

Клиническая фармакология ЛС для лечения сахарного диабета

к.м.н., доц. Соболенко Т.М.
Кафедра общей и клинической
фармакологии с курсом ФПК и ПК
Витебского государственного медицинского
университета
Витебск, 2019 г.

АКТУАЛЬНОСТЬ

- Сахарный диабет (СД)- тяжелое инвалидизирующее заболевание, которое отмечается у 3-30% населения экономически развитых и развивающихся стран.
- СД – один из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Пациенты с СД 2-го типа по степени риска развития СС осложнений приравнены к больным, перенесшим ИМ или имеющим ИБС.

Сахарный диабет



- СД – группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся синдромом хронической гипергликемии (повышение глюкозы крови), обусловленной абсолютным или относительным дефицитом инсулина с развитием дисфункций жизненно важных органов и систем.

Классификация СД и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999)

- Инсулинозависимый сахарный диабет (сахарный диабет 1 типа)
- Инсулинонезависимый сахарный диабет (сахарный диабет 2 типа)
- Другие типы сахарного диабета
- Диабет беременных

Лечение СД 1 типа

- Рациональное сбалансированное питание (углеводы – 55-60%; белки – 15-20%; жиры – 25%) с подсчетом количества углеводов в пище по системе хлебных единиц (ХЕ) или с учетом гликемического индекса
- Адекватная физическая активность с измерением уровня гликемии до и после физической активности
- **Заместительная инсулинотерапия**
- Обучение в «Школе диабета»
- Самоконтроль уровня гликемии и количества ХЕ или с учетом гликемического индекса

Лекарственные средства, изменившие мир - инсулин

- В 1921 году канадский хирург и физиолог **Фредерик Бантинг** и студент-медик **Чарльз Бест** получили инсулин из островковой ткани поджелудочной железы собак. А затем ввели его под кожу собаке, угасавшей от сахарного диабета. Собака выздоровела: уровень глюкозы в крови снизился до нормы, а в анализах мочи его не было вообще.



Лекарственные средства, изменившие мир - инсулин

- К концу 1921 г. Бантинг усовершенствовал технологию и начал готовить инсулин из вытяжки поджелудочных желез неродившихся телят.
- В январе 1922 г. В детской больнице Торонто впервые в клинической практике было проведено успешное лечение инсулином 14-летнего мальчика, страдавшего тяжелой формой СД.
- Жизнь больному удалось спасти.

Лекарственные средства, изменившие мир - инсулин

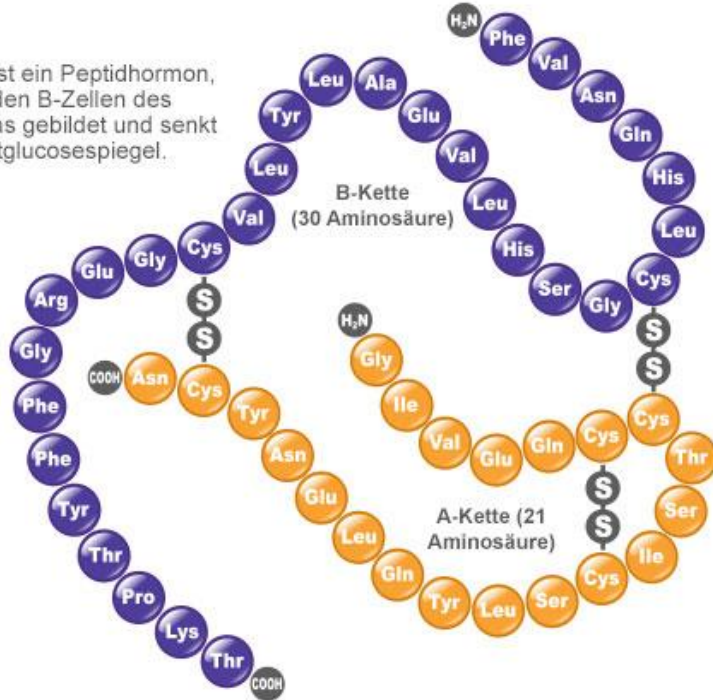
- В 1923 г. **Федерик Бантинг** и **Джон Маклеод**, в лаборатории которого велись исследования, получили за это открытие Нобелевскую премию.
- В 1958 г. высшая научная награда была присуждена британскому молекулярному биологу **Федерику Сенгеру** за определение последовательности аминокислот, из которых состоит инсулин.

Структура инсулина человека

- По своей химической структуре молекула инсулина – полипептид, состоящий из двух цепей.
- Цепи А и В инсулина ковалентно связаны между собой двумя дисульфидными связями в положениях А7-В7 и А20-В19.
- Молекула инсулина в А-цепи имеет еще внутреннюю дисульфидную связь – А6-А11.
- Локализация всех трех дисульфидных мостиков постоянна, а А- и В-цепи у представителей большинства видов животных имеют по 21 и 30 аминокислотных остатков соответственно.

Humaninsulin

Insulin ist ein Peptidhormon, wird in den B-Zellen des Pankreas gebildet und senkt den Blutglucosespiegel.



Модель гексамера инсулина. Молекулы удерживают вместе остатки гистидина, связанные ионами цинка.

Введенный инсулин находится под кожей в виде гексамера, постепенно распадаясь на биологически активные мономеры, поступающие в кровоток.

- **Eli Lilly** - первая фирма, которая начала производство генноинженерного инсулина человека с 1987 г.
- Она работает с человеческим геном инсулина, который внедрен в геном кишечной палочки (*E. coli*).
- Кишечная палочка осуществляет синтез проинсулина человека, который после ферментативного отщепления С-пептида превращается в инсулин.



