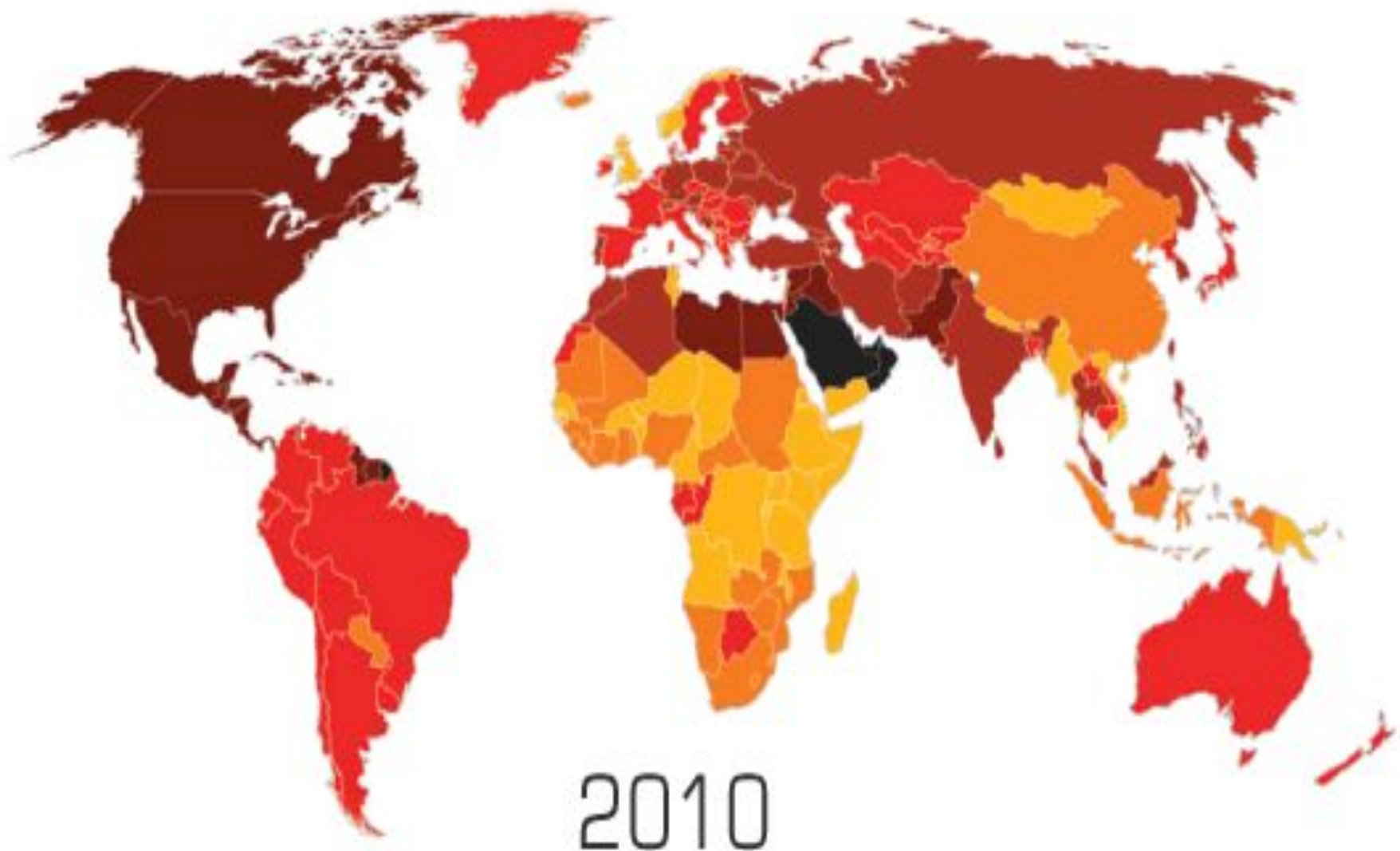


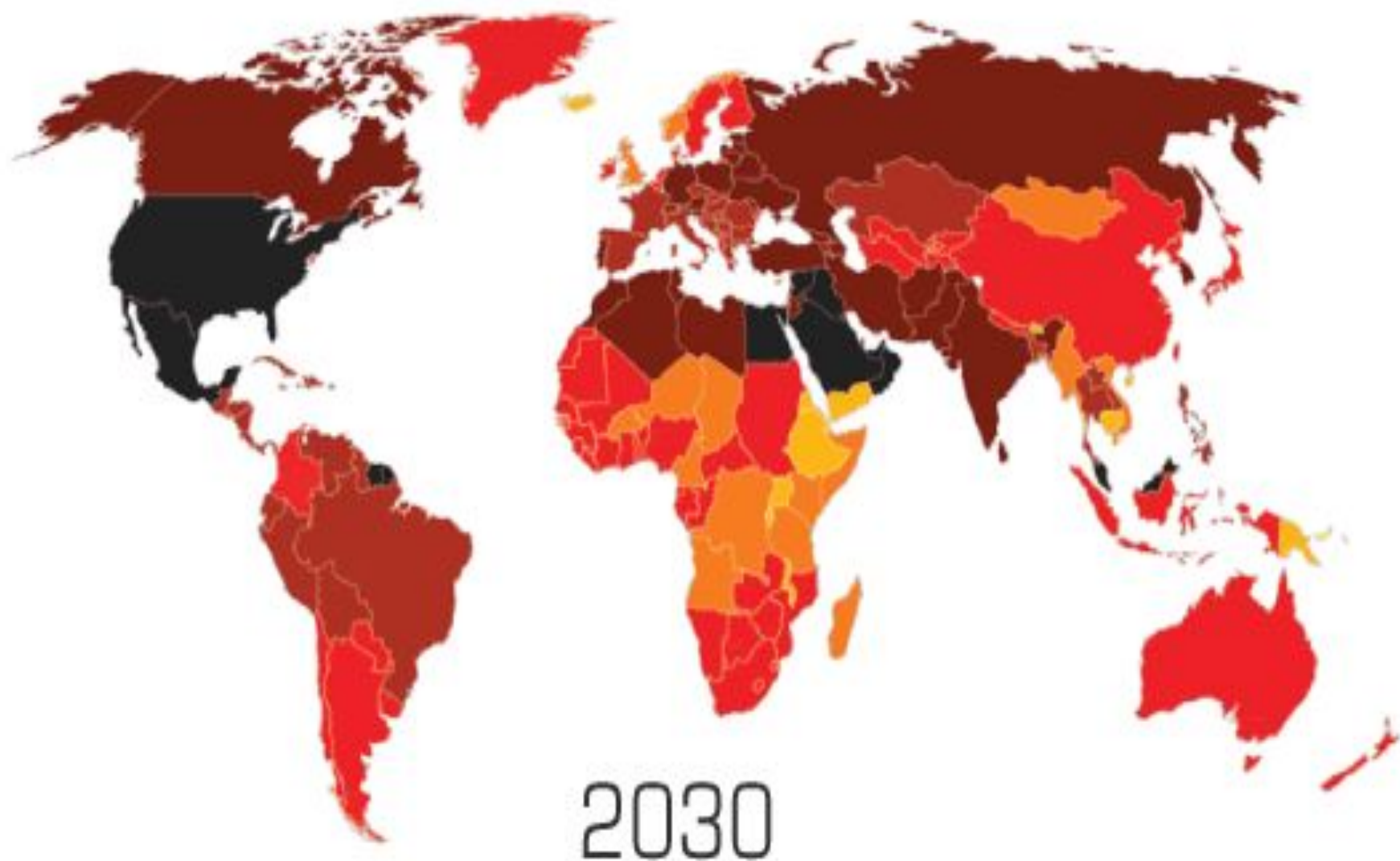
# Противодиабетическ ие средства

**Проф. Карева Е.Н.**

*2011*

каждые 10 секунд 1 человек умирает от осложнений диабета



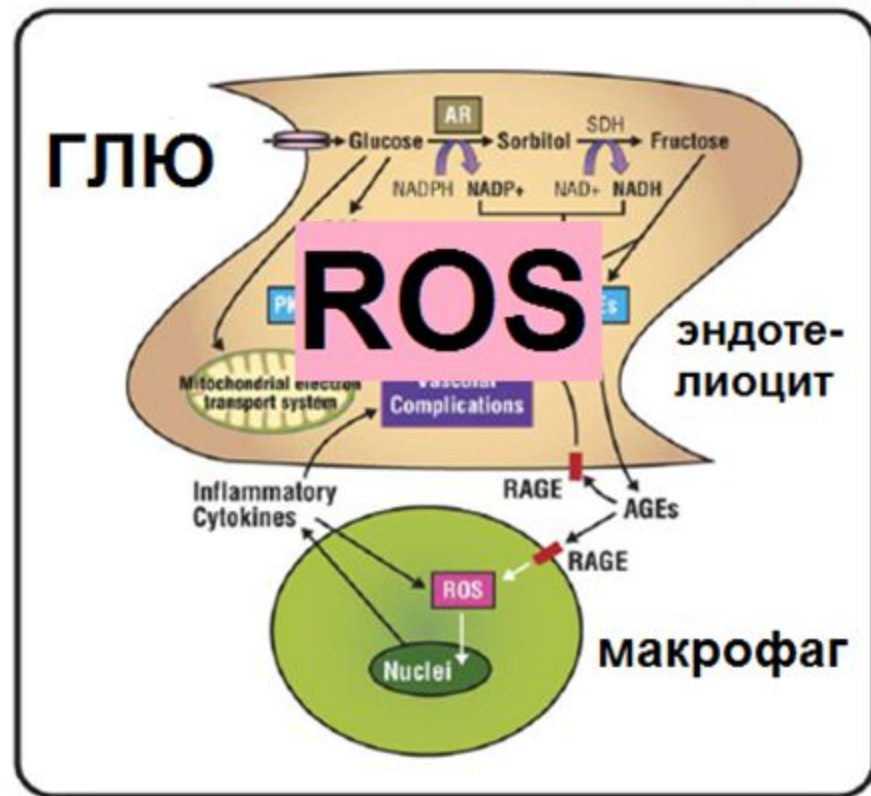




# зловещий октет



# Патогенез сосудистых осложнений



гипергликемический  
стресс

эндотелиоциты,

макрофаги,

ангиомиоциты

Генерация ROS,

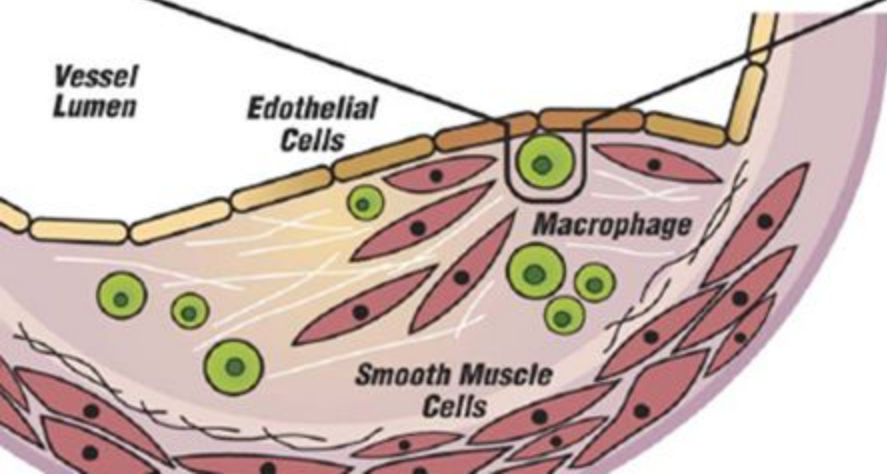
активация

транскрипции генов

провоспалительных

прокоагулянтных

генов, VEGF, NOS.





микроангиопатия,  
инсульт,  
кровоотечение

гипертензия

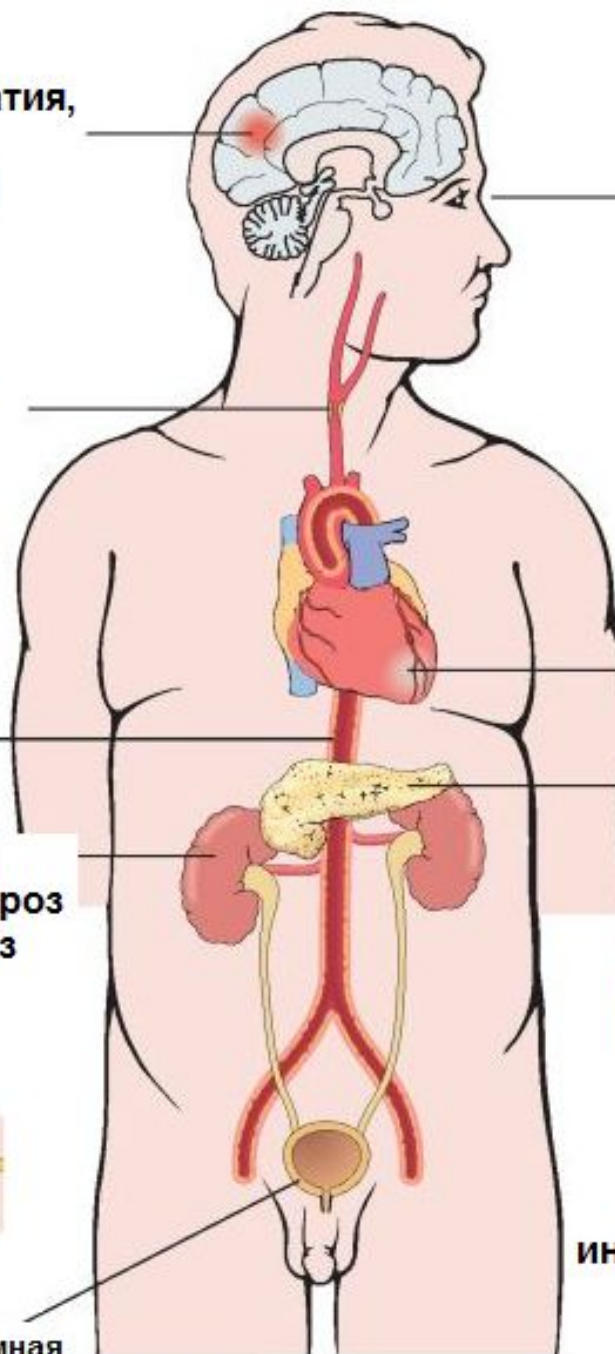
атеросклероз

нефросклероз  
гломерулосклероз  
артериосклероз  
пиелонефрит



периферическая  
нейропатия

автономная  
нейропатия



ретинопатия  
катаракта  
глаукома

инфаркт  
миокарда

уменьшение количества  
островковых клеток

атеросклероз  
периферических  
сосудов

гангрена

инфекция



снижение  
уровня  
гликированного  
гемаглобина на

снижает риски:



