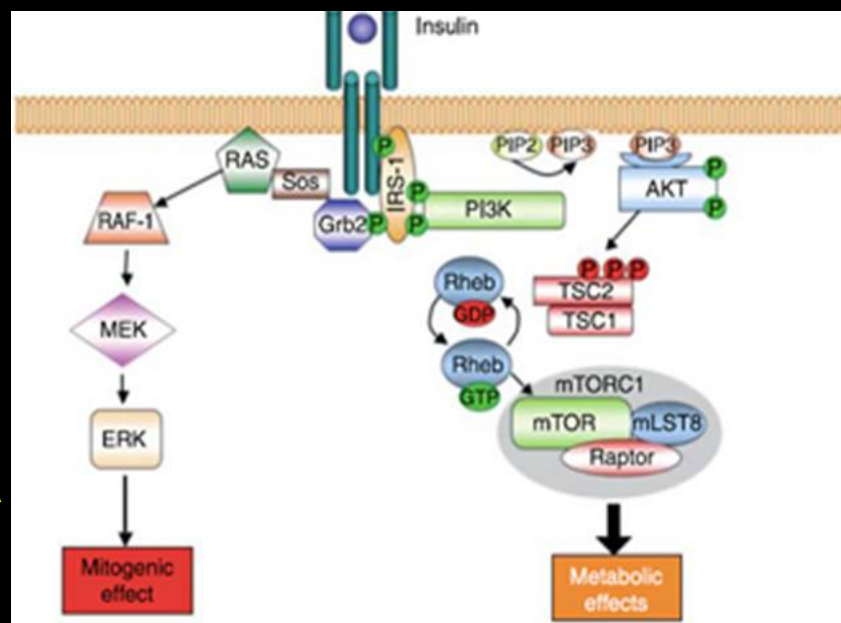
Инсулин

- ∅ Фосфорилирование других белков приводит:
- ∅ или к их активации (гексокиназы, пируваткиназы, фосфофруктокиназы, гликогенсинтетазы, ферментов участвующих в цикле Кребса – НАДН),
- ∅ или к их торможению (ферментов участвующих в катаболических процессах – в результате уменьшается распад гликогена, липидов; пируваткарбоксилазы, фруктозобифосфатазы, глюкозо – 6 фосфатазы, тормозящих глюконеогенез) для возникновения ЭТИХ эффектов требуется минуты.



Инсулин

- ❌ Позже комплекс инсулин-рецептор проникает внутрь клетки путем эндоцитоза (интернализации).
- ❌ В клетке этот комплекс распадается, освободившийся инсулин оказывает свое действие и затем переваривается лизосомами, а рецептор вновь встраивается в мембрану и его альфа-субъединица возвращается на его поверхность.
- ❌ Не связанный с рецептором **инсулин** способствует поглощению аминокислот клетками, процессу трансляции, удлинению полипептидных цепей, через активацию функции рибосомного белка. Данный эффект через развивается через часы.
- ❌ В последнюю очередь действие гормона проявляется на митогенезе и размножении клеток, синтезе РНК и ДНК.



По скорости развития метаболические эффекты инсулина делят на 3 типа

1. Быстрые эффекты

Развиваются в течение нескольких минут после введения инсулина и связаны с процессами фосфорилирования внутриклеточных белков.

К ним относят гипогликемический эффект инсулина.

По скорости развития метаболические эффекты инсулина делят на 3 типа

2. Промежуточные эффекты

∅ Возникают через несколько часов после введения инсулина.

∅ Так происходит увеличение ДНК-зависимого синтеза транспортеров глюкозы и ферментов, регулирующих обмен углеводов, белков и жиров.

По скорости развития метаболические эффекты инсулина делят на 3 типа

3. Отдаленные эффекты

Ø Проявляются через несколько дней в итоге регулирования работы генов, синтезирующих белки и ферменты, необходимые для процессов пролиферации и дифференцировки клеток.

ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА

I. Влияние на метаболизм глюкозы:

- Ø **Повышает превращение глюкозы в гликоген в печени;**
- Ø **Повышает захват и утилизацию глюкозы мышечной и жировой тканью;**
- Ø **Подавляет образование глюкозы из жиров и белков в печени (снижение глюконеогенеза);**
- Ø **Активирует аэробный гликолиз.**

ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА

II. Влияние на метаболизм аминокислот:

∅ **Повышает синтез белка, особенно в мышечной ткани;**

∅ **Активирует синтез АТФ, креатининфосфата, цАМФ, цГМФ, ДНК, РНК;**

∅ **Блокирует распад белков.**

ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА

III. Влияние на метаболизм липидов:

- ∅ **Повышает синтез липидов, образование из глюкозы жирных кислот и триглицеридов, активация цикла Кребса;**
- ∅ **Блокирует распад липидов и высвобождение жирных кислот из жировой ткани.**

IV. Действует на обмен электролитов:

- ∅ **активирует поступление калия в клетку и снижает поглощение натрия клеткой.**

Биологическое действие инсулина

- Ø Утилизация, метаболизм, «складирование» поступающих в организм пищевых продуктов;
- Ø Участие в процессах роста и дифференцировки тканей;
- Ø Анаболические и антикатаболические свойства.

При снижении секреции инсулина

мобилизуется энергия из депо
(печень, мышцы, жировая ткань)

Секреция инсулина бета-клетками регулируется рецепторами глюкозы.

**Происходит в ответ на стимуляцию глюкозой:
в виде двухфазной реакции :**

Ø первая фаза секреции - стадия быстрого раннего высвобождения инсулина – длится 1-3 мин.;

Ø вторая фаза – поздняя - до 25-30 мин.

- Высокая концентрация глюкозы в крови стимулирует выброс инсулина, в то время как низкий уровень глюкозы блокирует секрецию инсулина.

- Секреция инсулина также зависит от концентрации в крови аминокислот и жирных кислот.

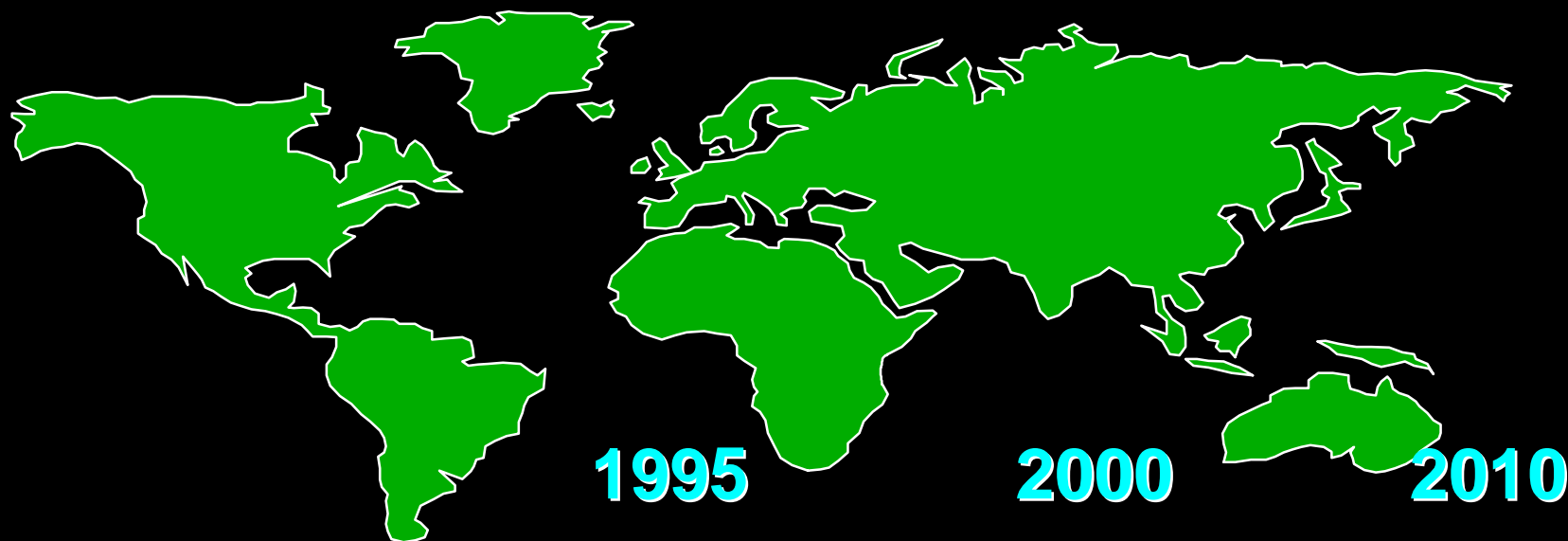
- Регулируется гормонами адреналином, глюкагоном, соматостатином.

Недостаточность инсулина

вызывает сахарный диабет – заболевание, характеризующееся нарушением всех видов обмена, сопровождающееся следующими симптомами:

- ∅ Жажда (полидипсия);
- ∅ Повышенный диурез (полиурия);
- ∅ Повышенный аппетит (полифагия);
- ∅ Слабость;
- ∅ Снижение массы тела;
- ∅ Ангиопатия;
- ∅ Нарушение зрения и др.

Диабет: ВСЕМИРНАЯ УГРОЗА



Тип 1	3.5 млн	4.4 млн	5.5 млн
Тип 2	115 млн	147 млн	215 млн
ИТОГО	118.5 млн	151.4 млн	220.5 млн
НТГ	> 10% всего населения		

Диабет

- ü В РФ, по данным обращаемости, зарегистрировано более 2 млн. больных сахарным диабетом (СД), из которых около 300 тыс. приходится на больных, страдающих СД типа 1 и около 1 млн. 700 тыс. – на больных СД типа 2.
- ü Однако истинная заболеваемость значительно выше, и, по проведенным расчетам, реальное количество больных СД должно составлять 6-8 млн.

Диабет

- ü Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности, которая обусловлена наличием поздних сосудистых осложнений диабета: *микроангиопатии* (ретинопатия и нефропатия), *макроангиопатии* (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей), *нейропатии*.
- ü СД – очень частая причина *слепоты*, смерти от *уремии*, велик риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Диабет

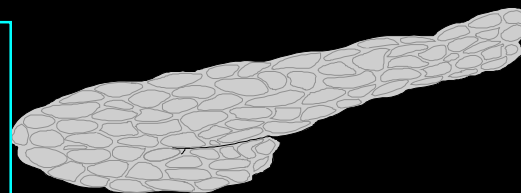
- ü СД – тяжелое бремя для здравоохранения. Так, R.J.Rubin и соавторы (1994) указывали, что в 1992 г. все расходы на здравоохранение США составили 720,5 млрд. долларов, из которых на СД пришлось 105,2 млрд. долларов (14,6%).
- ü Расходы постоянно увеличиваются. В 1984 г. они составляли в США 14 млрд., в 1987 – 20,4 млрд., а в 1992 г. – уже 105,2 млрд. долларов.
- ü В 1992 г. В США расходы на 1 больного диабетом – 9 493, а на 1 больного с тяжелым течением – 11 157 долларов.

Классификация сахарного диабета

1. Сахарный диабет I типа (деструкция β -клеток с дефицитом инсулина)
 - Ø А. Иммуно-опосредованный диабет (ADA) или аутоиммунный
 - Ø Б. Идиопатический
2. Сахарный диабет II типа (резистентность тканей к инсулину)
3. Другие специфические виды диабета
 - Ø Генетические дефекты β -клеток
 - Ø Генетические дефекты в действии инсулина
 - Ø Болезни экзокринной части поджелудочной железы
 - Ø Эндокринопатии
 - Ø Диабет, индуцированный лекарствами или химикалиями
 - Ø Инфекции
 - Ø Необычные формы иммуно-опосредованного диабета
 - Ø Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом
4. Гестационный сахарный диабет

Сахарный диабет – заболевание, связанное с повышенным уровнем глюкозы крови

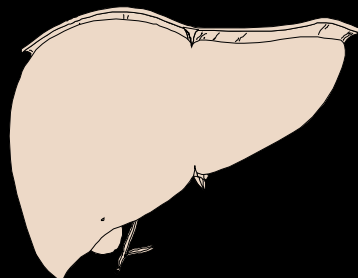
Недостаточность секреции
инсулина β -клетками
поджелудочной железы



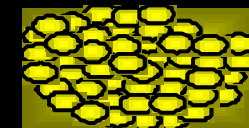
Инсулинорезистентность
(мышечной и
жировой ткани)



Повышенное
образование
глюкозы печенью
(глюконеогенез)



В результате:
гипергликемия
натощак
и после еды



Глюкозо-/Липотоксичность
Развитие осложнений диабета

Основные понятия

- ∅ **Гипергликемия** – повышенное содержание сахара в крови
- ∅ **Гипергликемия натощак** - повышенное содержание сахара в крови в ранние утренние часы
- ∅ **Постпрандиальная гипергликемия** - повышенное содержание сахара в крови сразу после приема пищи
- ∅ **Глюкозотоксичность** – токсическое действие глюкозы в результате длительной гипергликемии

Сахарный диабет

Лабораторные показатели:

Ø Уровень глюкозы в крови натощак 3,3-5,5 ммоль/л

Ø Уровень глюкозы в крови через 1 час после еды до 8,9 ммоль/л

Ø Уровень глюкозы в крови через 2 часа после еды до 7,8 ммоль/л

Ø Глюкозурия появляется при уровне глюкозы в крови более 10 ммоль/л

По источникам получения:

Ø Свиной

Ø Говяжий

Ø Смешанный

-дешевые

Ø Китовый и рыбий - не используются

Ø Человеческий (рекомбинантный) - дорогой

По степени очистки:

Ø Обычный (очистка кристаллизацией) - дешевый.

Ø Монопиковый или высокоочищенный (с помощью гелевой хроматографии)

Ø Монокомпонентный (очистка с помощью ионообменной хроматографии): СПП, МС, МК, СМК

Инсулин

Инсулин свињи и быка отличается от человеческого по аминокислотному составу:

Ø бычий - по трем аминокислотам,

Ø свиной - по одной.

Ø При лечении бычьим инсулином побочные реакции развиваются гораздо чаще, чем при терапии свиным или человеческим инсулином.

Ø Эти реакции выражаются в иммунологической инсулинорезистентности, аллергии к инсулину, липодистрофиях (изменении подкожножировой клетчатки в месте инъекции).

Лекарственные препараты для лечения сахарного диабета

1. Применяемые при СД I типа:

∅ Инсулин - 20-100 МЕ (40-100 МЕ/мл)

2. Применяемые при СД II типа:

∅ Синтетические противодиабетические
препараты

∅ Инсулин (при декомпенсации)

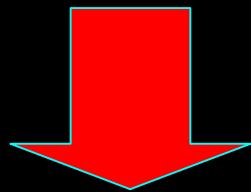
Историческая справка.

- ∅ В 1921 г. Фредерик Г. Бантинг и Чарльз Г. Бест, работая в лаборатории Джона Дж. Р. Маклеода в Университете Торонто, выделили из поджелудочной железы экстракт (как позже выяснилось, содержащий аморфный инсулин), который снижал уровень глюкозы в крови у собак с экспериментальным сахарным диабетом.
- ∅ В 1922 г. экстракт поджелудочной железы ввели первому пациенту — 14-летнему Леонарду Томпсону, больному диабетом, и тем самым спасли ему жизнь.
- ∅ В 1923 г. Джеймс Б. Коллип разработал методику очистки экстракта, выделяемого из поджелудочной железы, что в дальнейшем позволило получать из поджелудочных желез свиней и крупного рогатого скота активные экстракты, дающие воспроизводимые результаты.
- ∅ В 1923 г. Бантинг и Маклеод за открытие инсулина были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.
- ∅ В 1926 г. Дж. Абель и В. Дю-Виньо получили инсулин в кристаллическом виде.
- ∅ В 1939 г. инсулин был впервые одобрен FDA (Food and Drug Administration).
- ∅ Фредерик Сэнгер полностью расшифровал аминокислотную последовательность инсулина (1949–1954 гг.)
- ∅ В 1958 г. Сэнгеру была присуждена Нобелевская премия за работы по расшифровке структуры белков, особенно инсулина.
- ∅ В 1963 г. был синтезирован искусственный инсулин.
- ∅ Первый рекомбинантный человеческий инсулин был одобрен FDA в 1982 г.
- ∅ Аналог инсулина ультракороткого действия (инсулин лизпро) был одобрен FDA в 1996 г.

Основное действие инсулина

ü усиление транспорта глюкозы ч/з мембрану клетки

Гидрофильная глюкоза не может диффундировать ч/з мембрану клетки



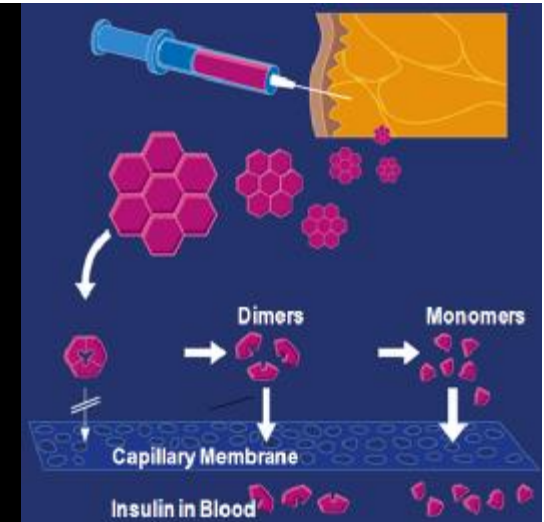
используются белки-транспортеры (Na⁺-глюкозный котранспортер, 6 изоформ - ГЛЮТ1-7)

+ стимуляция инсулином увеличивает скорость поступления глюкозы в клетку в 20-40 раз

Состояние углеводного обмена определяется количеством рецепторов и их способностью связываться с инсулином

Инсулин

- ❌ Инсулины ультракороткого действия — аналоги инсулина человека.
- ❌ Эффект достигает максимума через 1-2 ч; общая продолжительность действия составляет примерно 6 ч.
- ❌ Известно, что эндогенный инсулин в β -клетках поджелудочной железы, а также молекулы гормона в выпускаемых растворах инсулина короткого действия, полимеризованы и представляют собой гексамеры.
- ❌ При п/к введении гексамерные формы всасываются медленно и пик концентрации гормона в крови, аналогичный таковому у здорового человека после еды, создать невозможно.
- ❌ Первым коротко действующим аналогом инсулина, который всасывается из подкожной клетчатки в 3 раза быстрее, чем человеческий инсулин, был инсулин лизпро.
- ❌ Инсулин лизпро — производное человеческого инсулина, полученное путем перестановки двух аминокислотных остатков в молекуле инсулина (лизин и пролин в положениях 28 и 29 В-цепи).
- ❌ Почти сразу после п/к введения в тканях молекулы инсулина лизпро в виде гексамеров быстро диссоциируют на мономеры и поступают в кровь. Аналоги инсулина ультракороткого действия можно вводить непосредственно перед приемом пищи или после еды.



