

Фармакотерапия сахарного диабета

Хабаровск, 2015

Гормоны поджелудочной железы

- **Поджелудочная железа вырабатывает два гормона, оказывающих противоположное действие на углеводный обмен, инсулин, который способствует утилизации глюкозы периферическими тканями и тем самым снижает содержание глюкозы в крови, и глюкагон, который, наоборот, вызывает повышение количества глюкозы в крови.**

Механизм действия и основные эффекты инсулина.

- Инсулин взаимодействует с гликопротеиновыми рецепторами, которые локализируются в мембранах клеток тканей-мишеней (печень, мышцы, жировая ткань).**
- Активируется фермент тирозинкиназа (β -субъединица инсулинового рецептора).**
- Происходит фосфорилирование внутриклеточных белков.**

- **Активируются ферменты, способствующие поглощению глюкозы и ее превращению в гликоген (глюкокиназа, гликоген-синтетаза).**
- **Снижается липолиз в жировой ткани.**
- **Увеличивается синтез белков в мышечной ткани.**
- **Снижается глюконеогенез в печени**
- **Нормализуется содержание глюкозы в крови, исчезает глюкозурия и другие проявления сахарного диабета.**

По скорости развития метаболические эффекты инсулина делят на 3 типа:

Быстрые эффекты

Развиваются в течение нескольких минут после введения инсулина и связаны с процессами фосфорилирования внутриклеточных белков. К ним относят гипогликемический эффект инсулина.

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.

Отдаленные эффекты

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

Преимущества и недостатки сахароснижающих средств

Сахароснижающие средства	Снижение HbA _{1c} на % (монотерапия)	Преимущества	Недостатки	Примечания
ИНСУЛИНЫ				
Инсулин	1,5–3,5%	высокая эффективность снижает риск микро- и макрососудистых осложнений.	высокий риск гипогликемии; прибавка массы тела; требует частого контроля гликемии; инъекционная форма; относительно высокая цена.	нет противопоказаний и ограничений в дозе

Сахарный диабет

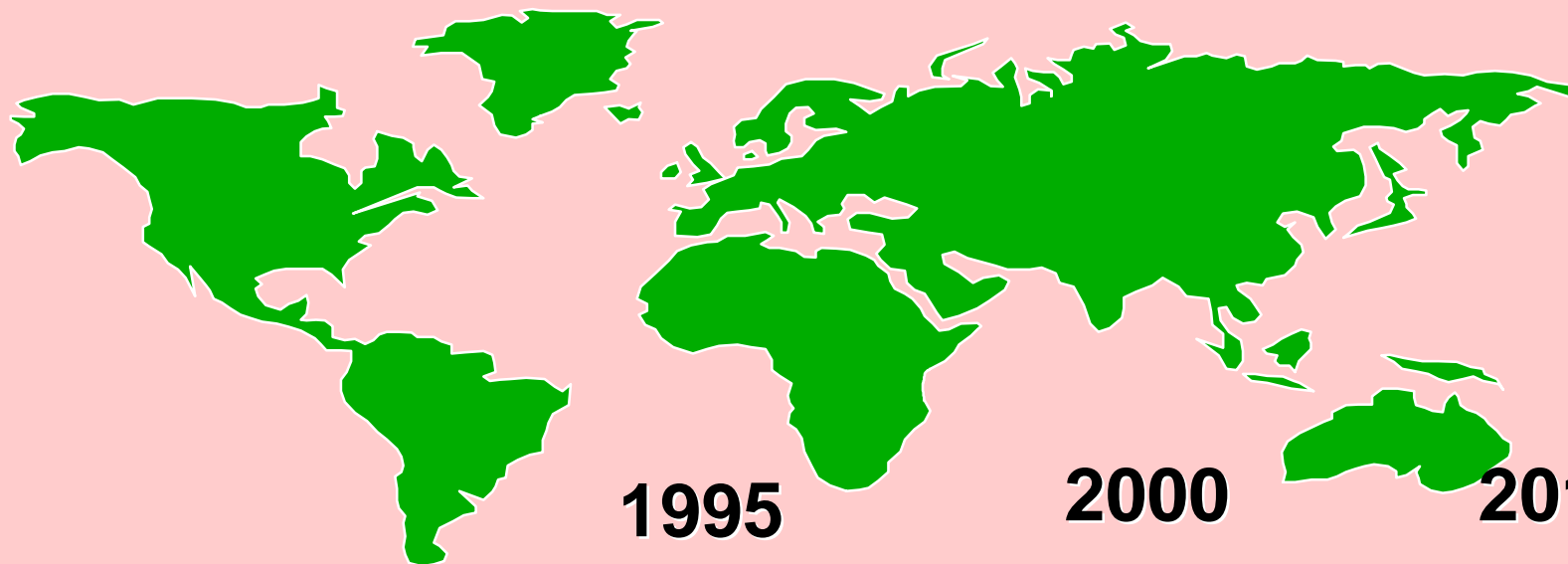
- Дефицит инсулина является основной причиной сахарного диабета I типа. Проявлениями сахарного диабета являются повышенный диурез, гипергликемия, глюкозурия, жажда, нарушение трофики тканей, нарушение зрения, кожный зуд и проч. Распространенность диабета очень велика, по разным данным, от 1 до 3% населения страдают этим заболеванием.
- Однако в 80% случаев регистрируется сахарный диабет II типа, когда собственно дефицита инсулина в организме нет, а нарушена его функция.
- Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — комплексное прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарушением чувствительности к инсулину, уменьшением секреции инсулина и прогрессирующим снижением функции β -клеток.