- ◎ **Novo Nordisk** пользуется химерным (искусственным) геном «мини-проинсулина», т.е. инсулина в котором С-пептид значительно короче, чем у инсулина человека.
- ◎ Химерный ген помещен в клетки пекарских дрожжей, которые синтезируют проинсулин, после чего от него отщепляют мини-С-пептид.



- **Aventis** производит инсулин человека, пользуясь геномом обезьяны макаки (*Macaca fascicularis*), ген которой идентичен гену инсулина человека.
- При помощи мРНК получают клоны ДНК этого гена и инкорпорируют его в клетки *E. coli*.



- С 2010 г. для лечения больных сахарным диабетом в Республике Беларусь **используются только препараты инсулина человека.**
- На 80% потребность государства в этом дорогостоящем и жизненно необходимом лекарственном средстве удовлетворяется отечественным производителем.



Биотехнологические лекарственные средства (БТЛС)

- **Референтный продукт** - ЛС, которое производится на основе патентованной геноконструкции и зарегистрировано и размещено на мировом фармацевтическом рынке на основании представления полного досье.
- **Биоаналог (биосимиляр)** - воспроизведенное при помощи биотехнологий ЛС, сходное с референтным БТЛС и маркируемое после истечения срока действия патента на референтное ЛС.

Производство инсулинов на РУП «Белмедпрепараты»

- В 2004–2005 гг. была осуществлена разработка двух лекарственных форм инсулина человека – «Моноинсулин ЧР» и «Протамин-инсулин ЧС» – препараты короткого и пролонгированного действия на основе субстанции инсулина человека производства компании «Ново Нордиск».
- В 2006 г. начат промышленный выпуск этих препаратов.



Производство инсулинов на РУП «Белмедпрепараты»

- Субстанция инсулина является термолабильным белковым соединением.
- Технология приготовления, состав препарата должны обеспечить стабильность инсулина как в процессе производства, так и в течение всего срока годности и периода использования пациентом.
- Все это налагает ряд жестких требований на все параметры технологического процесса получения готовых лекарственных форм.

Производство инсулинов на РУП «Белмедпрепараты»

- При приготовлении пролонгированной формы инсулина (Протамин-инсулин ЧС) в состав препарата вводится в стехиометрическом соотношении белок протамин.
- Технология обеспечивает связывание протамина с инсулином в протамин-инсулиновый комплекс с образованием мелкокристаллической суспензии.
- Необходимо строго соблюдать температурные и временные режимы кристаллизации суспензии, значения рН, обеспечить точное однородное дозирование препарата.

Производство инсулинов на РУП «Белмедпрепараты»

- В настоящее время предприятием освоено производство лекарственных форм из субстанции инсулина человека компаний «Ново Нордиск», Дания; «Биотон», Польша и «Донгбао», Китай.
- Результаты изучения стабильности лекарственных препаратов из субстанций всех 3 производителей позволили РУП «Белмедпрепараты» установить единые, более жесткие, чем в Европейской фармакопее, нормы и требования к качеству готовых лекарственных форм.

Инсулинотерапия

Характеристика препаратов инсулина	Начало действия (мин/час)	Пик действия (часы)	Длительность действия (часы)	Путь введения
Короткого действия (инсулин регуляр)	30 мин	1-3	6-8	п/к или в/в
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	10-20 мин	0,5-1	3-4	п/к или в/в
Средней продолжительности действия (инсулин НПХ)	1-2 час	3-12	12-24	п/к
Длительные беспикового действия (аналоги)	60 мин 2-4 часа	3-14	24-29	п/к
Комбинированные препараты Инсулин короткого действия + НПХ Растворимый инсулин аспарт + протаминированный инсулин аспарт	Компоненты смеси действуют отдельно			п/к

Инсулины короткого действия

Инсулины короткого действия

- **Моноинсулин ЧР**, раствор для инъекций 100 МЕ/мл во флаконах 10 мл.
Производитель: РУП «Белмедпрепараты»
- **Актрапид НМ**, раствор для инъекций 100 МЕ/мл во флаконах 10 мл
Производитель: Ново Нордиск, Дания
- **Актрапид НМ Пенфилл**, раствор для инъекций 100 МЕ/мл в картриджах 3 мл
Производитель: Ново Нордиск, Дания

Инсулины короткого действия

- **Хумулин регуляр**, раствор для инъекций 100МЕ/мл во флаконах 10мл
Производитель: Eli Lilly, США
- **Инсуман рапид ГТ** раствор для инъекций 100МЕ/мл в шприц-ручках "СолоСтар" 3мл
Производитель: Sanofi-Aventis, Германия
- **Генсулин Р** раствор для инъекций 100МЕ/мл во флаконах 10мл в упаковке №1
Производитель: Bioton S.A., Польша

Особые указания

- Флакон с инсулином, которым пациент пользуется в настоящее время, можно хранить при комнатной температуре (до 25°C) в течение срока до 6 недель.
- Никогда не следует подвергать флаконы действию тепла или прямого солнечного света и никогда не следует их замораживать.