смерти от диабета

21%

инфаркта миокарда

14%

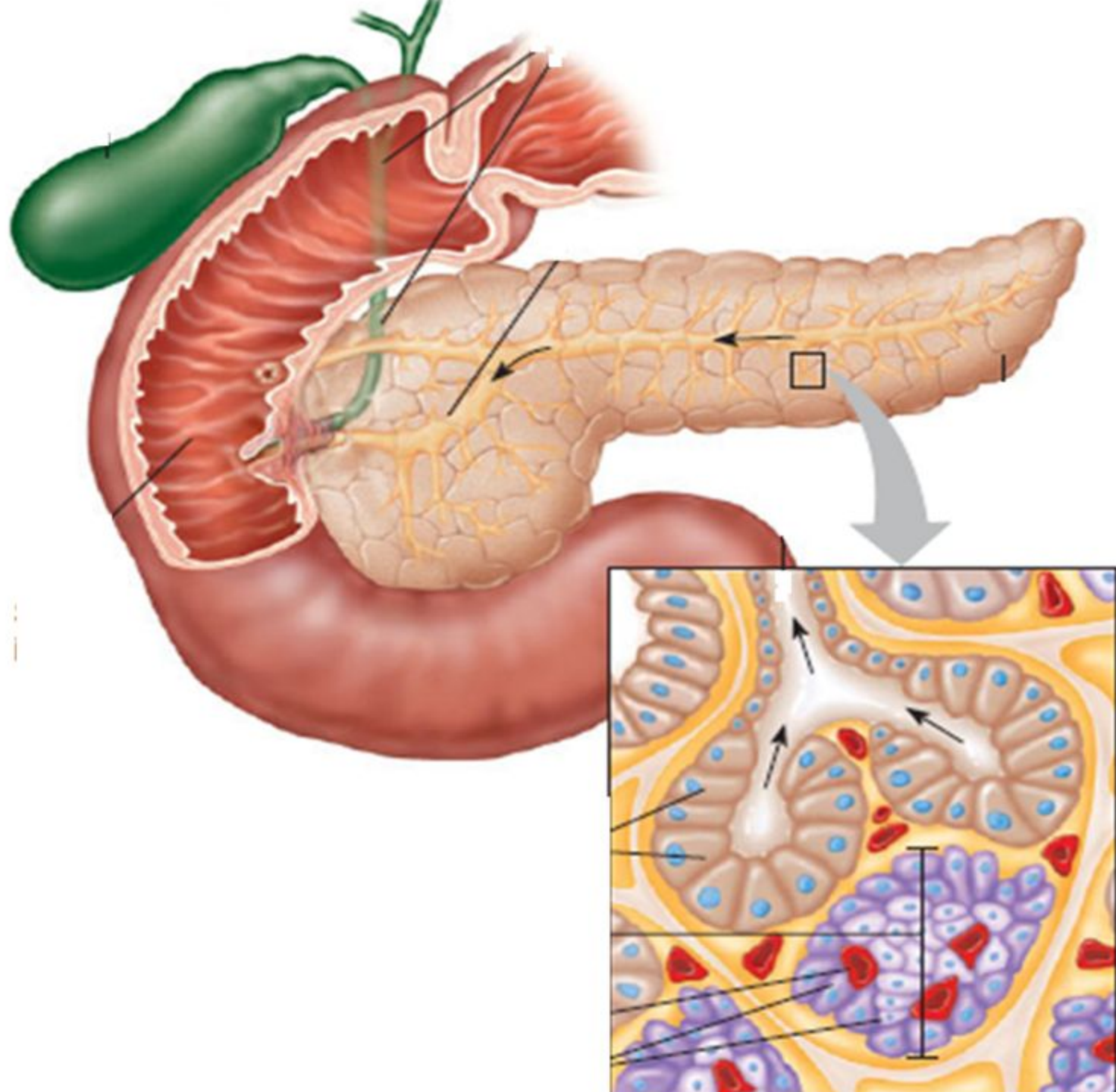
микрососудистых  
осложнений

37%

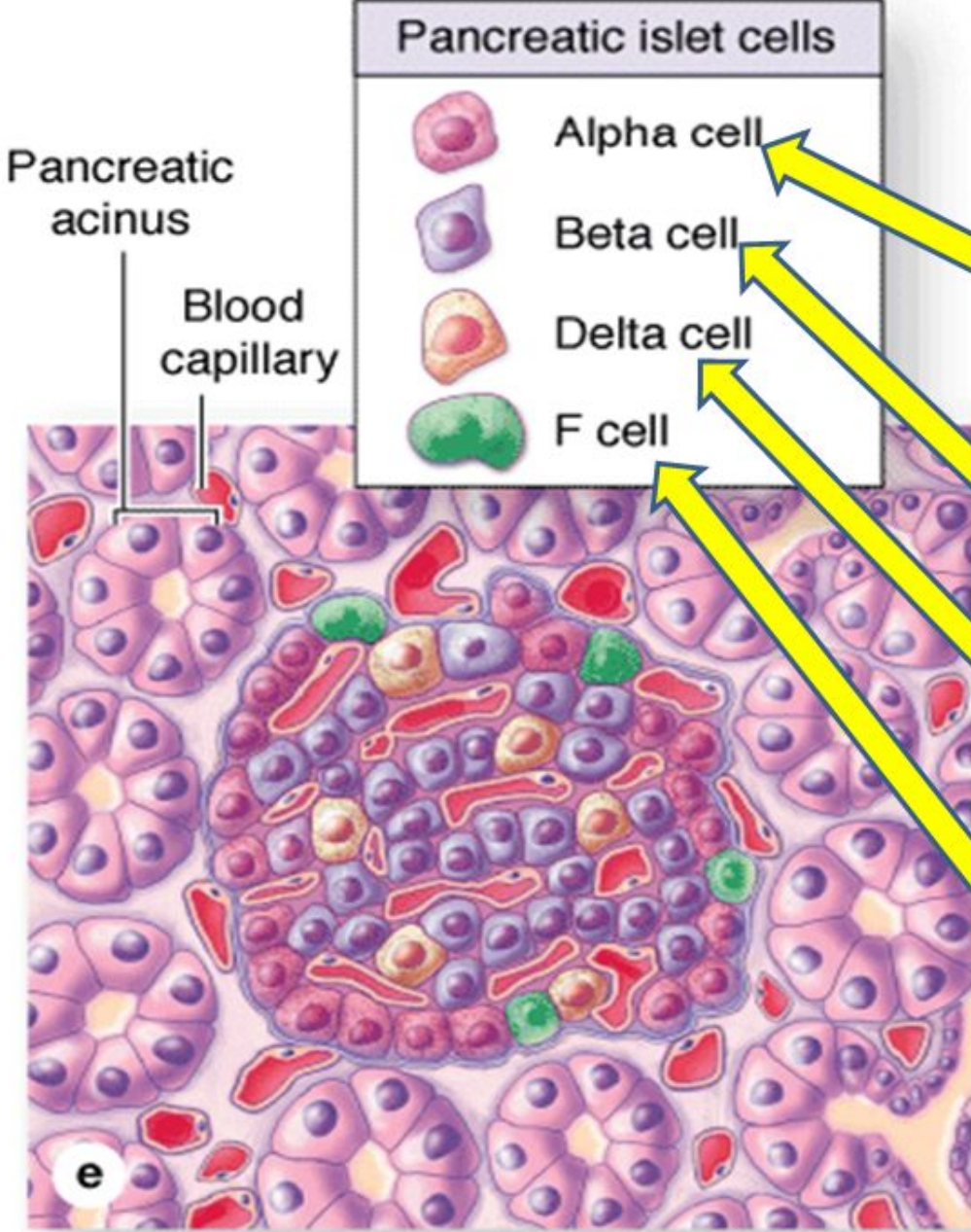
периферических  
сосудистых осложнений

43%

необходим контроль над  
гликемией

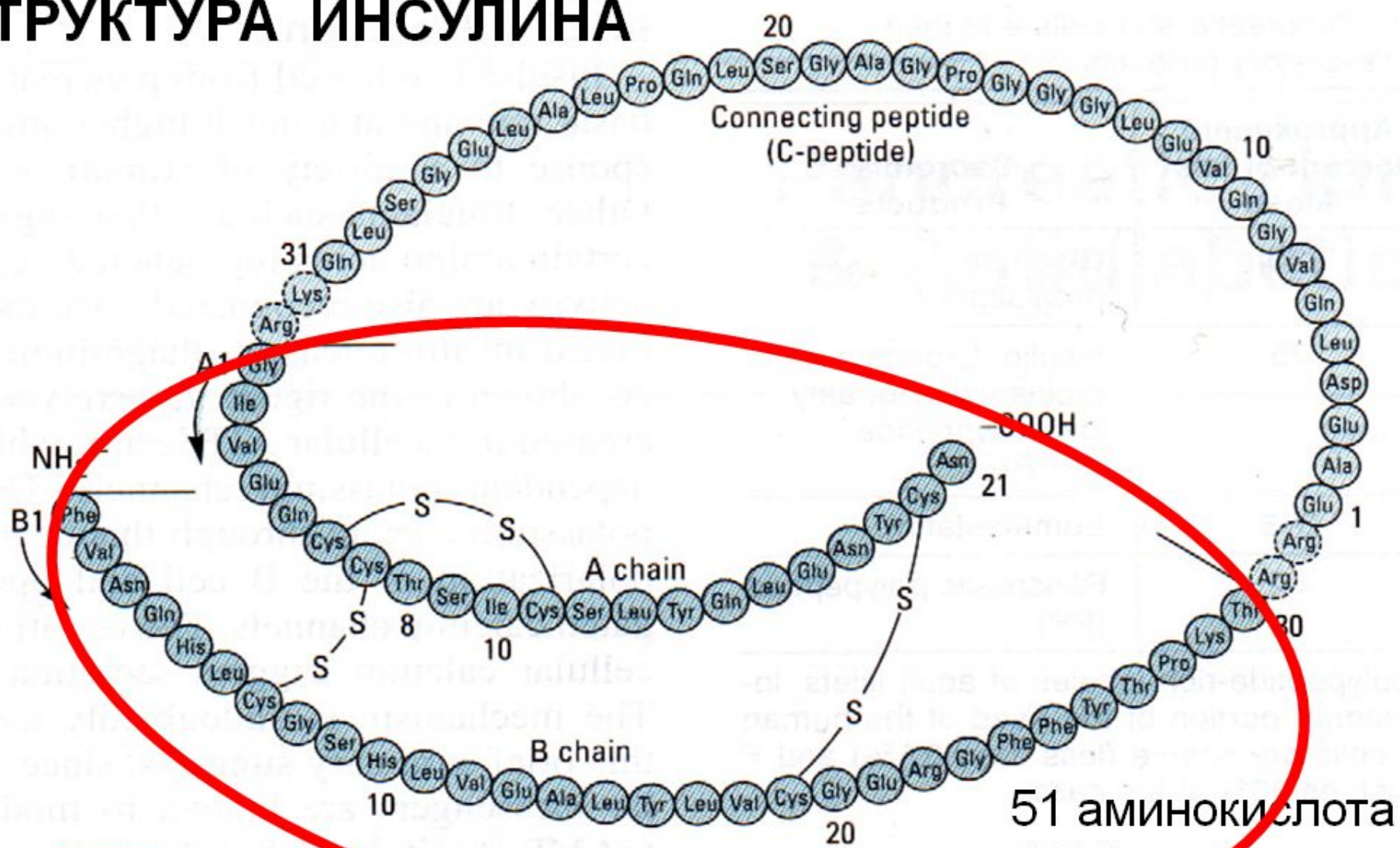






	Продукты
%	
20	Глюкагон
75	<b>Инсулин,</b> С-пептид
3-5	<b>Соматостатин</b>
<2	<b>Панкреатический полипептид</b>

# СТРУКТУРА ИНСУЛИНА



51 аминокислота  
5808 мол. вес

- Porcine:  
B<sub>30</sub> → Alanine
- Bovine:  
B<sub>30</sub> → Alanine  
A<sub>8</sub> → Alanine  
A<sub>10</sub> → Valine

Открыт Banting et.al. В 1921 г.



# ИНСУЛИН

Рецепторы И

быстрые

метаболизм  
Низкие дозы

Рецепторы ИФР

медленные

Высокие дозы  
рост  
репарация и  
регенерация





# Хронология действия инсулина

## Секунды

Связывание с рецептором



протеинкиназы

## Минуты



транскрипции генов

транспорта гексоз

## Часы

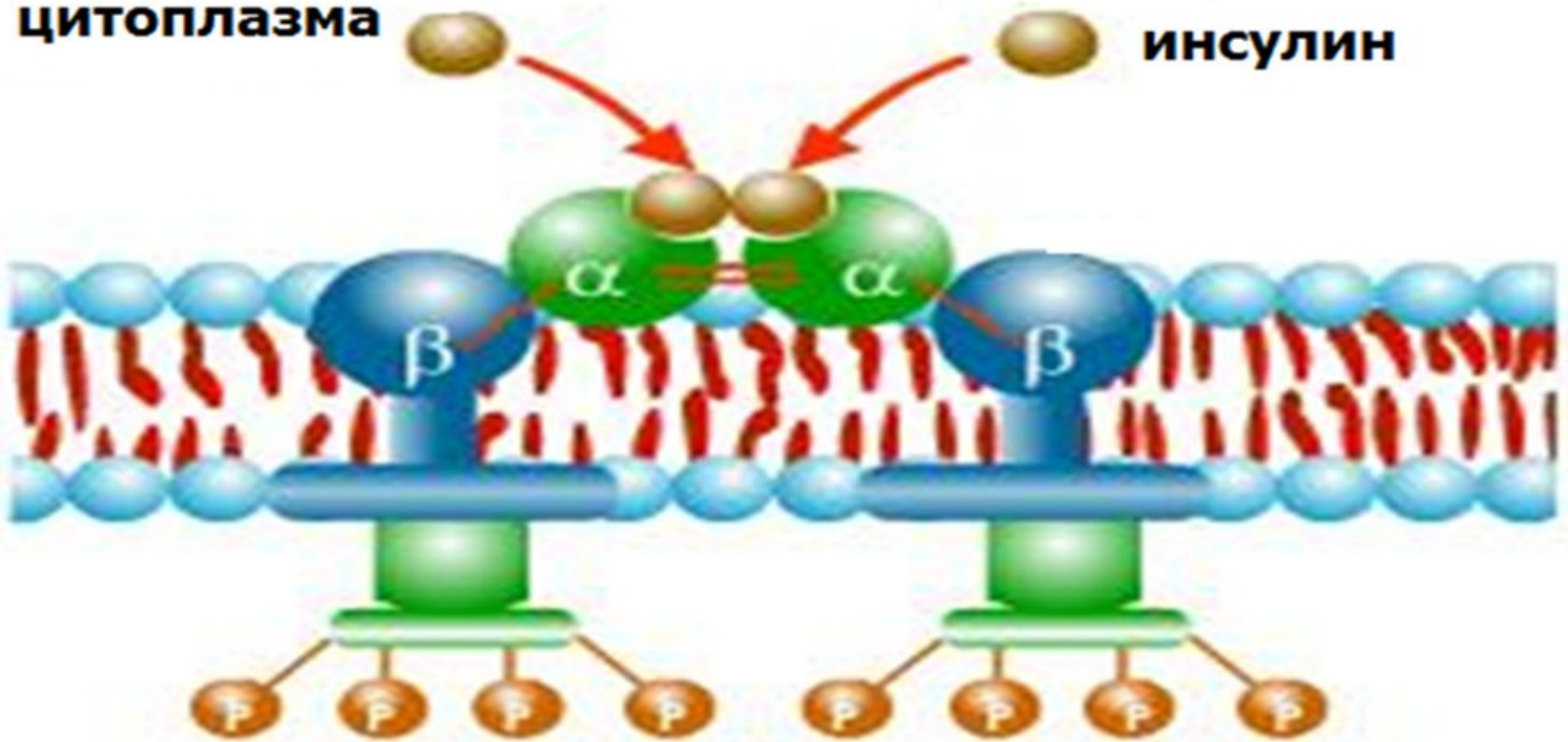


синтезы белков, липидов, НК  
клеточный рост

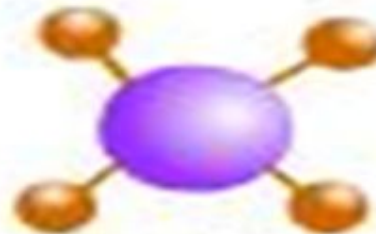
# Рецептор инсулина

цитоплазма

инсулин



субстрат для фосфорилирования инсулиновых рецепторов



# Основной эффект инсулина

- усиление транспорта **ГЛЮКОЗЫ** в клетку (x20-40 раз) за счет транслокации транспортеров гексоз (ГЛЮТ) в мембрану.
- 2 класса ГЛЮТ:
  - Na<sup>+</sup>-ГЛЮ ко-транспортеры
  - 5 (7) изоформ собственно транспортеров глюкозы



# ***Транспортеры глюкозы:***

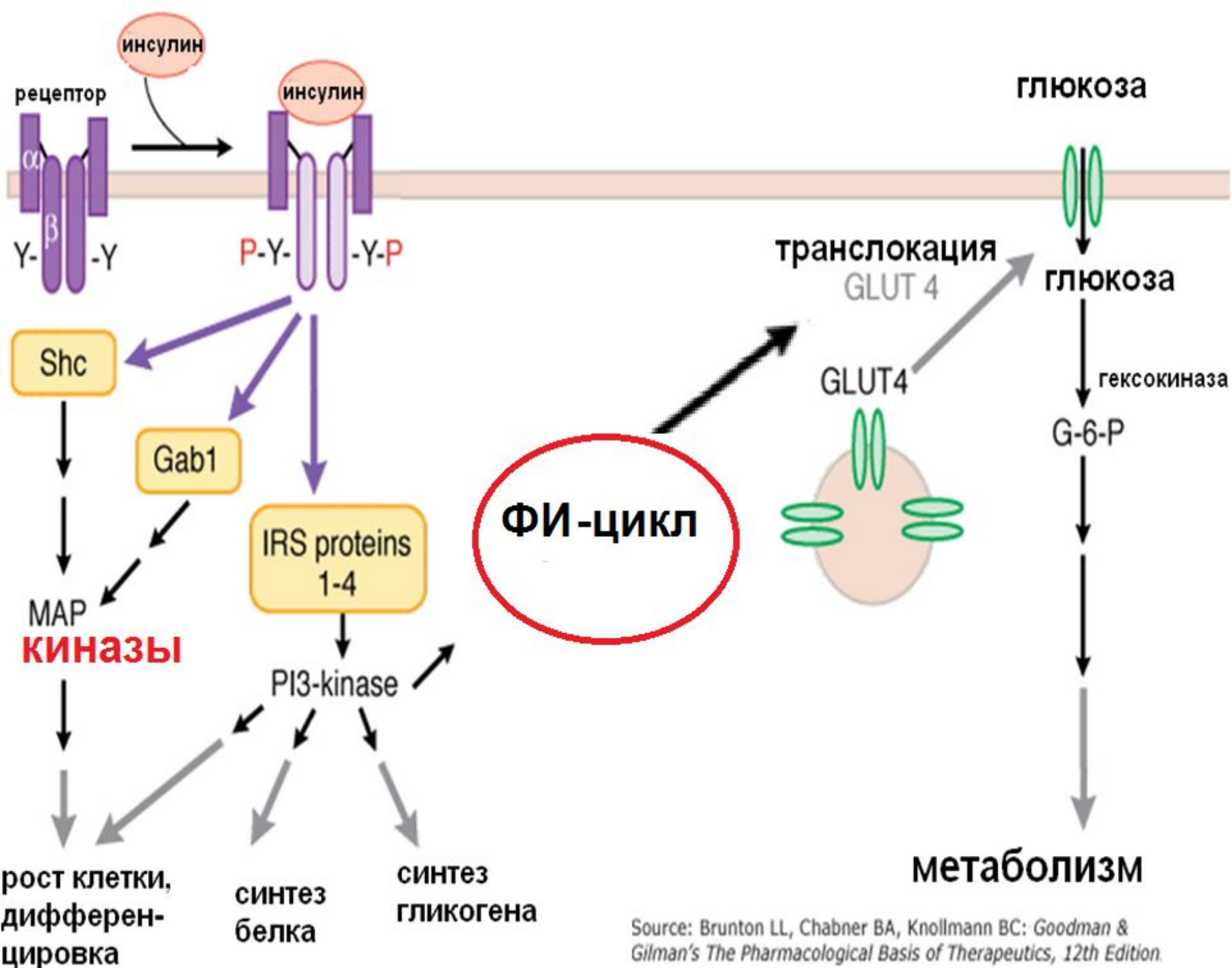
**GLUT-1** – все ткани, головной мозг

**GLUT-2** –  $\beta$ -клетки, печень, почки,  
кишечник (секреция инсулина)

**GLUT-3** – головной мозг, плацента

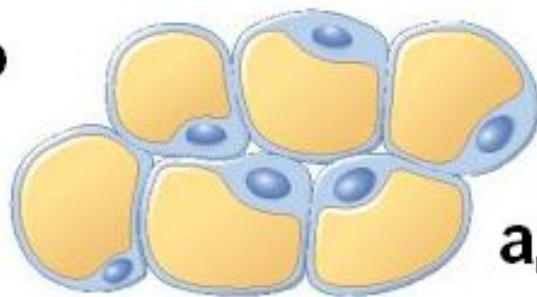
**GLUT-4** – скел. мышцы, жировая  
ткань, инсулин-опосредованный  
транспорт

**GLUT-5** – всасывание фруктозы в ЖКТ



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition.*

- ↑ захват ГЛЮ
- ↑ липогенез
- ↓ липолиз



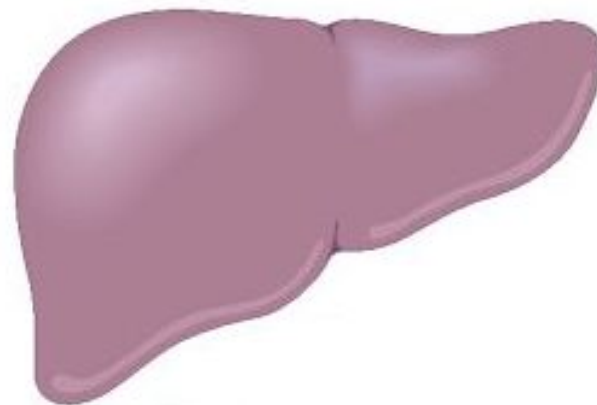
адипоциты

мышцы



инсулин

печень



- ↑ захват ГЛЮ
- ↑ синтез гликогена
- ↑ синтез белка

- ↓ глюконеогенез
- ↑ синтез гликогена
- ↑ липогенез



# **Недостаточность инсулина - СД – нарушение всех видов обмена**

**ранняя инвалидизация и  
высокая смертность из-за  
сосудистых осложнений**

малоподвижный образ жизни

ГЕНЫ

ожирение

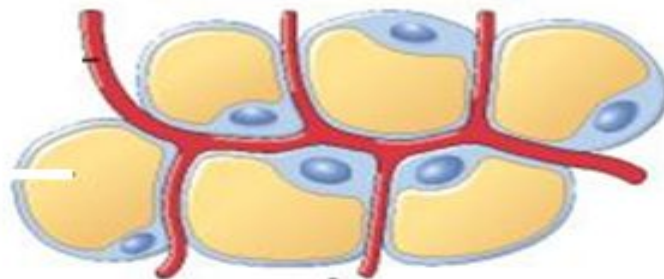
внутри-  
утробное  
питание

Инсулино-  
резистентность  
гиперинсулинемия

Дефект  
бета-клеток

Патогенез СД 2 типа

ожирение



адипокины

FFAs

воспаление

резистентность к инсулину

$\beta$ -cells

$\beta$ -cell  
компенсация

$\beta$ -cell  
повреждение

секреция  
инсулина

N

N

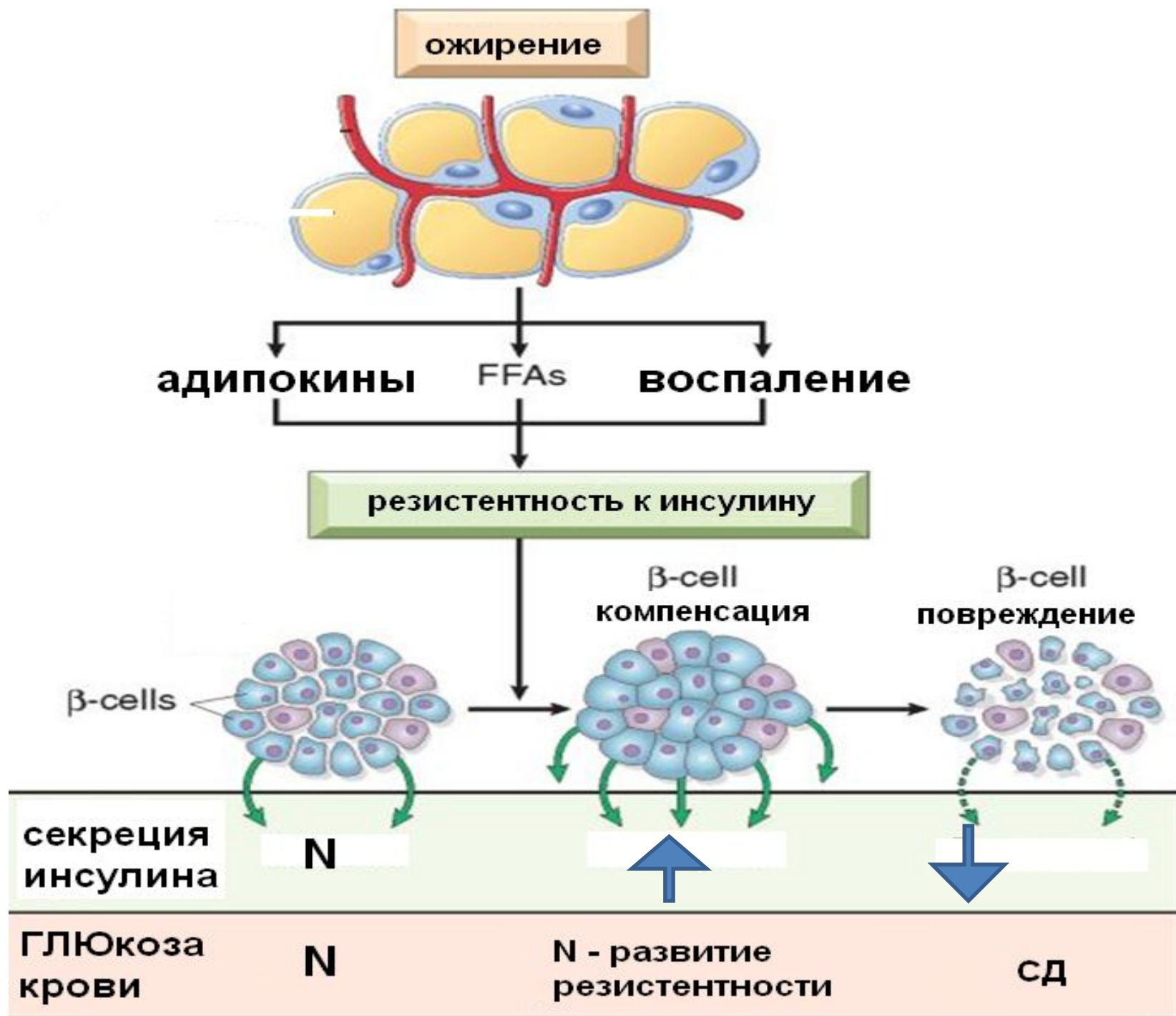
↓

ГЛЮКОЗА  
КРОВИ

N

N - развитие  
резистентности

СД





**два способа**

**устранения**

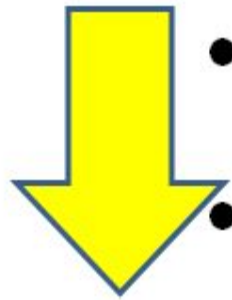
**инсулинорезистентнос  
ти и профилактики СД2:**

**1. Немедикаментозный -  
изменение образа  
жизни (снижение массы  
тела)**

**1. Препараты ИНСУЛИНА.**

**2. СЕКРЕТОГЕНЫ ИНСУЛИНА.**

**3. Снижение уровня ГЛЮ:**



- Продукции ГЛЮ
- Всасывания ГЛЮ из ЖКТ
- Регуляция транскрипции генов (аналогично инсулину)