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



	1995	2000	2010
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		

Эпидемиология СД

- В Российской Федерации, как и во всем мире, продолжается прогрессирующее нарастание распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2). По данным Государственного Регистра, на 01 января 2010 г. в России по обращаемости зарегистрировано 3 млн 121 тыс. больных СД, из них 90% – это больные СД2.**
- В то же время данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГУ Эндокринологический научный центр за период 2005–2010 гг., свидетельствуют о том, что реальное число пациентов с СД превышает зарегистрированное в 2–3 раза.**
- За последние 10 лет количество больных СД в России удвоилось.**

Фармакотерапия СД

- **С учетом масштаба развивающейся эпидемии СД существует острейшая необходимость разработки эффективного терапевтического алгоритма сахароснижающего лечения, позволяющего достичь компенсации углеводного обмена и предупредить развитие тяжелых сосудистых осложнений этого заболевания.**
- **При этом приоритетом в выборе терапевтических средств должна стать эффективность сахароснижающего действия препаратов при их безопасности для пациентов (как краткосрочной, так и отдаленной).**

Фармакотерапия СД

- **Одним из наиболее признанных международных алгоритмов лечения СД2 является совместный алгоритм ADA (Американской Диабетологической Ассоциации) и EASD (Европейской Ассоциации по Изучению Диабета), предложенный в 2006 г. и измененный в 2009 гг.**
- **В этом документе терапия СД2 распределена на 2 ряда: терапия 1-го ряда – с наиболее доказанным терапевтическим эффектом и терапия 2-го ряда – с меньшим уровнем доказанности.**
- **Целью сахароснижающей терапии является достижение и поддержание уровня HbA1c < 7%.**

Терапия 1-го ряда:

- метформин и активное изменение образа жизни являются первыми базовыми мероприятиями при установлении диагноза СД2.
- Если это лечение не приводит к достижению поставленной цели по снижению гликемии в течение 2–3 мес после инициации терапии (т.е. уровень HbA1c $>7\%$), то следует добавить второй сахароснижающий препарат: либо препарат сульфонилмочевины (СМ), либо инсулин (предпочтителен у лиц с HbA1c более 8,5% или при наличии симптомов гипергликемии).
- Если же сочетанное применение метформина, СМ/базального инсулина и изменение образа жизни не приводят к достижению целей, то должна быть начата или интенсифицирована инсулинотерапия.

Терапия 2-го ряда:

- дополнительно к метформину и модификации образа жизни предлагается назначать тиазолидиндион (ТЗД) (пиоглитазон), либо агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (эксенатид).**
- Если на фоне терапии препаратами 2-го ряда через 3 мес целевой уровень HbA1c не достигается, то возможно или добавление препаратов СМ, или переход на инсулинотерапию.**

Недостатки базового алгоритма ADA/EASD 2009:

- отсутствует персонифицированный подход к лечению пациентов (не определены индивидуальные цели лечения);**
- не учитывается исходный уровень контроля углеводного обмена при назначении стартовой терапии;**
- ограничен выбор сахароснижающей терапии в «дебюте» СД2;**
- предлагается высокий темп интенсификации терапии (каждые 2–3 мес.);**
- не определено место препаратов инкретинового ряда.**

Фармакотерапия СД

- В значительной степени все недостатки алгоритма ADA/ EASD учтены в опубликованном в октябре 2009 г. совместном алгоритме Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов и Американского Колледжа Эндокринологии AACE/ ACE.
- Совет экспертов Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ) разработал Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2, взяв за основу модель Алгоритма AACE/ACE-2009.