Аналоги инсулина человека ультракороткого действия

Аналоги инсулина человека ультракороткого действия

● Инсулин лизпро

- **Хумалог**, раствор для инъекций 100МЕ/мл в картриджах 3мл, Lilly France S.A.S., Франция.
- Получен путем замены последовательности аминокислот в положении 28 и 29 (пролина и лизина).
- Таким образом, была синтезирована неустойчивая форма гексамера, характеризующаяся быстрым распадом на мономеры при подкожном введении.
- Время достижения максимальной концентрации препарата в крови не превышает 1 ч, тогда как в случае приема простого инсулина оно составляет 2-4 ч.

Показания к применению инсулина лизпро (Хумалог)

- Сахарный диабет у взрослых и детей, требующий проведения инсулинотерапии для поддержания нормального уровня глюкозы в крови.

Применение инсулина лизпро (Хумалог) в терапии пациентов с СД 2 типа

- Терапия инсулином ультракороткого действия является патогенетически обоснованной, так как по сравнению с человеческим инсулином короткого действия, Хумалог обеспечивает:
 - > лучший контроль постпрандиальной гликемии;
 - > имитирует раннюю фазу секреции инсулина;
 - > способствует лучшему подавлению повышенной продукции эндогенной глюкозы;
 - > снижает риск возникновения гипогликемических реакций.
- Добавление инсулина лизпро к базальному инсулину НПХ приводило к улучшению углеводного и липидного обмена.

Применение инсулина лизпро (Хумалог) у беременных

- Хумалог – первый ультракороткий аналог инсулина, отнесенный к категории В (FDA, 1996) для применения у беременных.

Инсулин лизпро vs растворимый человеческий инсулин в помповой инсулинотерапии

- Использование инсулина лизпро в помповой инсулинотерапии у пациентов с СД 1 типа приводит к большему снижению гликозилированного гемоглобина и постпрандиальной гликемии в сравнении с растворимым человеческим инсулином.
- Нет никаких существенных различий между инсулином лизпро и растворимым человеческим инсулином в частоте гипогликемий и окклюзий.

Аналоги инсулина человека ультракороткого действия

- ◎ **Инсулин аспарт** - аминокислота пролин в положении В28 замещена на аспарагиновую кислоту.
 - > **Новорапид Пенфилл**, раствор для подкожного и внутривенного введения 100ЕД/мл в картриджах 3мл
 - > **Новорапид Флекспен**, раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл в картридже 3мл, установленном в пластиковую шприц-ручку для многократных инъекций, Novo Nordisk A/S, Дания

Аналоги инсулина человека ультракороткого действия

Инсулин глулизин – замещение аминокислоты аспарагин человеческого инсулина в позиции В3 на лизин и лизина в позиции В29 на глютаминовую кислоту.

- **АПИДРА** раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл в шприц-ручках СолоСтар, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Германия

- Все инсулины класса аналогов ультракороткого действия продемонстрировали преимущества в сравнении с растворимым человеческим инсулином и РАВНУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ и БЕЗОПАСНОСТЬ у пациентов с сахарным диабетом.

Инсулины средней продолжительности действия

НПХ-инсулин

- НПХ-инсулин (латинское обозначение: **НPH** — *Neutral Protamine Hagedorn*) был создан в 1946 году **Н. С. Hagedorn** (Дания).
- **Нейтральный протамин Хагедорна** (НПХ-инсулин, изофан-инсулин) получают путём добавления к раствору кристаллического инсулина **протамина** из расчёта 0,4 мг на 100 ЕД инсулина.

НПХ-инсулин

- НПХ-инсулин содержит инсулин и протамин в изофаных, то есть равных количествах, при которых исключается избыток инсулина или недостаток протамин (отсюда и другое название этой группы препаратов инсулина - изофан-инсулин).
- Чтобы при нейтральном pH протамин мог образовывать кристаллы инсулина, необходимо добавить небольшое количество **цинка** (0,016-0,04 мг/100 ЕД), **фенола** и/или **крезола** для дезинфекции.

НПХ-инсулин

- Начало действия через 2-4 часа после подкожного введения, пик действия развивается через 6-12 часов и максимальная продолжительность достигает 18-28 часов.
- НПХ-инсулины можно стабильно смешивать с препаратами инсулина короткого действия - существуют различные коммерческие препараты, содержащие готовую смесь инсулина короткого действия и НПХ-инсулина в различных соотношениях от 10%:90% до 50%:50%.

Инсулины средней продолжительности действия

- **ПРОТАМИН-ИНСУЛИН ЧС**, суспензия для инъекций 100МЕ/мл во флаконах 10 мл РУП «Белмедпрепараты».
- **Протафан® НМ** суспензия для подкожного введения 100МЕ/мл во флаконах 10мл.
- **Протафан® НМ Пенфилл®** суспензия для подкожного введения 100МЕ/мл в картриджах 3мл Производитель Ново Нордиск А/С, Дания, упаковано РУП «Белмедпрепараты».

Инсулины средней продолжительности действия

● Инсуман Базал ГТ

- > суспензия для подкожного введения 100МЕ/1мл в картриджах 3мл,
- > во флаконах 5мл, Sanofi-Aventis, Германия

● Хумулин НПХ суспензия для подкожного введения 100МЕ/мл во флаконах 10мл, Eli Lilly and Company, США

● Генсулин Н изофан суспензия для инъекций 100МЕ/мл во флаконах 10мл, Bioton S.A., Польша

Инсулины длительного и сверхдлительного беспикового действия (аналоги)

Модифицированные инсулины длительного действия

● Инсулин гларгин

- > Инсулин гларгин представляет собой прозрачный раствор с рН 4. Молекулярная масса 6063. После введения в подкожно-жировую клетчатку кислый раствор нейтрализуется с образованием микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгина, обеспечивая предсказуемый, плавный (без пиков) профиль кривой «концентрация-время», а также большую длительность действия.