**4. Растительного происхождения**

**арфазетин**

# **Инсулин показания:**

- ✓ **лечения СД,**
- ✓ **при заболеваниях печени,**
- ✓ **тиреотоксикозе,**
- ✓ **при хронических гнойных инфекциях,**
- ✓ **для судорожной терапии шизофрении**



# ИНСУЛИНЫ

## КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

1. Инсулин растворимый (*человеческий генно-инженерный*) (инсуран р)
2. Инсулин лизпро (хумалог)
3. Инсулин аспарт (НовоРапид Пенфилл)
4. Инсулин глулизин (апидра)
5. Инсулин растворимый [*человеческий полусинтетический*] (хумодар Р 100)

Начало	Пик	Длит-ть
0.25- 0.5	1 – 4	2 - 8

# СРЕДНЕЙ продолжительности

6. Инсулин-изофан (*человеческий генноинженерный*) (генсулин н)

7. Суспензия инсулина лизпро  
**протамина**

8. Инсулин аспарт **протамин**  
кристаллический

Начало	Пик	Длит-ть
<b>1 - 2</b>	<b>6 - 12</b>	<b>18 - 24</b>

# ДЛИТЕЛЬНОГО действия

Инсулин **Гларгин** (**лантус**)

Инсулин **Детемир** (**Левемир**)

**Начало**

**Пик**

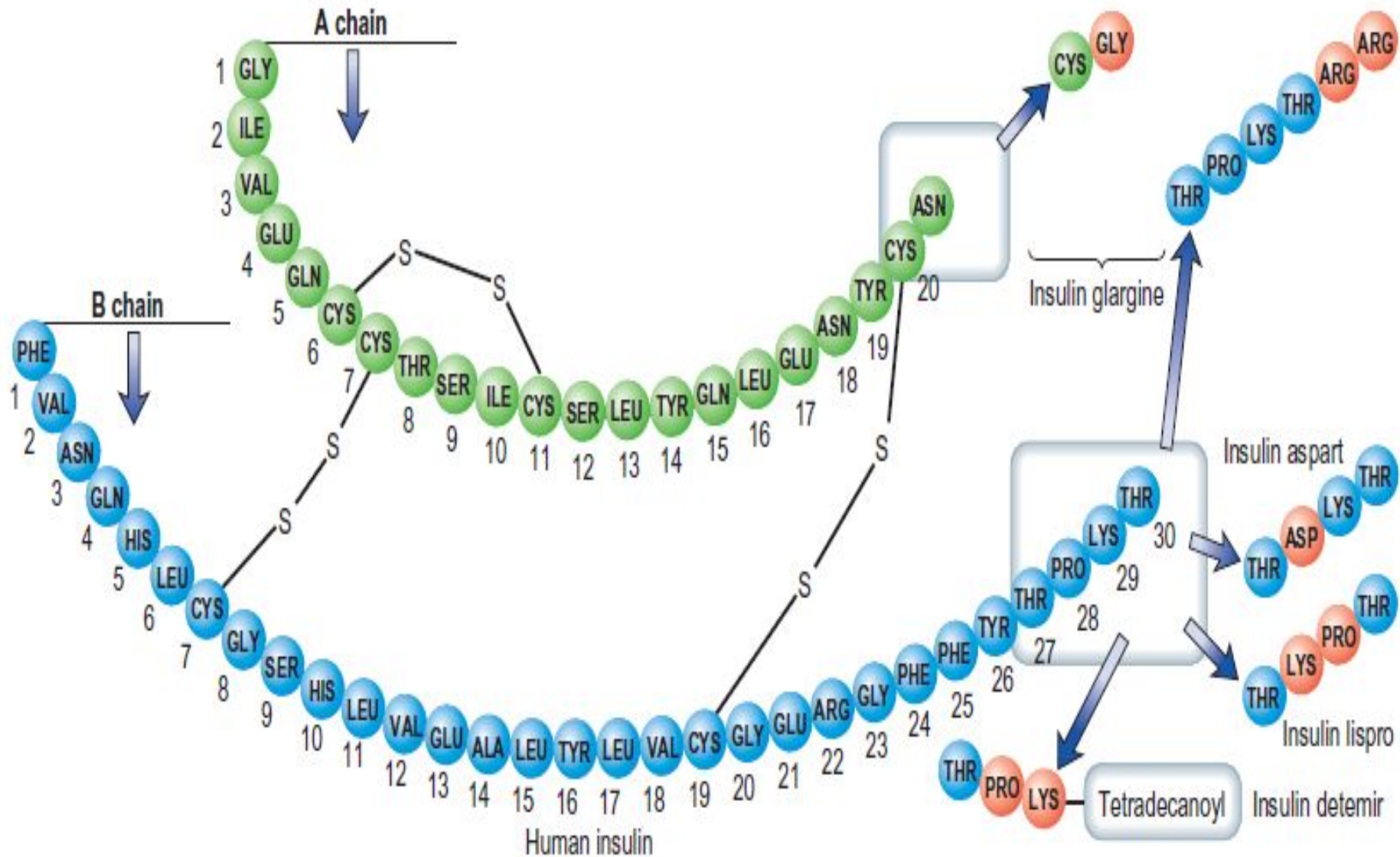
**Длит-ть**

**4 - 6**

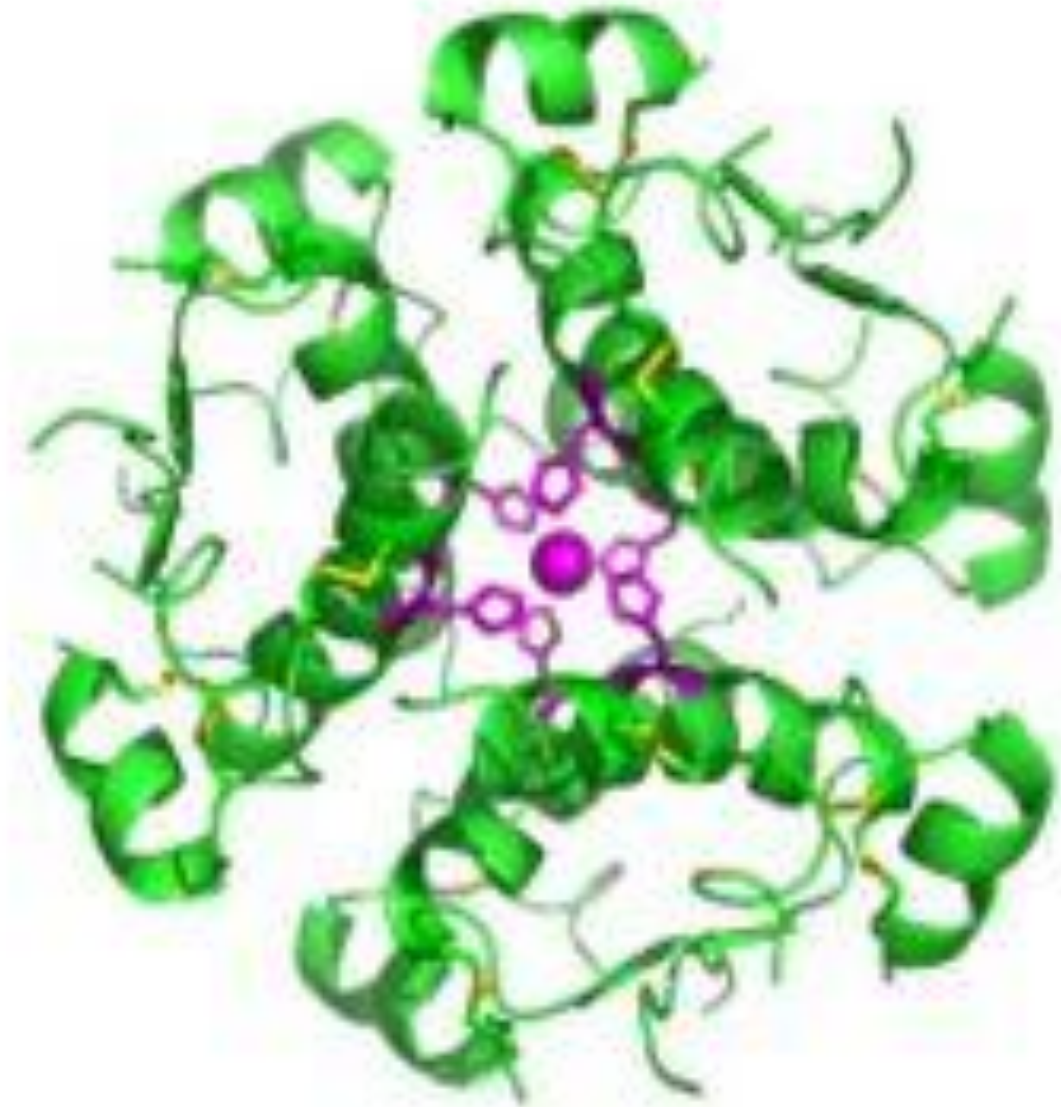
**14 - 20**

**20 - 36**



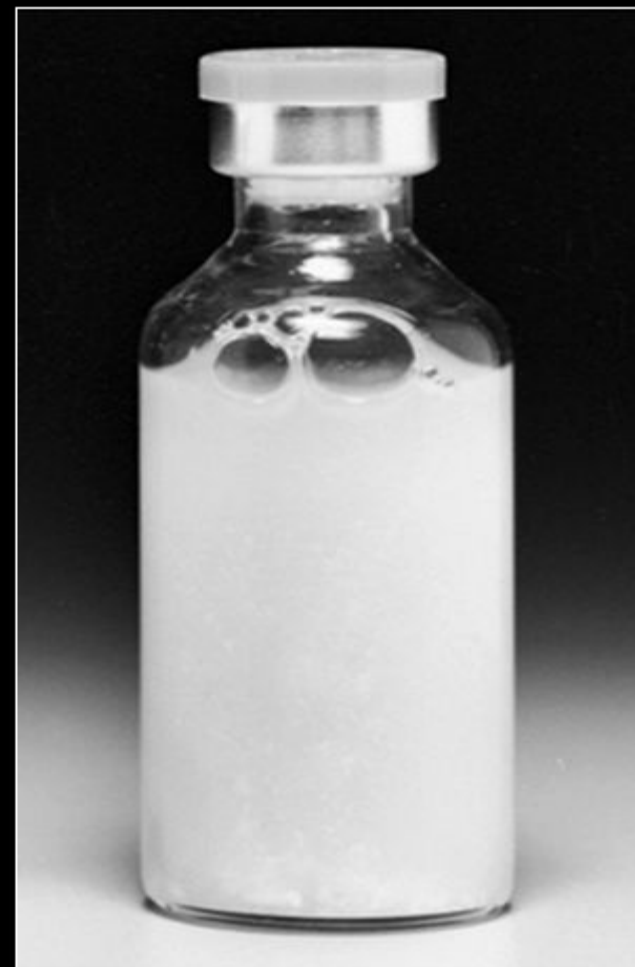
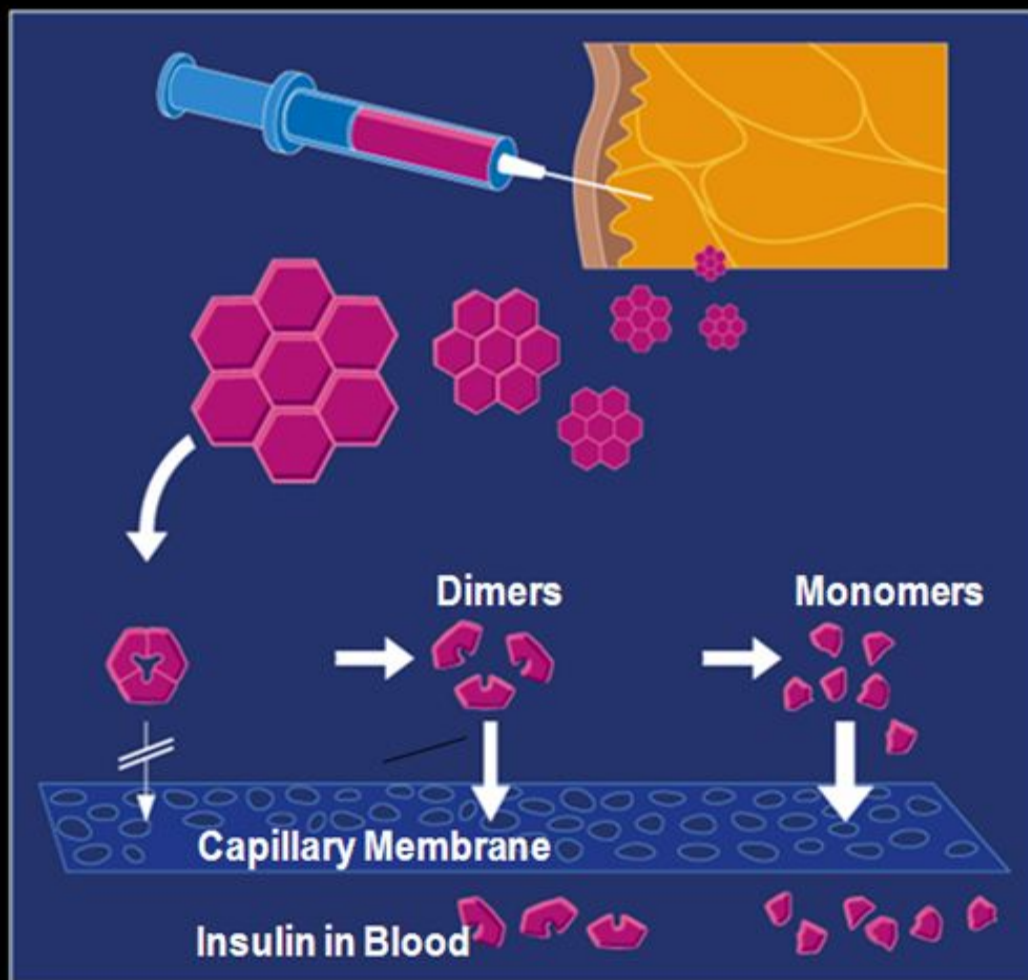


# Гексамер инсулина



ИОНЫ ЦИНКА - ОСТАТКИ ГИСТИДИНА

# Гларджин [Glargine]: Механизм действия





**поджелудочная  
железа**



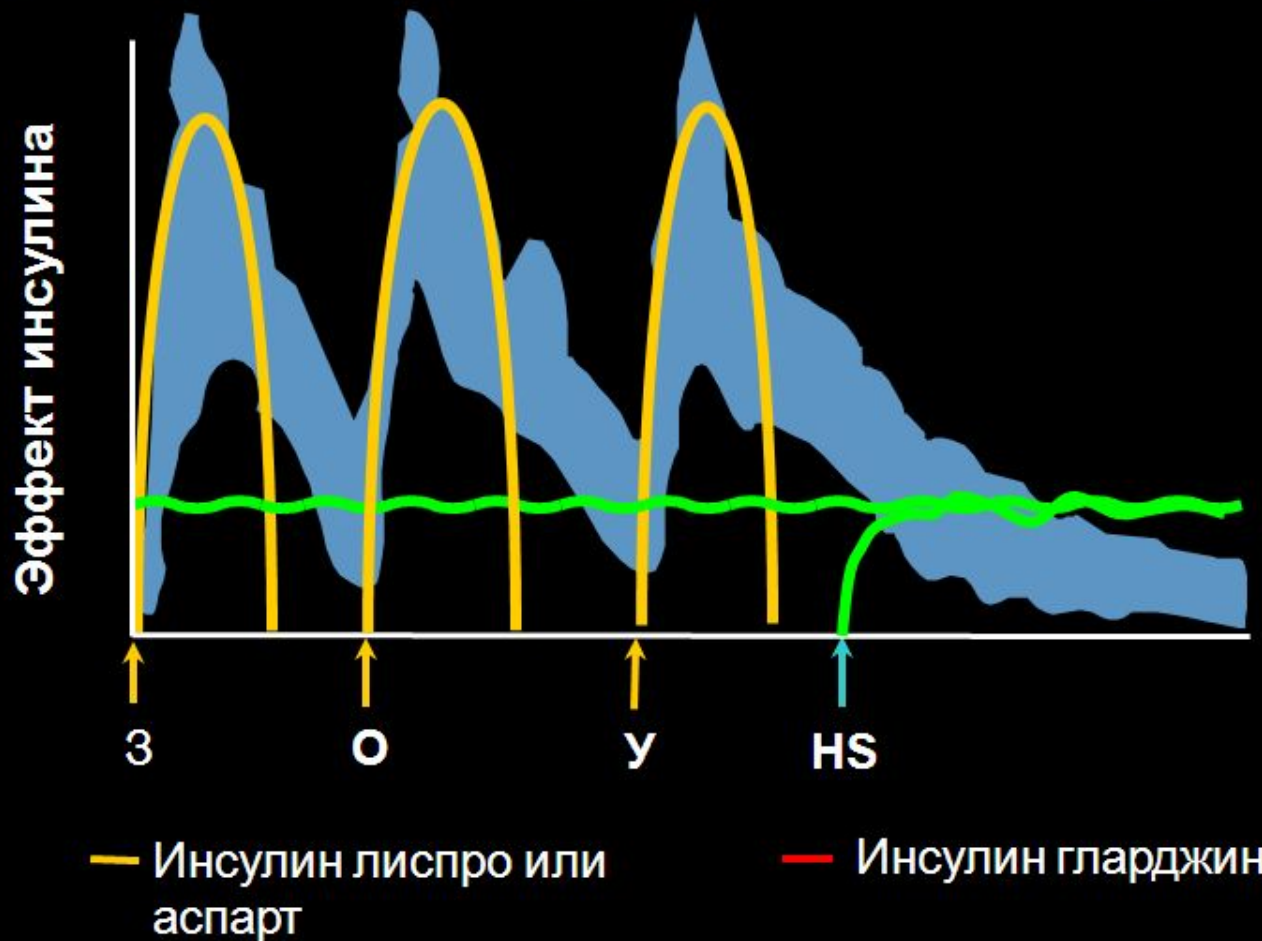
**секреция инсулина**

# Инсулинотерапия

## Концепция “Базальный – Болюсный”

- Некоторое количество инсулина секретруется постоянно – *базальный* инсулин
- Увеличивающиеся количества инсулина секретируются в ответ на повышение уровней глюкозы после еды – *болюсный* инсулин

# Базально-болюсная инсулинотерапия: инсулин гларджин перед сном и лиспро или аспарт, приуроченные к приему пищи



Adapted with permission from Leahy J. In: Leahy J, Cefalu W, eds. *Insulin Therapy*. New York, NY: Marcel Dekker Inc.; 2002:87

# ДВУХФАЗНЫЙ

- «И. растворимый» + «И.-изофан»  
= хумулин<sup>®</sup> МЗ
- «И. лизпро» + «суспензия и.  
лизпро протамина» = хумалог<sup>®</sup>
- «И. аспарт» + «и.аспарт  
протамин» = НОВОМИКС<sup>®</sup>