Инсулин

- ∅ Инсулины короткого действия (их называют также растворимыми) — это растворы в буфере с нейтральными значениями pH (6,6–8,0).
- ∅ Они предназначены для подкожного, реже — внутримышечного введения. При необходимости их вводят также внутривенно.
- ∅ Они оказывают быстрое и относительно непродолжительное гипогликемическое действие.
- ∅ Эффект после подкожной инъекции наступает через 15–30 мин, достигает максимума через 2 ч; общая продолжительность действия составляет примерно 6 ч.
- ∅ Ими пользуются в основном в стационаре в ходе установления необходимой для больного дозы инсулина, а также когда требуется быстрый (ургентный) эффект — при диабетической коме и прекоме.
- ∅ При в/в введении $T_{1/2}$ составляет 5 мин, поэтому при диабетической кетоацидотической коме инсулин вводят в/в капельно.
- ∅ Препараты инсулина короткого действия применяют также в качестве анаболических средств и назначают, как правило, в малых дозах (по 4–8 ЕД 1–2 раза в день).

Инсулин

- ∅ Инсулины средней длительности действия **хуже растворимы, медленнее всасываются из подкожной клетчатки, вследствие чего обладают более длительным эффектом.**
- ∅ Продолжительное действие этих препаратов достигается наличием специального пролонгатора — протамина (изофан, протафан, базал) или цинка.
- ∅ Замедление всасывания инсулина в препаратах, содержащих инсулин цинк суспензию составную, обусловлено наличием кристаллов цинка.
- ∅ НПХ-инсулин (нейтральный протамин Хагедорна, или изофан) представляет собой суспензию, состоящую из инсулина и протамина (протамин — белок, изолированный из молок рыб) в стехиометрическом соотношении.

Инсулин

- ❌ К инсулинам длительного действия относится инсулин гларгин — аналог человеческого инсулина, полученный методом ДНК-рекомбинантной технологии — первый препарат инсулина, который не имеет выраженного пика действия.
- ❌ Инсулин гларгин получают путем двух модификаций в молекуле инсулина: заменой в позиции 21 А-цепи (аспарагин) на глицин и присоединением двух остатков аргинина к С-концу В-цепи.
- ❌ Препарат представляет собой прозрачный раствор с рН 4. Кислый рН стабилизирует гексамеры инсулина и обеспечивает длительное и предсказуемое всасывание препарата из подкожной клетчатки.
- ❌ Однако из-за кислого рН инсулин гларгин нельзя комбинировать с инсулинами короткого действия, которые имеют нейтральный рН.
- ❌ Однократное введение инсулина гларгина обеспечивает 24-часовой беспиковый гликемический контроль.
- ❌ Большинство препаратов инсулина обладают т.н. «пиком» действия, отмечающимся, когда концентрация инсулина в крови достигает максимума.
- ❌ Инсулин гларгин не обладает выраженным пиком, поскольку высвобождается в кровоток с относительно постоянной скоростью.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РОССИИ ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

	Novo Nordisk	Другие фирмы
<p><i>1. Короткого действия:</i> Нейтральный простой инсулин: начало 15-30 мин, пик 1,5-3 час, длительность 4-6 час</p>		
	<p>Actrapid (C) Actrapid MC (C) Actrapid HM* (Ч)</p>	<p>Humulin R* (Ч) - Eli Lilly Iletin II Regular (C) - Eli Lilly Insuman Rapid* (Ч) - Hoechst</p>
<p><i>II. Средней продолжительности действия:</i> Изофан-инсулин (НПХ): начало 1,5 час, пик 4-12 час, длительность 12-18 час</p>		
	<p>Protaphane MC (C) Protaphane HM* (Ч)</p>	<p>Humulin N* (Ч) - Eli Lilly Iletin II NPH (C) - Eli Lilly Insuman Basal* (Ч) - Hoechst</p>
<p>Инсулин-цинк суспензия (ИЦС): начало 2 час, пик 6-12 час, длительность 12-18 час</p>		
	<p>Monotard(C) Monotard MC (C) Lente (C+Б) Lente MC (C+Б)</p>	<p>Humulin L (Ч) - Eli Lilly Iletin II Lente (C) - Eli Lilly</p>

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РОССИИ ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

	Novo Nordisk	Другие фирмы
<i>III. Смешанные: смесь инсулинов короткого и средней продолжительности действия</i>		
10% растворимого и 90% НПХ	Mixtard 10 НМ* (Ч)	Humulin M1* (Ч) - Eli Lilly
20% растворимого и 80% НПХ 25% растворимого и 75% НПХ	Mixtard 20 НМ* (Ч)	Humulin M2* (Ч) - Eli Lilly Insuman Comb 25/75* (Ч) - Hoechst
30% растворимого и 70% НПХ	Mixtard 30 НМ* (Ч)	Humulin M3* (Ч) - Eli Lilly
40% растворимого и 60% НПХ 50% растворимого и 50% НПХ	Mixtard 40 НМ* (Ч) Mixtard 50 НМ* (Ч)	Humulin M4* (Ч)-Eli Lilly Humulin M5* (Ч) - Eli Lilly Insuman Comb 50/50 (Ч) - Hoechst
<i>IV. Длительного действия: начало 4-6 час, пик 10-18 час, длительность 20-26 час</i>		
Инсулин-цинк суспензия	Ultratard НМ (Ч)	Humulin Ultralente (Ч) -Eli Lilly
Б,С,Ч бычий, свиной, человеческий МС монокомпонентный * имеется и во флаконах, и в картриджах для шприц-ручек		

ИНСУЛИН

Дозировка:

Доза определяется индивидуально:

- ∅ по уровню сахара в крови (2,2 ммоль/л = 1 ЕД)
- ∅ На 4 г вводимой глюкозы – 1 ЕД инсулина
- ∅ по массе тела (0,5 ЕД/кг)
- ∅ по степени тяжести заболевания.

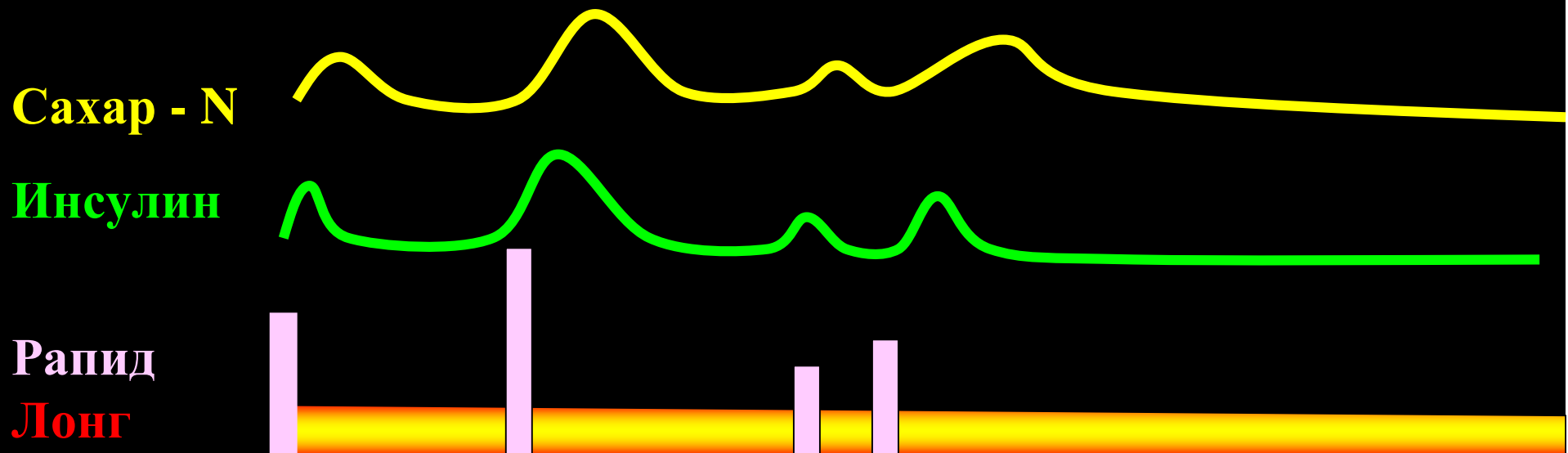
Пути введения - п/к, в/в.

- ∅ При дневной дозе, превышающей 0,6 ЕД/кг массы тела, препарат следует вводить в виде двух и более инъекций в разные места.
- ∅ Для большинства больных терапевтическая доза не превышает 40 ЕД инсулина в сутки.
- ∅ Если доза инсулина превышает 200 ЕД в сутки, то такого больного следует рассматривать как инсулинрезистентного.



СХЕМЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

1. Перед завтраком инсулины короткого и средней продолжительности действия (2/3 от суточной дозы: соотношение инсулинов короткого и средней продолжительности действия 1:3); перед ужином инсулин короткого действия, на ночь инсулин средней продолжительности действия (1/3 от суточной дозы, соотношение 1:1 или 1:2).
2. Моноинсулин + инсулин лонг (утром); моноинсулин (в обед) и моноинсулин + ультралонг (перед ужином).
3. Моноинсулин + инсулин лонг (утром 2/3 суточной дозы) и моноинсулин + инсулин лонг (вечером 1/3 суточной дозы).
4. Моноинсулин (перед каждым приемом пищи) и ультралонг (в 23 ч).
5. Моноинсулин + ультралонг (утром); моноинсулин (в обед) и моноинсулин (перед ужином).
6. Семилонг 3 раза в день (за 1,5 ч до завтрака, обеда и перед ужином).



Побочные эффекты.

- ∅ Аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек, лихорадка, одышка, снижение АД);
- ∅ Гипогликемия (бледность кожных покровов, усиление потоотделения, испарина, сердцебиение, тремор, чувство голода, возбуждение, тревожность, парестезии в области рта, головная боль, сонливость, бессонница, страх, депрессивное настроение, раздражительность, необычное поведение, неуверенность движений, нарушения речи и зрения);

При избыточном введении инсулина развивается гипогликемическая кома.

∅ Для устранения гипогликемии необходимо ввести в/в раствор глюкозы (40% - 50 мл), п/к эпинефрин (0,1% - 1 мл).

Побочные эффекты.

- Ø **Гипергликемия и диабетический ацидоз (при низких дозах, пропуске инъекции, несоблюдение диеты, на фоне лихорадки и инфекций): сонливость, жажда, потеря аппетита, покраснение лица, вплоть до прекоматозного и коматозного состояний;**
- Ø **Преходящие нарушения зрения (обычно в начале терапии);**
- Ø **Иммунологические перекрестные реакции с инсулином человека;**

Побочные эффекты.

- ∅ *Увеличение массы тела* при инсулинотерапии связано с устранением глюкозурии, увеличением реальной калорийности пищи, повышением аппетита и стимуляцией липогенеза под действием инсулина. При соблюдении принципов рационального питания этого побочного эффекта можно избежать.
- ∅ *Отеки*. В первые недели терапии возникают также преходящие отеки ног в связи с задержкой жидкости в организме, т.н. инсулиновые отеки.

Побочные эффекты.

- Ø К местным реакциям относят *липодистрофию* в месте повторных инъекций (редкое осложнение).
- Ø Выделяют *липоатрофию* (исчезновение отложений подкожного жира) и *липогипертрофию* (увеличение отложения подкожного жира). Эти два состояния имеют разную природу.
- Ø *Липоатрофия* — иммунологическая реакция, обусловленная главным образом введением плохо очищенных препаратов инсулина животного происхождения, в настоящее время практически не встречается.
- Ø *Липогипертрофия* развивается и при использовании высокоочищенных препаратов человеческого инсулина и может возникать при нарушении техники введения (холодный препарат, попадание спирта под кожу), а также вследствие анаболического местного действия самого препарата.
- Ø Липогипертрофия создает косметический дефект, что является проблемой для пациентов. Кроме того, из-за этого дефекта нарушается всасывание препарата.
- Ø Для предупреждения развития липогипертрофии рекомендуется постоянно менять места инъекций в пределах одной области, оставляя расстояние между двумя проколами не менее 1 см.

Показания.

- ∅ Сахарный диабет 1 типа, липодистрофия;
- ∅ Сахарный диабет 2 типа: стадия резистентности к пероральным гипогликемическим средствам, частичная резистентность к пероральным гипогликемическим средствам (комбинированная терапия);
- ∅ Диабетический кетоацидоз, кетоацидотическая и гиперосмолярная кома; сахарный диабет, возникший во время беременности (при неэффективности диетотерапии).

Показания для инсулинотерапии при СД 2 типа

Инсулинотерапия – это второй эффективный шаг в управлении СД 2 типа при отсутствии эффекта предшествующей терапии (изменение образа жизни, максимальные дозы ПССП/комбинации ПССП):

∅ Уровень HbA1c > 7,5%

∅ Глюкоза плазмы натощак 7,5 – 8,0 ммоль/л

СД 2 типа: Возможности и условия старта инсулинотерапии

ПССП + базальный аналог
в 1 инъекции перед ужином,
или перед сном



- **HbA1c > 7.5% и \leq 8.5%**
- **Гликемия натощак > 7.5 ммоль/л**
- **Гликемия после еды в течение дня \leq 9.0 ммоль/л**

ПССП + двухфазный
аналог в 1 инъекции перед
ужином

- **HbA1c > 8.5%**
- **Гликемия натощак > 7.5 ммоль/л**
- **Гликемия после еды в течение дня > 9.0 ммоль/л**

1. Global Guidelines for Type 2 Diabetes, IDF 2005
2. Page S. Insulin initiation in Type 2 Diabetes, Diabetic Medicine, 22, 1-27, 2005
3. Adapted from: Roche Diagnostics, 2000
4. Adapted from Mazze R et al Staged Diabetes Management, 4th edition, Minneapolis; M Nattrass, Novo Nordisk Symposium, ADA 2006
5. A statement of ADA, Diabetes Care Vol28, N1, January 2005; Clinical practice recommendations, ADA 2006

Системы для введения инсулина

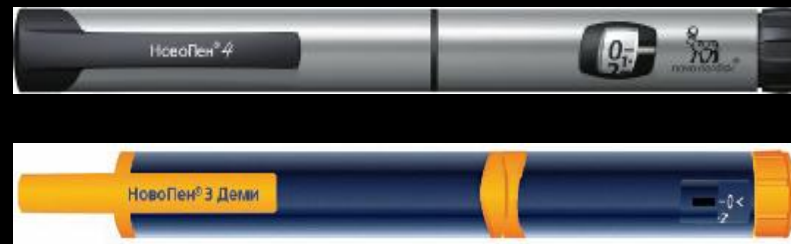
Предварительно заполненные

- ∅ Одноразовые – не подлежат повторному использованию после окончания картриджа
- ∅ Простой дизайн
- ∅ Очень просты в использовании



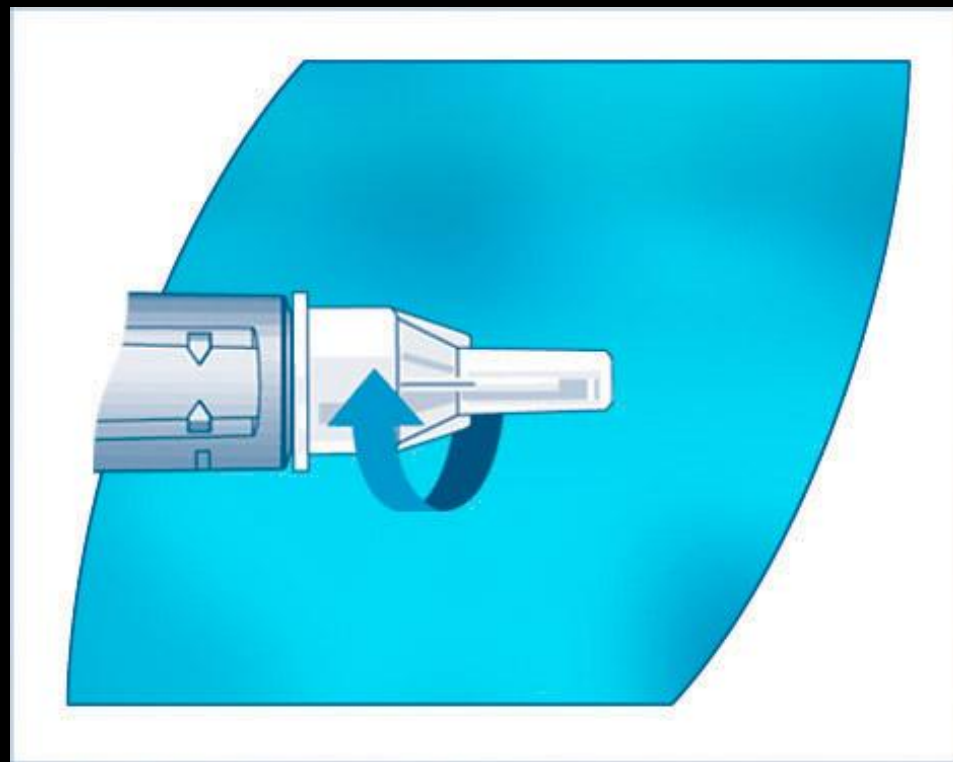
Системы для длительного использования

- ∅ Многоразовые (можно менять картриджи)
- ∅ Более сложный дизайн
- ∅ Прочные, высокотехнологичные