- **Лантус** раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл во флаконах 10мл; в картриджах 3мл в упаковке №5; в шприц-ручках СолоСтар 3мл в упаковке №5 Sanofi-Aventis, Германия



Модифицированные инсулины длительного действия

○ Инсулин детемир

- > **Левемир® ФлексПен®** , раствор для подкожного введения 100ЕД/мл в шприц-ручках 3 мл в упаковке №5, Ново Нордиск, Дания
- > Профиль действия препарата Левемир® ФлексПен® значительно менее вариабелен по сравнению с изофан-инсулином и инсулином гларгин.
- > Пролонгированное действие обусловлено выраженной самоассоциацией молекул инсулина детемир в месте инъекции и связыванием молекул препарата с альбумином посредством соединения с боковой жирнокислотной цепью.

Модифицированные инсулины сверхдлительного действия

◎ Инсулин деглюдек

- > **Тресиба® Пенфилл®**, раствор для подкожного введения 100ЕД/мл в картриджах 3 мл, Ново Нордиск, Дания
- > Является базальным аналогом человеческого инсулина сверхдлительного действия.
- > После подкожной инъекции он формирует растворимые мультигексамеры в подкожном депо, откуда происходит непрерывное и пролонгированное всасывание инсулина деглудек в кровяное русло, обеспечивающее сверхдлительный, плоский профиль действия и стабильный гипогликемический эффект препарата.
- > Продолжительность действия составляет более 42 ч в пределах терапевтического диапазона доз.

Комбинированные средства

- **Хумулин М3** суспензия человеческого инсулина в пропорции: 30% растворимого инсулина и 70% изофан инсулина, суспензия для подкожного введения 100МЕ/мл в картриджах 3мл, Lilly France S.A.S., Франция.
- **Генсулин М 30** суспензия для инъекций 100МЕ/мл во флаконах 10мл, Bioton S.A., Польша.
- **Новомикс 30 Пенфил** Инсулин аспарт двухфазный, суспензия для подкожного введения 100ЕД/мл в картриджах 3мл в упаковке.
- **Новомикс 30 Флекспен** суспензия для подкожного введения 100 ЕД/мл в картридже 3мл, установленном в пластиковую шприц-ручку для многократных инъекций, Novo Nordisk A/S, Дания

Взаимодействие инсулина с другими ЛС

Гипогликемическое действие инсулина усиливают:

- > пероральные гипогликемические средства, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, октреотид, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебедазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол.

Взаимодействие инсулина с другими ЛС

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют:

- пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, антагонисты кальция, diazoxid, морфин, фенитоин, никотин.

Взаимодействие инсулина с другими ЛС

- Бета-блокаторы, клонидин могут маскировать симптомы гипогликемии и затруднять её устранение.
- Октреотид/ланреотид могут, как уменьшать, так и увеличивать потребность в инсулине.
- Случаи развития сердечной недостаточности были получены при совместном применении инсулина и **тиазолидиндионов**, особенно у пациентов с факторами риска развития сердечной недостаточности.

Принципы инсулинотерапии

- Базис-болюсный режим инсулинотерапии
 - > в базисном режиме вводится инсулин НПХ или аналоги длительного действия
 - > в болюсном (пищевом) режиме – инсулин короткого действия или аналоги ультракороткого действия
- Инсулин короткого действия вводится за 30-40 мин до еды в подкожно-жировую клетчатку живота через широко взятую складку кожи под углом 45° или 90° , если толщина подкожно-жирового слоя превышает длину иглы.
- Аналоги инсулина ультракороткого действия вводятся непосредственно перед приемом пищи в подкожно-жировую клетчатку живота.
- Инсулин НПХ и аналоги инсулина длительного действия вводятся в подкожно-жировую клетчатку бедер или ягодиц.

Пероральные сахароснижающие средства

Сахарный диабет 2 типа

- СД 2 типа – синдром хронической гипергликемии, развивающийся при относительном дефиците инсулина на фоне прогрессирующих инсулинорезистентности и нарушения секреторной функции β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы.

2 тип (ИНСД)

- У пациентов данной группы функция клеток поджелудочной железы полностью или частично сохранена, вырабатывается достаточное количество инсулина, иногда даже в больших количествах, но ткани теряют к нему чувствительность.
- Начало заболевания обычно в возрасте после 40 лет, постепенное, «большие» симптомы СД выражены слабо.
- Пациенты часто имеют повышенную массу тела (у 80-90% - ожирение).
- Для лечения используются таблетированные средства, снижающие резистентность (устойчивость) клеток к инсулину или стимулирующие секрецию инсулина поджелудочной железой.