Стратификация терапевтической тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c

- **основным ориентиром в выборе стратегии лечения пациентов с СД2 должен являться показатель гликированного гемоглобина HbA1c, так как значения гликемии в течение суток имеют большую вариабельность.**
- **Показатели гликемии (натощак и постпрандиальные) могут быть использованы для принятия решений при невозможности получить результаты HbA1c.**

Критерии эффективности фармакотерапии

- Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA), эффективным считается лечение, обеспечивающее достижение следующих показателей: уровень HbA1c < 7 %, уровень глюкозы натощак 3,9—7,2 ммоль/л, постпрандиальный уровень глюкозы ниже 10 ммоль/л.
- Согласно последним рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE), уровень постпрандиальной глюкозы при терапии сахарного диабета должен быть ниже 7,8 ммоль/л.

Профилактика осложнений СД

- В лечении СД2, начиная с момента диагностики, крайне важна профилактическая направленность. Результаты проспективного исследования UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) убедительно доказали эффективность интенсивного контроля гликемии в плане профилактики микроангиопатий. Согласно данным этого исследования, уменьшение HbA1c на 1 % сопровождалось снижением смертельных исходов, связанных с диабетом, на 21 %, инфарктов миокарда — на 14 %, других осложнений, связанных с диабетом, — на 21 %.
- С целью профилактики сосудистых осложнений рекомендуется применять комплексный подход, эффективность которого доказана в исследовании Stepo-2: диета, физическая нагрузка и медикаментозная терапия.

Диета и изменение образа жизни

- **(снижение массы тела при ее избытке, ограничение легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, активизация физических нагрузок) является основой терапии СД2 при любом исходном уровне метаболического контроля.**
- **Обучение и мотивация больного должны начинаться незамедлительно.**
- **Тем не менее, низкая приверженность к данному немедикаментозному лечению диктует необходимость назначения лекарственной терапии.**
- **Поэтому терапия сахароснижающими препаратами в подавляющем большинстве случаев добавляется к изменению образа жизни уже в дебюте заболевания.**

Преимущества и недостатки сахароснижающих средств

Сахароснижающие средства	Снижение HbA _{1c} на % (монотерапия)	Преимущества	Недостатки	Примечания
Немедикаментозное лечение				
Диета и физическая активность	1,0–2,0%	широкий спектр действия; снижение массы тела; нет гипогликемий.	недостаточная эффективность у большинства пациентов уже в первый год.	низкая приверженность к терапии

Персонализированная фармакотерапия СД

- При исходном HbA1c 6,5–7,5% достижение целевых значений гликемии возможно при использовании монотерапии сахароснижающими препаратами. Если при монотерапии достичь поставленных целей не удастся, то в последующем возможно применение комбинированного лечения (2 или 3 препарата).
- При исходном HbA1c 7,6–9,0% следует сразу начинать с комбинированной терапии. При неэффективности возможно сочетание трех сахароснижающих препаратов или начало инсулинотерапии.
- При исходном HbA1c более 9,0% следует назначить инсулинотерапию (изолированную или в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами). Тактика назначения инсулинотерапии изложена в Российских клинических рекомендациях «Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа» от 2010 г.
- В дальнейшем, в случае достижения целевых показателей метаболического контроля, пациент может быть переведен на комбинированное лечение без инсулина.

При выборе индивидуального целевого уровня HbA1c в первую очередь следует учитывать:

- **возраст пациента;**
- **ожидаемую продолжительность жизни;**
- **наличие тяжелых осложнений;**
- **риск развития тяжелых гипогликемий.**
- **Результаты исследования ACCORD показали, что чрезмерно быстрое или агрессивное регулирование терапии ассоциировано с повышенным риском развития гипогликемий и смертности от сердечно-сосудистых причин.**

Наличие тяжелых осложнений

- сахарного диабета (особенно – сердечно-сосудистых) накладывает определенные ограничения на постановку индивидуальных целей контроля гликемии. Исследования ACCORD и VADT показали, что при наличии сердечно-сосудистых осложнений достижение нормогликемии опасно развитием гипогликемических состояний, влекущих за собой кардио- и цереброваскулярные исходы.
- Риск тяжелой гипогликемии резко ограничивает возможность строгого контроля гликемии, поскольку влечет за собой риск сердечно-сосудистых событий. По данным исследования VADT, перенесенная тяжелая гипогликемия в 4 раза повышает риск сердечно-сосудистой смертности и по значимости превосходит другие факторы риска, такие как возраст, наличие дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний.
- В группу риска развития тяжелой гипогликемии входят пациенты:
 - пожилые;
 - с длительным течением СД;
 - с нарушенным распознаванием гипогликемии;
 - со сниженной функцией почек и печени;
 - получающие β -адреноблокаторы (особенно неселективные или слабо селективные).