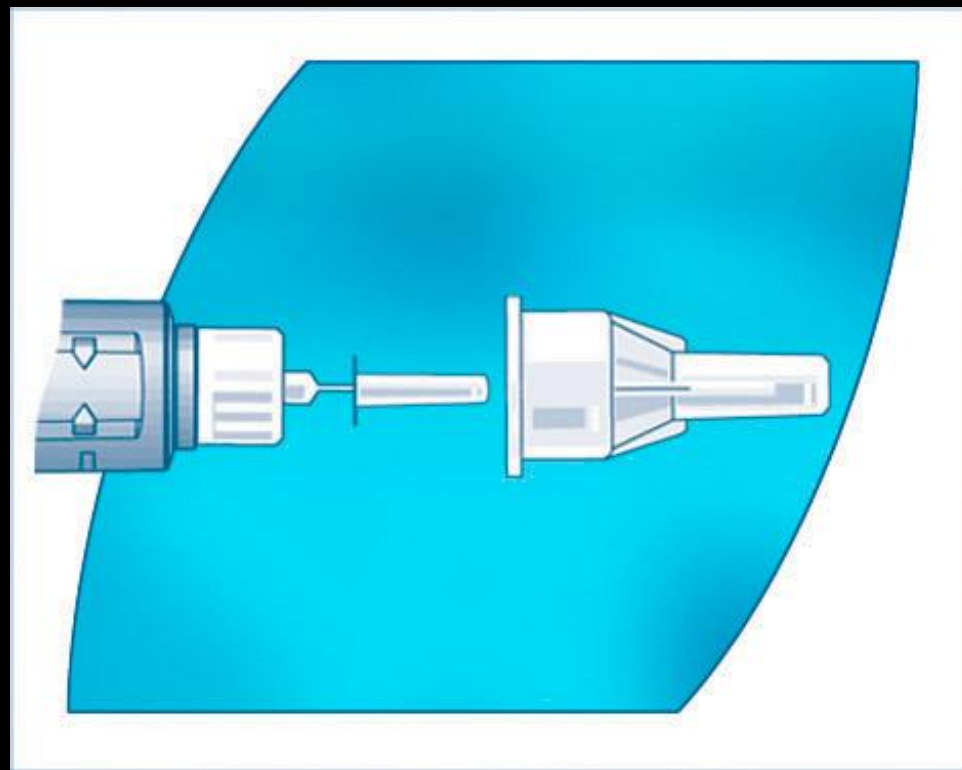
Шприц-ручка

Накрутить

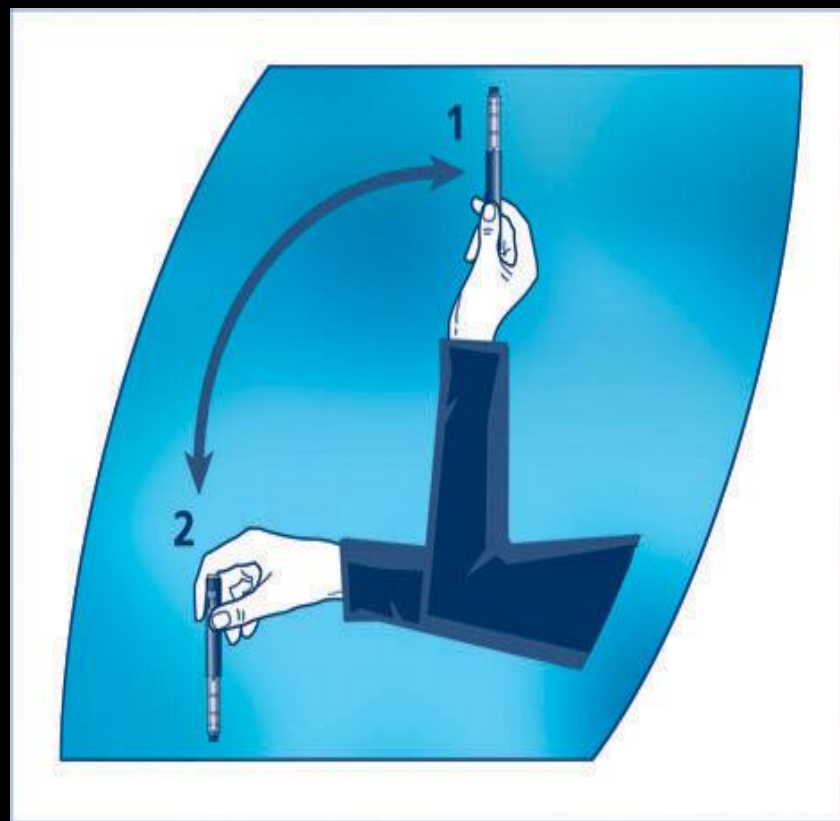
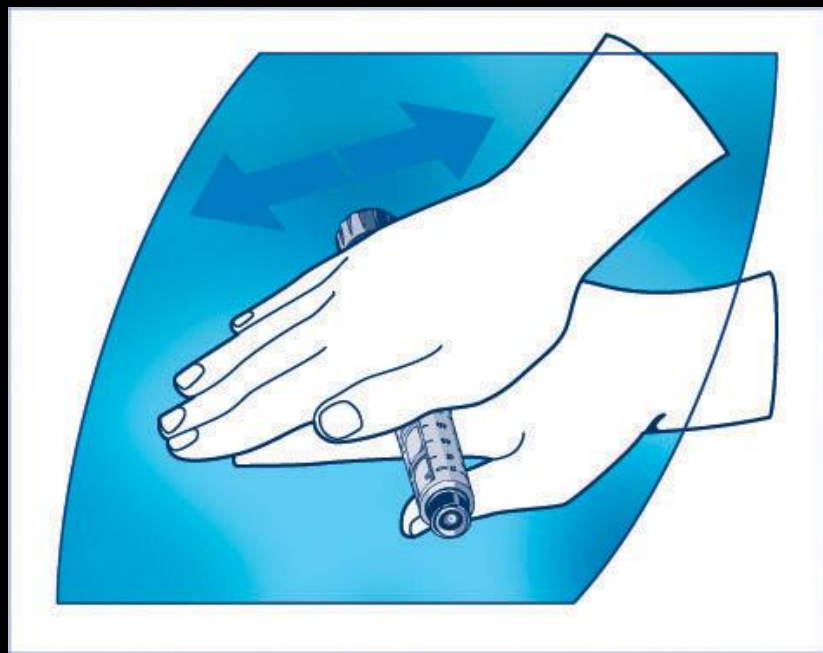


Шприц-ручка

Снять защитные
колпачки с иглы



Шприц-ручка (с длительно действующим инсулином)



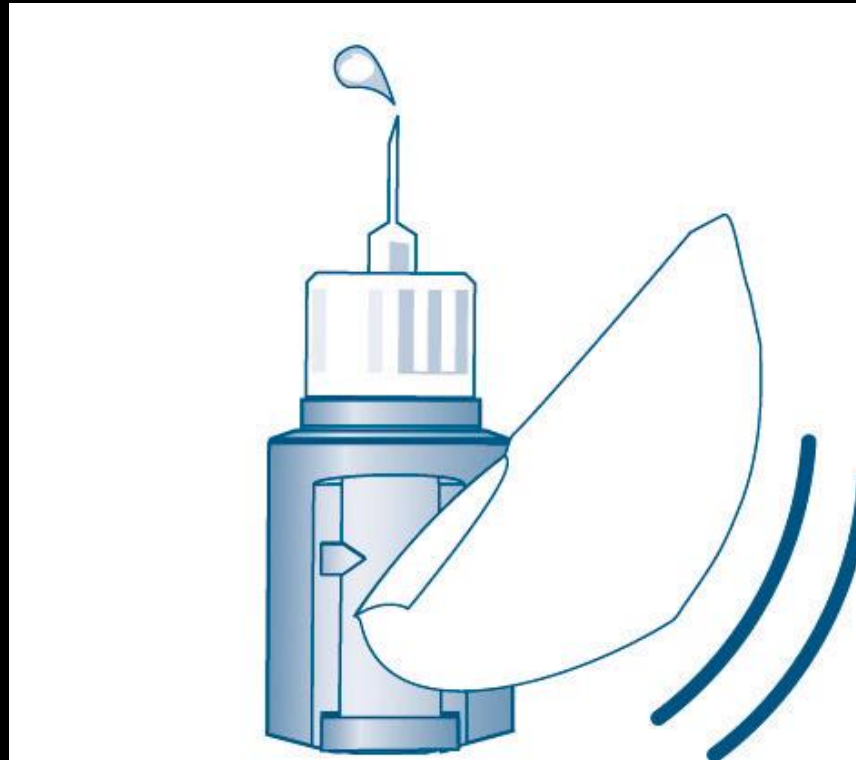
Шприц-ручка

Выбрать дозу,
(щелчки)



Шприц-ручка

Выпустить
пузырьки
воздуха



Шприц-ручка

Просто делать
инъекцию



Шприц-ручка

Закреть иглу
внешним
защитным
колпачком



Эпидемиология СД 2

- ∅ Количество больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) неуклонно возрастает. Американской диабетологической ассоциацией, ежегодно выявляется 800 000 новых случаев заболевания СД, подавляющее большинство которых – пациенты с сахарным диабетом 2 типа.
- ∅ Подбор адекватной сахароснижающей терапии и достижение желаемой степени компенсации заболевания у больных СД 2 представляют определенные сложности.
- ∅ Это обусловлено значительной гетерогенностью СД 2, которая затрудняет поиск патогенетического лечения в каждом конкретном случае.



Патогенез СД 2 типа

**Генетическая
предрасположенность**

+

**Провоцирующие
факторы**

- ∅ переедание
- ∅ висцеральное ожирение
- ∅ гиподинамия

**ü Инсулинорезистентность в мышцах –
постпрандиальная гипергликемия**

ü Нарушение секреции инсулина

Гипергликемия

**ü Инсулинорезистентность в печени повышение продукции
глюкозы печенью**

Лечение СД II типа

Принципы ДИЕТОТЕРАПИИ СД

- ❌ Исключают легкоусвояемые (рафинированные) углеводы.
- ❌ Ограничивают употребление животных жиров и алкоголя.
- ❌ 90% больных - только диета, 9% - только СА и БГ, 1% - инсулин.
- ❌ **Заменители сахара**
- ❌ «Хорошие» (неограниченно): Аминокислотные препараты - **Сластилин (Аспартам), Сладекс, Нутривит**. В 100 и более раз слаще сахара, обладают минимальной калорийностью, не влияют на развитие осложнений СД, не разлагаются при кипячении, практически не имеют побочных эффектов.
- ❌ «Плохие» (до 15-20 г/сут): **Ксилит, Сорбит** - обладают холекинетическим действием, осмотической активностью (вызывают диарею), их энергетическая ценность близка к сахарозе. Они метаболизируются через полиоловый шунт и могут способствовать развитию нейропатий и катаракт.



В соответствии с точками приложения пероральные сахароснижающие препараты разделяются на три группы:

- **Усиливающие секрецию инсулина (секретагоги):**
 - стимуляторы синтеза и/или высвобождения инсулина β -клетками: препараты сульфонилмочевины
 - повышающие чувствительность β -клеток к физиологическим стимулам: препараты сульфонилмочевины, несульфонилмочевинные секретагоги (глиниды).
- **Уменьшающие инсулинорезистентность (повышающие чувствительность к инсулину, или инсулин-сенситайзеры):**
 - подавляющие повышенную продукцию глюкозы печенью: бигуаниды и тиазолидиндионы (глитазоны)
 - усиливающие утилизацию глюкозы периферическими тканями: бигуаниды и тиазолидиндионы (глитазоны).
- **Подавляющие переваривание и/или всасывание углеводов в кишечнике:**
 - ингибиторы α -глюкозидазы.

Классы ПССП, применяемые в клинической практике:

Препараты сульфонилмочевины (СМ):

- Øгликлазид (Диабетон, Диабетон МВ);
- Øгликвидон (Глюренорм);
- Øглибенкламид (Манинил 5, Манинил 3,5, Манинил 1,75);
- Øглипизид (Глибenez-ретард);
- Øглимепирид (Амарил).

Меглитиниды и производные фенилаланина:

- Øрепаглинид (Новонорм);
- Øнатеглинид (Старликс).

Бигуаниды

- Øметформин (Сиофор, Глюкофаж).

Тиазолидиндионы:

- Øпиоглитазон (Актос);
- Øросиглитазон (Авандиа).

Ингибиторы α -глюкозидазы

- Øакарбоза (Глюкобай)
- Øмиглитол.

Агонисты рецепторов ГПП – I (рецепторы глюкагоноподобного полипептида)

- Ø эксенатид (Баета)
- Ø лираглутид (Виктоза).

Ингибиторы ДПП – 4 (дипептидилпептидазы – 4, разрушающий глюкагоноподобный полипептид – I типа)

- Ø ситаглиптин
- Ø вилдаглиптин (Галвус)
- Ø саксаглиптин

Комбинированные препараты

- ØГлибенкламид + Метформин (Глибомет, Глюкованс)
- ØРосиглитазон + метформин (Авандамет).

Точки приложения сахароснижающих препаратов:



ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ГРУППА ПРЕПАРАТОВ	Всасывание глюкозы	Утилизация глюкозы	Секреция инсулина	Чувствительность к инсулину
Бигуаниды (метформин)	-	-	$\frac{3}{4}$	-
Ингибиторы кишечных α -глюкозидаз (акарбоза)	-	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$
«Сенситайзеры» инсулина (глитазоны)	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$	-
Прандиальные регуляторы (репаглинид, натеглинид)	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$	-	$\frac{3}{4}$
Производные сульфонилмочевины (ПСМ) I поколения (толбутамид, хлорпропамид, карбутамид)	$\frac{3}{4}$	-	-	-
II поколения (глибенкламид, глимепирид, гликлазид, глипизид...)	$\frac{3}{4}$	-	-	-
Комбинированные препараты (глибомет)	-	-	-	-

Препараты сульфонилмочевины

- Ø Гипогликемические свойства у производных сульфонилмочевины были обнаружены случайно.
- Ø Способность соединений этой группы оказывать гипогликемическое действие была обнаружена в 50-х годах, когда у больных, получавших антибактериальные сульфаниламидные препараты для лечения инфекционных заболеваний, было отмечено понижение содержания глюкозы в крови.
- Ø В связи с этим начался поиск производных сульфаниламидов с выраженным гипогликемическим эффектом и в 50-е гг. был осуществлен синтез первых производных сульфонилмочевины, которые можно было применять для лечения сахарного диабета.
- Ø Первыми такими препаратами были карбутамид (Германия, 1955 г.) и толбутамид (США, 1956 г.). В начале 50-х гг. эти производные сульфонилмочевины начали применяться в клинической практике.
- Ø В 60–70-х гг. появились препараты сульфонилмочевины II поколения. Первый представитель препаратов сульфонилмочевины второй генерации — глибенкламид — начал применяться для лечения сахарного диабета в 1969 г., в 1970 г. начали использовать глиборнурид, с 1972 г. — глипизид. Почти одновременно появились гликлазид и гликвидон.

Препараты сульфонилмочевины

МНН	Названия коммерчес кие	Содержание препарата в 1 таб. (г)	Высшая суточная доза (г)	Длительность действия (час.)
<i>Препараты первой генерации</i>				
Толбутамид	бутамид орабет ориназа	0,5	2,0	6-10
Карбутамид	букарбан оранил мидозол диаборал	0,2	2,0	6-12
Хлорпро- памид	диабинез диабеторал	0,1; 0,25	0,5	24-60

Препараты сульфонилмочевины

МНН	Названия коммерчес кие	Содержание препарата в 1 таб. (г)	Высшая суточная доза (г)	Длительность действия (час.)
<i>Препараты второй генерации</i>				
Глибенкламид	манинил даонил эуглюкон глюкобене	0,001; 0,005	0,02	20-24
Глипизид	глибинез минидиаб	0,005	0,02	8-12 (до 24)
Гликлазид	диабетон диамикрон предиан	0,08	0,32	8-10
Гликвидон	глюренорм беглинол	0,03	0,075	8

Препараты сульфонилмочевины

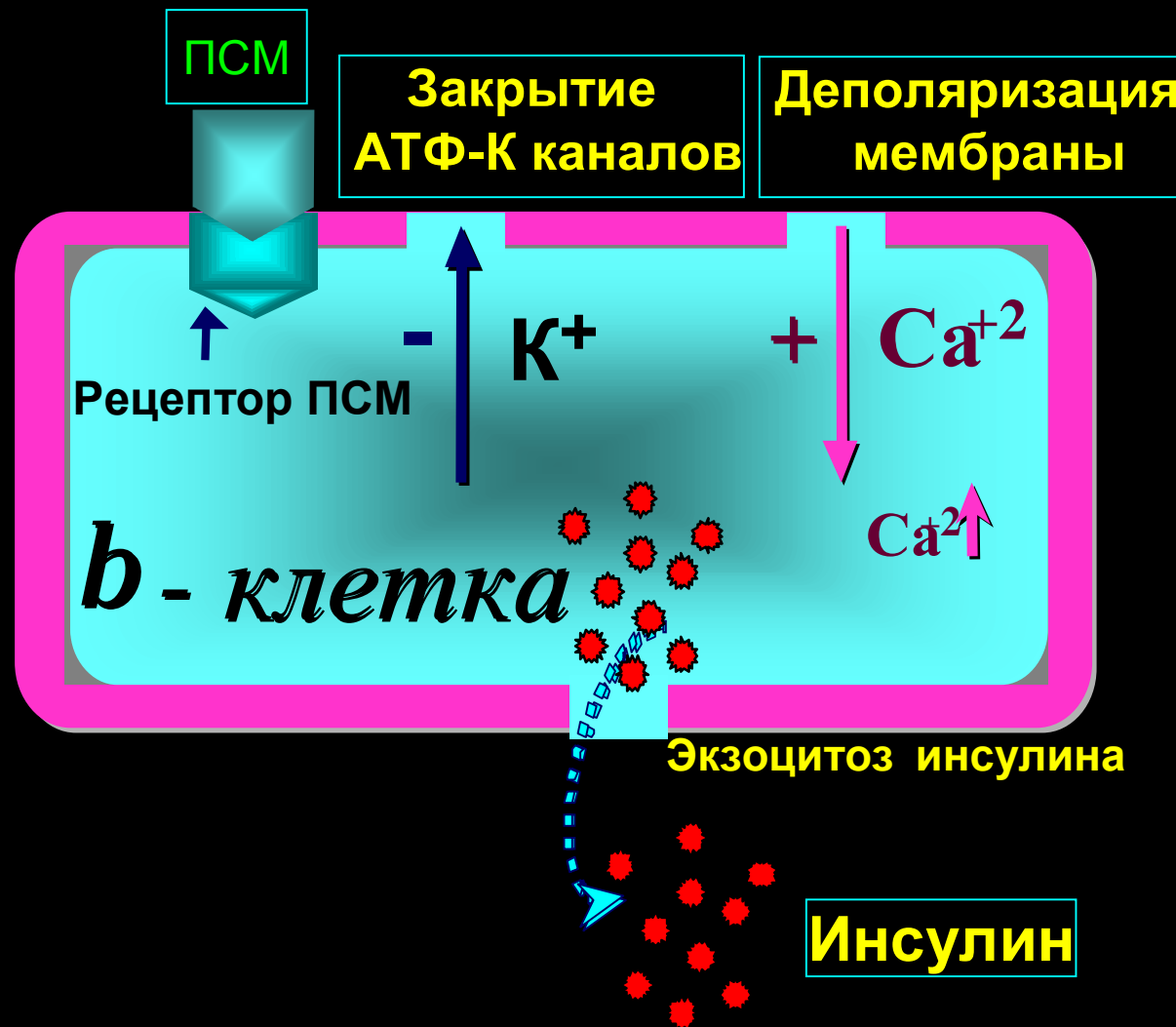
- ∅ Сахароснижающая эффективность препаратов 1-й и 2-й генерации приблизительно одинакова, но препараты 2-й генерации имеют преимущества.
- ∅ Они обладают более высокой активностью на миллиграмм действующего вещества (их дозы измеряются в миллиграммах, а не в граммах, как у препаратов 1-й генерации), имеют меньше побочных действий, реже взаимодействуют с другими лекарственными средствами, выпускаются в более удобных формах.
- ∅ ПСМ первого поколения в настоящее время практически не применяют, так как ПСМ второго поколения превосходят их по выраженности гипогликемического действия и реже вызывают побочные эффекты.

Препараты сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины оказывают сахаропонижающий эффект

- ∅ за счёт панкреатического и внепанкреатического действия.**
- ∅ Экстрапанкреатические эффекты ПСМ не имеют большого клинического значения, поскольку не играют существенной роли в лечебном воздействии ЛП данной группы. Тем не менее, некоторые ПСМ (особенно глимепирид) в небольшой степени увеличивают количество рецепторов инсулина и транспортёров глюкозы в мышечной и жировой тканях, за счёт чего уменьшается инсулинорезистентность.**
- ∅ ПСМ стимулируют высвобождение соматостатина, тем самым они в некоторой степени подавляют секрецию глюкагона.**

Механизм панкреатического действия ПСМ на β -клетку



○ ПСМ взаимодействуют со специфическими рецепторами на поверхности β -клеток — SUR1, представляющими собой белки АТФ-зависимых K^+ -каналов клеточной мембраны. АТФ-зависимые K^+ -каналы закрываются, что ведет к прекращению трансмембранного потока ионов калия. Возникающая деполяризации мембраны активирует кальциевые каналы, поступление Ca^{2+} внутрь клеток увеличивается, что ведет к высвобождению гранул с инсулином из β -клеток.