Лечение СД 2 типа (многофакторная коррекция)



Гипогликезимирующая
терапия

Антигипертензивная
терапия



Антитромбоцитарная
терапия

Коррекция
атерогенной
дислипидемии

Гипогликезимирующая терапия

- Рациональное питание (5-6 раз в день малыми порциями) с исключением рафинированных углеводов (сложные углеводы – 30-60%, насыщенные жиры - < 10%, полиненасыщенные жиры - < 10%, белки - < 15%, клетчатка – 30 г/сут.)
- Физическая нагрузка – 30-60 мин. ежедневной ходьбы (не рекомендованы при гликемии более 13-15 ммоль/л) с последующим расширением физической активности под контролем АД и состояния сердечно-сосудистой системы
- **Фармакотерапия**
 - > **Таблетированные сахароснижающие средства (ТСС)**
 - > **Комбинированная терапия (ТСС + инсулинотерапия)**
 - > **Инсулинотерапия**
- Обучение в «Школе диабета» и самоконтроль

Антигипертензивная терапия

- Наибольшая доказательная база при СД 2 типа
 - **ИАПФ**
 - **антагонисты рецепторов AT II**
- Другие гипотензивные средства
 - > Блокаторы Са каналов
 - > Диуретики
 - > Бета-блокаторы
 - > Агонисты I₂ имидазолиновых рецепторов – моксонидин; агонисты α₂-рецепторов – клонидин, метилдопа

Коррекция атерогенной дислипидемии

- Наибольшая доказательная база при СД 2 типа
 - Статины
 - Другие гиполипидемические средства
 - > Секвестранты ЖК (холестирамин)
 - > Фибраты (фенофибрат)
 - > Омега-3- полиненасыщенные жирные кислоты
 - > Производные никотиновой кислоты (ниаспан, ниацин)

Антитромбоцитарная терапия

- Наибольшая доказательная база при СД 2 типа
 - > Ацетилсалициловая кислота (не рекомендуется для первичной профилактики)
 - > Другие антиагреганты
 - клопидогрель

Классификация пероральных сахароснижающих ЛС

- ЛС, преимущественно повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (**сенситайзеры**):
 - > бигуаниды (метформин);
 - > тиазолидиндионы (пиоглитазон)
- ЛС повышающие секрецию инсулина (**секретагоги** - secretagogues):
 - > производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид);
 - > меглитиниды (репаглинид, натеглинид)

Классификация пероральных сахароснижающих ЛС

- ЛС, корректирующие «поступление глюкозы» с учетом гликемического контроля (**инкретины**):
 - > ингибиторы дипептидил-пептидазы-IV (DPP-4; ситаглиптин, видаглиптин, линаглиптин).
 - > агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1; эксенатид, лираглутид).

Классификация пероральных сахароснижающих ЛС

- Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2)
 - > эмпаглифлозин
- ЛС, нарушающие всасывание углеводов в кишечнике
 - > ингибиторы α -глюкозидаз (акарбоза).

Бигуаниды (метформин)

○ Механизм действия

- > Снижение периферической инсулинорезистентности и усиление утилизации глюкозы в мышечной и жировой ткани
- > Снижение продукции глюкозы печенью
- > Торможение всасывания глюкозы и активация ее утилизации в тонком кишечнике
- > Положительное воздействие на липидный обмен (снижение ЛПНП, ТГ)
- > Фибринолитическое и антиагрегантное действие
- > Снижение аппетита (анорексигенный эффект периферического типа) – уменьшение массы тела

Метформин

- Монотерапия
- Комбинация
 - производные СМ
 - пиоглитазон
 - ингибиторы ДПП-4
 - агонисты рецепторов ГПП-1
 - ингибитор натрий-глюкозного контранспортера
 - с инсулином (обычно базальным)

Метформин

○ Преимущества

- > Большой опыт применения
- > Нет гипогликемий
- > Не влияет на массу тела
- > Снижает риск инфаркта миокарда
- > Снижают риск развития СД 2 типа при НТГ

○ Недостатки

- > Диспепсии
- > Риск развития лактоацидоза (редко)
- > В-12 дефицитная анемия (снижение всасывания вит В12)

Метформин

- ⦿ Условием для развития лактоацидоза является гипоксия (ХСН, ДН).
- ⦿ Признаки лактоацидоза: слабость, недомогание, боли в мышцах, боли в животе, учащение дыхания.
- ⦿ Взаимодействия:
 - совместно с алкоголем – повышается риск лактоацидоза
 - совместно с йодсодержащими рентгенконтрастными средствами – риск поражения почек.

Тиазолидиндионы (Пиоглитазон)

- Селективный агонист ядерных гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, которые связываясь с жирными кислотами вызывают дифференцировку жировых клеток
 - > Снижает инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани
 - > Снижает продукцию глюкозы печенью

Пиоглитазон

- Монотерапия
- Комбинация с метформином;
метформин+производные
СМ+пиоглитазон

Пиоглитазон (Актос, Пиоглит)

- Действие развивается постепенно (макс. 8 нед лечения), эффект более выражен у пациентов с повышенной массой тела.
- Самыми частыми побочными действиями считают задержку жидкости и прибавку массы тела.
- Противопоказан при нарушении функции печени.

Производные сульфонилмочевины

○ Механизм действия:

- > Панкреатическое действие – стимуляция секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы путем закрытия АТФ-зависимых K -каналов β -клеток поджелудочной железы
- > Внепанкреатическое действие - повышает чувствительность периферических тканей к инсулину и степень связывания с клетками – мишенями

Производные сульфонилмочевины

○ Преимущества

- > Большой опыт применения
- > Быстрое достижение эффекта

○ Недостатки

- > Риск гипогликемии
- > Увеличение массы тела
- > Быстрое развитие резистентности (в течение 5-7 лет у 30-45% пациентов)
- > Нет убедительных данных по сердечно-сосудистой безопасности

Производные сульфонилмочевины

- Длительный прием производных сульфонилмочевины (более 5 лет) сопряжен с повышенным риском смертности от ССЗ.
- Закрывание АТФ-зависимых K-каналов кардиомиоцитов может нарушать ишемическое прекоондиционирование, адаптацию миокарда к ишемии, коронарную вазодилатацию и способствовать развитию аритмий.