Обзор пероральных сахароснижающих препаратов

- В настоящее время насчитывается 7 классов пероральных сахароснижающих препаратов: бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины (глимепирид), меглитиниды (репаглинид, натеглинид), тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (ДПП-4) (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (эксенатид, лираглутид) и ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза).

Производные сульфонилмочевины

- Производные сульфонилмочевины появились первые и являются самыми распространенными средствами для лечения СД2. Препараты сульфонилмочевины эффективно снижают концентрацию глюкозы в крови (уменьшение уровня глюкозы натощак в среднем на 2—4 ммоль/л, а также уровня HbA1c на 1—2 %) за счет усиления секреции инсулина β -клетками, однако их применение сопровождается прогрессирующим линейным снижением функции β -клеток.
- В конечном итоге лечение этими препаратами не позволяет поддерживать нормальный уровень глюкозы, что свидетельствует о декомпенсации функции β -клеток.
- Гипогликемия — самый частый и наиболее серьезный побочный эффект препаратов сульфонилмочевины, обусловленный главным образом тем, что секреция инсулина начинается, даже если концентрация глюкозы ниже нормального уровня, при котором стимулируется физиологическая секреция инсулина.
- Увеличение массы тела — характерный побочный эффект лечения производными сульфонилмочевины. Считается, что это обусловлено анаболическим действием повышенной концентрации инсулина.

Производные сульфонилмочевины

- назначение этих препаратов оправданно только при отсутствии избыточной массы тела или ожирения (что свидетельствует в пользу сниженной секреции инсулина у конкретного пациента), при наличии непереносимости или противопоказаний к применению препаратов с низким риском гипогликемии.
- Из препаратов СМ предпочтительно назначение гликлазида МВ или глимепирида.
- Препарат глибенкламид не рекомендуется в качестве стартового сахароснижающего средства, поскольку ассоциирован с наиболее высоким риском гипогликемий

Пероральные сахароснижающие препараты для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа

Сахароснижающие средства	Снижение HbA _{1c} на % (монотерапия)	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)				
Препараты сульфонилмочевины -гликлазид -гликлазид МВ -глимепирид -гликвидон -глипизид -глипизид GITS -глибенкламид	1,0–2,0%	быстрое достижение эффекта; снижение риска микрососудистых осложнений; нефропротекция (гликлазид МВ); доступны в фиксированных комбинациях (с метформином); низкая цена.	риск гипогликемии; быстрое развитие резистентности; прибавка массы тела; нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином.	противопоказаны при почечной (кроме гликлазида, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.

Производные сульфонилмочевины

- **Учитывая постепенное снижение эффективности препаратов сульфонилмочевины и уменьшение секреторного резерва инсулина, комбинированную терапию направляют прежде всего на повышение чувствительности к инсулину путем добавления, например, метформина и тиазолидиндионов.**

Ингибиторы α -глюкозидазы

- Ингибиторы α -глюкозидазы, включая акарбозу, конкурентно подавляют активность мембраносвязанных кишечных глюкозидаз, гидролизующих в тонкой кишке олигосахариды, трисахариды и бисахариды, и замедляют всасывание глюкозы после еды. Обладают относительно скромным сахароснижающим потенциалом.
- Препарат не оказывает системного действия, не вызывает гипогликемий, снижает главным образом уровень постпрандиальной гликемии.
- Эти препараты применяют у больных с небольшим повышением базального уровня глюкозы и выраженной гипергликемией после еды.
- Результаты метаанализа 7 крупных исследований, посвященных применению акарбозы в лечении сахарного диабета, свидетельствуют о снижении риска сердечно-сосудистой патологии на 35 % за счет подавления окислительного стресса, обусловленного постпрандиальной гипергликемией.

Ингибиторы α -глюкозидазы

- Ингибиторы α -глюкозидазы в сочетании с производными сульфонилмочевины, метформином или инсулином способствуют нормализации уровня глюкозы.**
- Несмотря на хорошие показатели безопасности, применение этих препаратов ограничивается выраженными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, что обуславливает крайне низкую приверженность к лечению у пациентов.**

Пероральные сахароснижающие препараты для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа

Сахароснижающие средства	Снижение HbA _{1c} на % (монотерапия)	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства, блокирующие всасывание глюкозы				
Ингибитор альфа-глюкозидазы - акарбоза	0,5–0,8%	не влияет на массу тела, низкий риск гипогликемии, развитие серьезных побочных эффектов крайне редко, снижает риск развития СД2 у лиц с НТГ (нарушенная толерантность к глюкозе).	желудочно-кишечный дискомфорт (боль в животе, диарея, метеоризм, повышение активности печеночных ферментов); низкая эффективность; прием 3 раза в сутки.	противопоказан при заболеваниях ЖКТ; почечной и печеночной недостаточности; выраженной декомпенсации СД; беременности и лактации