# ПЭ инсулинов

## последствия гипогликемии



**тахикардия**



**спутанность**



**головокружение**



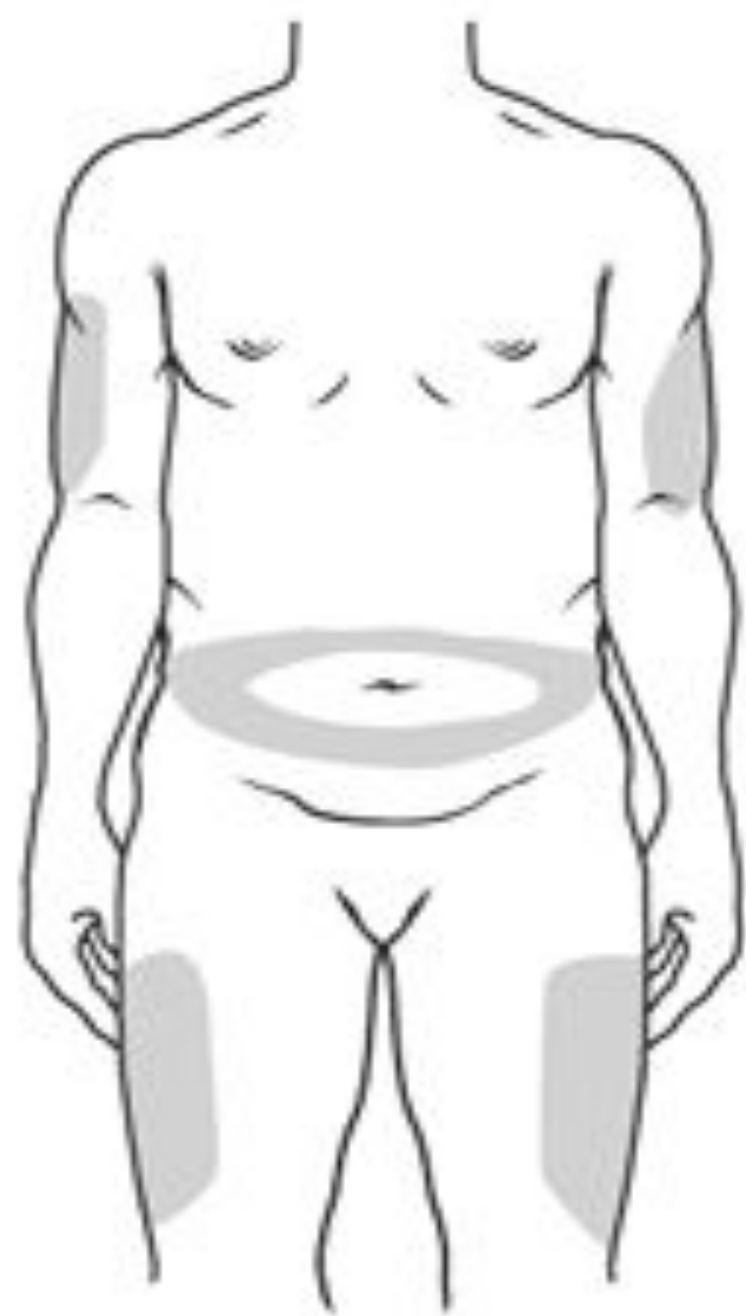
**потоотделение**



**липодистрофия**



**гиперчувст-  
вительность**



# Точки приложения пероральных антидиабетических средств

Печень: продукция  
глюкозы  
**БИГУАНИДЫ**

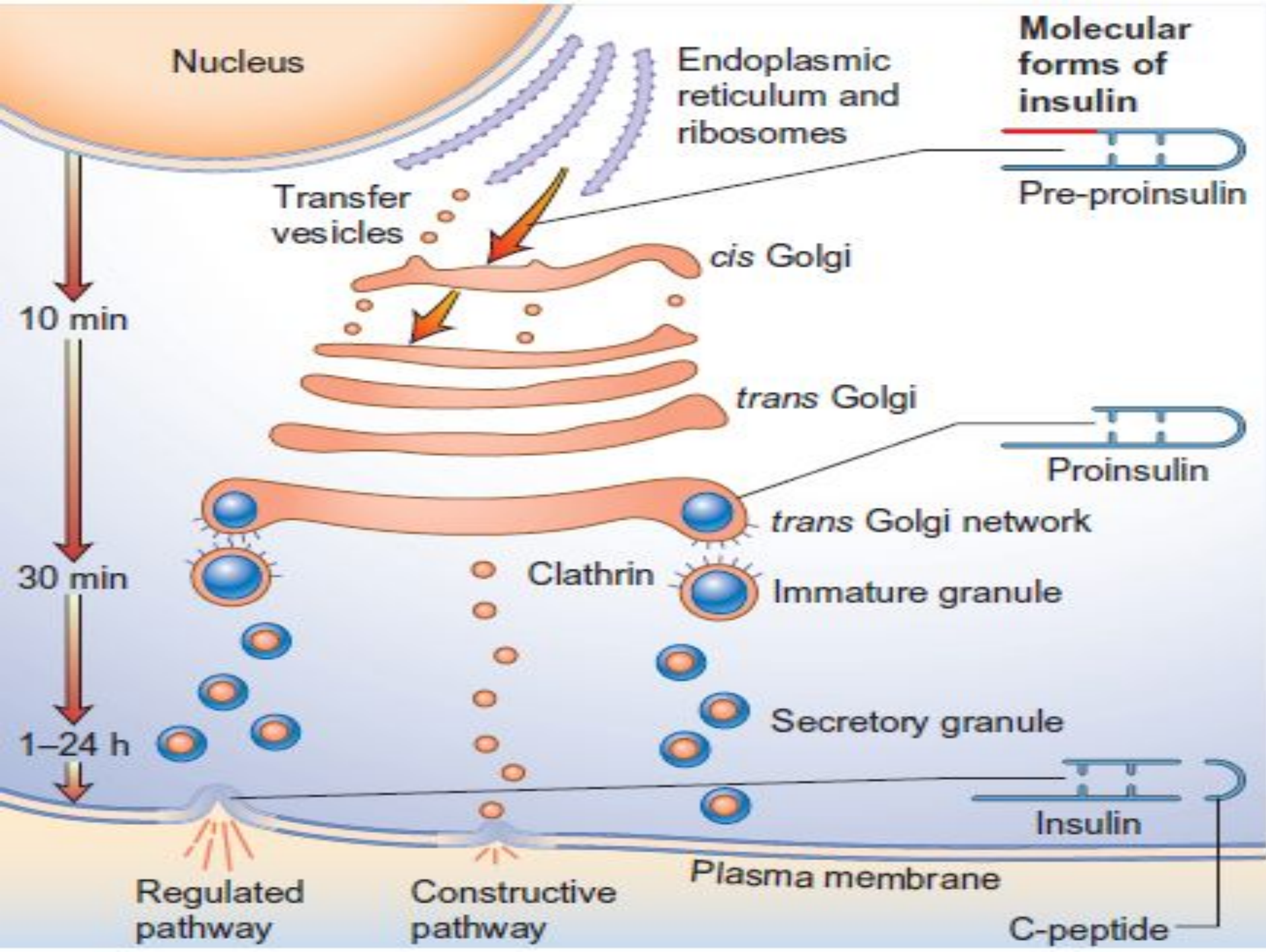
Мышечная и жировая  
ткань:  
периферический захват  
глюкозы

**ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ**

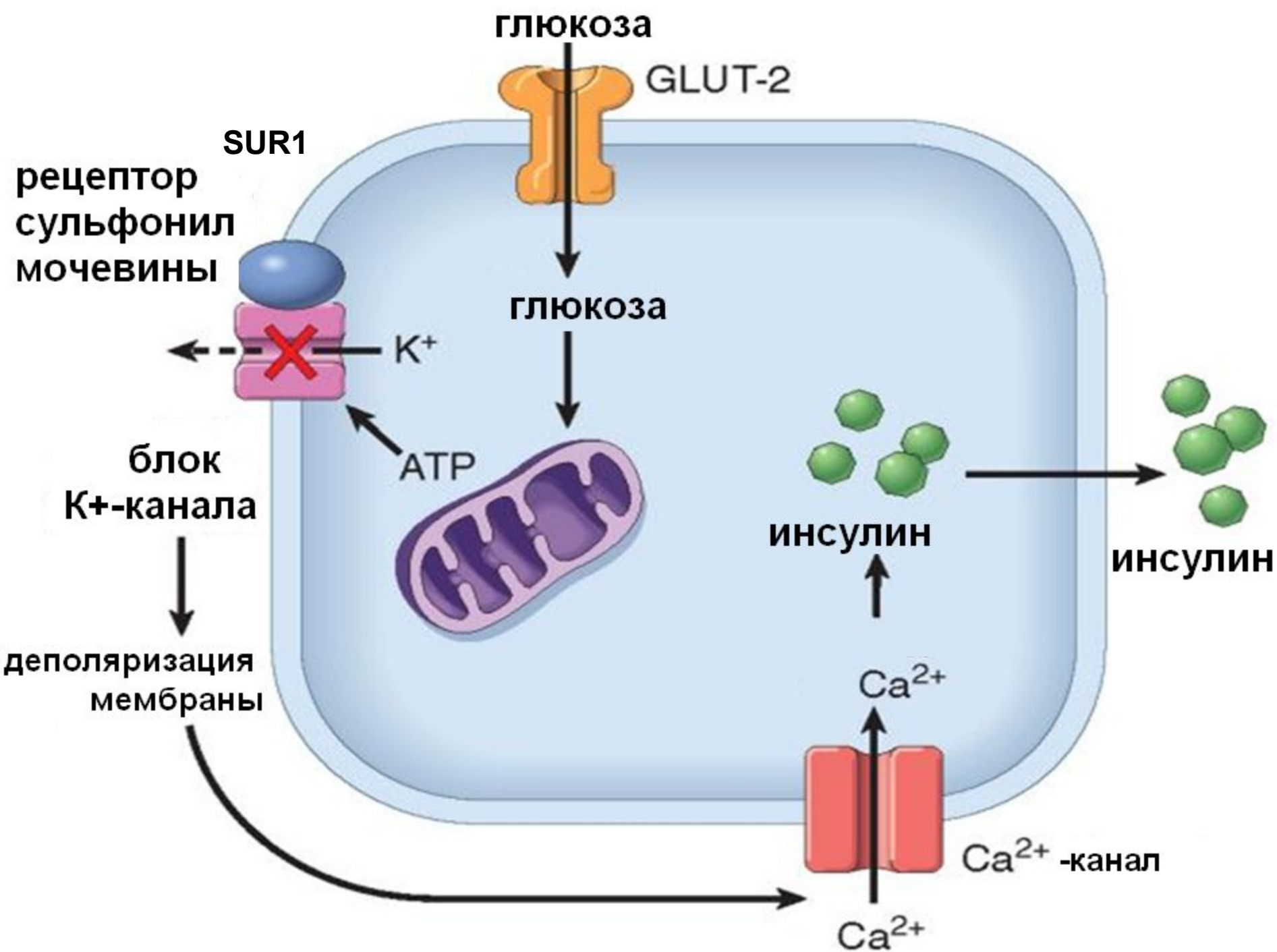
Поджелудочная железа:  
секреция инсулина  
**СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНА**  
**МЕГЛИТИНИДЫ**

Тонкий кишечник:  
переваривание и всасывание  
углеводов  
**ИНГИБИТОРЫ  $\alpha$ -  
ГЛЮКОЗИДАЗЫ**









секретогены инсулина 1

Пр-е сульфаниламочевины

# **Пр-е сульфанилмочевины**

**глибенкламид** (микронизированный)  
(манинил)

**гликвидон** (глюренорм)

## **II поколение**

**Гликлазид** (диабефарм МВ, гликлада)

**Глипизид** (глибenez ретард)

## **III поколение**

**Глимепирид** (амарил, глемаз)

# ***Пр-е тиомочевины:***

**стимуляция образования и высвобождения инсулина.**

**Собственные рецепторы (SUR1) на  $\beta$ -клетках**

- закрытие  $K^+$  каналов (АТФ-зависимых) –
- деполяризация мембраны –
  - Открытие  $Ca^{2+}$ -каналов -
  - **СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА**

**+ стимулируют регенерацию  $\beta$ -клеток**



Рецепторы к сульфонилмочевине являются  
составными элементами АТФ–зависимых  
калиевых каналов

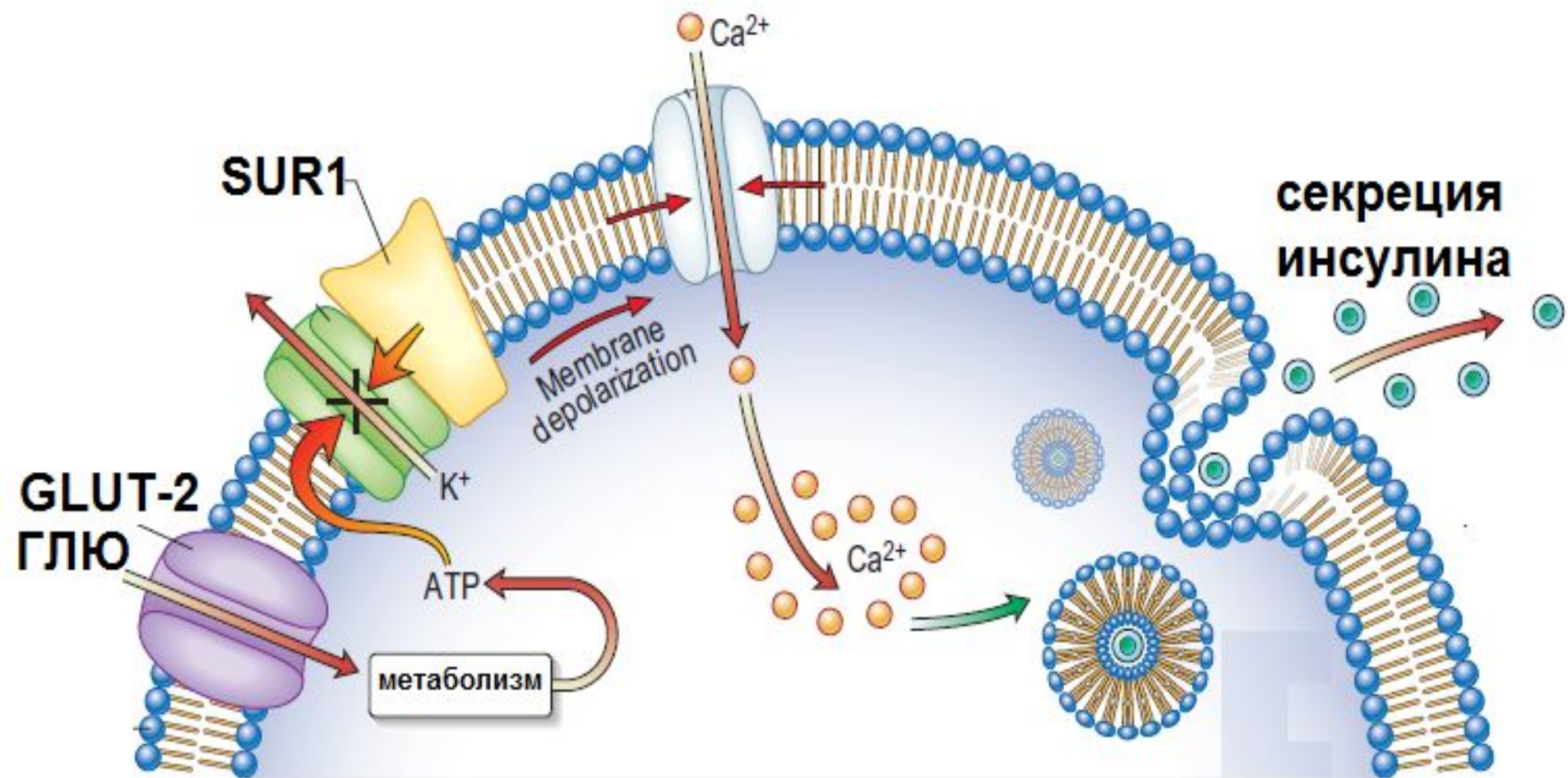
SUR1 – в  $\beta$ -клетках

SUR2A – кардиомиоцитах

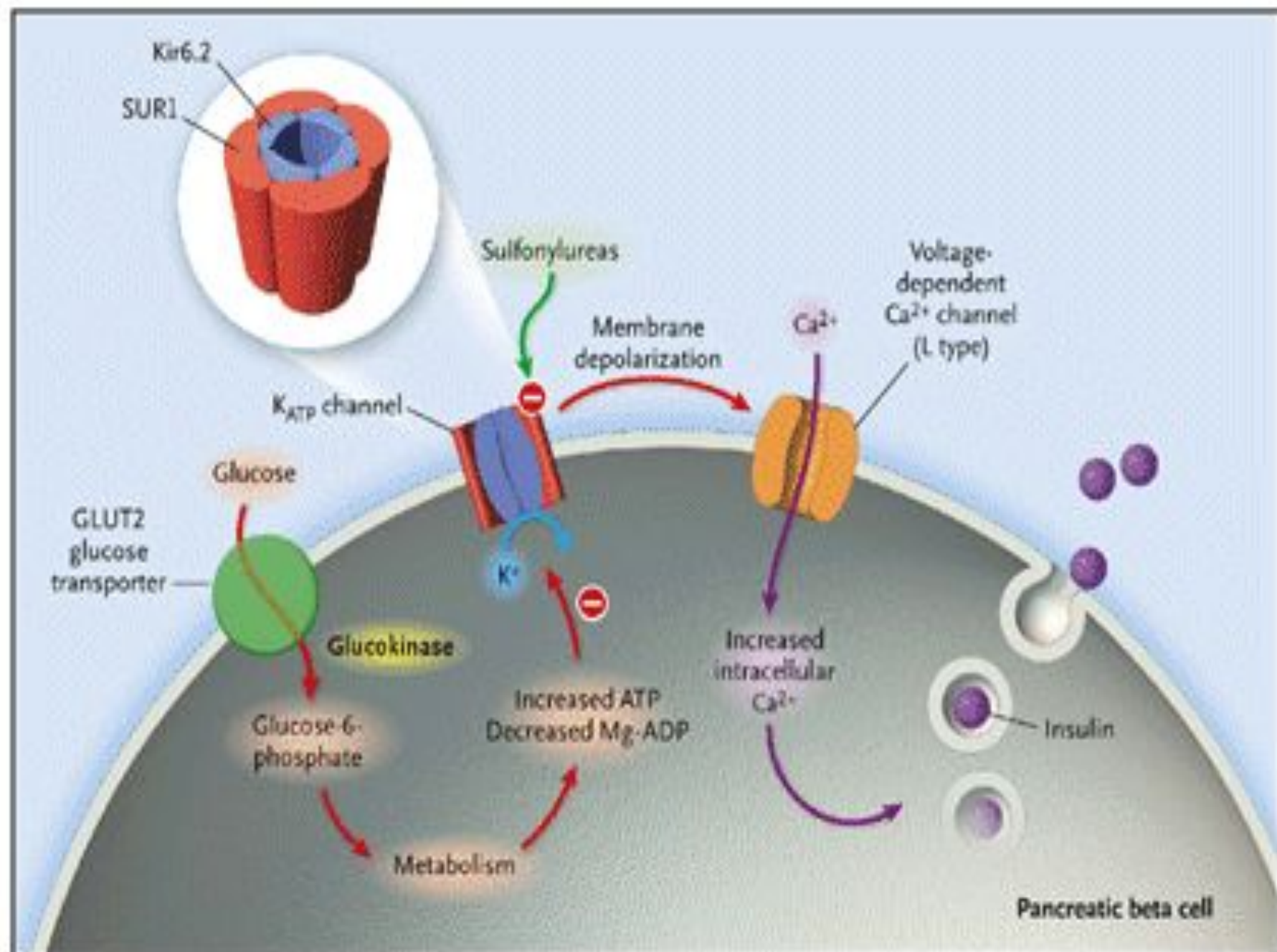
SUR2B – в гладкомышечных  
клетках

Kir6.2 – формирует в клеточной  
мембране пору для  
селективного переноса  
ионов калия









# Glibenclamide (BAN, rINN)

Glibenclamida; Glibenclamidum; Glibenklamid; Glibenklamidas; Glibenklamidi; Glybenclamide; Glybenzcyclamide; Glyburide (USAN); HB-419; U-26452. 1-[4-[2-(5-Chloro-2-methoxybenzamido)ethyl]benzenesulphonyl]-3-cyclohexylurea.

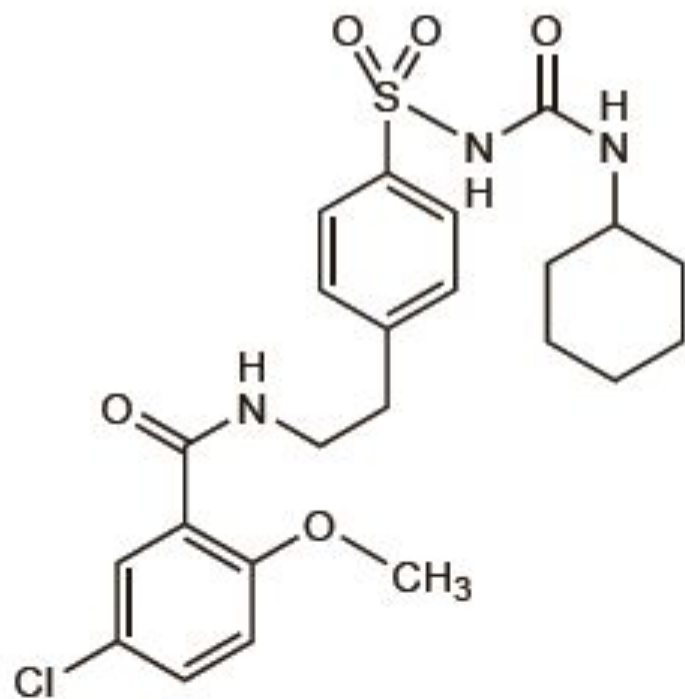
Глибенкламид

$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S = 494.0$ .

CAS — 10238-21-8.

ATC — A10BB01.

ATC Vet — QA10BB01.



Начальная доза  
0,0025-0,005 /день  
утром  
Титр до 0,015/день.  
Избегать назначать  
ПОЖИЛЫМ



# Gliclazide (BAN, rINN)

Gliclazida; Gliclazidum; Gliklatsidi; Gliklazid; Gliklazidas; Glyclazide; SE-1702. 1-(3-Azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl)-3-tosylurea; 1-(3-Azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl)-3-*p*-tolylsulphonylurea.

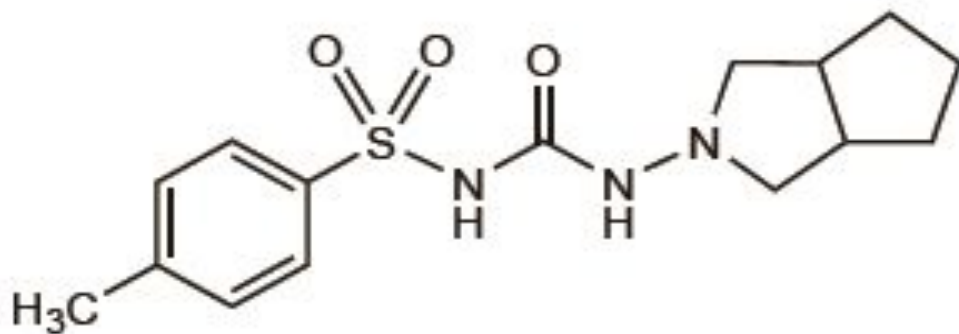
Гликлазид

$C_{15}H_{21}N_3O_3S = 323.4$ .

CAS — 21187-98-4.

ATC — A10BB09.

ATC Vet — QA10BB09.



Начальная доза 0,04-0,08/день до 0,32

Меньшая длительность действия (по сравнению с глибенкламидом) (снижение опасности гипогликемии) = препарат выбора у пожилых

# Glipizide (BAN, USAN, pINN)

CP-28720; Glipitsidi; Glipizid; Glipizida; Glipizidas; Glipizidum; Glipizyd; Glydiazinamide; K-4024. 1-Cyclohexyl-3-{4-[2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)ethyl]benzenesulphonyl}urea.