Производные сульфонилмочевины

- У больных СД с сопутствующей ИБС и/или АГ целесообразно применять селективные блокаторы К-каналов β -клеток поджелудочной железы
гликлазид и глимепирид.

Производные сульфонилмочевины

- **Глибенкламид** (Манинил®)
- **Гликвидон** (Глюренорм®)
 - > выводится кишечником
- **Гликлазид** (Диабетон® MR, Гликлазид MB®, Диадеон®)
 - > ангио-, кардио- и нефроротекторное действие (Диабетон MR)
- **Глимепирид** (Амарил®)
 - > более выраженная экстрапанкреатическая активность
- **Глипизид** (Глюкотрол ХЛ®)

Производные сульфонилмочевины

- Монотерапия
- Комбинация
 - метформин
 - метформин+пиоглитазон/ ингибитор ДПП-4/ агонист рецепторов ГПП-1/ингибитор натрий-глюкозного контранспортера/ инсулин

Производные сульфонилмочевины

- ЛС, усиливающие действие производных СМ
 - алкоголь (глипизид, глибенкламид)
 - анаболические стероиды
 - ИАПФ
 - ранитидин (глипизид, глибенкламид)
 - салицилаты, бутадион
 - а/б сульфаниламиды (глипизид)
 - трициклические антидепрессанты
 - циклоспорин
 - ципрофлоксацин (глибенкламид)
 - средства, подкисляющие мочу

Производные сульфонилмочевины

- ЛС, ослабляющие действие производных СМ
 - > тиазидные диуретики
 - > диазоксид
 - > НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА
 - > фенотиазины
 - > средства, ощелачивающие мочу

Производные сульфонилмочевины

- Нежелательные эффекты:
 - > гипогликемия, диспептические расстройства (в т.ч. тошнота, рвота, диарея), холестатическая желтуха, повышение массы тела, обратимая лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая и гемолитическая анемия, аллергические реакции (в т.ч. зуд, эритема, дерматит).

Метиглиниды

Репаглинид (Новонорм®)

Натеглинид (Старликс®)

● Механизм действия:

- > стимулируют секрецию инсулина поджелудочной железой путем воздействия на АТФ-зависимые К-каналы β -клеток (воздействуют на иные рецепторы, чем производные СМ)
- > регулируют прандиальную гликемию.

Метиглиниды

- Монотерапия
- Комбинация с производными СМ
- Преимущества
 - > контроль постпрандиальной гипергликемии
 - > быстрое начало действия
 - > могут применяться при нерегулярном питании

Средства, влияющие на систему инкретинов

- **Инкретины — это гормоны желудочно-кишечного тракта (глюкагоноподобный пептид-1 и др.), вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина и уменьшают секрецию глюкагона.**

Ингибиторы

дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)

- **Ситаглиптин** (Янувия®), **Вилдаглиптин** (Галвус®), **Линаглиптин** (Тражента®)
- **Механизм действия**
 - За счет подавления активности ДПП-4 повышают концентрацию инкретинов (ГПП-1)
 - Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина
 - Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона
 - Снижение продукции глюкозы печенью
 - Умеренное замедленное опорожнение желудка
- **Комбинация с метформинном**
- **Монотерапия**

Ингибиторы ДПП-4

○ Преимущества

- > Низкий риск гипогликемии
- > Не влияют на массу тела
- > Потенциальный протективный эффект в отношении бета-клеток
- > Хорошая переносимость

○ Недостатки

- > Потенциальный риск панкреатита (не подтвержден у ситаглиптина)

Агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида-1 (ГПП-1)

Лираглутид (Виктоза®)- рекомбинантный аналог человеческого ГПП-1.

- > Глюкозозависимая секреция инсулина
- > Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона
- > Снижение продукции глюкозы печенью
- > Замедление опорожнения желудка
- > Уменьшение потребления пищи
- > Снижение массы тела
- Монотерапия
- Комбинация с метформином и/или производными СМ и/или тиазолидиндионом
- Комбинация с метформином и инсулином.

Агонисты рецепторов ГПП-1

○ Преимущества

- > Низкий риск гипогликемии
- > Снижение массы тела
- > Потенциальный протективный эффект в отношении бета-клеток
- > Кардиопротективный эффект

○ Недостатки

- > Желудочно-кишечные проявления

Таблица 1. Сравнительная характеристика аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4

Характеристика	Ингибиторы ДПП-4	Аналоги ГПП-1
Способ введения	Перорально	Подкожно
Концентрация ГПП-1	Физиологическая (может быть увеличена в 2 раза)	Фармакологическая (может быть увеличена в 5 раз)
Концентрация ГИП	Увеличивают	Не влияют
Побочные явления со стороны ЖКТ	Редко	У 30–40 % (тошнота, рвота). Носят транзиторный характер
Влияние на массу тела	Нейтральные	Снижают массу тела в среднем на 4 кг (в исследованиях длительностью от 26 до 52 нед.)
Частота гипогликемии	Низкая	Низкая
Снижение HbA1c	От 0,5 до 1,8 %	От 0,8 до 1,8 %
Влияние на массу β -клеток (в эксперименте на животных)	Увеличивают	Увеличивают

- Согласно консенсусу ААСЕ/АСЕ по лечению СД2, терапия средствами, использующими инкретиновый эффект, особенно рекомендуется в тех случаях, когда дальнейшая интенсификация сахароснижающей терапии сопряжена с высоким риском гипогликемии или увеличением массы тела.