Механизм панкреатического действия ПСМ на β -клетку

- ∅ Наибольшим сродством к АТФ-зависимым K^+ -каналам β -клеток обладает глибенкламид, поэтому он имеет наиболее выраженный сахароснижающий эффект среди всех ПСМ.
- ∅ ПСМ повышают чувствительность β -клеток к глюкозе крови, поэтому их применение оправдано только у пациентов с функционирующими β -клетками.

Экстрапанкреатическое действие

- ∅ Потенцирование стимуляции опосредованного инсулином транспорта глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани.
- ∅ Повышение транспорта аминокислот,
- ∅ Повышение фруктозо-2,6-дифосфата.



**мышечная
ткань**

Возможно связанное с антидиабетическим действием.

- ∅ Подавление инсулиназы.

Прямое влияние на печень.

- ∅ Активация синтеза гликогена
- ∅ Повышение фруктозо-2,6-дифосфата,
- ∅ Подавление глюконеогенеза



печень

Некоторые фармакокинетические параметры ПСМ

ЛП	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, ч	Путь элиминации
ПСМ первого поколения					
Хлорпропамид	90	90	36	24–60	Почечный, 100%
ПСМ второго поколения					
Глибенкламид	64–90	99	10–12	16–24	Почечный, 50%, печёночный, 50%
Глибенкламид микронизирован- ный	90–100	99	4–10	12–24	Почечный, 50%, печёночный, 50%
Глипизид замедленного высвобождения	90	98–99	2–5	24	Почечный, 80– 85%
Гликлазид	?	94	8–11	12	Почечный, 60– 70%
Гликлазид модифицирован- ного высвобождения	95	94	12–20	24	Почечный, 60– 70%
Гликвидон	95	98	1,5	6–8	Печёночный, 95%
Глимепирид	100	99	6–9	24	Почечный, 60%

Некоторые фармакокинетические параметры ПСМ

- ∅ В крови значительная часть ПСМ (90–99%) связывается с белками плазмы. Действовать ПСМ начинают спустя 2–3 ч после приёма (микронизированная форма глибенкламида — через 1 ч).
- ∅ Несмотря на короткие периоды полувыведения, длительность действия ПСМ существенно больше, так что большинство ЛП принимают 1–2 раза в день. С одной стороны, это объясняет склонность ПСМ к распределению и кумуляции в организме, а с другой — формирование активных метаболитов.
- ∅ Глипизид выводится несколько быстрее остальных ПСМ, поэтому его необходимо принимать 3–4 раза в сутки, в связи с чем, была разработана его новая форма — замедленного высвобождения. Она имеет осмотическую оболочку, пропускающую жидкость внутрь таблетки с постепенным высвобождением активного вещества. Эта форма глипизида получила название «гастроинтестинальная терапевтическая система», её необходимо принимать лишь 1 раз в сутки.

Некоторые фармакокинетические параметры ПСМ

∅ Все ПСМ метаболизируются в печени, иногда с формированием активных метаболитов (глибенкламид, глимепирид). Выведение ПСМ осуществляется, как правило, через почки, но гликвидон на 95% элиминируется с желчью через кишечник, поэтому при наличии у пациента почечной недостаточности из всех ПСМ предпочтительнее это ЛС.

ОСНОВНЫМИ ПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ (ПСМ) ЯВЛЯЮТСЯ:

- ∅ Отсутствие компенсации углеводного обмена у пациентов с вновь выявленным СД 2 типа на фоне диетотерапии и рациональных физических нагрузок;**
- ∅ СД 2 типа у лиц с нормальной или избыточной массой тела в тех случаях, когда компенсация углеводного обмена была достигнута при назначении инсулина в дозе не более 20- 30 ед. в сутки.**

Показания к применению ПСМ.

- ∅ **Монотерапия ПСМ** показана больным СД 2-го типа с нормальной массой тела и **сниженным уровнем С-пептида**, т.е. с преобладанием недостаточной секреции инсулина.
- ∅ В качестве комбинированной терапии наиболее часто совместно назначают ПСМ и метформин, как правило, СД 2-го типа с избыточной массой тела, у которых монотерапия метформином не принесла успеха.
- ∅ При достижении стойкой компенсации заболевания следует попробовать снизить дозу ПСМ и вернуться к монотерапии метформином.
- ∅ При неэффективности комбинации ПСМ и метформина или при наличии противопоказаний к назначению метформина можно использовать комбинацию ПСМ и тиазолидиндионов.

Показания к применению ПСМ.

- ∅ ПСМ обладают наиболее выраженным гипогликемическим действием среди всех пероральных сахароснижающих препаратов: монотерапия ПСМ снижает уровень HbA1c в среднем на 1,5%.
- ∅ ПСМ применяют как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином.
- ∅ Назначать два разных ПСМ одновременно нельзя.

Показания к применению ПСМ.

- ❌ Периодически у пациентов с СД типа 2 формируется резистентность к действию ПСМ или развивается абсолютная инсулиновая недостаточность, тогда их переводят на инсулинотерапию.
- ❌ Иногда это временная мера, и через несколько месяцев, когда чувствительность β -клеток поджелудочной железы к ПСМ восстановится, можно постепенно заменить инсулин на ПСМ.

Показания к применению ПСМ.

- ∅ Перевод на лечение препаратами сульфонилмочевины **больных сахарным диабетом, находящихся на инсулинотерапии, возможен**, если нарушения углеводного обмена компенсируются при дозах инсулина менее 40 ЕД/сут.
- ∅ При **дозах инсулина до 10 ЕД/сут можно сразу перейти на лечение производными сульфонилмочевины.**

Дозы и режим приёма производных сульфонилмочевины.

- ∅ ПСМ второго поколения назначают, начиная с минимальных доз;
- ∅ при необходимости дозу постепенно увеличивают (с интервалом в 1–2 нед).
- ∅ У пожилых больных следует применять ЛС с наименьшей продолжительностью действия, учитывая высокий риск гипогликемических состояний у данной категории пациентов.

Дозы и режим приёма производных сульфонилмочевины.

Препарат	Суточная доза, мг	Кратность приёма, раз в сутки
Глибенкламид	2,5–20	2
Глибенкламид микронизированный	1,75–14	1–2
Гликлазид модифицированного высвобождения	30–120	1
Глипизид	2,5–30	1–2
Глипизид замедленного высвобождения	5–20	1
Глимепирид	1–8	1
Гликвидон	30–120	1–3

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПСМ:

- ∅ Сахарный диабет 1 типа, панкреатический диабет;**
- ∅ Беременность и лактация. Детский возраст;**
- ∅ Кетоацидоз, прекома, гиперосмолярная кома,**
- ∅ Декомпенсация на фоне инфекционных заболеваний;**
- ∅ Повышенная чувствительность к сульфаниламидам;**
- ∅ Предрасположенность к тяжелым гипогликемиям у больных с выраженной патологией печени, почек и крови;**
- ∅ Крупные оперативные вмешательства.**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ТОКСИЧНОСТЬ ПСМ

- Ø Гипогликемия;
- Ø Резистентность;
- Ø Кожная реакция (сыпь, эритема, зуд);
- Ø Желудочно - кишечные расстройства (анорексия, тошнота);
- Ø Нарушение состава крови (агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лейкопения, увеличение концентрации фибриногена в крови). Редко (0,1% случаев) – аплазия костного мозга;
- Ø Дисульфирамподобная реакция (антабус);
- Ø Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (гипонатриемия и значительная задержка жидкости в организме);
- Ø Гепатотоксичность (холестатическая желтуха, нарушение функциональных печеночных тестов);
- Ø Умеренная прибавка массы тела.

Взаимодействия

- ∅ ЛП (в частности, β -адреноблокаторы и этанол), обладающие гипогликемическим действием, при совместном приёме с ПСМ способны провоцировать развитие гипогликемических состояний.
- ∅ Некоторые ЛП вытесняют ПСМ из связи с белками плазмы, за счёт чего повышается концентрация свободного ПСМ в крови и возрастает его влияние на β -клетки. К таким ЛП относят другие ПСМ (например, тиазидные диуретики), клофибрат, производные салициловой кислоты, варфарин.
- ∅ Если дозу ПСМ подбирают на фоне приёма средств с гипергликемизирующим действием, то резкая отмена последних может вызвать развитие гипогликемии.

Меглитиниды (прандиальные регуляторы гликемии)

- ∅ Меглитиниды (производные бензойной кислоты) применяют для лечения СД 2-го типа с 1997 г. Первым ЛС стал репаглинид, а чуть позже был зарегистрирован натеглинид (производное D-фенилаланина).
- ∅ Название «прандиальные регуляторы» эти препараты получили вследствие чрезвычайно быстрого начала их действия, что позволяет эффективно регулировать гипергликемию после еды (постпрандиальную гипергликемию).

Репаглинид

- ∅ За счет конкурентного взаимодействия со специфическими сульфонилмочевинными рецепторами мембран клеток (SUR1), что приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, активации кальциевых каналов L-типа, поступлению ионов кальция в клетки и экзоцитозу секреторных гранул, содержащих инсулин.
- ∅ **Инсулинотропный ответ развивается в течение 30 мин после применения и сопровождается понижением уровня глюкозы в крови в период приема пищи (концентрация инсулина между приемами пищи не повышается).**
- ∅ **В отличие от препаратов сульфонилмочевины глиниды** действуют очень быстро и коротко, высвобождаясь из связи с рецептором β -клетки через несколько секунд или минут.

Фармакокинетика

- Ø **Особенность фармакокинетики меглитинидов и большое их преимущество — способность всасываться в ЖКТ за очень короткое время.**
- Ø **Эти ЛС начинают действовать через несколько минут после приёма, но продолжительность их действия гораздо меньше, чем ПСМ,— всего около одного часа, поэтому меглитиниды принимают при каждом приёме пищи.**
- Ø **Метаболизм меглитинидов осуществляет печень, а выводятся они преимущественно через кишечник, что позволяет использовать их при лечении больных СД 2-го типа с умеренным нарушением функции почек.**

Некоторые фармакокинетические параметры меглитинидов.

Параметры	Репаглинид (Новонорм)	Натеглинид (Старликс)
Биодоступность, %	56	73
Связывание с белками плазмы, %	98	98
Период полувыведения, ч	1	1,5
Продолжительность действия, ч	2–3	2–3
Путь элиминации	90% печёночный	90% почечный

Показания

- ∅ Впервые выявленный СД 2 типа с признаками недостаточной секреции инсулина (без избыточной массы тела);
- ∅ СД 2 типа с выраженной постпрандиальной гипергликемией;
- ∅ СД 2 типа у лиц пожилого и старческого возраста;
- ∅ СД 2 типа при непереносимости других сахароснижающих препаратов.

Репаглинид

Способ применения и дозы.

- ∅ **Внутрь**, за 15–30 мин до еды (обычно 3 раза в сутки перед основными приемами пищи). Дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 0,5 мг.
- ∅ Повышение дозы проводят не ранее чем через 1–2 нед после начала лечения, ориентируясь на уровень гликемии.
- ∅ Максимальная разовая доза — 4 мг, суточная — 16 мг.
- ∅ Если пациент принимал другое пероральное гипогликемическое средство, или уровень гликозилированного гемоглобина превышает или равен 8%, рекомендуемая начальная доза — 1 мг.

Режим приема

- ∅ Меглитиниды принимают либо непосредственно перед едой, либо во время еды, либо спустя несколько минут после еды.
- ∅ Уровень инсулина возвращается к исходному через 3 ч после приёма меглитинидов, что имитирует физиологическую секрецию инсулина на приём пищи и позволяет снизить вероятность гипогликемии в промежутках между едой.
- ∅ Таким образом, эти ЛП позволяют больному более гибко подходить к соблюдению режима питания.
- ∅ В случае пропуска приёма пищи приём ЛП также пропускают, что важно для относительно молодых пациентов, ведущих активный образ жизни, так как при лечении ПСМ в этом случае возникал бы риск гипогликемии.

Показания

- Ø **Учитывая высокую стоимость ЛП, наиболее рациональным выглядит их назначение в комбинации с метформином тем больным, у которых монотерапия метформином не позволила получить удовлетворительную компенсацию заболевания, особенно если повышен постпрандиальный уровень гликемии.**
- Ø **Меглитиниды могут быть использованы в качестве монотерапии (эффективность соответствует таковой для ПСМ) или в комбинации с тиазолидиндионами.**

Противопоказания к применению меглитинидов:

- ∅ СД 1 типа;
- ∅ беременность и лактация;
- ∅ кетоацидоз;
- ∅ печеночная недостаточность (для репаглинида);
- ∅ печеночная и почечная недостаточность (для натеглинида).

Побочные эффекты

- Ø гипогликемия;
- Ø прибавка массы тела (до 2 кг) — 3%;
- Ø тромбоцитопения, лейкопения,
повышение печеночных ферментов;
- Ø тошнота;
- Ø артралгии.

Репаглинид

Передозировка.

Ø Симптомы: гипогликемия (чувство голода, ощущение усталости и слабости, головная боль, повышенная возбудимость, тревога, сонливость, беспокойный сон, кошмарные сновидения, изменения поведения, подобные наблюдаемым при алкогольном опьянении, ослабление концентрации внимания, нарушение речи и зрения, спутанность сознания, бледность, тошнота, учащенное сердцебиение, судороги, холодный пот, кома и др.).

Взаимодействия

- Ø Меглитиниды следует с осторожностью использовать с препаратами, обладающими гипогликемическим действием.
- Ø Репаглинид не рекомендуют комбинировать с гемфиброзилом, так как последний значительно усиливает действие данного препарата.
- Ø Существенно возрастает действие меглитинидов при совместном использовании с некоторыми хинолонами.

Бигуаниды

Препарат	Название	Разовая доза (мг/день)	Сут. доза (мг/день)	T 1/2 (час)	Действие (час)
Фенформин	DBI DBI TD	25 -50	25-150	3	6- 12
Метформин	Glucophage	500	250-1500	3	6
Буформин	Silubin	100	100-300	2	6

История применения бигуанидов

- ∅ в медицине уходит корнями в Средние века, когда в Европе для лечения СД использовалась *Galega officinalis*, или французская лилия, содержащая гуанидин — вещество, которое и оказывало определённое целебное действие. В чистом виде гуанидин слишком токсичен.
- ∅ В 1918–1920 гг. были разработаны первые ЛП — производные гуанидина, получившие название бигуаниды.
- ∅ В 1957–1958 гг. вслед за внедрением первых ПСМ были предложены современные бигуаниды: фенформин (фенэтилбигуанид), метформин (N,N-диметилбигуанид) и буформин (L-бутилбигуанид).
- ∅ Судьба этих трёх ЛС оказалась неодинаковой.
- ∅ Два из них в настоящее время не используются: Фенформин (часто вызывал лактат-ацидоз) и Буформин (в связи с относительно слабым гипогликемическим эффектом и потенциальным риском лактат-ацидоза).
- ∅ В современной диабетологии во всех странах мира из группы бигуанидов применяют только метформин.

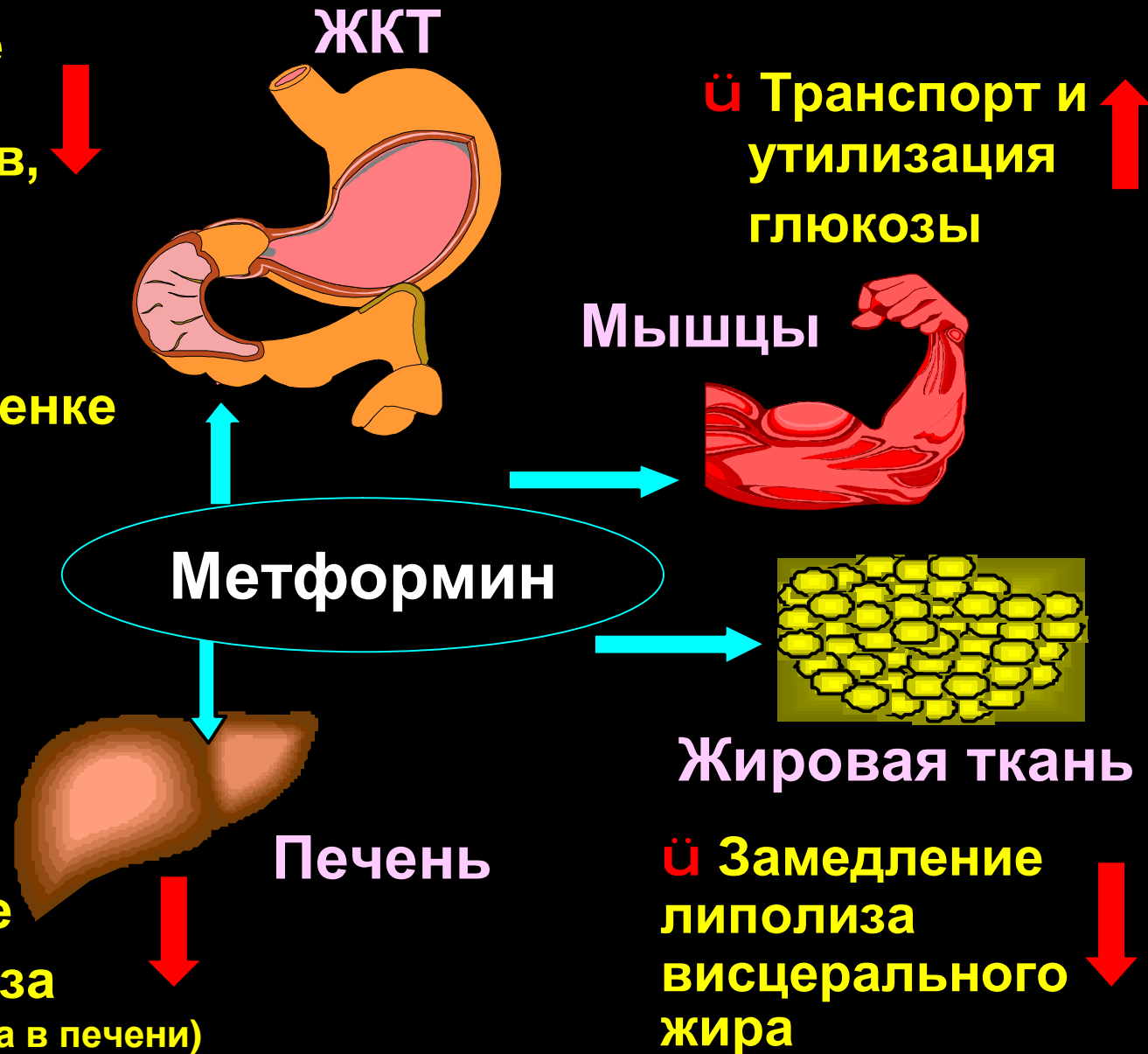
Механизм действия

- **ü** Замедление всасывания белков и жиров, глюкозы

- ü** Усиление анаэробного гликолиза в стенке тонкой кишки

- ü** Усиление транспорта глюкозы в гепатоциты

- ü** Подавление глюконеогенеза (↓ распада гликогена в печени)



Механизм действия

- ∅ Не связан с увеличением секреции инсулина. Метформин не изменяет и даже снижает базальный уровень секреции инсулина. **Связываясь с фосфолипидами клеточных мембран (возможно, активируя цАМФ-протеинкиназу), он вызывает ряд эффектов:**
- ∅ 1. Блокирует цикл Кори (глюконеогенез из лактата в печени) снижает образование глюкозы в печени;
- ∅ 2. Увеличивает поглощение глюкозы периферическими тканями (преимущественно скелетными мышцами). **В связи с этим эффект метформина можно охарактеризовать не как гипогликемический, а как антигипергликемический.**
- ∅ **В итоге под действием метформина происходит уменьшение инсулинорезистентности;**
- ∅ **снижает концентрацию свободных жирных кислот в плазме крови и улучшает другие показатели липидного спектра (в частности, снижает уровень триглицеридов);**
- ∅ **замедляет всасывание глюкозы в тонком кишечнике и в некоторой степени снижает аппетит (анорексигенное действие);**
- ∅ **активирует фибринолиз и снижает агрегационные свойства тромбоцитов путём подавления активности ингибитора активатора тканевого плазминогена 1.**
- ∅ **Последние два эффекта имеют небольшое клиническое значение.**

Фармакокинетика метформина

- ∅ Всасывание в основном происходит в тонком кишечнике, при смешивании с пищей процесс всасывания замедляется.
- ∅ В плазме крови практически не связывается с белками.
- ∅ Период полувыведения относительно небольшой — всего 1,5–4 ч.
- ∅ Метформин не метаболизируется в печени, а выводится с мочой в неизменённом виде.