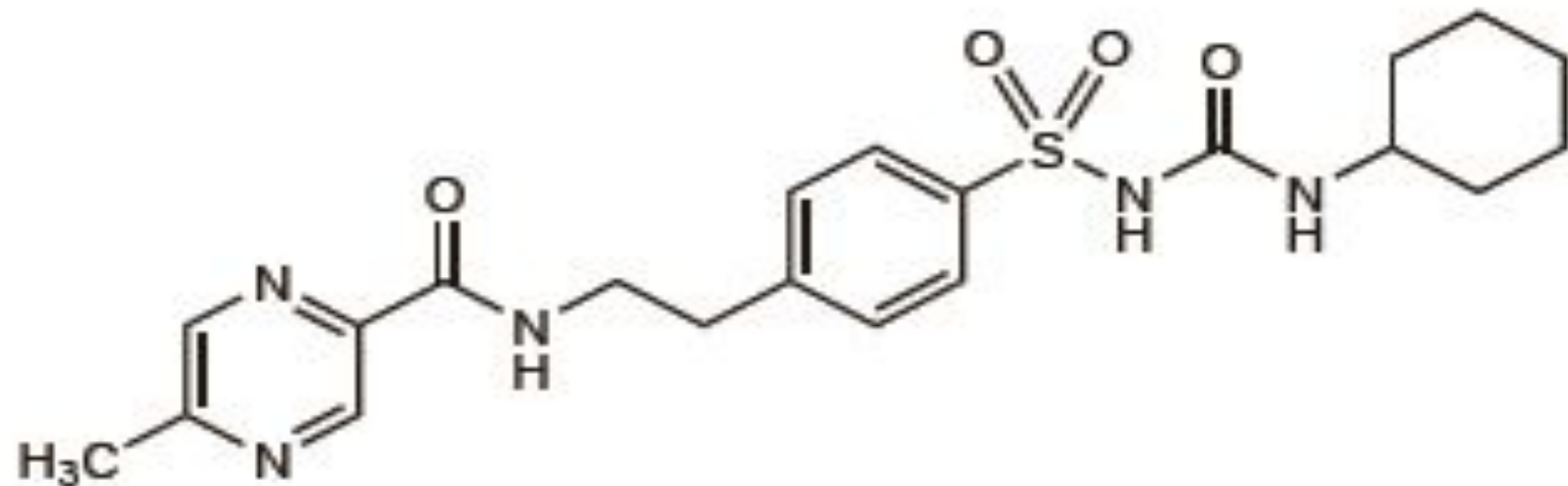
ГЛИПИЗИД

$C_{21}H_{27}N_5O_4S = 445.5$ .

CAS — 29094-61-9.

ATC — A10BB07.

ATC Vet — QA10BB07.



*Кроме того, пр-е*  
*сульфонилмочевины:*

- **снижение глюкоза в крови**
- **повышение чувствительности тканей к инсулину**

# Производные сульфонилмочевины

## Преимущества

- Эффективны
- Быстрая реакция
- Хорошо переносятся
- Улучшают секрецию инсулина
- Долгая история применения
- Однократный прием
- Гибкость назначаемых доз
- Лечение токсичности глюкозы
- Низкая стоимость

## Недостатки

- Нет ответа (20%) или эффект снижается со временем
- Гипогликемия
- Увеличение веса
- Требуется осторожности у пожилых и у больных с органной недостаточностью
- Гиперинсулинемия
- Лекарственные взаимодействия
- Повышенный риска сердечно-сосудистой патологии?<sup>White JR, *Clinical Diabetes* 1998.</sup>



# Производные сульфонилмочевины

## Преимущества

Эффективны

Хорошо переносятся

- Лечение токсичности глюкозы
- Низкая стоимость

## Недостатки

- Нет ответа (20%) или эффект снижается со временем

Гипогликемия

Увеличение веса

- взаимодействия
- Повышенный риска сердечно-сосудистой патологии? White JR, *Clinical Diabetes* 1998.

# Секретогены инсулина 2

## Прандиальные

**Репаглинид** (новоноорм) –

$t_{1/2}=1\text{ч}$  – **после** приема пищи

**Натеглинид** (старликс) –

$t_{1/2}=10-15$  мин, **перед** приемом пищи

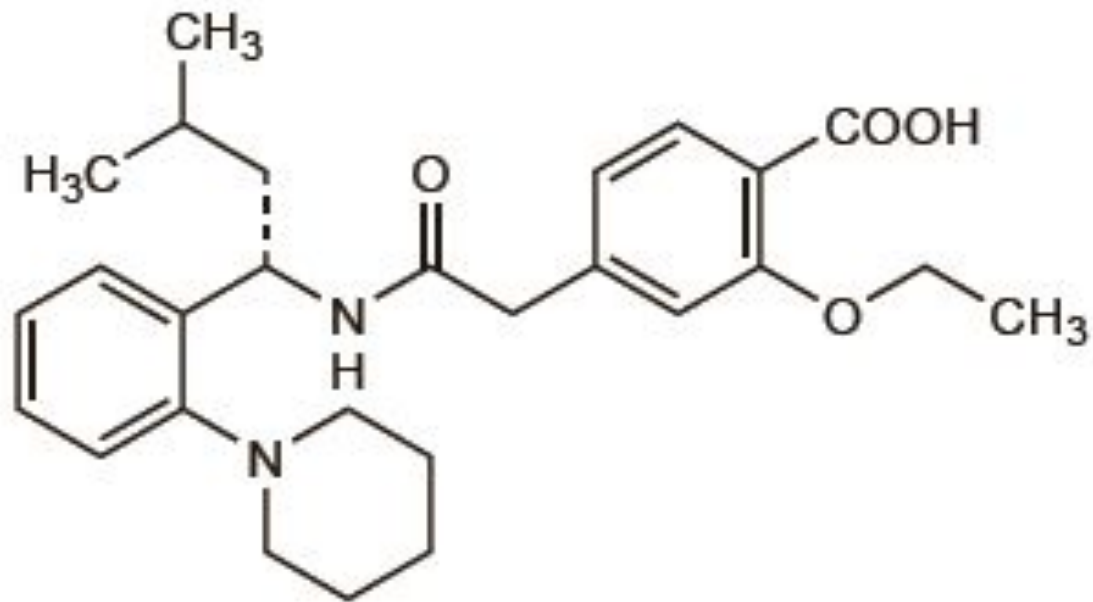
эффекты аналогичны тиомочевине

# =Производные меглинидов

В отличие от пр-х  
тиомочевины, не  
стимулируют выброс  
инсулина в отсутствие  
ГЛЮКОЗЫ

Активность

Репаглинид > глибенклимид > натеглинид



## Репаглинид

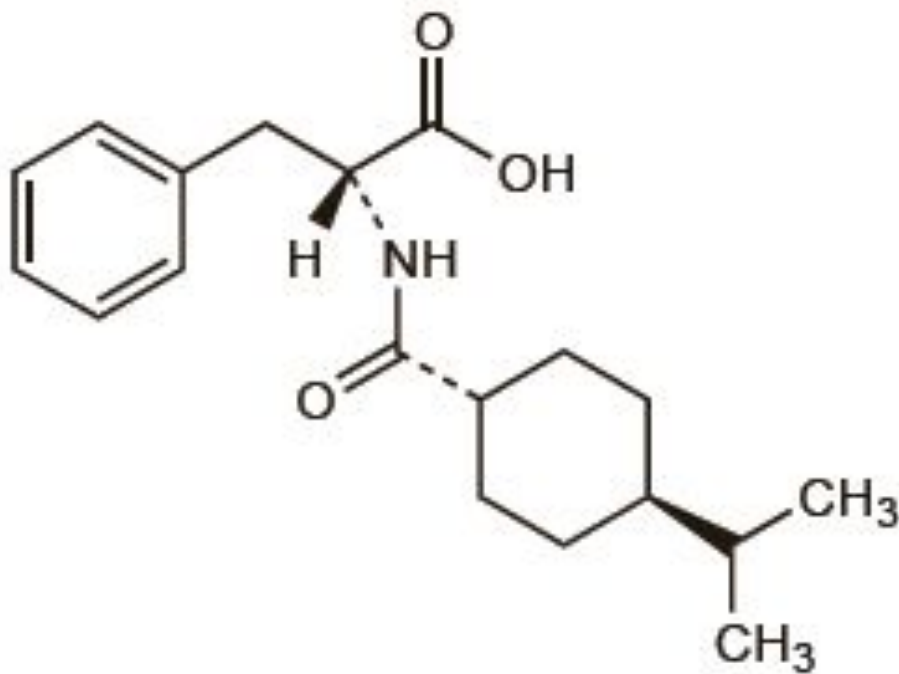
За 30 мин до еды 0,0005 до 1-2 мг

Не более 16 мг день

Добавляют к метформину или  
тиазолидинтионам

при недостаточной эффективности последних





## Натеглинид

За 30 минут до еды 0,06 – 0,12 x 3/день

Максимальная суточная доза 0,54

Активные метаболиты

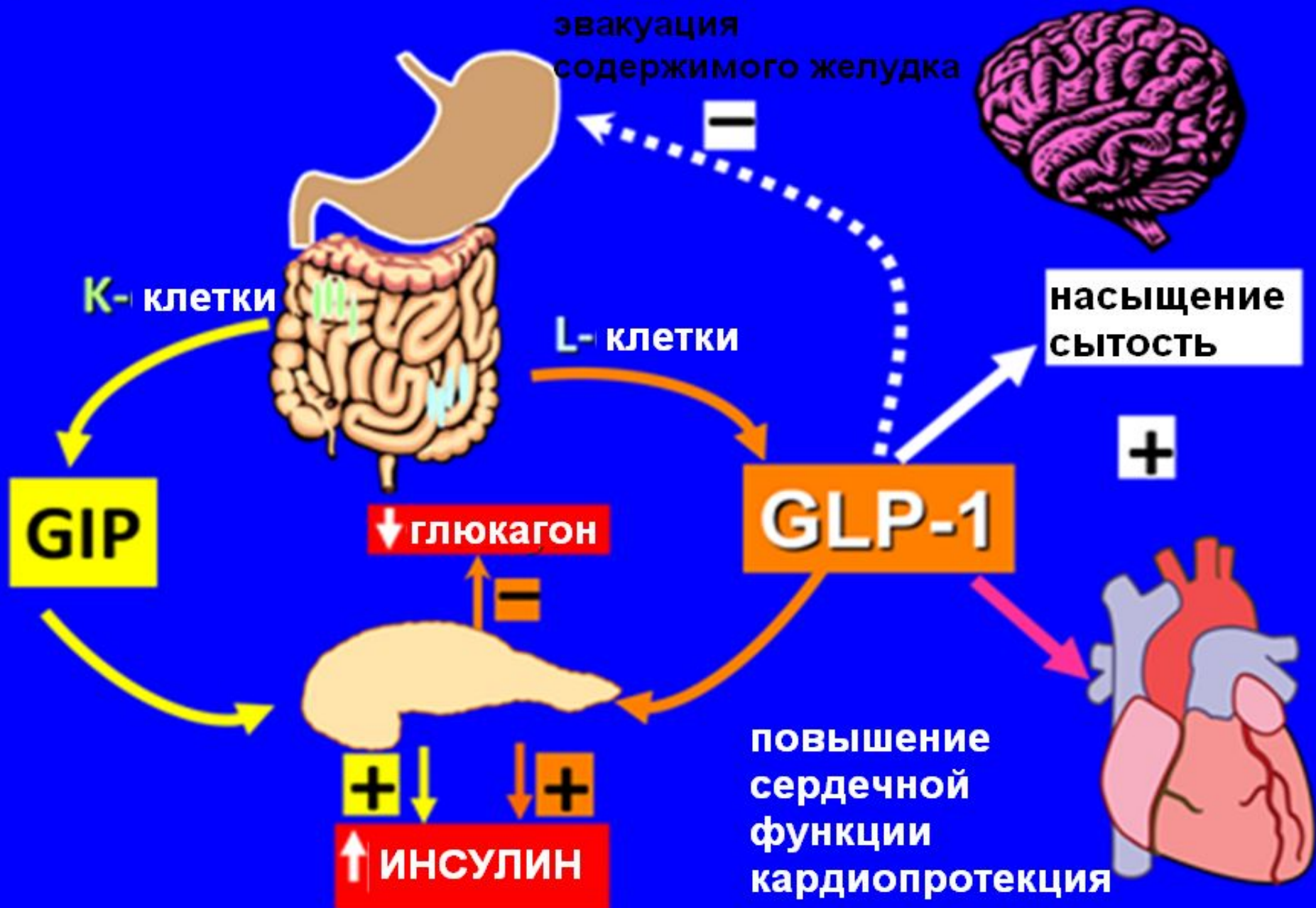
# Секретогены инсулина 3

## Инкретиновые

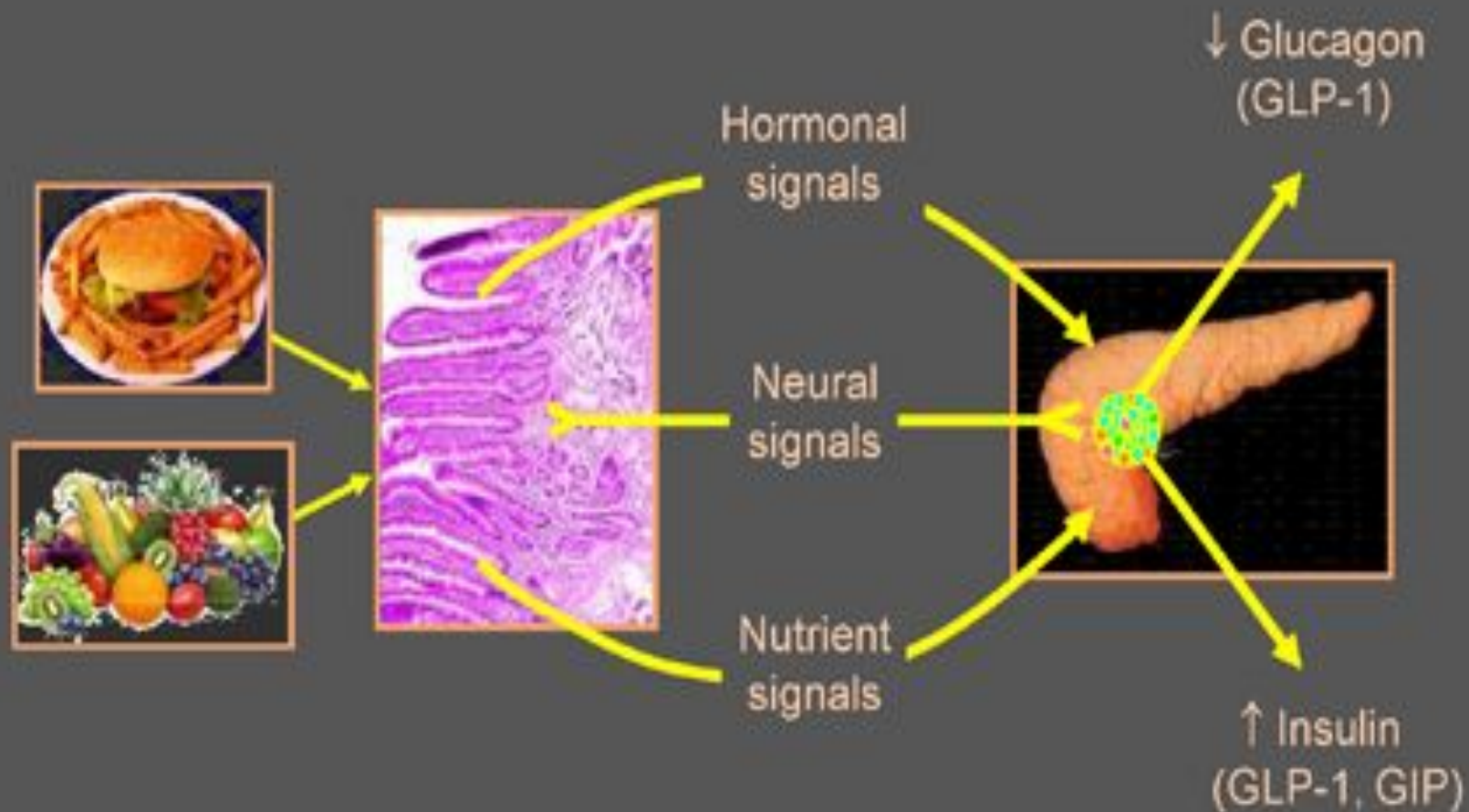
**GIP** — глюкозозависимый  
инсулинотропный полипептид

**GLP-1** — глюкагоно-  
подобный пептид-1  
=инсулинотропин

# ИНКРЕТИНЫ

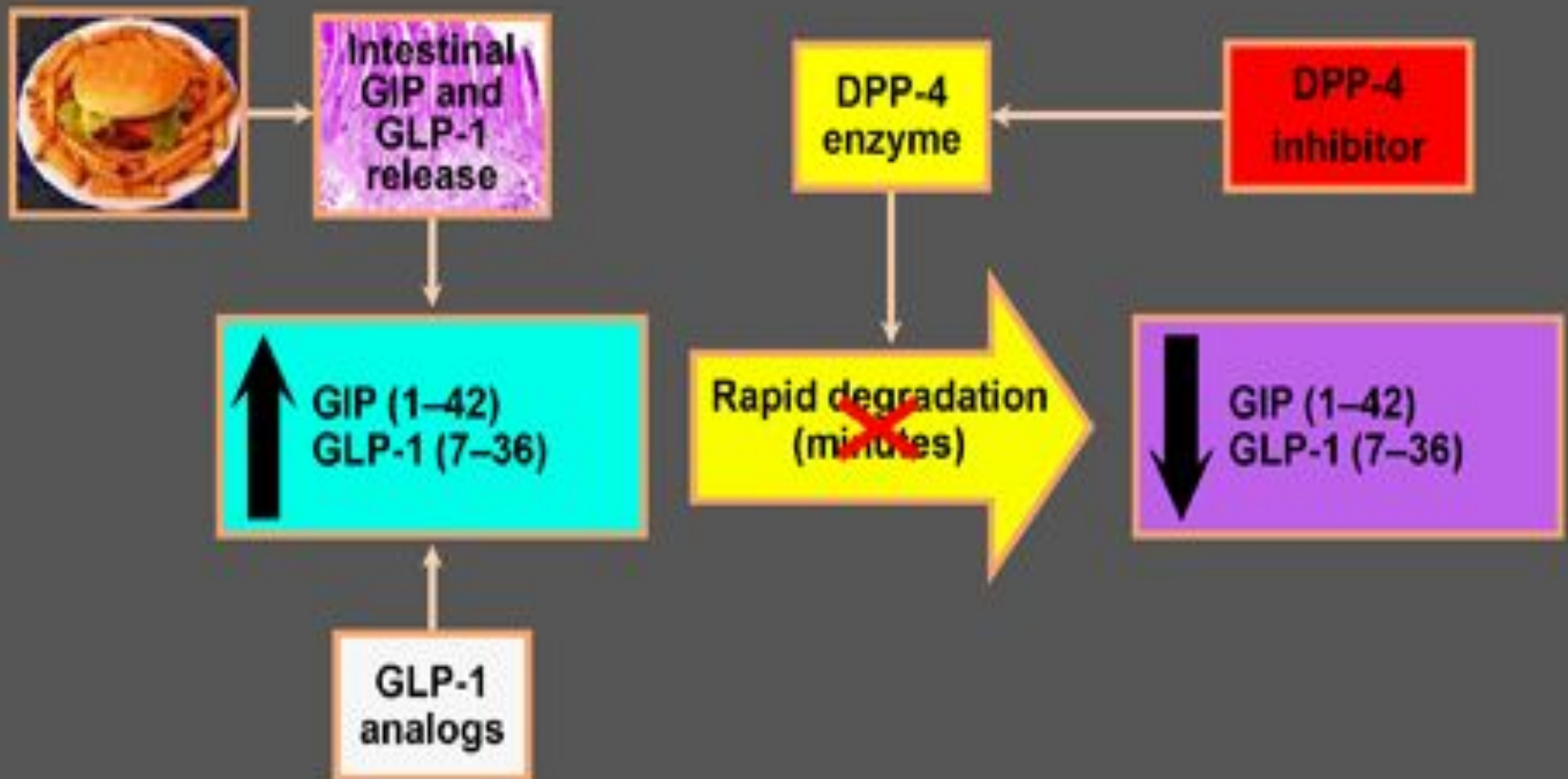


# The Enteroinsular Axis: Role in Regulating Islet Function

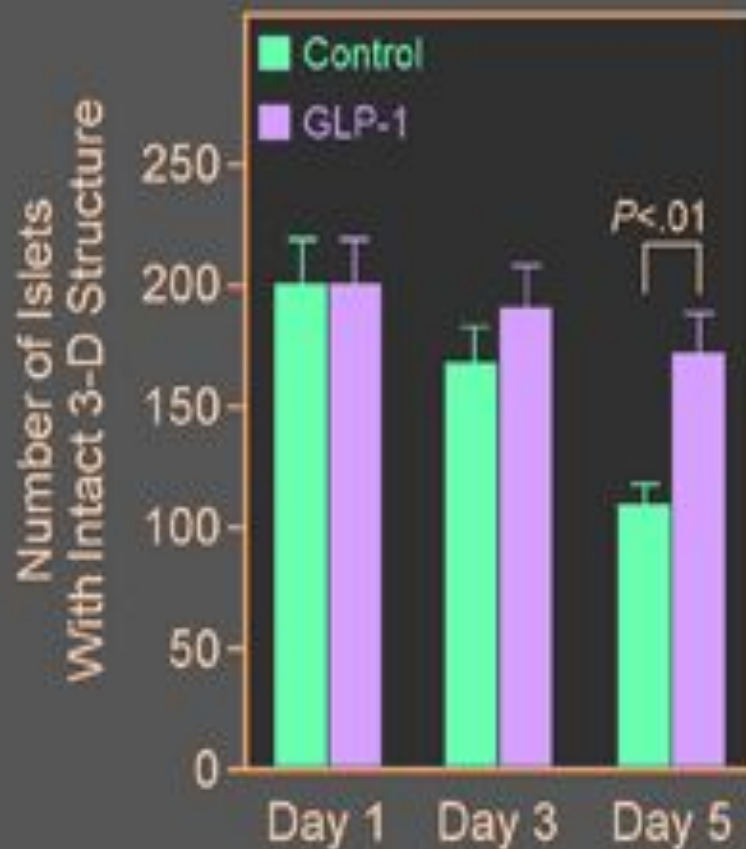
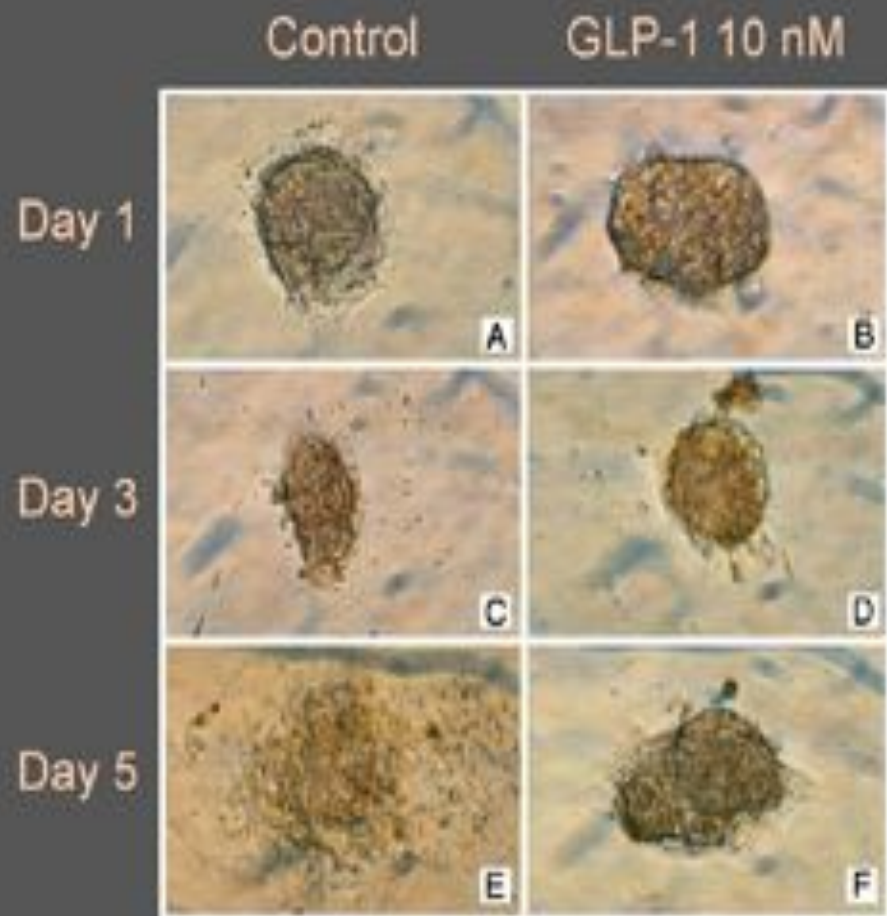