Ингибиторы α -глюкозидаз

Акарбоза (Глюкобай®)

- МД: замедление всасывания углеводов в кишечнике
- Монотерапия
- Комбинация с производными СМ
- Преимущества
 - > Низкий риск гипогликемии
 - > Не влияют на массу тела
 - > Снижают постпрандиальную гликемию
 - > Снижают риск развития СД 2 типа при НТГ
- Недостатки
 - > Желудочно-кишечные проявления
 - > Прием 3 раза в сутки

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2)

- Ингибиторы SGLT2 препятствуют реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах – не позволяя уже отфильтрованной почками глюкозе попадать обратно в кровотоки и ускоряя ее выведение с мочой.
- Снижение глюкозы натощак и после приема пищи, снижение гликированного гемоглобина.

Ингибиторы SGLT2

- В 2014 г. FDA одобрило Jardiance (эмпаглифлозин) для гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом второго типа в дополнение к диете и физическим упражнениям.

Jardiance (Джардинс)

- Безопасность и эффективность препарата были изучены в клиническом исследовании с участием 4480 пациентов с СД 2 типа.
- Применение препарата было изучено как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими ЛС.
- Препарат может вызывать обезвоживание и гипотонию, которая может приводить к головокружениям, обморокам и снижению функции почек. Другие побочные эффекты препарата – инфекции мочевыводящих путей и женские половые инфекции.

Хронические осложнения СД

Диабетическая ретинопатия –

микроангиопатия сосудов сетчатки, приводящая к частичной или полной потере зрения

○ Фармакотерапия

- > ГКС (противовоспалительное действие)
- > Гликозаминогликаны (сулодексид ВЕССЕЛ ДУЭ Ф®) (влияние на микроциркуляцию)
- > Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (снижение активности ангиогенеза Бевацизумаб АВАСТИН®)

Хронические осложнения СД

Диабетическая нефропатия

● Лечение

- > Коррекция анемии (препараты железа, рекомбинантный эритропоэтин)
- > Антитромбоцитарная терапия
- > Нормализация фосфорно-кальциевого обмена (препараты кальция)
- > Коррекция уремической интоксикации:
 - Кишечные адсорбенты курсами по 1 нед в мес (уголь активированный внутрь по 500 мг 2-3 раза в день или энтеросгель внутрь 15 г 3 раза в день 2-3 недели)
 - Средства растительного происхождения, обладающие детоксицирующим действием: цинара по 2 таб 3 раза в день курсами по 1 мес 3-4 раза в год

Хронические осложнения СД

Диабетическая невропатия – поражение периферической НС у пациентов с СД

Фармакотерапия

- > Витамины группы В- В1 (оптимально – бенфотиамин), В6, В12, МИЛЬГАММА
- > Альфа-липоевая кислота (антиоксидантное действие)
- > Депротеинизированные гемодериваты, получаемые из крови телят (АКТОВЕГИН®)
- > Симптоматическая обезболивающая терапия
 - антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, флуоксетин, пароксетин, циталопрам) и противосудорожные средства (габапентин, прегабалин).

Ожирение, сахарный диабет и метаболический синдром

- Наиболее значимым медицинским последствием ожирения является сахарный диабет 2 типа
- Ожирение рассматривают как важнейший из ведущих факторов риска развития сахарного диабета 2 типа.

Метаболический синдром – что это?

Основной признак:

Центральный (абдоминальный) тип ожирения –
ОТ > 80 см у женщин,
ОТ > 94 см у мужчин.



Дополнительные критерии:

АГ (АД >130/85 мм рт. ст.)