Глиниды (репаглинид, натеглинид)

- **Меглитиниды, такие как репаглинид и натеглинид, относятся к средствам, стимулирующим постпрандиальную секрецию инсулина.**
- **Репаглинид (НовоНорм®), Прандин®, ГлюкоНорм®) — первый клинически доступный стимулятор секреции инсулина, который специфически усиливает первую постпрандиальную инсулиновую фазу за счет улучшения чувствительности β -клеток к высокому уровню глюкозы. Этот механизм обеспечивает повышенную секрецию инсулина при гипергликемии.**

Глиниды

- **Репаглинид принимают внутрь непосредственно перед едой.**
- **Установлено, что этот препарат особенно выражено снижает постпрандиальную гипергликемию.**
- **Быстродействующие стимуляторы секреции инсулина подходят для больных, у которых образ жизни отличается нерегулярным приемом пищи. Учитывая низкий риск гипогликемии, эти препараты привлекательны для некоторых пациентов пожилого возраста, особенно если другие препараты противопоказаны.**
- **Показаны для лиц с отсутствием избыточной массы тела или ожирения, т.е. с признаками недостаточной секреции инсулина.**

Пероральные сахароснижающие препараты для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа

Сахароснижающие средства	Снижение HbA _{1c} на % (монотерапия)	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)				
Глиниды репаглинид натеглинид	0,5–1,5%	контроль постпрандиальной гипергликемии; быстрое начало действия; могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания.	риск гипогликемии (сравним с СМ); прибавка массы тела; диарея, нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности; применениекратно количеству приемов пищи; высокая цена.	противопоказаны при почечной (кроме репаглинида) и печеночной недостаточности; выраженной декомпенсации СД; беременности и лактации

Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон).

- **относят к препаратам, повышающим чувствительность к инсулину, всего организма за счет регуляции экспрессии генов.**
- **Тиазолидиндионы улучшают усвоение глюкозы, опосредуемое белком — переносчиком глюкозы-4 (GLUT-4), в скелетных мышцах и снижают интенсивность глюконеогенеза в печени. Дополнительное не прямое повышение чувствительности организма к инсулину обусловлено снижением концентрации в плазме инсулина и циркулирующих триглицеридов.**
- **Тиазолидиндионы улучшают функцию β -клеток и снижают инсулинорезистентность.**
- **Однако лечение этими препаратами сопровождается увеличением массы тела и появлением периферических отеков.**

Тиазолидиндионы

- Несмотря на чрезвычайно благоприятный метаболический профиль действия, использование этих препаратов имеет серьезные ограничения.
- Росиглитазон по решению Европейской Медицинской Ассоциации (ЕМЕА) изъят с рынка в связи с негативными сердечно-сосудистыми эффектами, а в США наложены серьезные ограничения к применению этого препарата. В России также прекращено его использование с 01.01.2011 г.
- Поэтому единственным представителем этого класса препаратов в России остается пиоглитазон.
- Пиоглитазон рекомендуется в качестве монотерапии пациентам с выраженной инсулинорезистентностью, отсутствием сердечно-сосудистой патологии в случае непереносимости или противопоказаний к применению препаратов первого ряда.

Пероральные сахароснижающие препараты для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа

Сахароснижающие средства	Снижение HbA _{1c} на % (монотерапия)	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства, влияющие на инсулинорезистентность				
Тиазолидиндионы (глитазоны) -пиоглитазон	0,5–1,4%	снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон); низкий риск гипогликемии; улучшение липидного спектра крови; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток; снижение риска развития СД2 у лиц с НТГ .	прибавка массы тела; периферические отеки; увеличение риска сердечнососудистых событий (росиглитазон); увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин; медленное начало действия; высокая цена.	противопоказаны при заболеваниях печени; отеках любого генеза; сердечной недостаточности любого функционального класса; ИБС в сочетании с приемом нитратов; в комбинации с инсулином; при беременности и лактации

Бигуаниды

- **Метформин (бигуанид, непрямым путем снижающий инсулинорезистентность) повышает чувствительность к инсулину. Снижает глюконеогенез в печени, снижает всасывание глюкозы в кишечнике, усиливает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой и жировой тканью. Снижает уровень липидов в крови.**
- **Благодаря безопасности и эффективности представляет собой одно из основных средств терапии СД2.**
- **Объединенные рекомендации ААСЕ и АСЕ предлагают начинать лечение метформином в качестве монотерапии первой линии при отсутствии противопоказаний (почечная, печеночная недостаточность, непереносимость со стороны ЖКТ, риск лактат-ацидоза).**

Бигуаниды

- Препарат не вызывает гипогликемии и прибавки массы тела. Предпочтительно назначение больным с избытком массы тела или ожирением. Обладает рядом дополнительных положительных эффектов помимо сахароснижающего (кардиопротективным, гиполипидемическим действием).
- Необходимо помнить, что наибольшая сахароснижающая эффективность метформина отмечается при достижении дозы 2000–2500 мг/сутки. Эта доза должна достигаться методом постепенной титрации по 500 мг каждую неделю (для минимизации нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта).