Некоторые фармакокинетические параметры метформина.

Параметры	Метформин
Биодоступность, %	50-60
Связывание с белками плазмы, %	незначительное
Период полувыведения, ч	1,5-4
Продолжительность действия, ч	9-12
Путь элиминации	Почечный – 90%

ПОКАЗАНИЯ:

- Ø Ожирение у больных СД 2 типа.
- Ø Отсутствие эффекта монотерапии ПСМ.
- Ø Перспектива комбинированного лечения с ПСМ.
- Ø Метформин (при отсутствии противопоказаний) рекомендуют назначать всем больным с впервые выявленным СД 2-го типа в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам, вне зависимости от массы тела пациентов.
- Ø Монотерапия метформином снижает уровень HbA1c примерно на 1,5%, что говорит об одинаковой эффективности ПСМ и метформина. В то же время (в отличие от ПСМ) метформин не вызывает гипогликемии и увеличения массы тела.

Уменьшение риска развития осложнений сахарного диабета 2 типа/UKPDS

На фоне приема метформина:

Общая смертность

-36%

Смертность от диабета

-42%

Все диабетические
сосудистые осложнения

-32%

Инфаркт миокарда

-39%

Метформин (глиформин)

Способ применения

И ДОЗЫ

- Начало терапии с 500 мг/сут. 1–2 раза в сутки во время еды утром и/или вечером; препарат принимают во время еды, запивая достаточным количеством воды.
- через 5–7 сут при отсутствии побочных эффектов со стороны ЖКТ — по 850–1000 мг 2 раза в сутки утром и вечером;
- максимальная эффективная доза обычно составляет 850 мг 2 раза в сутки, дальнейшее увеличение дозы до 3 г/сут незначительно увеличивает эффективность препарата.
- ∅ Возможно комбинирование производных сульфонилмочевины и бигуанидов

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ТОКСИЧНОСТЬ:

- ∅ Желудочно - кишечные расстройства (анорексия, тошнота, рвота, диарея, металлический или горький привкус). Подобные явления возникают с самого начала терапии у 5-20% больных, у большинства пациентов носят временный характер. Снижение дозы или прием после еды снижают частоту этих симптомов;
- ∅ Снижение веса. Следствие анорексигенного действия;
- ∅ Нарушение всасывания витамина В12. При длительном приёме препарата у некоторых больных уменьшается концентрация витамина В₁₂ в сыворотке крови, хотя В₁₂-мегалобластная анемия вследствие использования метформина развивается исключительно редко. Контроль уровня витамина В₁₂ в крови рекомендуют проводить каждые 2–3 года.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ТОКСИЧНОСТЬ:

∅ **Лактоацидоз** - опасное для жизни состояние, вызванное накоплением лактата в организме (возникает при концентрации лактата в плазме выше 4 мэкв/л). При применении бигуанидов возрастает вероятность развития лактат-ацидоза, поскольку бигуаниды, с одной стороны, стимулируют продукцию лактата в мышцах, а с другой — подавляют глюконеогенез в печени (лактат наряду с аланином относят к основным субстратам этого процесса). Проявляется достаточно редко, развивается в основном у пациентов с почечной недостаточностью. Развитие лактат-ацидоза при отсутствии каких-либо предрасполагающих факторов возможно лишь при длительной передозировке метформина. На фоне приёма метформина рекомендуют определять уровень лактата в крови 2 раза в год.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ БИГУАНИДОВ:

Ø Общие противопоказания к использованию всех ЛС, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину:

Ø СД 1-го типа;

Ø беременность;

Ø лактация.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ БИГУАНИДОВ:

- ∅ Помимо этого, все предрасполагающие к развитию лактат-ацидоза факторы:
- ∅ ХПН (уровень креатинина крови выше 130 мкмоль/л);
- ∅ сердечная недостаточность;
- ∅ заболевания печени;
- ∅ злоупотребление алкоголем;
- ∅ лактат-ацидоз в анамнезе;
- ∅ тяжёлое состояние, сопровождающееся гипоксией и/или ацидозом (шок любого генеза, острый инфаркт миокарда, инсульт, сепсис, дыхательная недостаточность, выраженная анемия; тяжёлое инфекционное заболевание, гангрена);
- ∅ оперативное вмешательство;
- ∅ возраст старше 80 лет.

Взаимодействия

- ❌ При совместном использовании с ПСМ и инсулином риск развития гипогликемии возрастает.
- ❌ Циметидин конкурентно ингибирует секрецию метформина в канальцах почек, поэтому почечный клиренс метформина при совместном приёме циметидина замедляется. При этом усиливается антигипергликемическое действие метформина; следовательно, при комбинированной терапии вместе с ПСМ или инсулином риск гипогликемии возрастает ещё больше. Воздействия других блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов на клиренс метформина не обнаружено.
- ❌ Вводимые внутривенно контрастные вещества при проведении ангиографии могут вызывать острую почечную недостаточность с олигурией у пациентов с начальной стадией поражения почек. Для предотвращения развития на этом фоне лактат-ацидоза следует отменить метформин за 48 ч до ангиографии и возобновить приём ЛС только через 48 ч после окончания процедуры.

Комбинированные препараты, содержащие метформин

- ∅ К 2006 году на фармацевтическом рынке в России появились препараты с фиксированными комбинациями глибенкламида и метформина:
- ∅ *Глибомет* – содержит 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина
- ∅ *Глюкованс* - содержит 2,5 мг глибенкламида и 500 мг метформина или 5 мг глибенкламида и 500 мг метформина
- ∅ В этом же году появилась фиксированная комбинация росиглитазона и метформина (*Авандамет*), содержащая 1 мг росиглитазона и 500 мг метформина или 2 мг росиглитазона и 500 мг метформина.

Тиазолидиндионы

- ∅ С конца 50-х годов фармацевтическая промышленность всего мира работает над созданием препаратов, устраняющих инсулинорезистентность (ИР).
- ∅ Препараты из группы бигуанидов устраняют ИР ткани печени, что проявляется снижением выброса глюкозы печенью. В меньшей степени эти препараты влияют на ИР на уровне мышечной и жировой тканей.
- ∅ Только в конце 90-х годов появилась принципиально новая группа препаратов – тиазолидиндионы.
- ∅ Первым ЛП, допущенным к использованию в клинической практике, стал троглитазон, но уже в 2000 г. его применение в ряде стран было запрещено из-за гепатотоксичности.
- ∅ На сегодняшний день из группы тиазолидиндионов применяют два ЛС — пиоглитазон и росиглитазон.

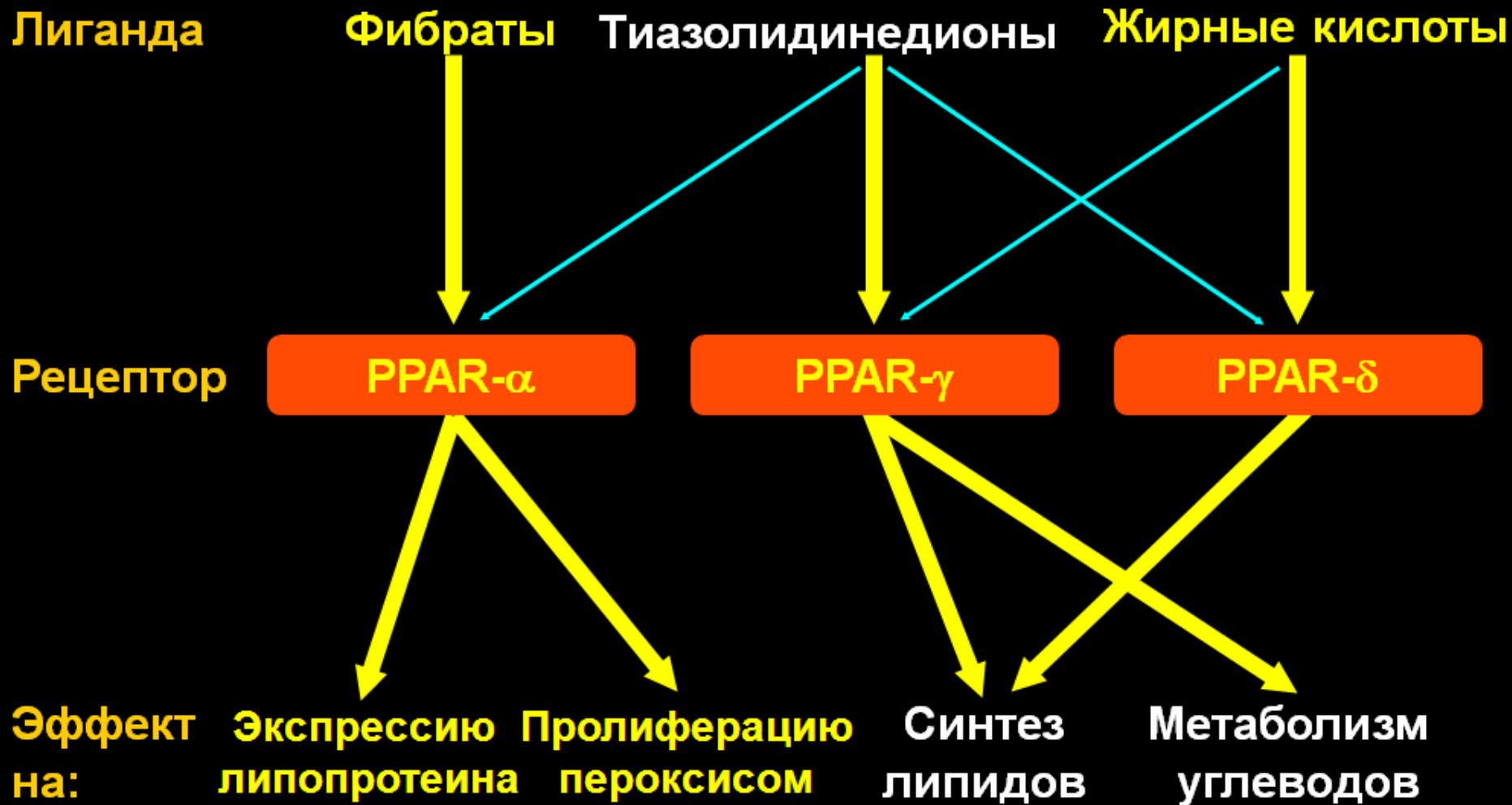
Росиглитазон

- ∅ **Является** селективным агонистом ядерных рецепторов PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma).
- ∅ **У человека эти рецепторы находятся в основных для действия инсулина «тканях-мишенях»:** в жировой ткани, в скелетной мускулатуре и печени.
- ∅ **Ядерные рецепторы PPAR γ регулируют транскрипцию инсулиноответственных генов, вовлеченных в контроль над продукцией, транспортом и утилизацией глюкозы. Кроме того, PPAR γ -чувствительные гены принимают участие в метаболизме жирных кислот.**
- ∅ **Росиглитазон** снижает уровень глюкозы в крови, повышая чувствительность рецепторов к инсулину в жировой ткани, скелетных мышцах и печени. **Снижает уровень циркулирующего инсулина, подавляет глюконеогенез в печени.**

Механизм действия

- ∅ Механизм действия тиазолидиндионов основан на повышении чувствительности периферических тканей к инсулину.
- ∅ Вероятно, снижение инсулинорезистентности происходит за счёт повышения синтеза транспортёров глюкозы; при этом увеличивается транспорт глюкозы внутрь адипоцитов и миоцитов, где активируются процессы синтеза гликогена и гликолиза.
- ∅ Тиазолидиндионы действуют лишь при наличии инсулина.
- ∅ Тиазолидиндионы по сравнению с метформином в значительно большей степени снижают инсулинорезистентность тканей, а глюконеогенез в печени они подавляют незначительно.

Семейство PPAR



Росиглитазон

Фармакокинетика

- ∅ **Всасывание.** Абсолютная биодоступность росиглитазона — 99%. C_{max} в плазме достигается примерно в течение 1 ч после приема. Прием с пищей не оказывает влияния на AUC, но снижает C_{max} примерно на 28% и удлиняет T_{max} до 1,75 ч. Эти изменения являются клинически незначимыми, поэтому росиглитазон малеат можно принимать независимо от приема пищи.
- ∅ **Распределение.** Средний объем распределения росиглитазона в равновесном состоянии при приеме внутрь (V_{ss}/F) составляет 17,6 л.
- ∅ **Связывается с белками плазмы** примерно на 99,8%, преимущественно с альбумином.
- ∅ **Метаболизм.** Росиглитазон экстенсивно метаболизируется, в неизмененном виде почками не выводится. Основные пути метаболизма — N-деметилирование и гидроксилирование с последующей конъюгацией с сульфатом и глюкуроновой кислотой.

Некоторые фармакокинетические параметры препаратов.

Параметр	Пиоглитазон	Росиглитазон
Биодоступность, %	Нет данных	99
Связывание с белками плазмы, %	99	99,8
Период полувыведения, ч	3–7 (16–24*)	3–4
Продолжительность действия, ч	24	12–24
Путь элиминации	Печёночный — 70–85%	Почечный — 64%

* Для активных метаболитов.

Показания

- ∅ Применение тиазолидиндионов для лечения СД 2-го типа наиболее рационально в сочетании с метформином, если монотерапия метформином не принесла успеха, либо в сочетании с ПСМ, если метформин неэффективен или противопоказан у данного пациента (например, в связи с почечной недостаточностью).
- ∅ Комбинированная терапия тиазолидиндионами и ИСД или ИДД также позволяет улучшить контроль заболевания (уровень HbA1c может дополнительно снижаться более чем на 1%), причём при меньших дозах инсулина у тех больных, которые получали ранее монотерапию большими дозами инсулина (более 30 ЕД/сут).
- ∅ Максимальная суточная доза пиоглитазона — 15–45 мг, назначают 1 раз в сутки. Росиглитазон применяют 1–2 раза в сутки в дозах 2–8 мг/сут.

Росиглитазон

Способ применения и дозы.

- ∅ *Внутрь*, независимо от приема пищи. Тактика гипогликемической терапии строго индивидуальна.
- ∅ *Монотерапия*: обычная начальная доза — 4 мг/сут в 1 или в 2 приема. По данным клинических исследований, максимальное снижение уровня глюкозы в плазме натощак и HbA1c наблюдается при дозе 4 мг дважды в день.
- ∅ *В комбинации с сульфонамидом или метформином* доза последних не изменяется в начале лечения росиглитазона малеата.
- ∅ *В комбинации с сульфонамидом* рекомендуемая доза росиглитазона малеата составляет 4 мг/сут в 1 или 2 приема. При развитии гипогликемии доза сульфонамида снижается.
- ∅ *В комбинации с метформином* начальная доза росиглитазона малеата составляет 4 мг/сут в 1 или 2 приема. При этом вероятность необходимости коррекции дозы метформина из-за гипогликемии низка.
- ∅ *Комбинация с сульфонамидом плюс метформин*: обычная начальная доза росиглитазона малеата — 4 мг/сут в 1 или в 2 приема.
- ∅ При развитии гипогликемии доза сульфонамида снижается.
- ∅ Максимально рекомендованная доза росиглитазона малеата, которую не следует превышать, составляет 8 мг/сут в один прием или разделенная на два приема.

Противопоказания

- ∅ Общие противопоказания к использованию всех ЛП, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину:
- ∅ СД 1-го типа,
- ∅ Беременность и лактация.
- ∅ Тиазолидиндионы противопоказаны при сердечной недостаточности III и IV классов по классификации NYHA (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов), а также при уровне аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше верхней границы нормы в 2,5 раза.

Побочные эффекты

- ∅ **Тиазолидиндионы, в отличие от ПСМ и инсулина, не вызывают гипогликемию.**
- ∅ **Гепатотоксичность (перед назначением следует оценить функцию печени).**
- ∅ **При наличии клинических признаков активного заболевания печени или при уровне АЛТ выше верхней границы нормы в 2,5 раза от использования тиазолидиндионов следует воздержаться).**
- ∅ **Увеличение массы тела.**
- ∅ **Задержка жидкости в организме — частый побочный эффект тиазолидиндионов и, по-видимому, наиболее весомая причина увеличения массы тела.**
- ∅ **Отёки стоп на фоне монотерапии тиазолидиндионами возникают у 3–5% больных.**

Побочные эффекты

- ∅ Сердечная недостаточность на фоне монотерапии тиазолидиндионами **развивается менее чем у 1% пациентов.**
- ∅ В то же время при добавлении тиазолидиндионов к инсулинотерапии частота сердечной недостаточности возрастает до 2–3% по сравнению с 1% на фоне монотерапии инсулином.
- ∅ Если у больного сердечная недостаточность функциональных I–II классов (по NYHA), лечение тиазолидиндионами следует начинать с минимальных доз: 2 мг росиглитазона и 15 мг пиоглитазона.
- ∅ В 2007 г. появились данные о том, что росиглитазон, возможно, повышает риск инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и переломов костей (у женщин), но эти факты требуют дальнейшего изучения.

Росиглитазон

- ❌ При распространении препарата Avandia [МНН - розиглитазон] , применяемого при лечении диабета, компания не указывала некоторые противопоказания в описании препарата в период с 2001 года по 2007 год. После того, как об этом стало известно, GSK пришлось крупным шрифтом на упаковке лекарства писать предупреждение о том, что его употребление может стать причиной сердечной недостаточности и инфарктов.
- ❌ Компания уже выплатила более \$700 млн по судебным искам, связанным с применением этого препарата.
- ❌ В компании утверждают, что они предпримут меры для того, чтобы предотвратить дальнейшее нарушение закона. «Мы приняли меры на всех уровнях нашей компании и решили коренным образом изменить построение работы отделов рекламы и маркетинга», - говорит генеральный директор GlaxoSmithKline Эндрю Уитти, отмечая, что все сотрудники, которые были причастны к нарушению, уволены.
- ❌ «Мы полны решимости остановить любую практику, которая ставит здоровье пациента под угрозу, - говорит заместитель генерального прокурора Джеймс Коул, - И дело GlaxoSmithKline - это предупреждение для любой компании, которая нарушит закон».
- ❌ В прошлом году компания выделила \$3,5 млрд на покрытие судебных издержек по делу о мошенничестве.
- ❌ «Естественно, санкции в отношении GlaxoSmithKline скажется на финансовой отчетности компании, но фармацевтические компании быстро адаптируются», - говорит независимый эксперт Давид Мелик-Гусейнов. Выручка GlaxoSmithKlein за 2011 год составила \$43,4 млрд по сравнению с \$45 млрд за 2010 год.