Повышение уровня
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л

Снижение уровня
ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л

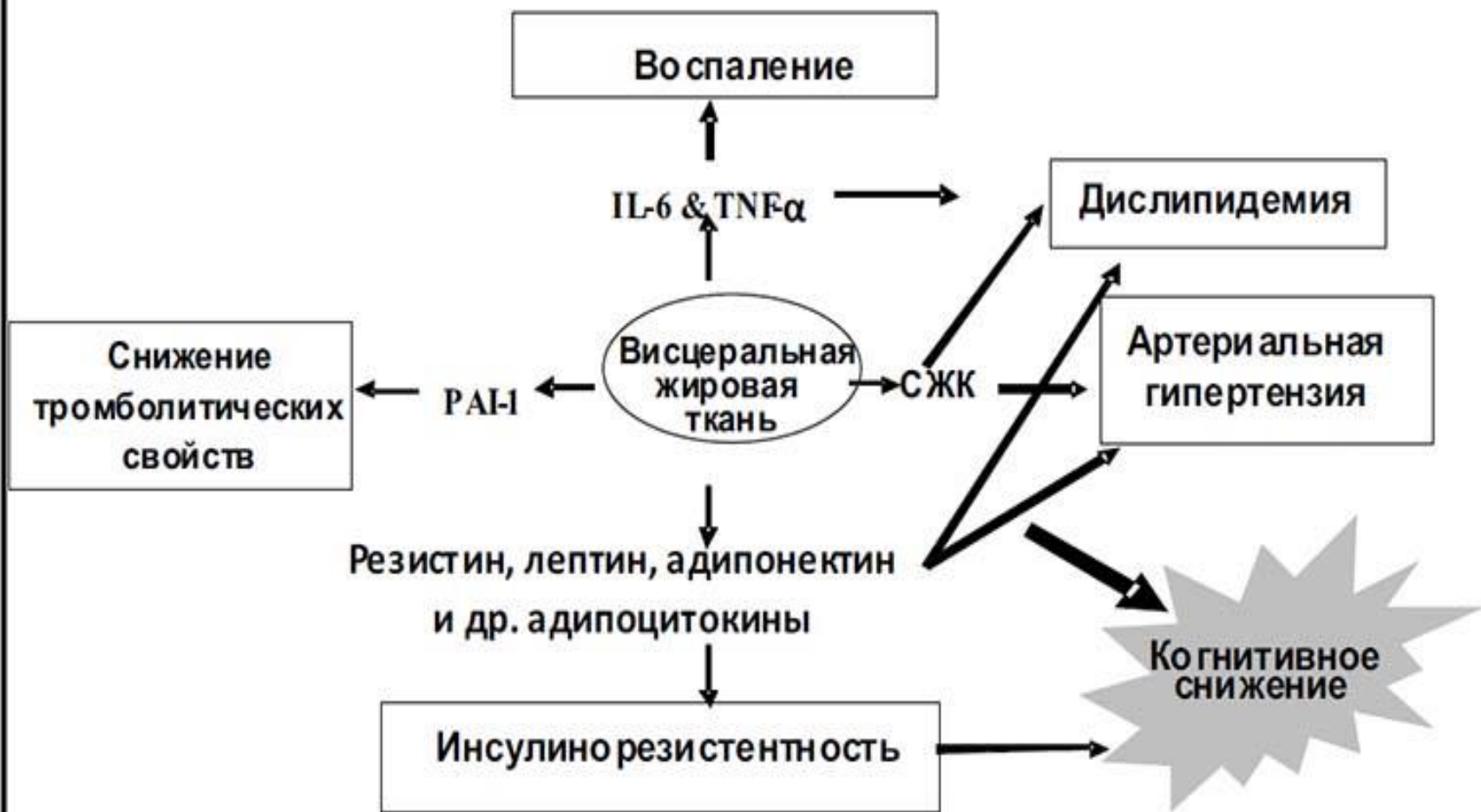
Повышение уровня
ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л

Гипергликемия натощак

Нарушение толерантности
к глюкозе

Центральное ожирение + 2 дополнительных критерия = метаболический синдром.

Рисунок Связь ожирения и деменции



Фармакотерапия ожирения

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ диагностики, лечения и медицинской реабилитации взрослого населения Республики Беларусь с избыточной массой тела и ожирением (приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2009 № 532)

○ Метформина гидрохлорид

- > назначается при окружности талии у женщин выше 88 см и у мужчин выше 102 см,
- > начальная доза – по 500 мг вечером (после еды), 1 раз в день. Через 3 дня при отсутствии металлического вкуса во рту, метеоризма дозу повышают до 1000 мг в день (по 500 мг – 2 раза в день). Еще через 3 дня дозу повышают до 1500 мг в день (по 500 мг – 3 раза в день). Максимальная суточная доза до 2,5 г.

Фармакотерапия ожирения

○ Орлистат (Ксеникал®), Фигурин®, Орлислим®)

- > М.Д.: подавление желудочно-кишечных липаз. Наличие липаз в желудочно-кишечном тракте необходимо для проявления эффекта орлистата.
- > Поскольку секреция липаз стимулируется присутствием пищи в желудочно-кишечном тракте, орлистат следует принимать во время еды. Несколько исследований показали, что фармакологическая активность орлистата не меняется, если его принимать в пределах до 1 часа после приема пищи.

Фармакотерапия ожирения

○ Орлистат

- назначается, если диетические мероприятия привели к снижению массы тела не менее чем на 2.5 кг за 4 нед.
- Принимают по 1 капсуле 3 раза в день вместе с едой или в течение 1 часа после приема пищи. Если пища не содержит жиров, прием препарата можно пропустить.
- Лечение продолжается, если в течение 3 месяцев масса тела снижается более чем на 5% или в течении 6 месяцев более чем на 10%. Курс лечения – обычно около 1 года, но не должен превышать 2-х лет.

Фармакотерапия ожирения

○ Сибутрамин

- > Селективный ингибитор обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина.
- > Первоначально сибутрамин проходил клинические исследования как антидепрессант. В ходе этих исследований было обнаружено его выраженное анорексигенное действие.

В Беларуси не разрешен к применению !

- Комбинированный препарат Редуксин® (сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза) зарегистрирован в Российской Федерации.
- Редуксин лайт (линолевая кислота+витамин Е) – БАД, зарегистрированный в Беларуси сибутрамин не содержит.

Фармакотерапия ожирения

○ Сибутрамин

- > назначается при алиментарном ожирении с ИМТ от 30 кг/м² и более или при ИМТ от 27 кг/м² и более у пациентов, имеющих обусловленные избыточной массой тела факторы риска (сахарный диабет 2 типа, дислипотеинемия).
- > Длительность лечения - 1 год. Принимается внутрь, по 10 мг утром, не разжевывая и запивая 200 мл воды. При неэффективности (снижение массы тела менее, чем на 2 кг в месяц) дозу увеличивают до 15 мг в сутки.
- > У пациентов, слабо реагирующих на прием 15 мг (снижение массы тела менее 2 кг за 4 недели), дальнейшее лечение следует прекратить.
- > У пациентов, которые недостаточно хорошо реагируют на терапию (не удается достигнуть 5% уровня снижения массы тела от первоначальной) курс лечения - не более 3 месяцев. Лечение не следует продолжать, если после достигнутого снижения массы тела при дальнейшей терапии пациент вновь набирает 3 кг и более.

Спасибо за внимание!