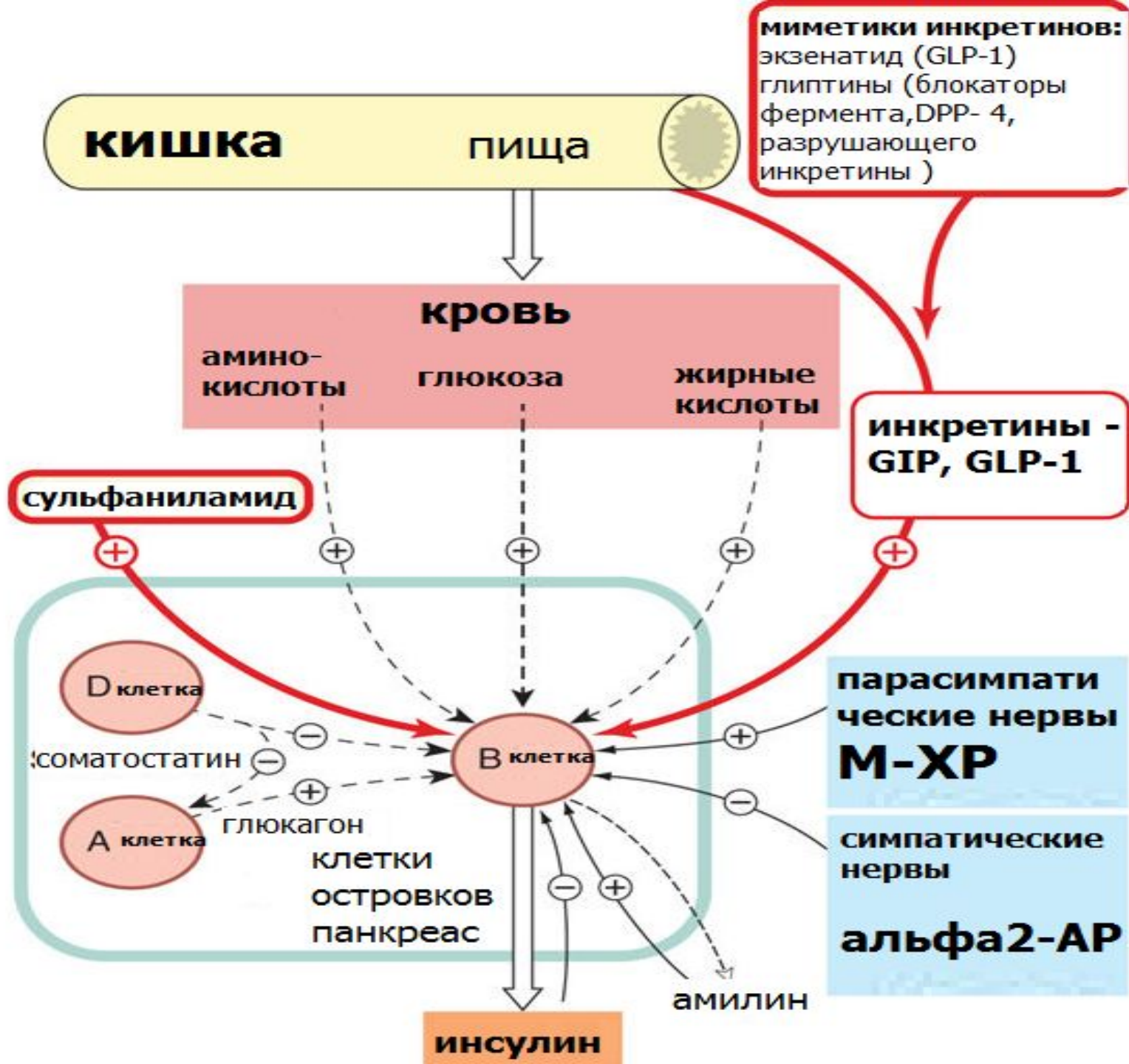


# Biology of Incretin Release and Metabolism and Approaches to Increase Their Activity



# GLP-1 Maintains the 3-Dimensional Structure of Human Islets







**K-клетки** – проксимальная часть ЖКТ  
(двенадцатиперстная кишка  
и проксимальный отдел тощей кишки)

ПроГИП → ГИП (1-42)

**L-клетки** – дистальная часть ЖКТ  
(подвздошная кишка и толстая кишка)

Проглюкагон → ГПП-1 (7-37) → ГПП-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

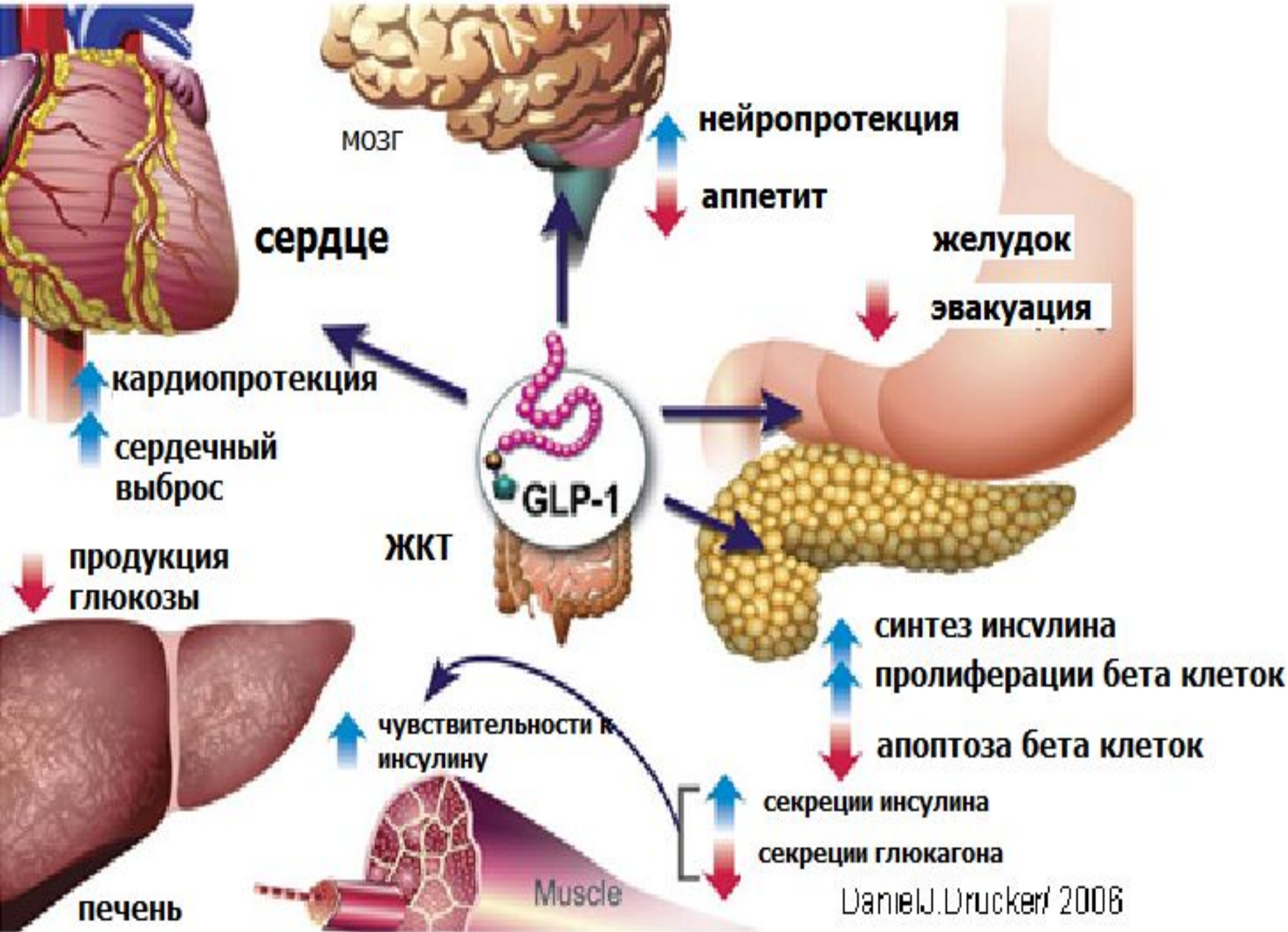
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

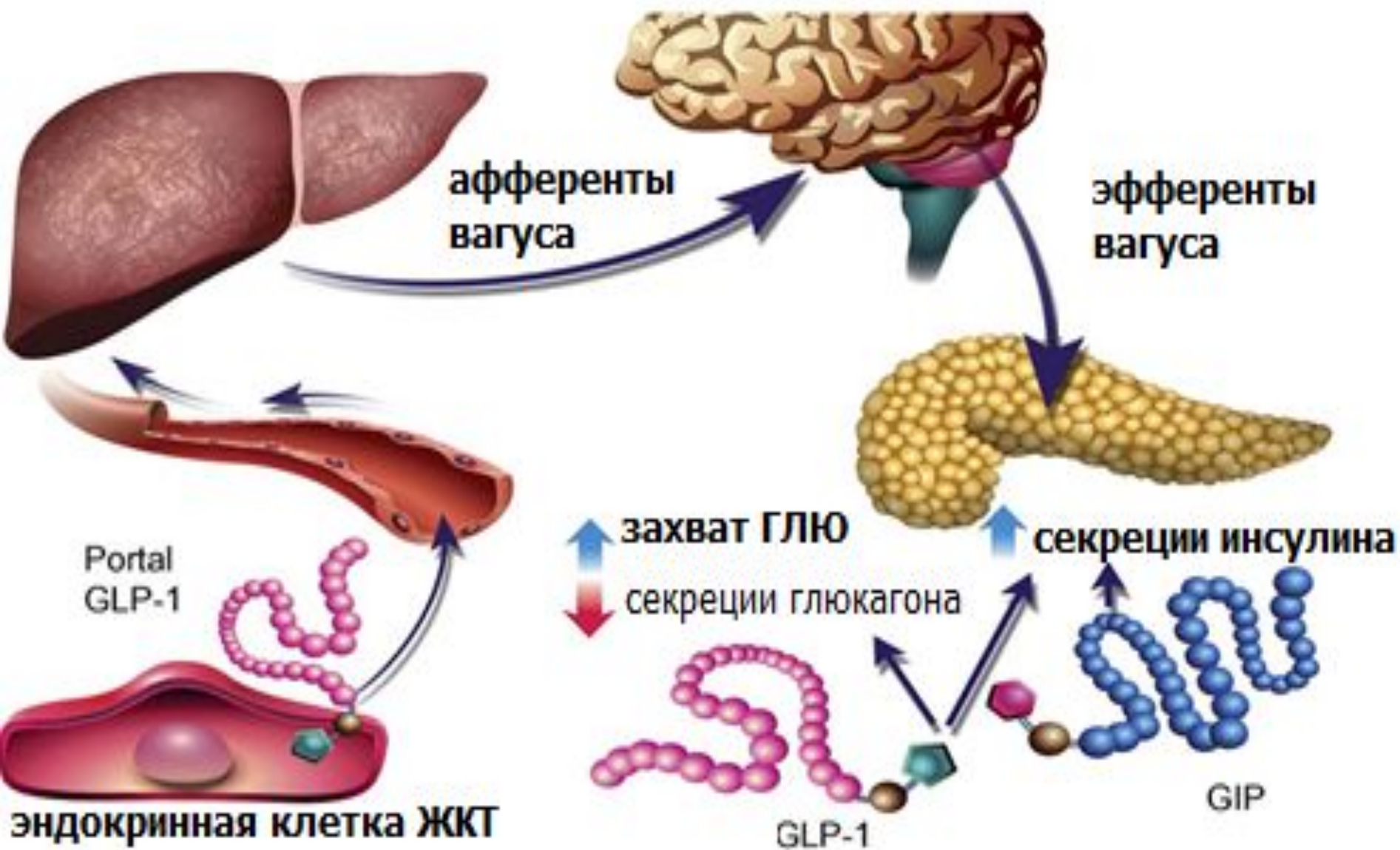
ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид



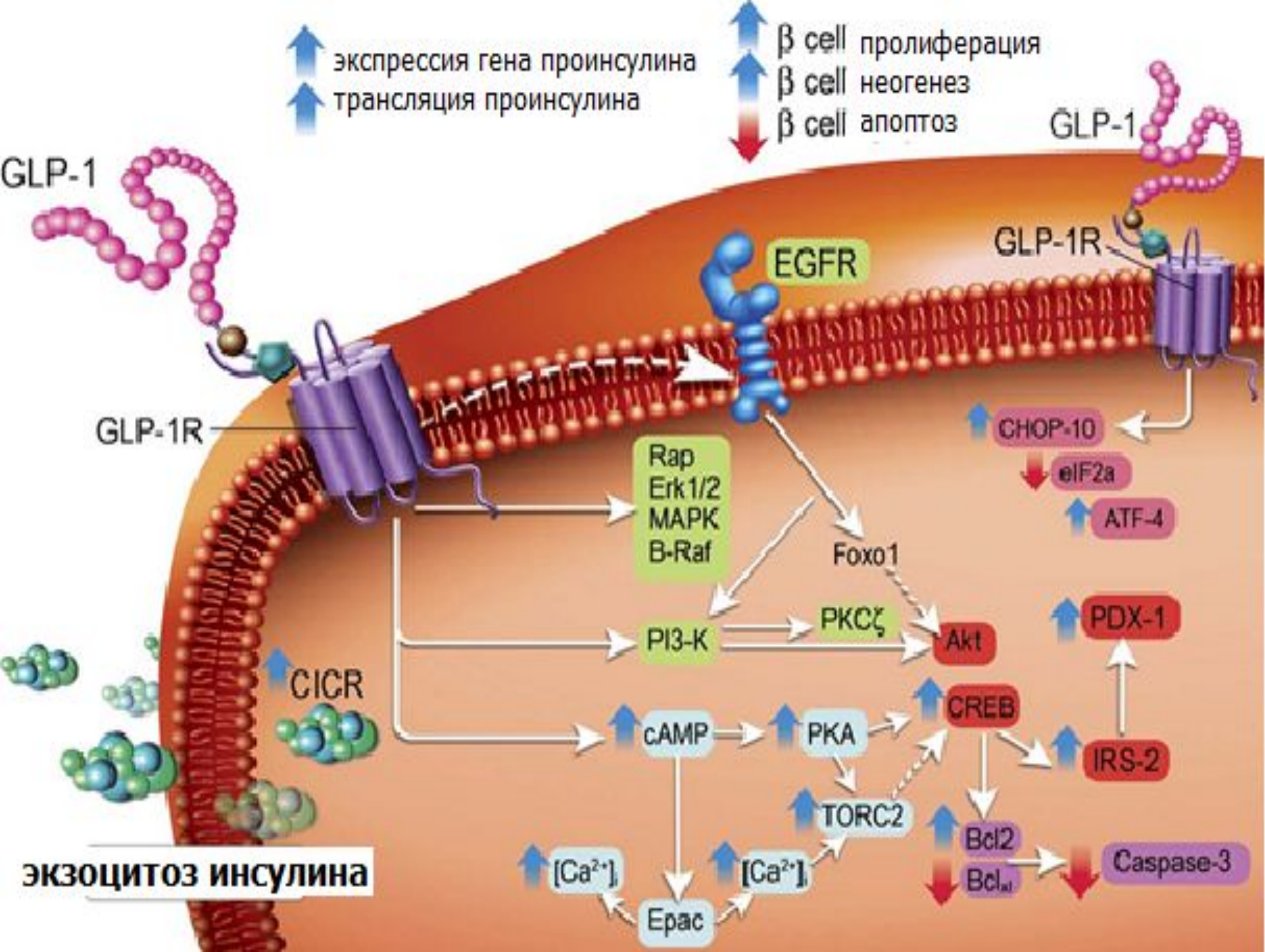




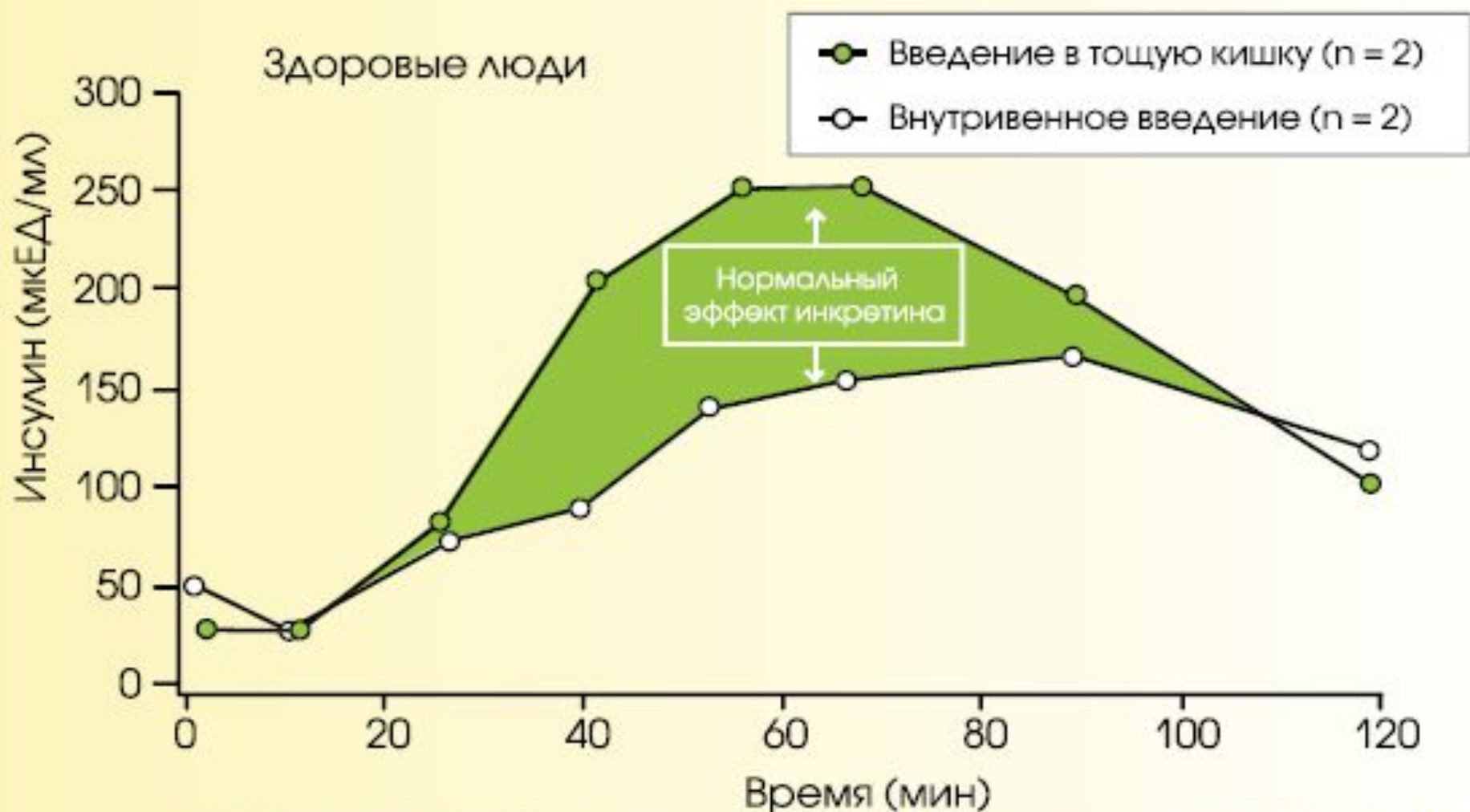
**GLP-1 и GIP прямо активируют секрецию инсулина через связывание со своими рец-ми на островковых  $\beta$ -кл-х.**







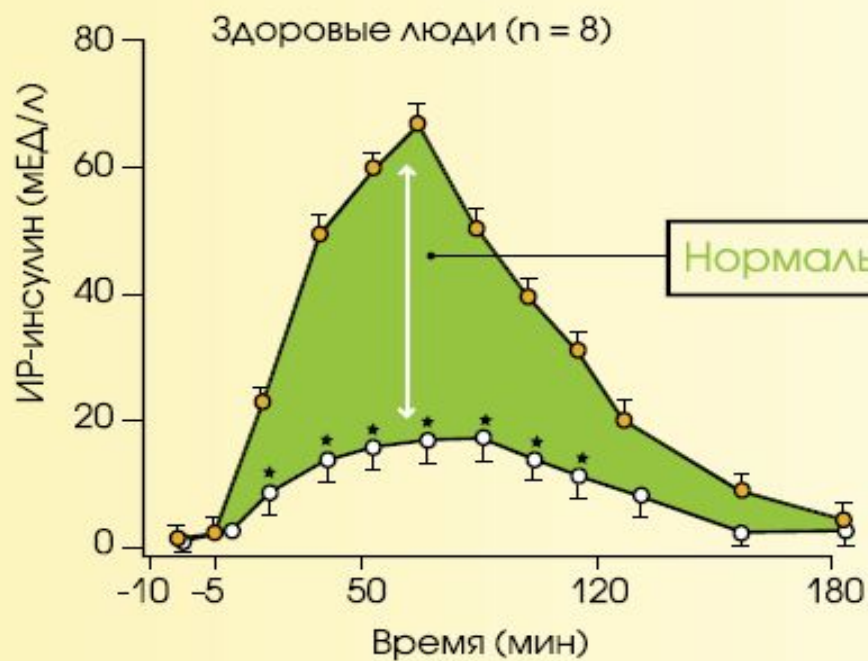
«Эффект инкретина»: инсулиновый ответ после перорального введения глюкозы больше, чем после внутривенного введения у здоровых людей.<sup>5</sup>



Двум здоровым людям было выполнено введение 5% раствора глюкозы в одном случае внутривенно, в другом случае – в верхний отдел тощей кишки (пероральное введение).