Ингибиторы α -глюкозидаз

- Ø Разработка данной группы ЛП началась в конце 1960-х годов. Идея состояла в том, чтобы заблокировать деятельность особых ферментов кишечника — α -глюкозидаз. Дисахариды и олигосахариды в кишечнике не всасываются, но под действием α -глюкозидаз расщепляются там до всасывающихся моносахаридов.
- Ø Первые ингибиторы α -глюкозидаз, полученные из пшеничной муки, действовали только на панкреатическую α -амилазу, поэтому клинический эффект был выражен слабо.
- Ø Спустя некоторое время из культуры *Actinoplanes utanhensis* был выделен псевдотетрасахарид, который впоследствии был назван акарбозой.
- Ø Вторым ЛП, внедрённым в широкую клиническую практику, стал миглитол — производное дезоксинойримицина, которое по своей структуре можно отнести к моносахаридам.

Механизм действия

- ∅ Акарбоза и миглитол обратимо и конкурентно ингибируют ферменты, расположенные в «щёточной каёмке» энтероцитов α -глюкозидазы, глюкамилазу, сульфатазу, декстриназу, мальтазу и лишь в небольшой степени α -амилазу (акарбоза) и лактазу (миглитол). В результате дисахариды и олигосахариды в кишечнике не расщепляются до моносахаридов и не всасываются.
- ∅ Вследствие фармакокинетических особенностей данных ЛС действие их в основном происходит в верхней части тонкого кишечника.
- ∅ В дистальной части тонкого кишечника способность ингибировать α -глюкозидазы ослабляется, поэтому непереваренные олиго- и дисахариды всё же расщепляются на моносахариды и всасываются внутрь энтероцитов.

Механизм действия

- ∅ Не происходит резкого подъёма уровня гликемии после еды.
- ∅ На процесс всасывания простых углеводов (глюкозы, фруктозы) ни акарбоза, ни миглитол не оказывают влияния, поэтому антигипергликемическое действие ингибиторов α -глюкозидаз проявляется лишь при преимущественном употреблении в пищу сложных углеводов (продуктов, содержащих крахмал, декстрины, дисахариды).

Фармакокинетика

- ∅ Лишь 2% от поглощённой дозы акарбозы всасывается и попадает в системный кровоток, а основную часть акарбозы в итоге расщепляют населяющие тонкий кишечник микроорганизмы.
- ∅ Миглитол, напротив, полностью всасывается в проксимальной части тонкого кишечника.
- ∅ Периоды полувыведения миглитола и акарбозы из плазмы крови — около 2 ч, элиминация осуществляется почками.

Показания

- ∅ Показаниями к назначению ингибиторов альфа-глюкозидаз являются сахарный диабет типа 2 при неэффективности диетотерапии (курс которой должен составлять не менее 6 мес),
- ∅ для лечения СД 2-го типа (в основном в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами).
- ∅ При этом используют способность ингибиторов α -глюкозидаз эффективно снижать постпрандиальный уровень гликемии, а коррекции уровня гликемии натощак обычно достигают с помощью ПСМ или метформина.
- ∅ На фоне приёма ингибиторов α -глюкозидаз фармакокинетика ПСМ и метформина не изменяется.
- ∅ Ингибиторы α -глюкозидаз также можно сочетать с инсулинотерапией.

Показания

- Ø **Схема титрации дозы ингибиторов α-глюкозидаз:**
- Ø **стартовая доза 25 мг внутрь 3 раза в сутки;**
- Ø **через 4–8 нед. дозу увеличивают до 50 мг внутрь 3 раза в сутки;**
- Ø **максимальная доза 300 мг/сут.**
- Ø **Суточная доза акарбозы — 150–300 мг, миглитола — 75–300; оба препарата применяют 3 раза в сутки.**

Противопоказания

- ∅ **Беременность и лактация,**
- ∅ **хронические заболевания кишечника,**
- ∅ **острые и хронические гепатиты,**
- ∅ **панкреатиты,**
- ∅ **возраст моложе 18 лет.**

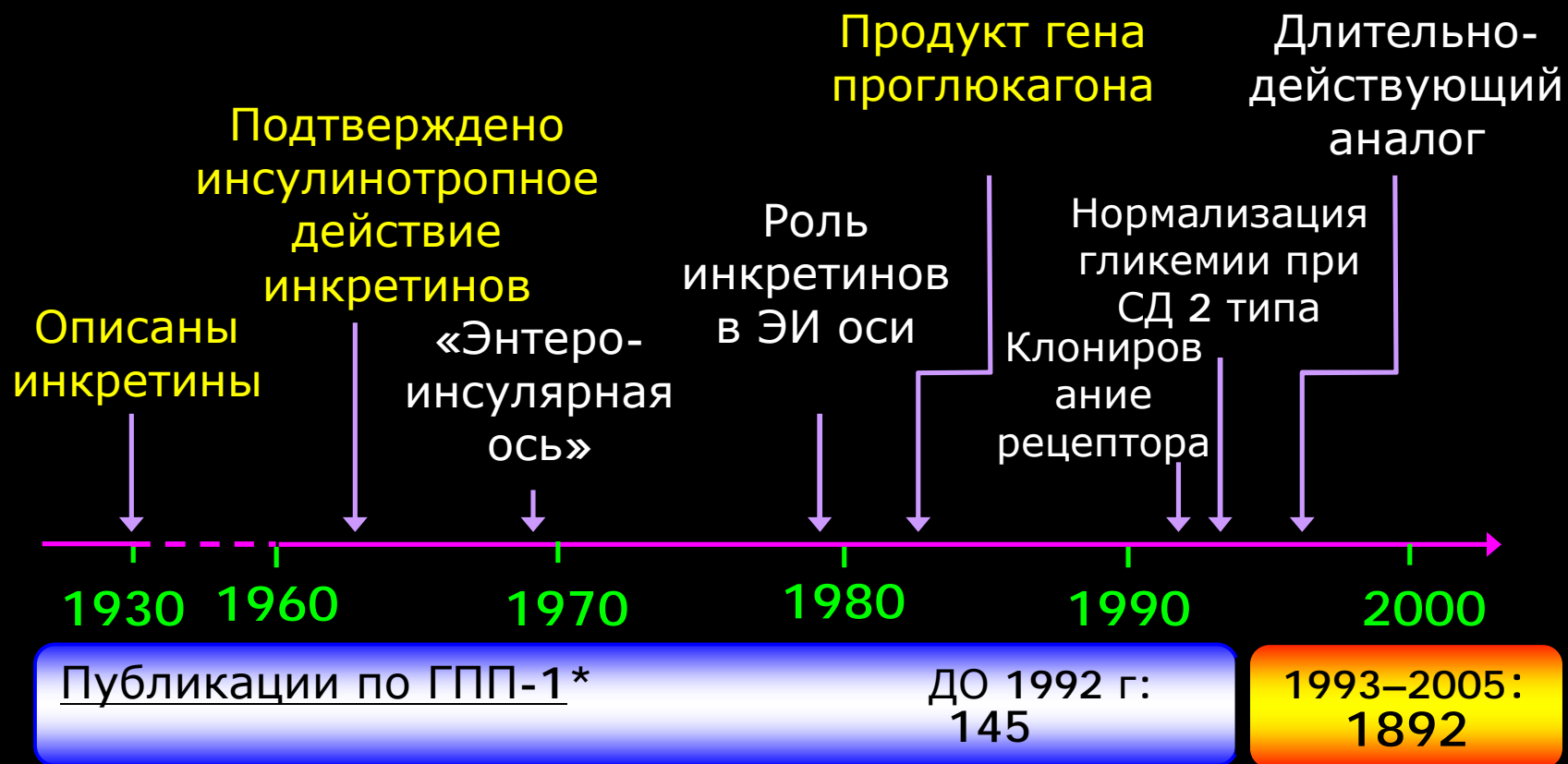
Побочные эффекты

- ∅ У пациентов часто возникают метеоризм и диарея. Выраженность побочных эффектов можно уменьшить, если начинать терапию с небольших доз и увеличивать дозу постепенно. ЛС необходимо принимать не разжёвывая, с небольшим количеством жидкости, непосредственно перед или во время еды.
- ∅ Гипогликемия на фоне терапии ингибиторами α -глюкозидаз не развивается, но если она возникает по другой причине (например, вследствие передозировки ПСМ), ЛС из данной группы могут существенно замедлить всасывание углеводов, принимаемых внутрь для коррекции гипогликемии. В такой ситуации для коррекции гипогликемии пациенту следует использовать продукты, содержащие простую глюкозу (сладкие газированные напитки), либо таблетированную глюкозу.
- ∅ Повышение активности аминотрансфераз. Активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ иногда увеличивается у пациентов, принимающих акарбозу (особенно в высоких дозах). В связи с этим в первый год приёма ингибиторов α -глюкозидаз необходимо регулярно (обычно каждые 3 мес.) определять активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови.

Взаимодействия

∅ Эффективность ингибиторов α -глюкозидаз может снижаться при совместном назначении с ЛП, содержащими пищеварительные ферменты.

История инкретинов и ГПП-1



*Pubmed search for 'GLP-1 or glucagon-like-peptide-1'.

Инкретиномиметики

∅ В настоящее время появился принципиально новый класс гипогликемических средств — инкретиномиметики.

∅ Инкретины — гормоны, которые секретируются некоторыми типами клеток тонкого кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. Выделены два гормона — глюкагоноподобный полипептид (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП).

К инкретиномиметикам относят 2 группы препаратов:

ü вещества, имитирующие действие (ГПП-1) — аналоги ГПП-1 (эксенатид, лираглутид);

ü вещества, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1 вследствие блокады дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — фермента, разрушающего ГПП-1 — ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин).

Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП)

- ∅ Белок из 42 аминокислот, продуцируется в дуоденальных К клетках
- ∅ Секреция стимулируется поступлением пищи
- ∅ Функционирует как инкретин, улучшая постпрандиальную секрецию инсулина
- ∅ Действует через специфический рецептор на островковых бета-клетках поджелудочной железы

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1)

∅ Белок из 31 аминокислоты, продуцируется в энтеро-эндокринных клетках, локализованных в дистальном отделе кишечника

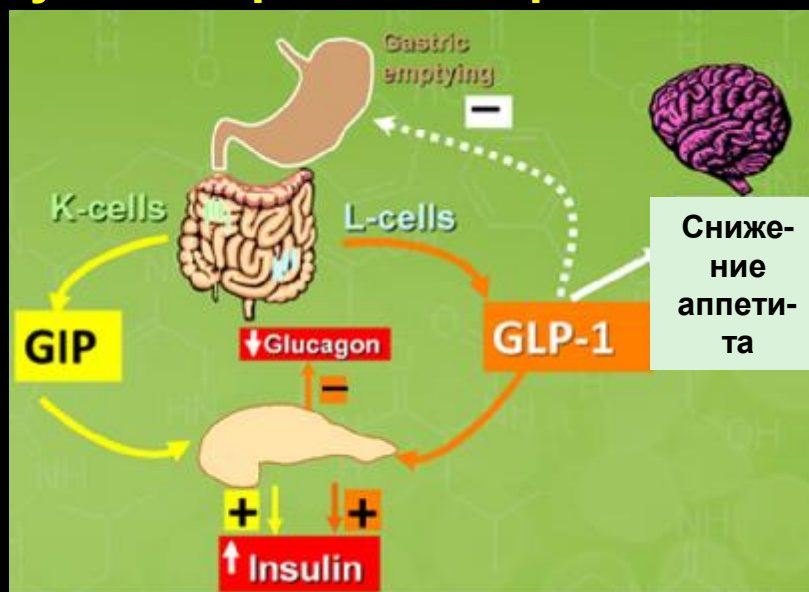
2 биологически активные формы:

∅ ГПП-1 (7-36) амид – доминирует у людей

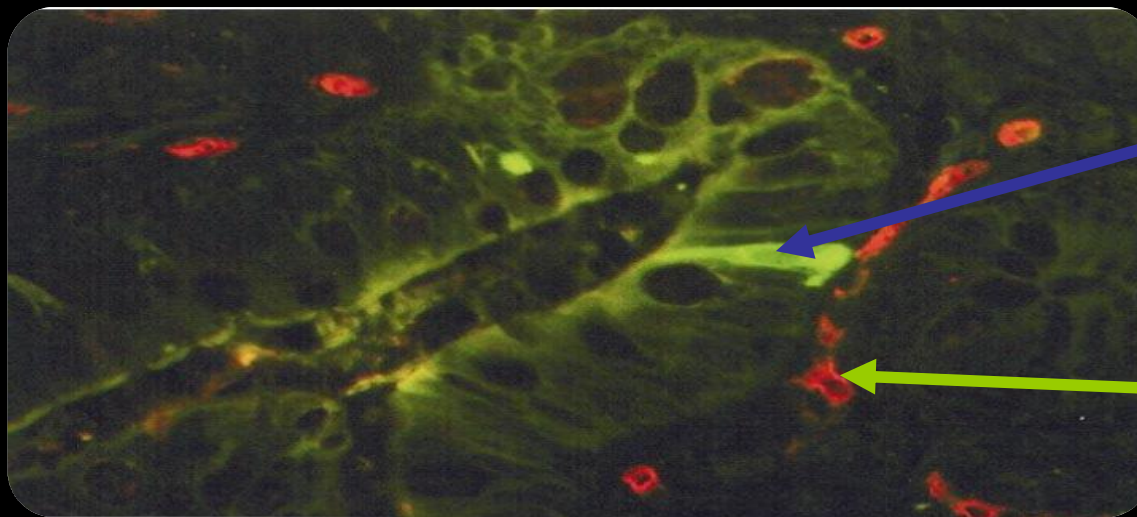
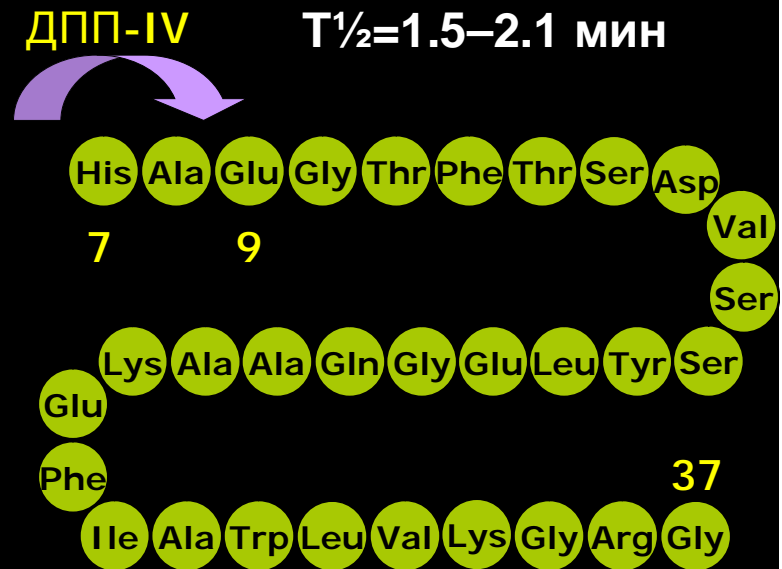
∅ ГПП-1 (7-37)

∅ Быстро секретируется в циркуляцию в ответ на прием пищи (прямая люминальная и опосредованная нейрональная стимуляция)

∅ Физиологическое действие опосредуется через специфические рецепторы к ГПП-1



Нативный ГПП-1 быстро разрушается DPP-IV



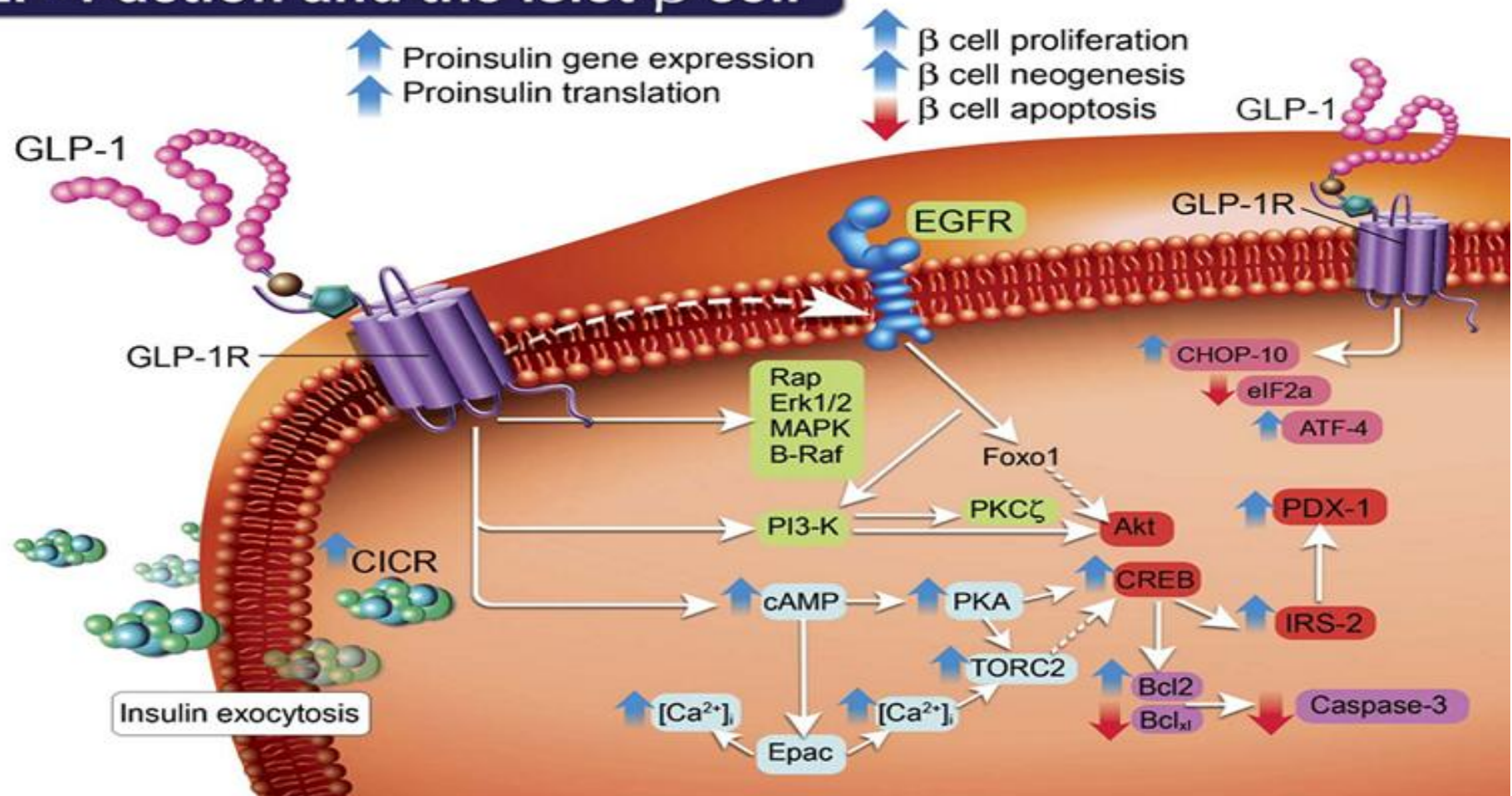
Подвздошная кишка,
L-клетки,
продуцирующие
ГПП-1