Бигуаниды

- **Метформин противопоказан при нарушении функции почек (снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин), при состояниях тяжелой гипоксии (сердечной недостаточности III–IV функционального класса в соответствии с классификацией NYHA, дыхательной недостаточностью), при злоупотреблении алкоголем.**
- **При проведении рентгеноконтрастных исследований требуется временная отмена метформина с учетом риска развития контрастиндукцированной нефропатии.**

Пероральные сахароснижающие препараты для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа

Сахароснижающие средства	Снижение HbA _{1c} на % (монотерапия)	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства, влияющие на инсулинорезистентность				
Бигуаниды (метформин)	1,0–2,0%	низкий риск гипогликемии; не влияет на массу тела; улучшает липидный профиль; доступен в фиксированных комбинациях (с СМ, ингибиторами ДПП-4); снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД2 и ожирением; снижает риск развития СД2 у лиц с НТГ; низкая цена.	желудочно-кишечный дискомфорт; потенциальный кардиопротективный эффект не доказан в комбинации с СМ; риск развития лактатацидоза (редко).	противопоказан при СКФ <60 мл/мин, при печеночной недостаточности; заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; алкоголизме; ацидозе любого генеза; выраженной декомпенсации СД; беременности и лактации

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин)

- **новая группа препаратов из класса инкретинов для перорального применения. Не вызывают гипогликемии и прибавки массы тела.**
- **Ингибиторы дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) подавляют распад различных биоактивных пептидов, включая глюкагоноподобный пептид-1. Подавляют метаболизм пептидных гормонов, опосредуемый дипептидилпептидазой IV. Усиливают биологическую активность глюкагоноподобного пептида-1.**
- **Ингибиторы ДПП-IV принимают внутрь.**
- **Они значительно повышают толерантность к глюкозе и снижают HbA1c.**

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV

- Предпочтительно назначение больным с избытком массы тела или ожирением, лицам с высоким риском гипогликемий, больным пожилого возраста.**
- Препараты не рекомендуется применять при тяжелой почечной (скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин) и печеночной патологии.**
- Требуется осторожность при назначении препаратов пациентам с анамнестическими указаниями на рецидивирующий панкреатит.**

Пероральные сахароснижающие препараты для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа

Сахароснижающие средства	Снижение HbA _{1c} на % (монотерапия)	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства с инкретиновой активностью				
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)

- новая группа препаратов из класса инкретинов для подкожного введения.**
- Лираглутид – первый аналог человеческого ГПП-1, вводится один раз в сутки. Препараты не вызывают гипогликемии, снижают массу тела и артериальное давление. У больных с ожирением позволяют ожидать дополнительный эффект в виде снижения массы тела.**

Агонисты рецепторов ГПП-1

- **Препараты не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), нарушениями функции печени, сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA), воспалительными заболеваниями кишечника; парезом желудка.**
- **Требуется осторожность при назначении препаратов пациентам с анамнестическими указаниями на рецидивирующий панкреатит.**

Пероральные сахароснижающие препараты для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа

Сахароснижающие средства	Снижение HbA _{1c} на % (монотерапия)	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства с инкретиновой активностью				
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 эксенатиде); потенциальный риск панкреатита у эксенатида (не подтвержден); инъекционная форма введения (у лираглутида однократно); нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности; высокая цена.	противопоказаны при почечной и печеночной недостаточности; выраженной декомпенсации СД; беременности и лактации

Персонализированная терапия СД

- Стратификация терапевтической тактики при исходном уровне HbA1c 6,5–7,5%.
- 1-й этап – старт терапии. Диетотерапию необходимо дополнить медикаментозной монотерапией.
- Препараты первого ряда для старта терапии:
 - метформин;
 - ингибиторы ДПП-4;
 - агонисты рецепторов ГПП-1.
- Альтернативные препараты для старта терапии:
 - препараты СМ;
 - глиниды;
 - тиазолидиндионы (глитазоны);
 - ингибиторы альфа-глюкозидаз.