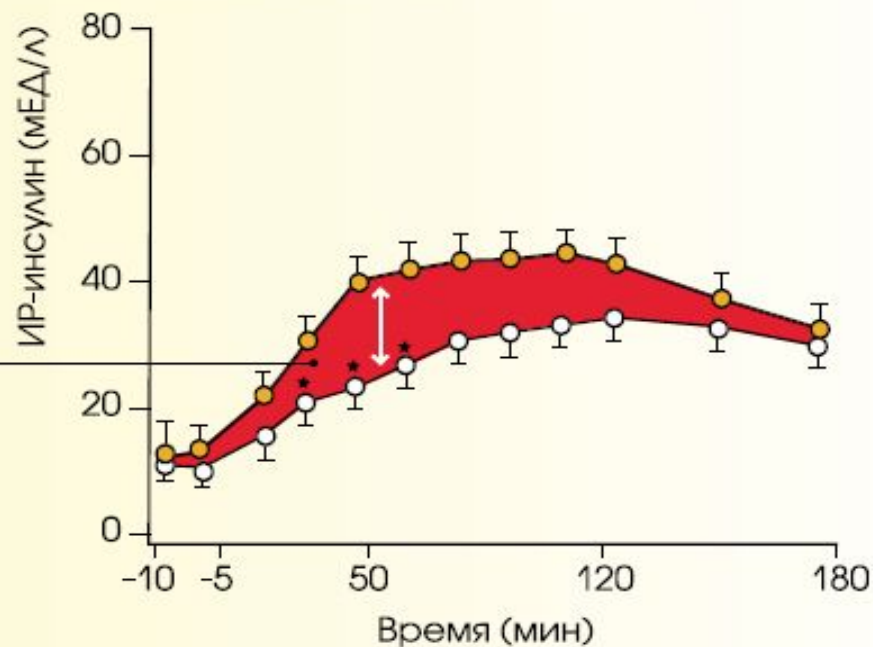
# Эффект инкретина снижается при сахарном диабете 2-го типа<sup>7</sup>



- Пероральная глюкоза (50 г / 400 мл)
- Изогликемическая внутривенная глюкоза

Сниженный эффект инкретина

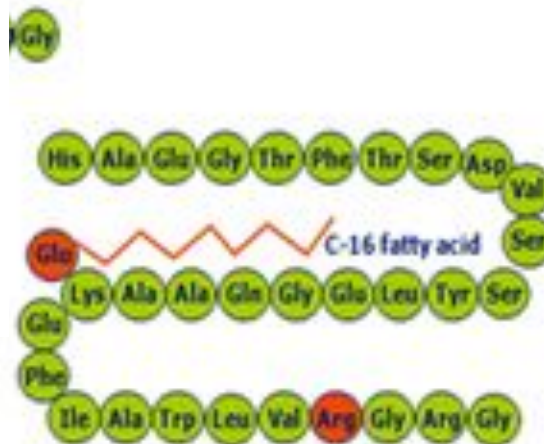
Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (n = 14)



# GLP-1, Liraglutide, Exenatide



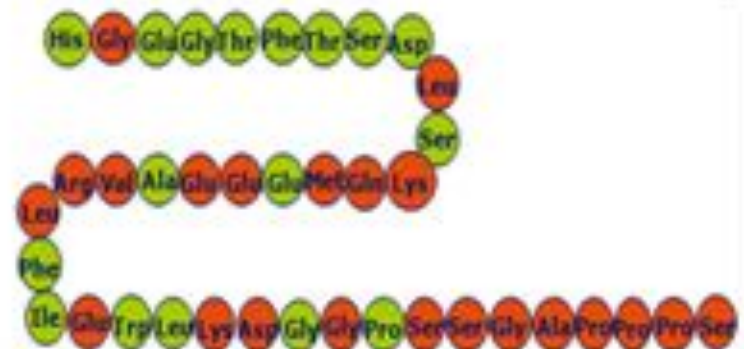
Native human GLP-1



Liraglutide

Устойчив к DPP-4  
T1/2=13 часов  
1 раз/день

Exenatide



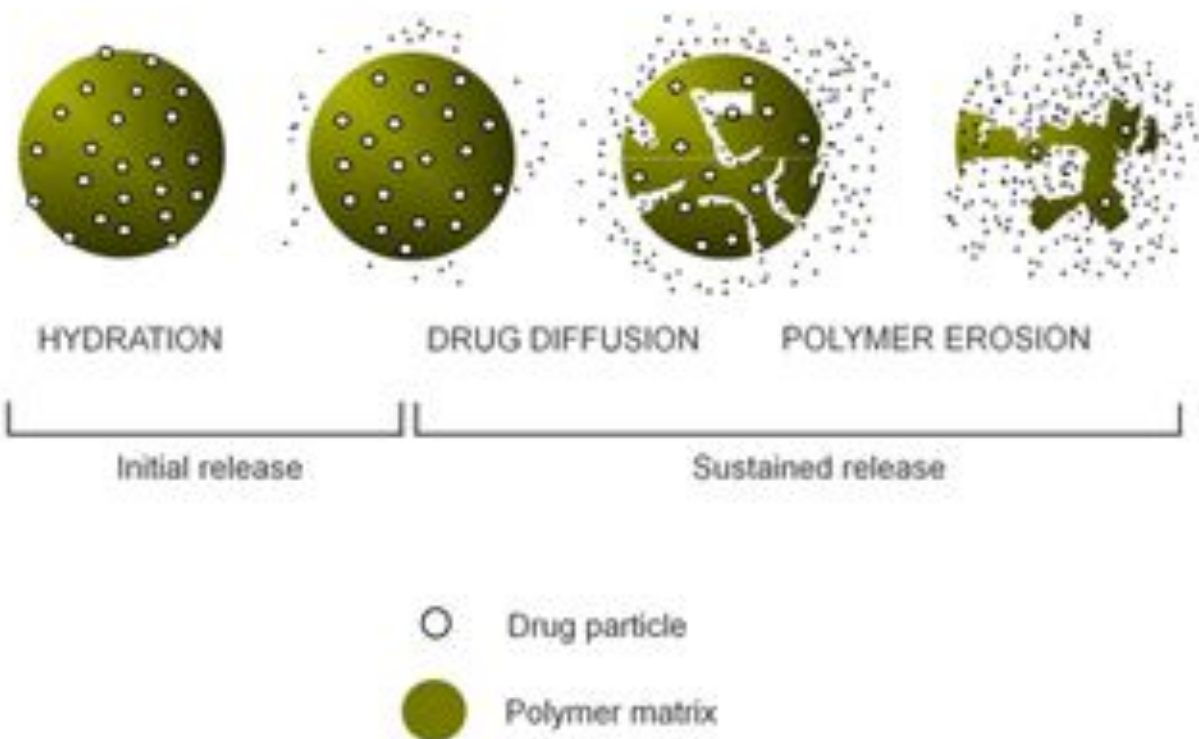
Разрушается  
DPP-4

T1/2=1-2 мин. - в/в,  
1,5 часов – п/к

# Differences: Liraglutide and Exenatide

	Liraglutide	Exenatide
Dosing guidelines	Once daily, independent of meals	Twice daily, within 60 minutes before morning and evening meals
Half-life	13 h	2.4 h
Maximum dose	1.8 mg once daily	10 µg twice daily
Renal elimination	No	Yes
Homology to native GLP-1	97%	53%
Antibodies	8.6%	44%

# Exenatide Once Weekly

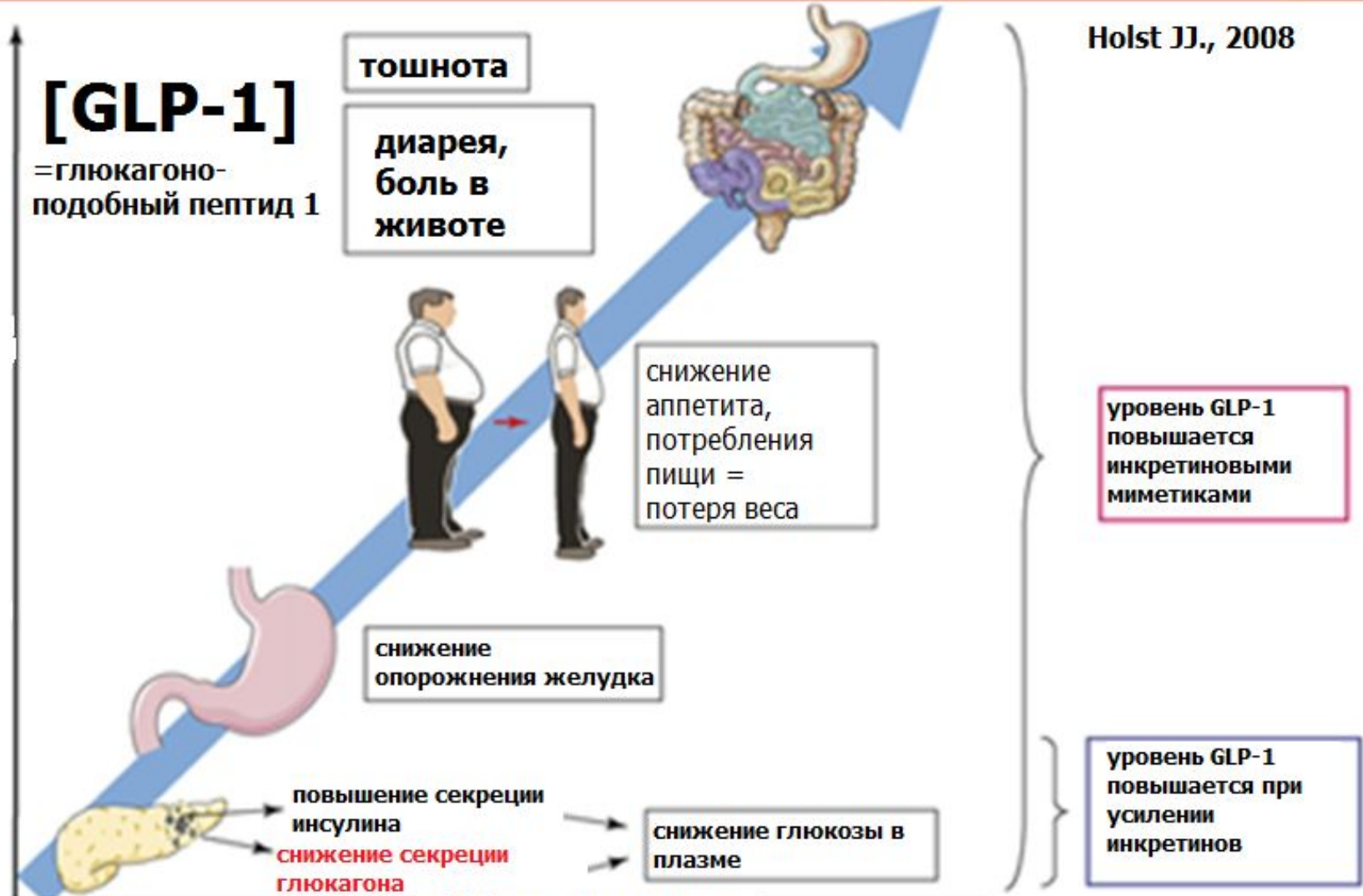






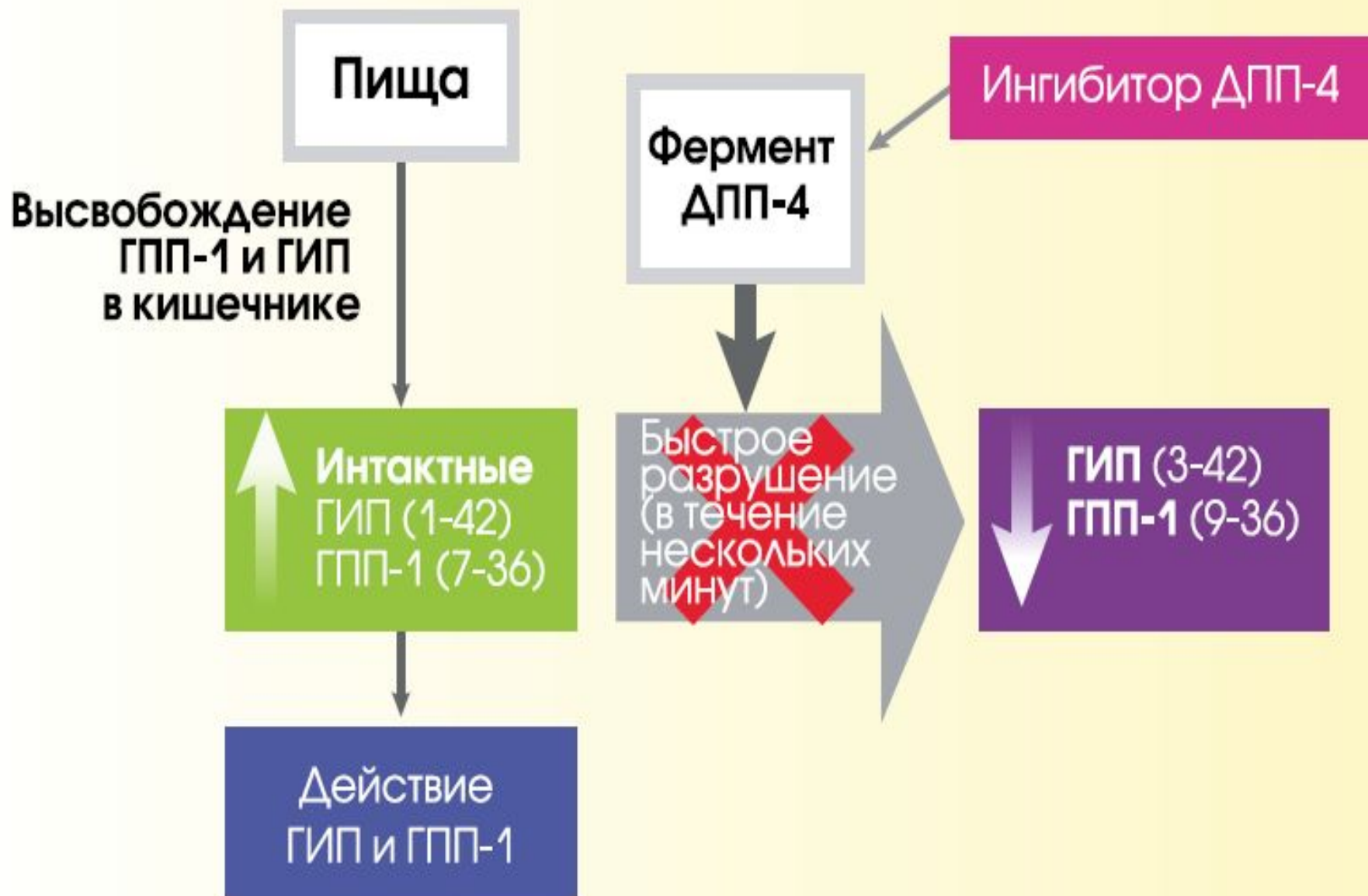
# дозо-зависимые эффекты активации GLP-1

Holst JJ, 2008



**Эффекты GLP-1**

Ингибирование ДПП-4 *in vitro* и *in vivo* повышает уровни интактных инкретинов (ГПП-1 и ГИП)



# Терапевтические подходы, основанные на инкретинах

## Миметики инкретинов<sup>12,45-47</sup>

### Инъекционные

- **Лираглутид** (виктоза)
- **Эксенатид** (баета)

- Агонисты ГПП-1-рецепторов
- Синтетические аналоги ГПП-1, которые имитируют некоторые эффекты инкреторных гормонов
- Белки

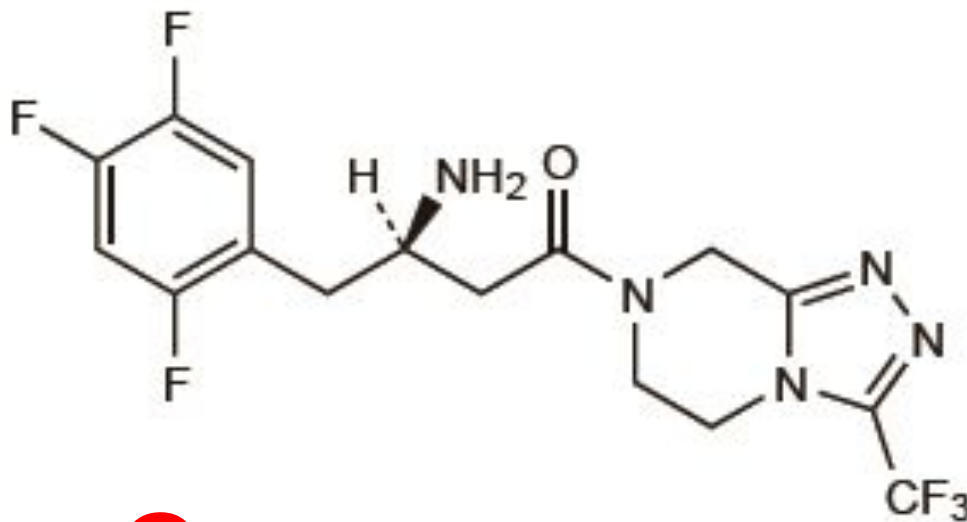
## Стимуляторы инкретинов<sup>12,45,48</sup>

### Пероральные

- **Ситаглиптин** (янувия)
- **Вилдаглиптин** (галвус)

- Ингибиторы ДПП-4
- Повышают уровни эндогенных интактных ГПП-1 и ГИП в крови
- Вещества с низкой молекулярной массой

**Работают только при гипергликемии!!**



## Ситаглиптин

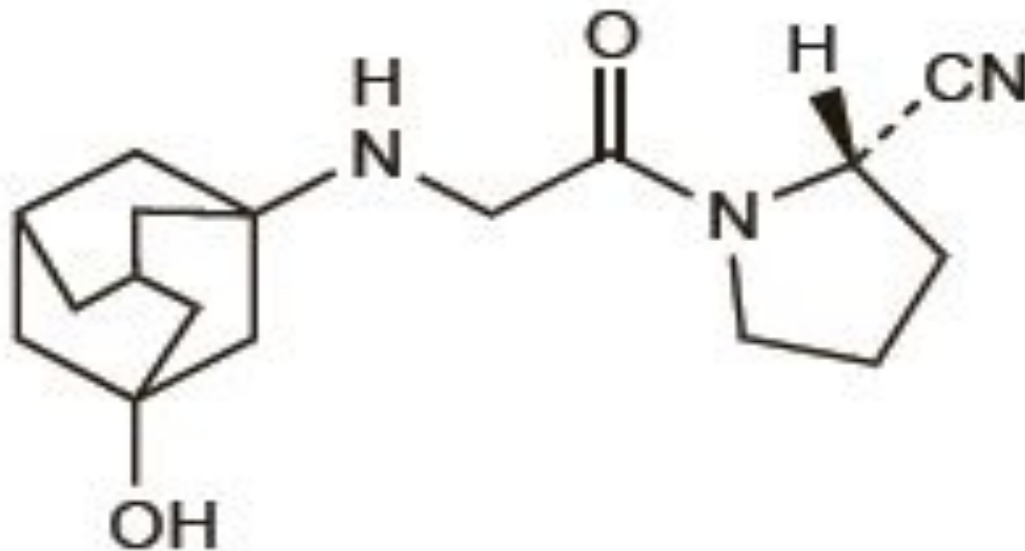
(*sitagliptin*)

Моноterapia или в комбинации с метформином, тиомочевинной или тиазолидиндионами п/о 0,1/день.