Капилляры,
ДПП-IV
(Дипептидилпептидаза-
IV)

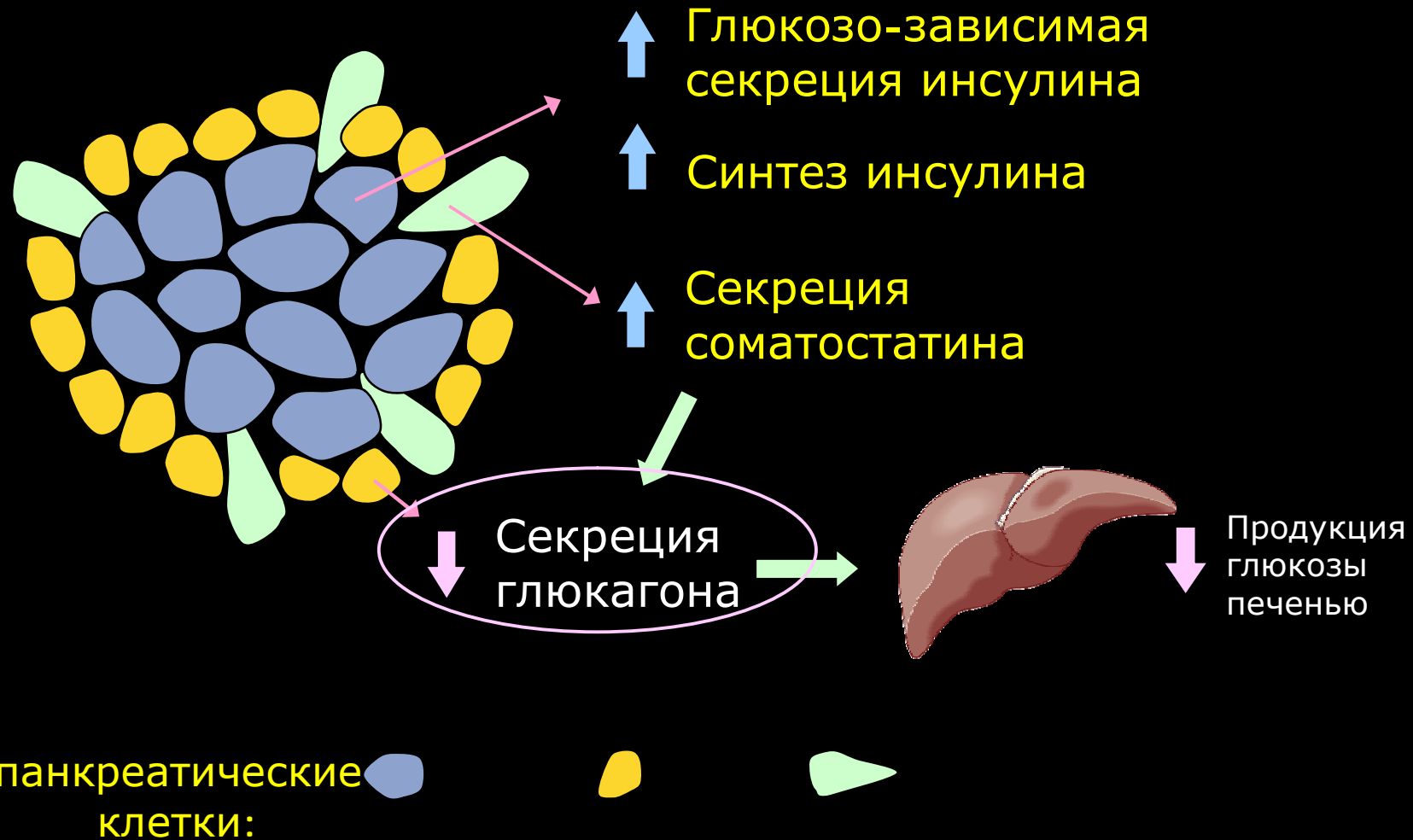
Двойное иммуногистохимическое окрашивание ДПП-IV (красным) и ГПП-1 (зеленым) в клетках ileum

- ∅ **GLP-1 и GIP секретируются в портальную вену и активируют портальные сенсоры к глюкозе, которые через активацию вагуса, увеличивают секрецию инсулина.**
- ∅ **GLP-1 и GIP прямо активируют секрецию инсулина через связывание со своими рецепторами на β клетках поджелудочной железы.**

GLP-1 action and the islet β cell



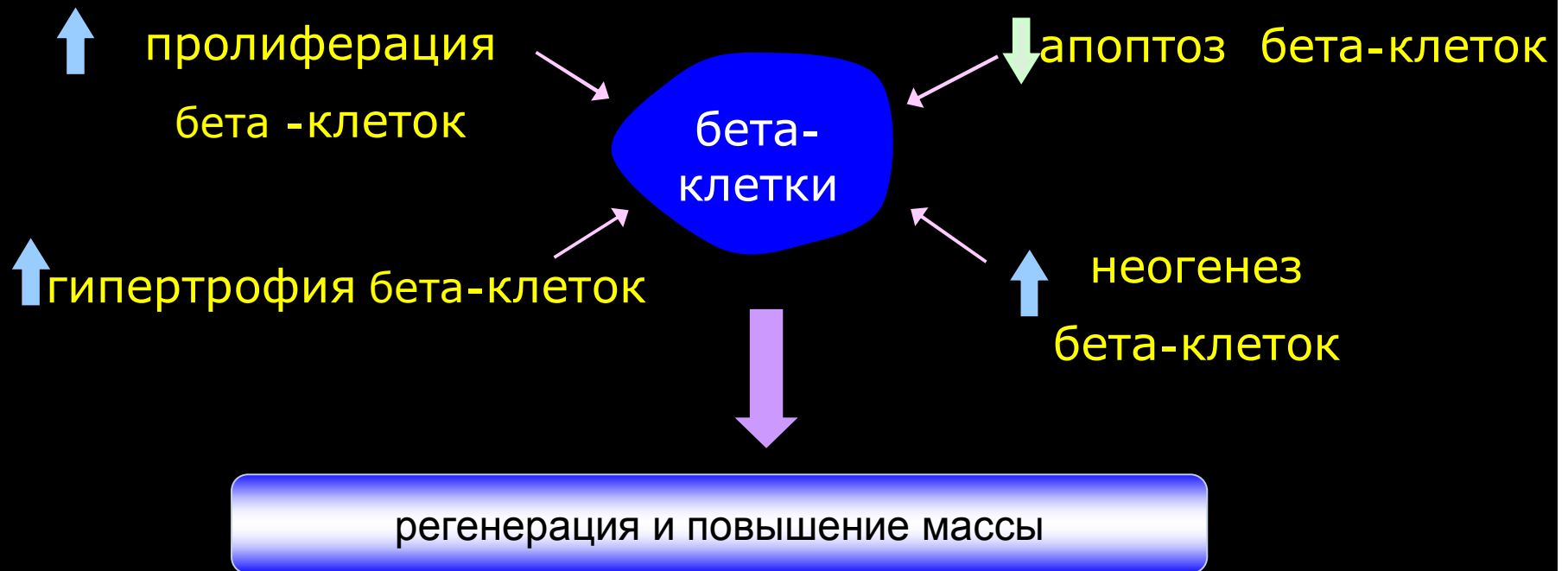
ГПП-1: функциональные панкреатические эффекты



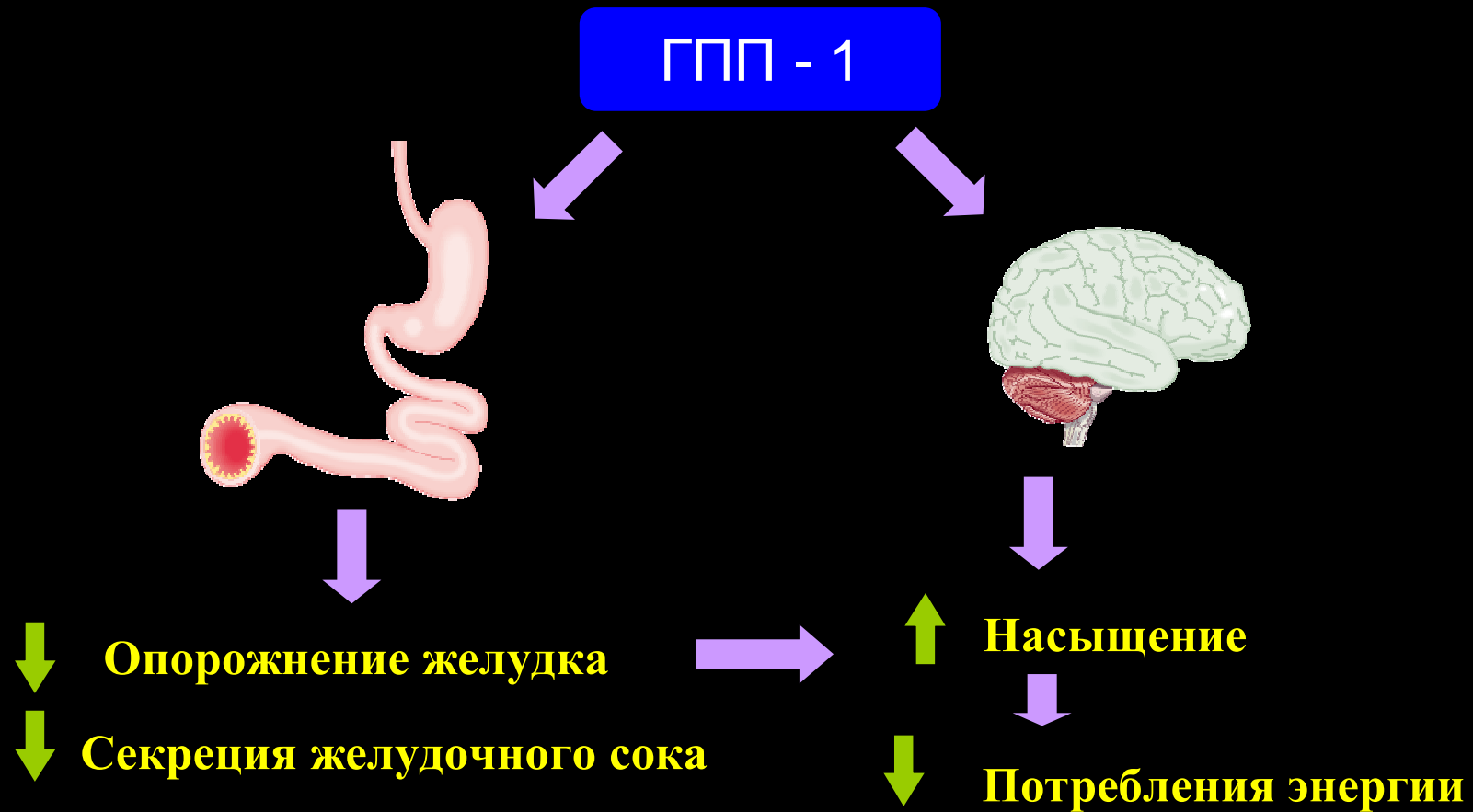
ГПП-1 стимулирует регенерацию и массу β -клеток

Ключевые

↑↓ эффекты ГПП-1



Эффекты ГПП-1: ЖКТ, ЦНС



Kieffer, Habener. *Endocr Rev* 1999;20:876–913. Flint et al. *J Clin Invest* 1998;101:515–520.
Wettergren et al. *Dig Dis Sci* 1993;38:665–673. During et al. *Nat Med* 2003;9:1173–1179.

Механизм сердечно-сосудистых эффектов



Концепции разработки сахароснижающих препаратов основанных на ГПП-1

Замедленное расщепление ферментом DPP-4 модифицированных ГПП-1 – подобных молекул:

- ∅ Модификация а/к последовательности (эксенатид ~ эксендин-4; 53% гомологичность ГПП-1)
- ∅ Присоединение группы защищающей от расщепления ГПП-1 пептидазами (лираглутид)

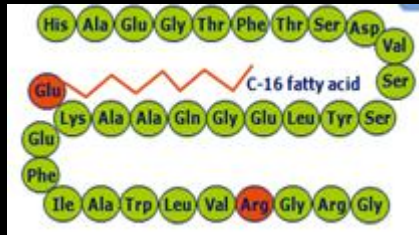
Формирование подкожного депо с медленным высвобождением препарата в циркуляцию посредством:

- ∅ Образования высокомолекулярных агрегатов (лираглутид)
- ∅ Модификации а/к последовательности (многие)
- ∅ Инкапсуляция активного вещества в микросферы (Эксенатид LAR)
- ∅ Присоединение к физиологическому белку-переносчику
- ∅ Обратимое связывание с альбумином через ЖК (лираглутид)
- ∅ Ковалентное связывание с альбумином (албиглутид)

Гомологичность к нативному ГПП-1

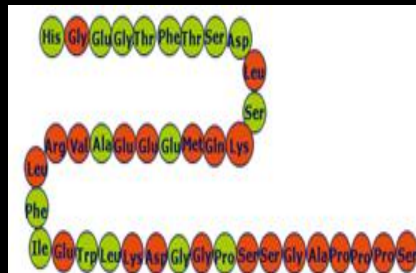


Нативный
человеческий ГПП-1



Лираглютид

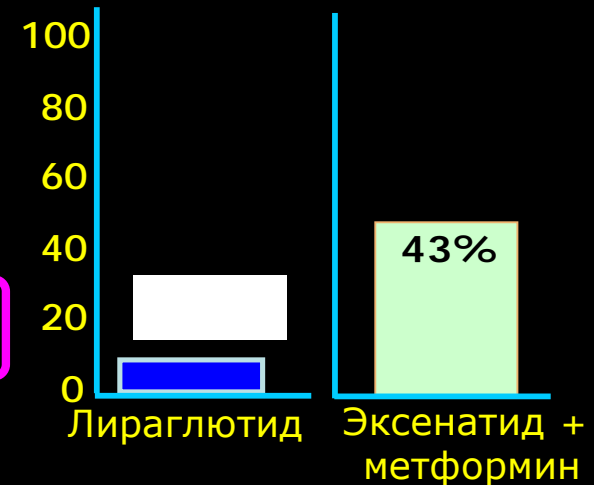
97% аминокислотная гомологичность с
человеческим ГПП-1



Эксенатид

53% аминокислотная
гомологичность с человеческим
ГПП-1

Процент пациентов с
повышенным титром
антител

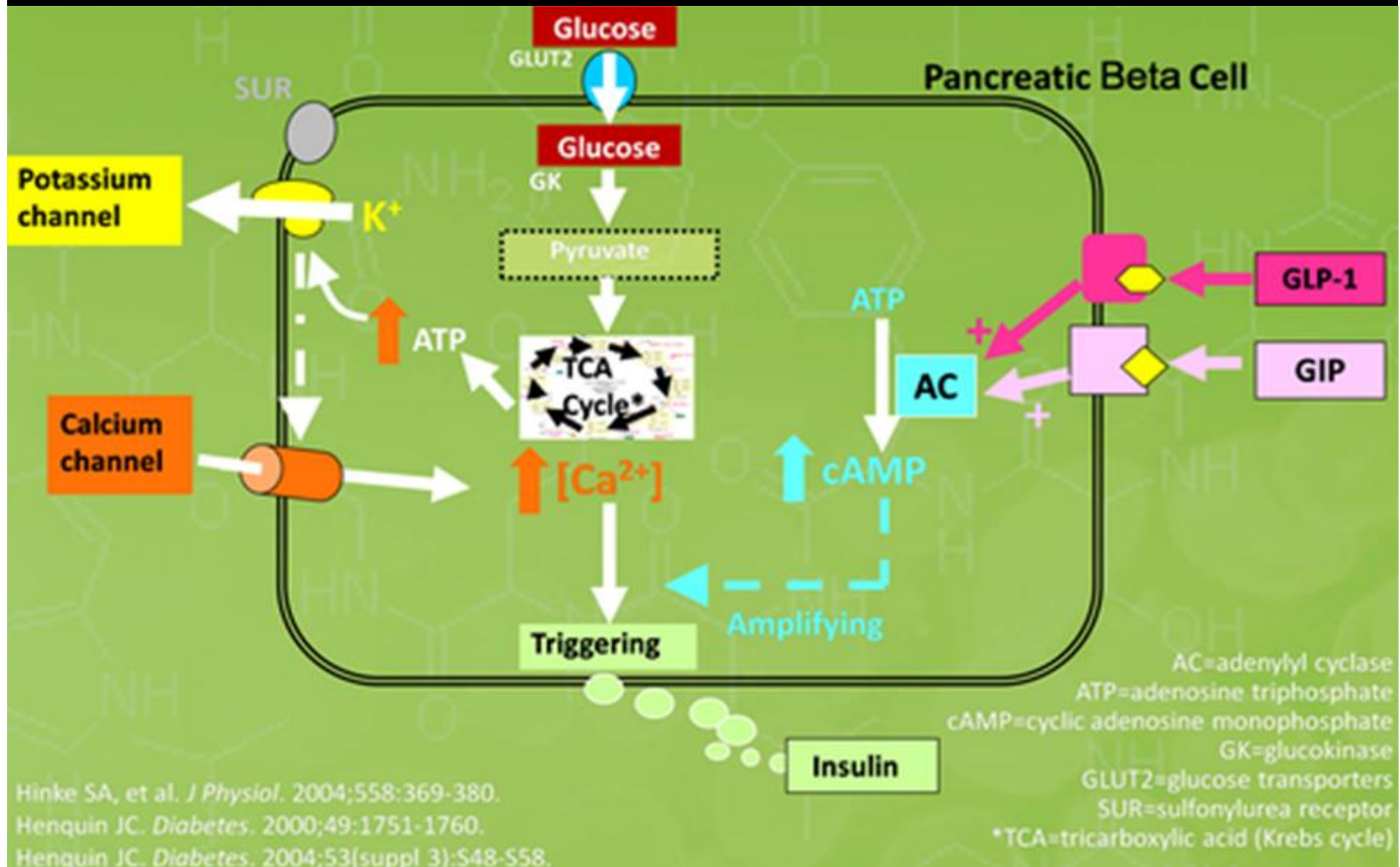


- не отмечалось ослабления эффекта лираглютида в связи с антителами

Длительность исследования: лираглютид 26 недель; эксенатид 30 недель.

¹LEAD1,2,3,4,5 meta-analysis of antibody formation; Data on file; ²DeFronzo *et al. Diabetes Care* 2005;28:1092

Механизм действия эксенатида, лираглутида



Фармакологические эффекты эксенатида, лираглутида

Механизм действия	Глюкозозависимый, основанный на модуляции естественных гормонов
Бета-клетка	Улучшение функции с потенциалом замедления прогрессирования заболевания
Гликемический контроль	Значимое снижение HbA _{1c}
Масса тела	Значимое снижение массы тела на фоне улучшения контроля
СС эффекты	Снижение САД
Переносимость	Хорошая, с низким риском гипогликемий
Назначение	Удобное, с легкой титрацией

Лираглутид, отличия от эксенатида



97% гомологичности
с человеческим ГПП-1

Улучшенная
фармакокинетика:

- ∅ Связывание с альбумином
- ∅ Само-ассоциация

- ∅ Медленная абсорбция из п/к клетчатки
- ∅ Стабильность в отношении DPP-IV
- ∅ Длительный период полужизни ($T_{1/2} = 10-13$ ч)

Нежелательные побочные реакции

эксенатида, лираглутида

ЖКТ

- ∅ Наиболее распространенные нежелательные явления, отмечались со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, диарея (отмечались у 10% пациентов и более), рвота, запор, боль в животе, диспепсия (отмечались у менее $\leq 10\%$ пациентов).