Персонализированная терапия СД

- Инсулинотерапия при уровне HbA1c 6,5–7,5%, как правило, не требуется, однако у ряда пациентов с выраженными клиническими признаками дефицита инсулиновой секреции (отсутствие избыточной массы тела, выраженная потеря массы тела в последние месяцы, жажда, сухость, полиурия) лечение может быть начато с инсулинотерапии. Такой вариант начала СД необходимо дифференцировать с медленно прогрессирующим аутоиммунным сахарным диабетом взрослых (LADA).**

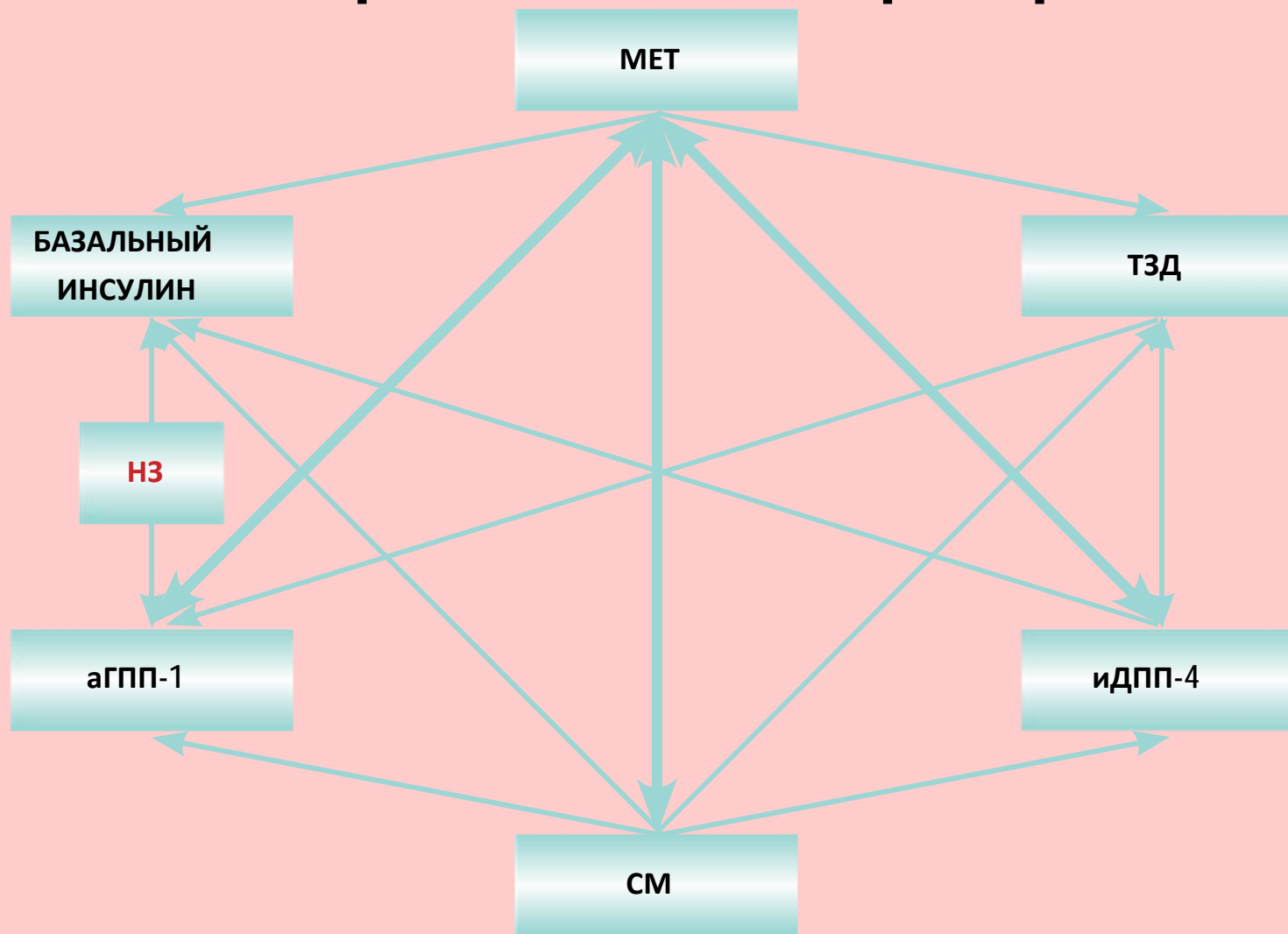
Персонализированная терапия СД

- 2-й этап – интенсификация терапии
- (комбинация 2 препаратов)
- Принятие решения об активном действии (усилении либо принципиальном изменении терапии при ее недостаточной эффективности) следует осуществить не позже, чем через 6 мес.
- К наиболее рациональным комбинациям сахароснижающих препаратов относятся:
 - Мет+иДПП-4;
 - Мет+аГПП-1;
 - Мет+СМ или Глинид.
- Все три комбинации одновременно уменьшают инсулинорезистентность и стимулируют секрецию инсулина. При этом комбинации Мет+иДПП-4 или Мет+аГПП-1 обладают минимальным риском гипогликемии и не сопровождаются прибавкой массы тела, а комбинация Мет+аГПП-1 приводит к ее снижению.

Персонализированная терапия СД

- **3-й этап – дальнейшая интенсификация терапии (комбинация 3 препаратов или инсулинотерапия)**
- **Решение о дальнейшей интенсификации терапии должно быть принято не позднее, чем через 6 мес после 2-го этапа (контроль HbA1c при этом рекомендуется проводить 1 раз в 3 мес).**
- **Метформин продолжает являться основой лечения на данном этапе, даже когда требуется интенсификация лечения и назначение инсулинотерапии.**
- **В тройной комбинации в зависимости от исходной клинической ситуации вторым и третьим компонентами могут быть препарат инкретинового ряда (идПП-4 или агПП-1), или препарат СМ/Глинид, или в отдельных случаях ТЗД.**

Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов



Персонализированная терапия СД

- Стратификация терапевтической тактики при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0%.
- 1-й этап – старт терапии.
- наиболее целесообразным является назначение комбинации 2 сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни: инсулинорезистентность и секрецию инсулина. К наиболее рациональным комбинациям относятся сочетания метформина (базового препарата, снижающего инсулинорезистентность) и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: иДПП-4, аГПП-1 или СМ (глиниды).
- Назначение комбинаций метформина с иДПП-4 или аГПП-1 предпочтительно у лиц, входящих в группу высокого риска развития гипогликемических состояний, поскольку именно такие комбинации характеризуются минимальным риском гипогликемий. Эти же комбинации наиболее оправданы у лиц, имеющих избыточную массу тела или ожирение.
- У больных с выраженной декомпенсацией углеводного обмена (при значениях HbA1c более 8,5%) предпочтение отдается комбинации метформина с препаратами СМ или с инсулином.

Персонализированная терапия СД

- **2-й этап – интенсификация терапии (комбинация 3 препаратов)**
- **Принятие решения об активном действии (усилении либо принципиальном изменении терапии при ее недостаточной эффективности) следует осуществить не позже, чем через 6 мес. Однако, в случае ухудшения самочувствия пациента либо отсутствия признаков эффективности лечения решение по изменению лечения может быть принято раньше.**
- **3-й этап – дальнейшая интенсификация терапии (комбинированная инсулинотерапия)**
- **Решение о дальнейшей интенсификации терапии должно быть принято не позднее, чем через 6 мес после 2-го этапа (контроль HbA1c при этом рекомендуется проводить 1 раз в 3 мес).**
- **Если комбинированная терапия оказалась недостаточно эффективной, даже при использовании 3 препаратов, то рекомендуется инициировать или интенсифицировать инсулинотерапию.**

Персонализированная терапия СД

- Стратификация терапевтической тактики при исходном уровне HbA1c > 9,0 %.
- 1-й этап – старт терапии.
- На старте лечения необходимо определить индивидуальное целевое значение HbA1c.
- Интенсивное снижение гликемии возможно только при назначении инсулинотерапии.
- Режимы назначения инсулина могут быть различными:
- базальный инсулин в режиме одной инъекции (предпочтительно беспиковый аналог инсулина длительного действия, как наименее опасный с точки зрения развития гипогликемии) в комбинации с пероральными сахароснижающими средствами (метформином, СМ, иДПП-4);
- смешанный инсулин (в режиме одной или двух инъекций);
- базис-болюсная терапия инсулином.

Персонализированная терапия СД

- 2-й и 3-й этапы – интенсификация терапии
- Если в течение 6 мес инсулинотерапии достигнуты индивидуальные цели гликемического контроля или уровень HbA1c снизился более чем на 1,5%, то в этом случае возможен переход на комбинацию 2 или 3 сахароснижающих препаратов с отменой инсулинотерапии. Если целевой уровень гликемии сохраняется и на протяжении последующих 6 мес наблюдения, то комбинированную терапию можно продолжить.
- Если же за 6 мес терапии цель не достигнута или уровень HbA1c снизился менее чем на 1,5%, то терапию инсулином необходимо интенсифицировать.

Перечень нерациональных и/или неразрешенных к применению комбинаций сахароснижающих препаратов

- 1. СМ +Глинид**
- 2. аГПП-1 + иДПП-4**
- 3. Два препарата СМ**
- 4. ТЗД + инсулин**
- 5. иДПП-4 или аГПП-1 + Глинид**
- 6. Инсулин короткого действия + иДПП-4, или аГПП-1, или Глинид, или СМ**