Гипогликемия

- ∅ Эпизоды подтвержденной гипогликемии в ходе клинических исследований, в большинстве своём, носили незначительный характер.

Образование антител

- ∅ Образование антител к лираглутиду очень мало (8,6% больных) в отличие от эксенатида (58,3% больных), что объясняется высокой гомологичностью лираглутида человеческому ГПП-1.

С-клетки

- ∅ С-клеточный рак – редкая форма рака щитовидной железы. По данным доклинических исследований, С-клеточный рак был зарегистрирован у крыс и двух самок мышей. На клинических данных было продемонстрировано, что возникновение С-клеточной карциномы у грызунов связано с наличием специфического рецепторного взаимодействия с ГПП-1, к которому особенно чувствительны грызуны, и взаимодействие такого типа возможно только у грызунов, и не встречается у приматов и у человека.
- ∅ Пролиферация С-клеток у грызунов, вызванная назначением лираглутида, НЕ РЕЛЕВАНТНА у людей.

Панкреатит

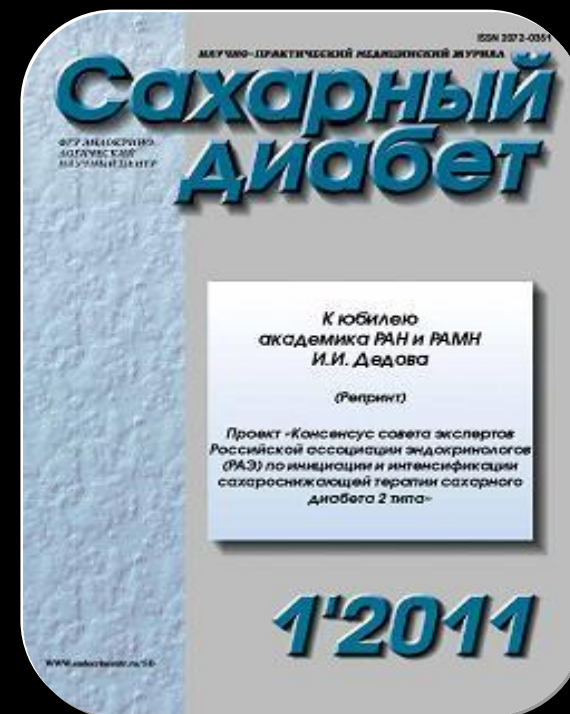
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ∅ **Препарат показан в качестве вспомогательного средства на фоне диеты и физических упражнений для достижения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.**
- ∅ **Препарат показан в составе комбинированной терапии для достижения гликемического контроля с:**
 - ü **метформином или производными сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на максимально переносимые дозы метформина или производных сульфонилмочевины в монотерапии**
 - ü **метформином и производными сульфонилмочевины, или метформином и тиазолидиндионами у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на комбинированную терапию двумя препаратами.**

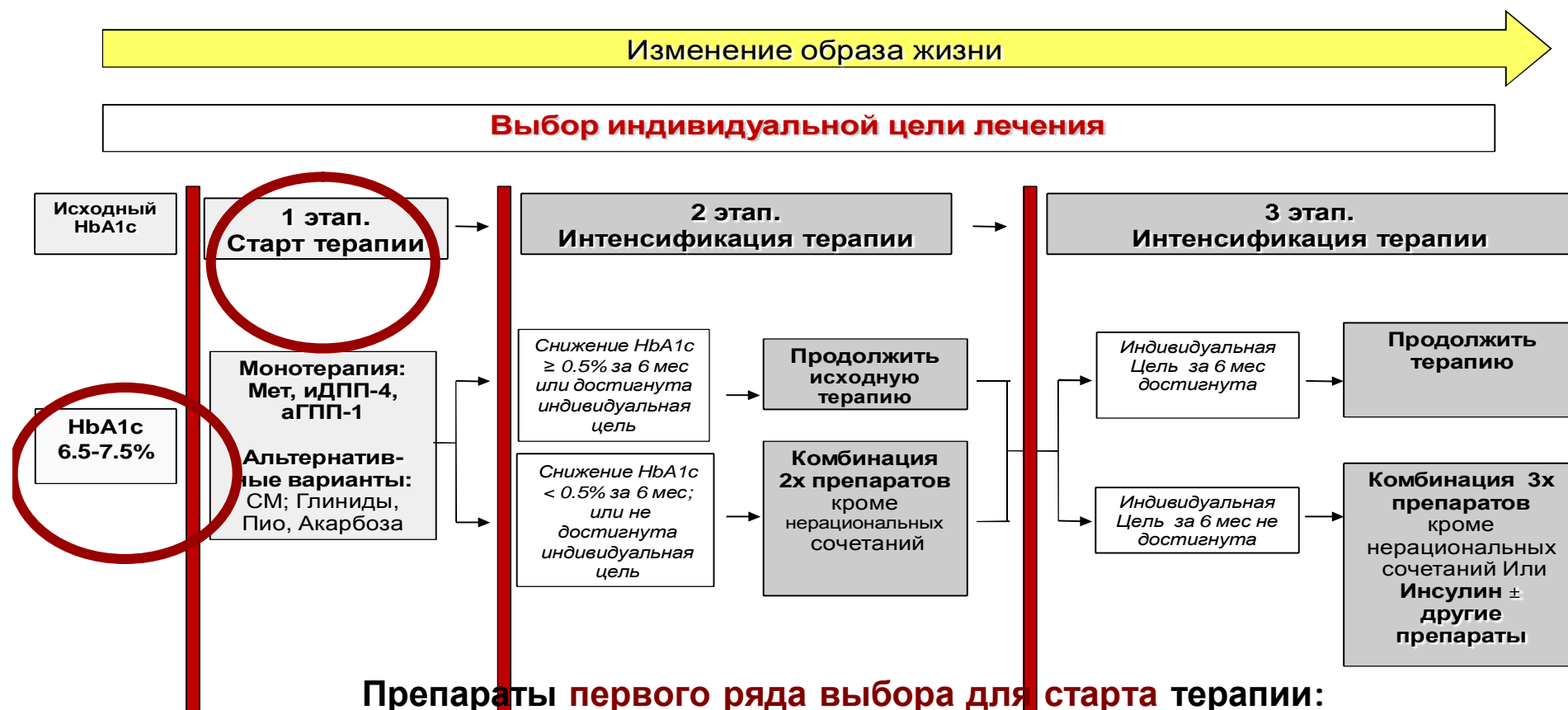


Новый консенсус по терапии в дебюте СД 2 типа

- ∅ Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа
- ∅ Совет экспертов: И.И. Дедов, М.В.Шестакова, А.С.Аметов, М.Б.Анциферов, Г.Р.Галстян, А.Ю. Майоров, А.М.Мкртумян, Н.А.Петунина, О.Ю.Сухарева.

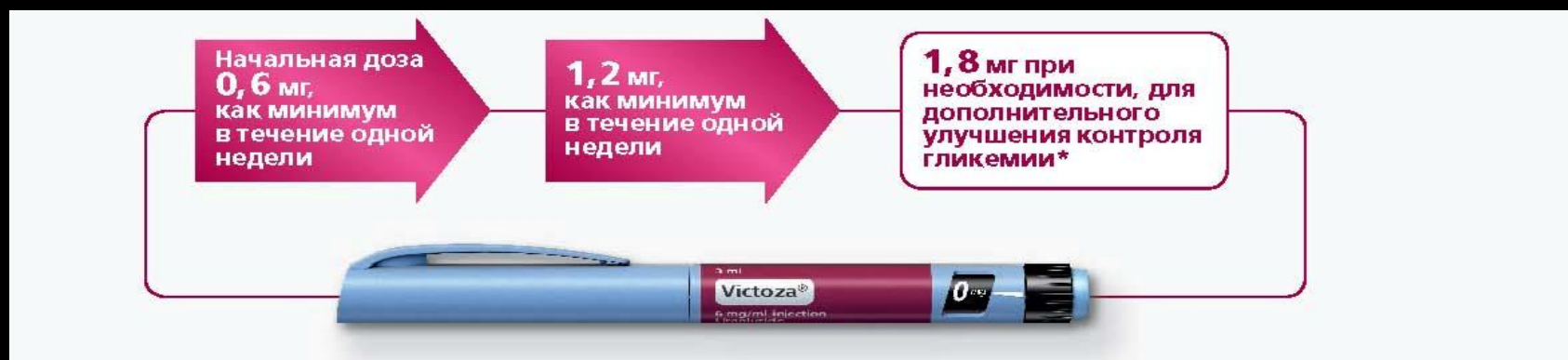


Старт и интенсификация лечения СД 2 типа при исходном HbA1c 6.5-7.5%

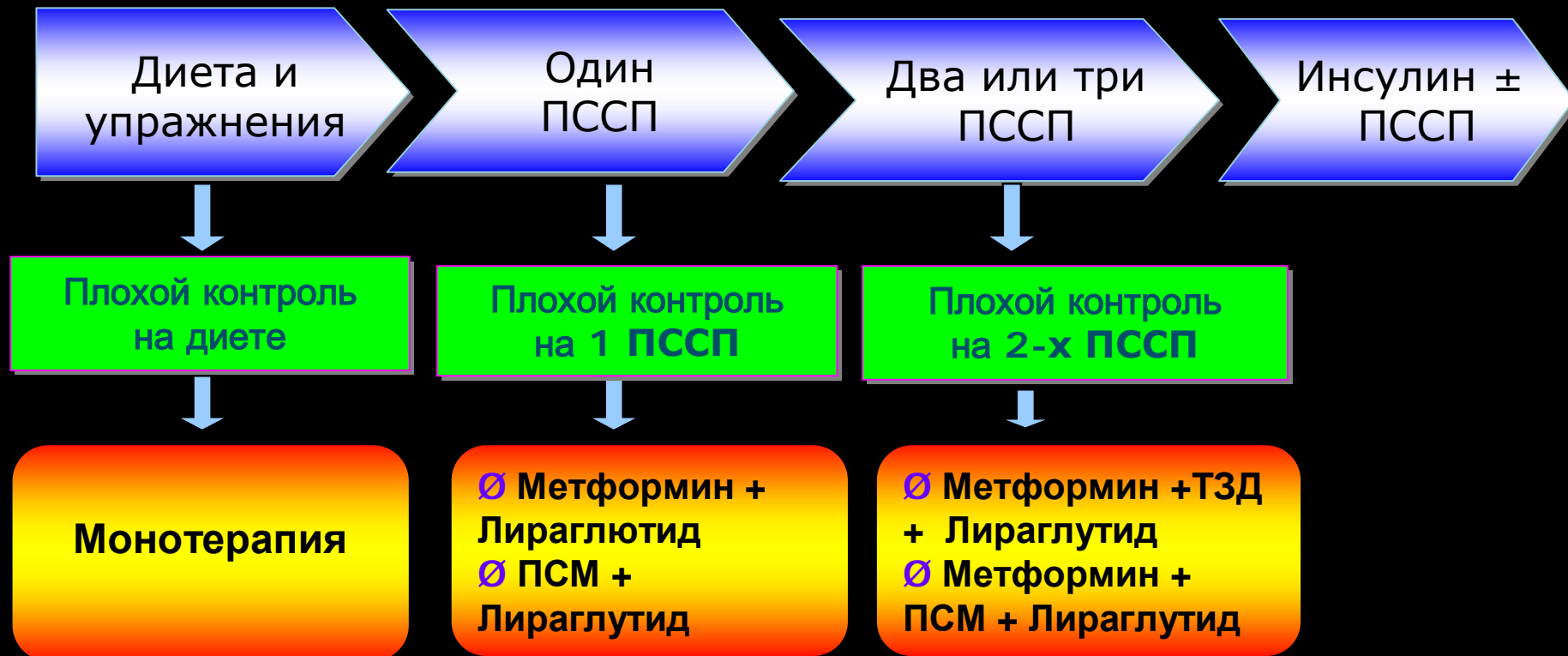


Способ применения и дозы

- ∅ Препарат Виктоза® используют 1 раз в сутки в любое время, независимо от приёма пищи
- ∅ Введение в виде подкожной инъекции в живот, бедро или плечо.
- ∅ Место и время инъекции могут изменяться без коррекции дозы.
- ∅ Предпочтительнее вводить препарат приблизительно в одно и то же время суток, в наиболее удобное для пациента время.

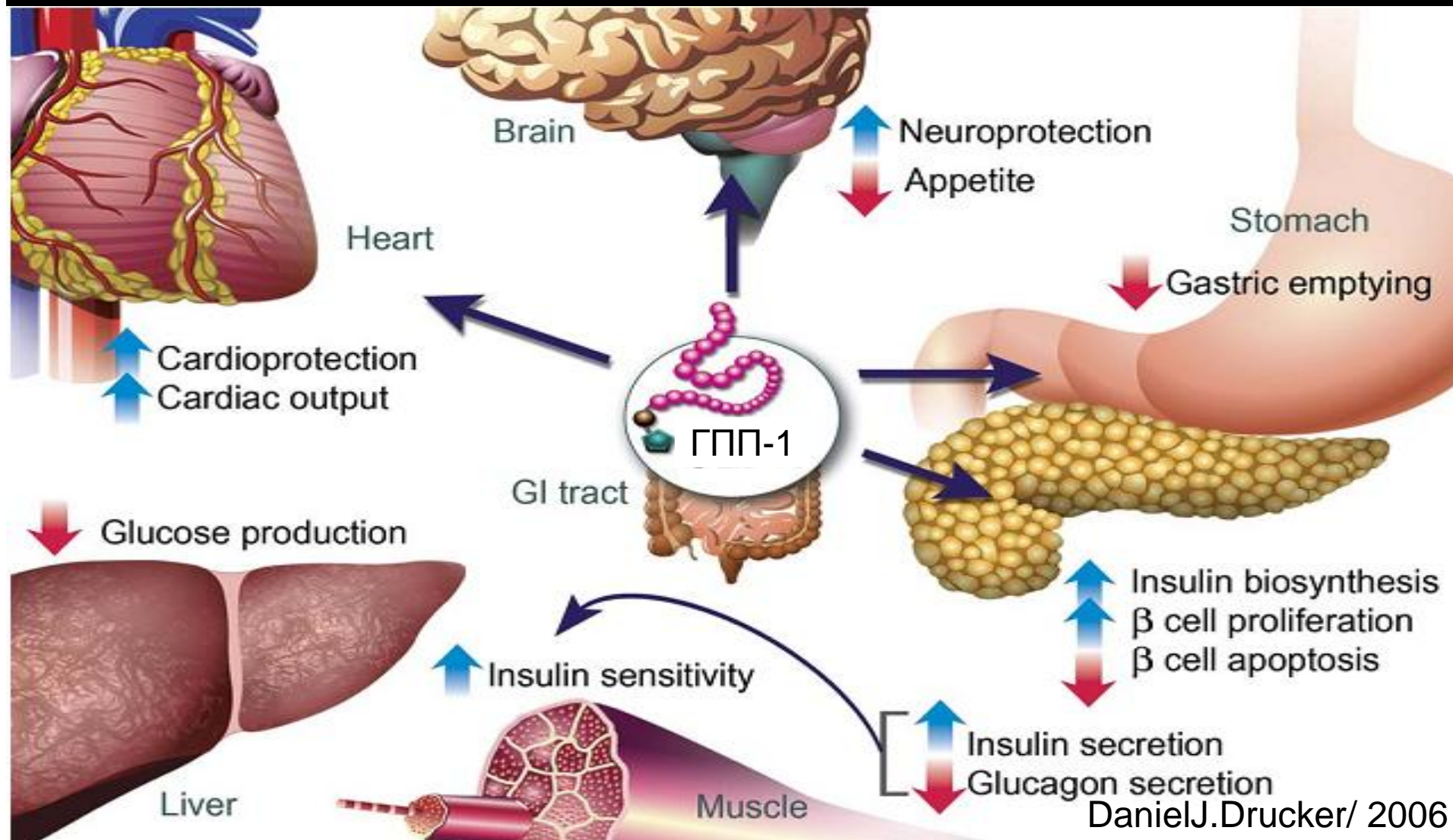


Место препарата лираглутид в терапевтической парадигме СД 2 типа – чем раньше, тем лучше



**Ингибиторы ДПП – 4 (рецепторы
глюкагоноподобного полипептида)**

Вилдаглиптин (Галвус) блокирует дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4) в результате накапливается глюкагоноподобный пептид 1 типа



Эффекты вилдаглиптина

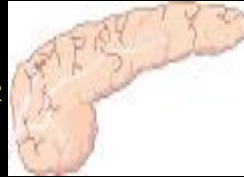
☐ Увеличение секреции инсулина

☐ Снижение секреции глюкагона

☐ Улучшение функции β – клеток

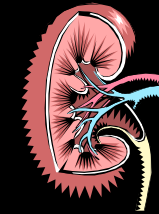
☐ Пролиферация β -клеток

☐ Сохраненный контррегуляторный ответ на гипогликемию



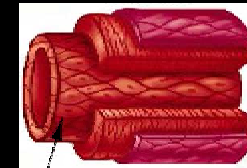
☐ Натрийуретический эффект

☐ Диуретический эффект



☐ Ускорение чувства насыщения

Вилдаглиптин



☐ Снижение САД

☐ Снижение маркеров СС риска

☐ Улучшение липидного профиля

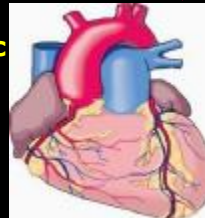
☐ Улучшает функцию эндотелия

☐ Уменьшение зоны ИМ

☐ Улучшает сердечный выброс

☐ Снижает риск внезапной

☐ коронарной смерти



☐ Замедление эвакуации

Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих средств

Сахароснижающие средства	Снижение HbA1c	Преимущества	Недостатки	Примечания
Ингибиторы ДПП-4 - ситаглиптин - вилдаглиптин - саксаглиптин	0,5–1,0%	- низкий риск гипогликемий - не влияют на массу тела - доступны в фиксированных комбинациях с метформином - потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	- потенциальный риск панкреатитов у ситаглиптина (не подтвержден) - нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности - высокая цена	Противопоказаны при почечной и печеночной недостаточности; выраженной декомпенсации СД; беременности и лактации
Агонисты рецепторов ГПП-1 - эксенатид - лираглутид	0,8–1,8%	- низкий риск гипогликемии - снижение массы тела - снижение АД - потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	- желудочно-кишечный дискомфорт - формирование антител (преимущественно на эксенатид) - потенциальный риск панкреатита у эксенатида (не подтвержден) - инъекционная форма введения (у лираглутида однократно) - высокая цена	Противопоказаны при почечной и печеночной недостаточности; выраженной декомпенсации СД; беременности и лактации