Независимо от приема пищи

ПЭ – назофарингиты, головная боль, инфекции респираторного тракта, гиперчувствительность





# Вилдаглиптин

п/о 0,05 x 2/день

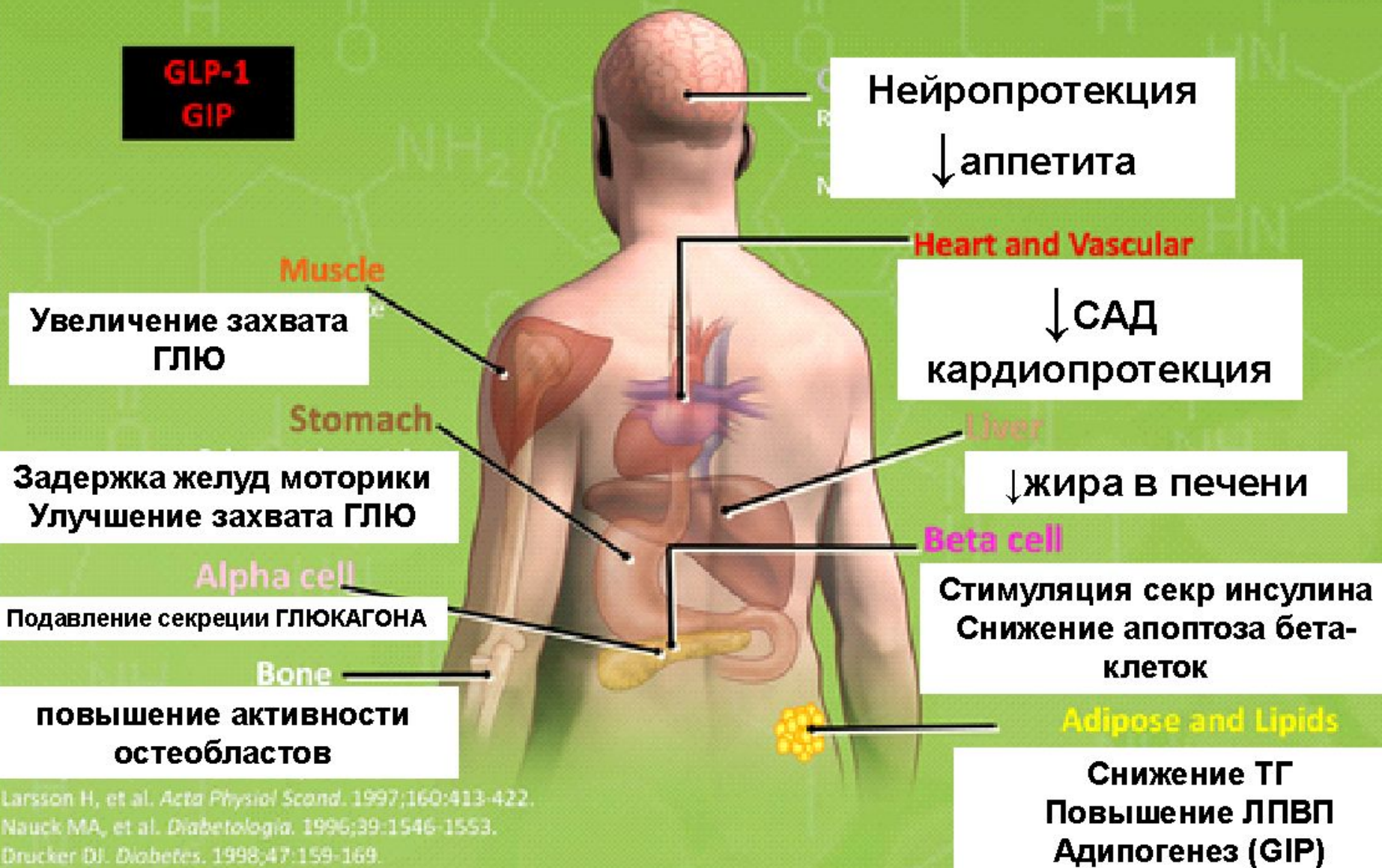
**В комбинации** с метформином, препаратами тиомочевины, тиазолидиндионов

Не зависимо от приема пищи

ПЭ – периферические отеки, головная боль,  
констипация,  
артралгия, нарушение функции печени.

# Глю контроль - инкретины

GLP-1  
GIP



Larsson H, et al. *Acta Physiol Scand.* 1997;160:413-422.

Nauck MA, et al. *Diabetologia.* 1996;39:1546-1553.

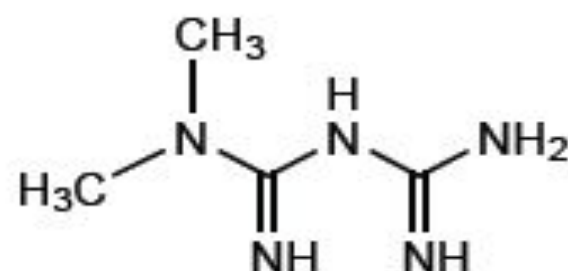
Drucker DJ. *Diabetes.* 1998;47:159-169.

# ИНГИБИРОВАНИЕ ПРОДУКЦИИ ГЛЮКОЗЫ ПЕЧЕНЬЮ И ПОЧКАМИ

## Бигуаниды

**метформин** а г/х до 1,0х2/день

(багомет, глиформин, глюкофаж,  
метфогамма, новоформин, сиофор,  
форметин, ланжерин)








(metformin)



# **бигуаниды**

## **Метформин**

1.  гликолиза в тканях -  
«удаление» ГЛЮ из крови
2.  связывание инсулина с рецепторами
3.  глюконеогенеза в печени
4.  всасывания ГЛЮ в ЖКТ
5.  уровня глюкагона



- В отл. от тиомочевины – не стимулирует секрецию инсулина – нет опасности гипогликемии.
- Снижает аппетит и вес
- у ожирелых пациентов с СД2 эффективнее инсулина и пр-х тиомочевины снижает риск атак КВЗ.

РКИ - UKPDS

**Метформин =**

**первая линия терапии СД2**

# Метформин

## Преимущества

- **Корректирует инсулин-резистентность**
- **Низкий риск развития гипогликемии**
- **Эффективен у > 80% больных**
- **Положительно влияет на жировой обмен**
- **Относительная безопасность доказана при длительном наблюдении**
- **Не способствует прибавке в весе**
- **Снижает кол-во макроваскулярных осложнений (UKPDS)**
- **Улучшает функцию эндотелия\***
- **Предотвращает диабет (DPP)**

## Недостатки

- **Противопоказан при органной недостаточности**
- **Лактатный ацидоз (1:30-90 000)**
- **Нужно отменять на время радиологических исследований с использованием йодированных сред**
- **Медленное титрование**
- **Побочные эффекты со стороны ЖКТ**
- **Стоимость**

White JR, Clinical Diabetes 1998.

UKPDS 34, Lancet 1998; White JR, Clinical Diabetes 1998

\* Mather KJ, J Am Coll Cardiol 2001;37:1344-50



# Метформин

## Преимущества

- Корректирует инсулин-резистентность

Низкий риск развития гипогликемии

Эффективен у > 80% больных

- Снижает кол-во макроваскулярных осложнений (UKPDS)
- Улучшает функцию эндотелия\*
- Предотвращает диабет (DPP)

## Недостатки

- Противопоказан при органной недостаточности

Лактатный ацидоз

Побочные эффекты со стороны ЖКТ

- Стоимость

White JR, Clinical Diabetes 1998.

UKPDS 34, Lancet 1998; White JR, Clinical Diabetes 1998

\* Mather KJ, J Am Coll Cardiol 2001;37:1344-50

Регуляция транскрипции генов  
через PPAR = Глитазоны =  
**ИНСУЛИНОВЫЕ СЕНСИТАЙЗЕРЫ**  
(повышают чувствительность  
тканей-мишеней к инсулину)

**Пиоглитазон** (0,002 – 0,008 - актос)

**Розиглитазон** (0,015-0,045 - авандия)



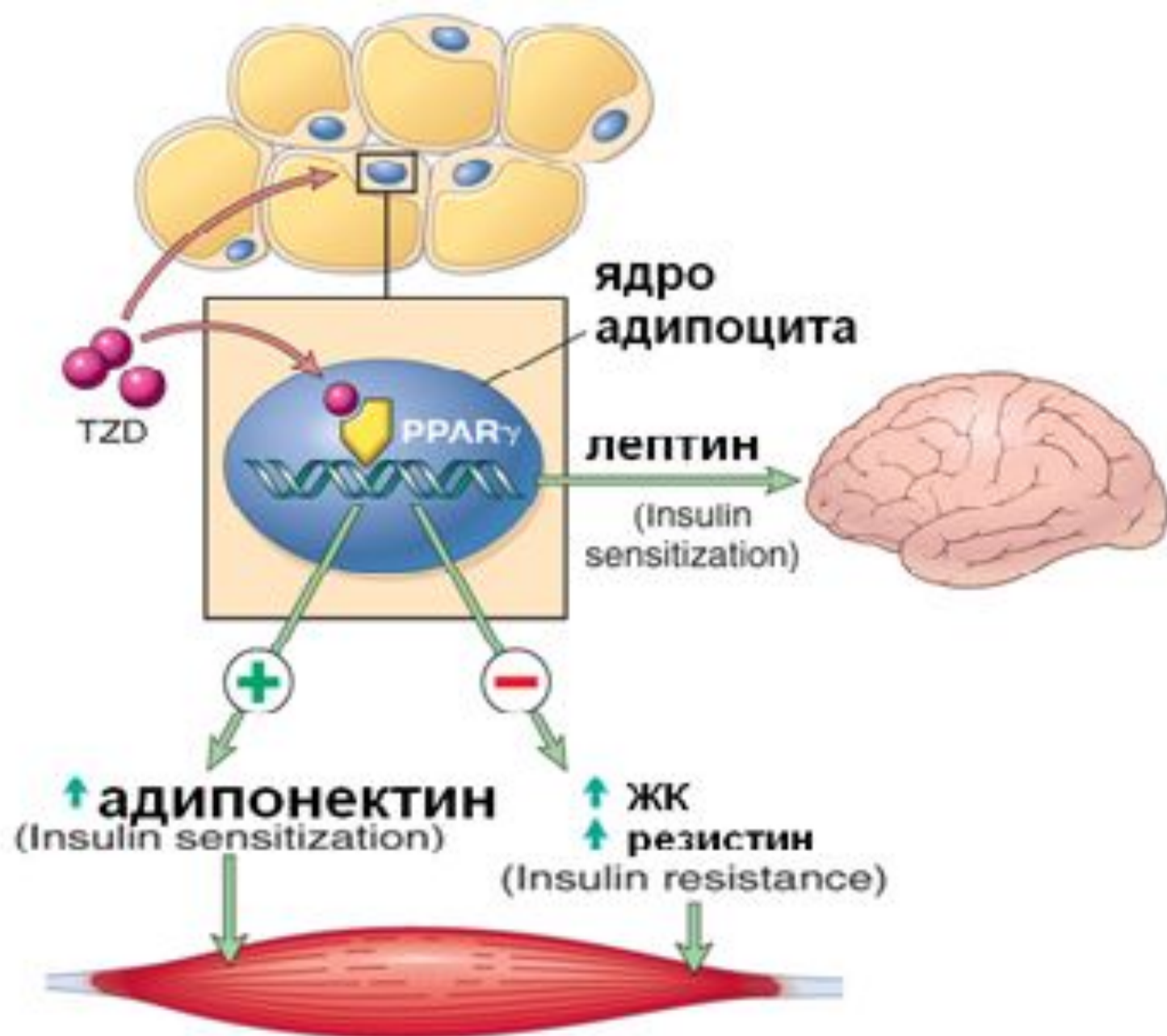
## **Тиазолидиндионы:**

(пиоглитазон, розиглитазон)

1. ↑ экспрессию инсулин-зависимых генов
2. ↑ транспорт **ГЛЮ** в мышцы и жировую ткань
3. ↑ экспрессию генов, отв. за метаболизм ЖК.
4. ↓ резистентность к инсулину
5. ↓ глюконеогенез

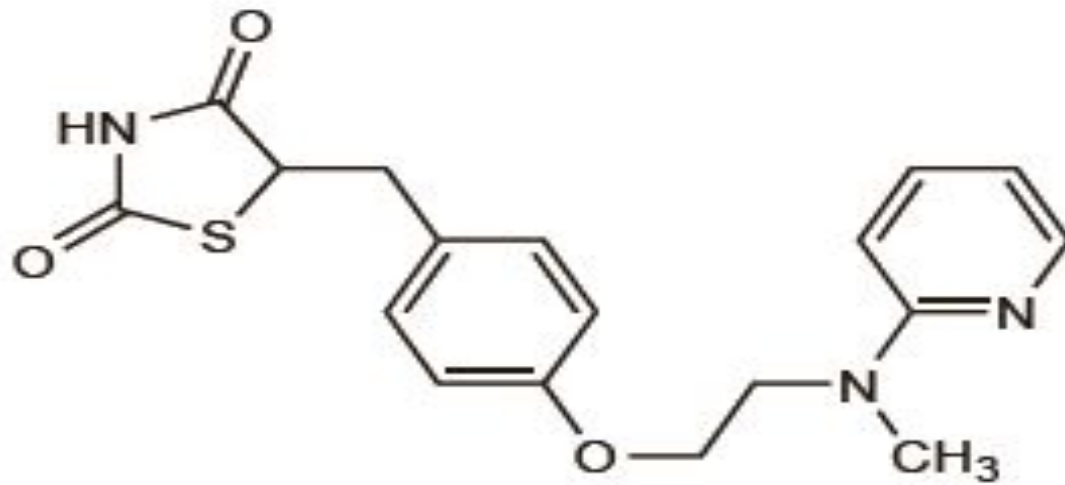
### **6. необходимо наличие инсулина.**

Могут применяться при почечной недостаточности (метаболизируются в печени), назначаются 1 раз в день.



# глицазоны

- противовоспалительное действие (PPAR – снижение уровня сЖК).

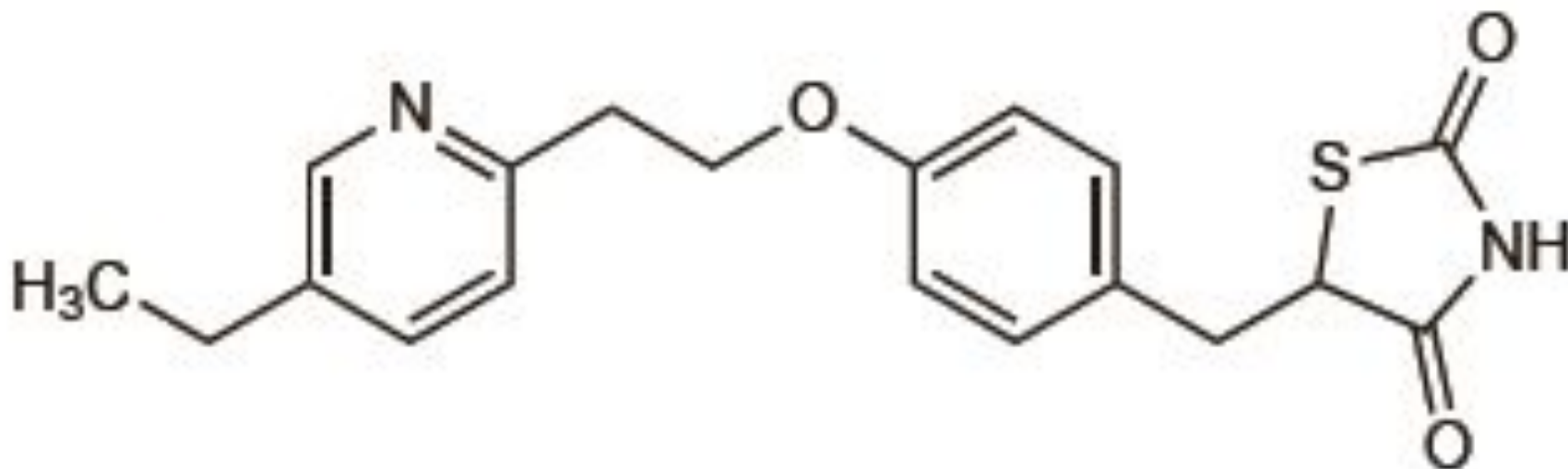


(rosiglitazone)

## Розиглитазон

Начальная доза 0,004/день – максимум 0,008  
независимо от приема пищи  
п/о монотерапия ожирелых пациентов или  
при непереносимости метформина  
М.б. добавлен к метформину, пр.тиомочевины  
или к инсулину





(pioglitazone)

## Пиоглитазон

Обычная доза 0,015 – 0,03/день

Максимум 0,045/день

Medscape Alerts

## Rosiglitazone Increases MI and CV Death in Meta-Analysis

from *Heartwire* — a professional news service of WebMD

Sue Hughes





May 21, 2007 (Cleveland, OH) - A new meta-analysis has suggested that the diabetes drug **rosiglitazone** (Avandia, GlaxoSmithKline) may increase the risk of MI and cardiovascular death [1].

Information from Industry

Assess clinically focused product information on Medscape.

- o [Click Here for Product Infosites -- Information from Industry.](#)

+

-  [ТГ] и [сЖК]
- **Розиглитазон** -  [о. Хс]
- **Пиоглитазон** – активнее  
 [ТГ] и  [ЛПВП]

# Тиазолидинедионы

## Преимущества

- Нацелены на инсулин-резистентность
- Сохраняют функцию  $\beta$ -клеток
- Используются при ХПН
- Улучшают липидный профиль
- Улучшают сердечно-сосудистые исходы?
- Подавляет активность воспалительных цитокинов
- Предотвращает диабет (DPP и TRIPOD)

## Недостатки

- Прибавка в весе
- Задержка жидкости
- Застойная сердечная недостаточность
- Отсроченное начала действия
- Гепатотоксичность
- Недостаточно данных о безопасности долгосрочного применения
- Стоимость

Saltiel AR, Olefsky JM. *Diabetes*. 1996;45:1661-1669.

Sonnenberg GE, Kotchen TA. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7(5):551-555.



# Тиазолидинедионы

## Преимущества

- Нацелены на инсулин-резистентность

Сохраняют функцию  $\beta$ -клеток

Используются при ХПН

Улучшают липидный профиль

(DPP и TRIPOD)

## Недостатки

Прибавка в весе

Задержка жидкости

- долгосрочного применения
- Стоимость

....., Olefsky JM. *Diabetes*. 1996;45:1661-1669.

Sonnenberg GE, Kotchen TA. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7(5):551-555.

# Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы снижают переваривание и всасывание глюкозы в тонком кишечнике, медленное повышение титрованной дозы

- Прекоза (акарбоза) [Precose (acarbose)]

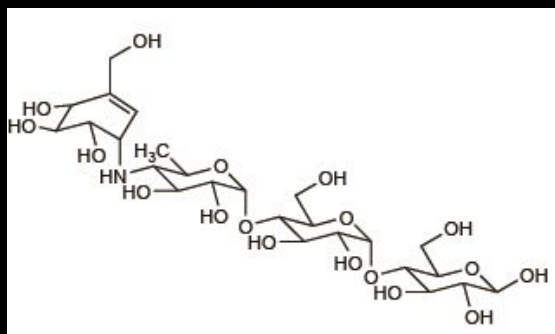
- 25 мг
- 50 мг
- 100 мг

от 75 до 300 мг в день (на 3 приема) до еды

- Glyset (miglitol)

- 25 мг
- 50 мг
- 100 мг

от 75 до 300 мг в день (на 3 приема) до еды



олигосахариды  
полисахариды

олигосахариды  
полисахариды

Псевдотетрасахарид

**АКАРБОЗА**

альфа-  
глюко-  
зидаза

тонкий  
кишечник  
щеточная  
каемка

альфа-  
глюко-  
зидаза

конкурентное  
ингибирование

моносахариды

**всасыва-  
ние**

моносахариды

**всасывание**

↓  
↓  
постпрандиальной  
гипергликемии



# Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы

## Преимущества

- Хорошая дополнительная терапия
- Нет прибавки в весе
- Долгая история использования
- Удовлетворительная безопасность
- Легкое размягчение стула
- Нет значительных системных лекарственных взаимодействий

## Недостатки

- Скромная эффективность
- Вздутие живота и побочное действие со стороны ЖКТ
- Требуется богатой углеводами диеты
- В основном, принимается перед каждым приемом пищи
- Отмечалось повышение печеночных проб



# Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы

## Преимущества

- Хорошая дополнительная терапия

Нет прибавки в весе

Долгая история  
использования

взаимодействий

## Недостатки

Скромная

эффективность

Вздутие живота

принимается перед  
каждым приемом пищи

- Отмечалось  
повышение  
печеночных проб

# комбинированные

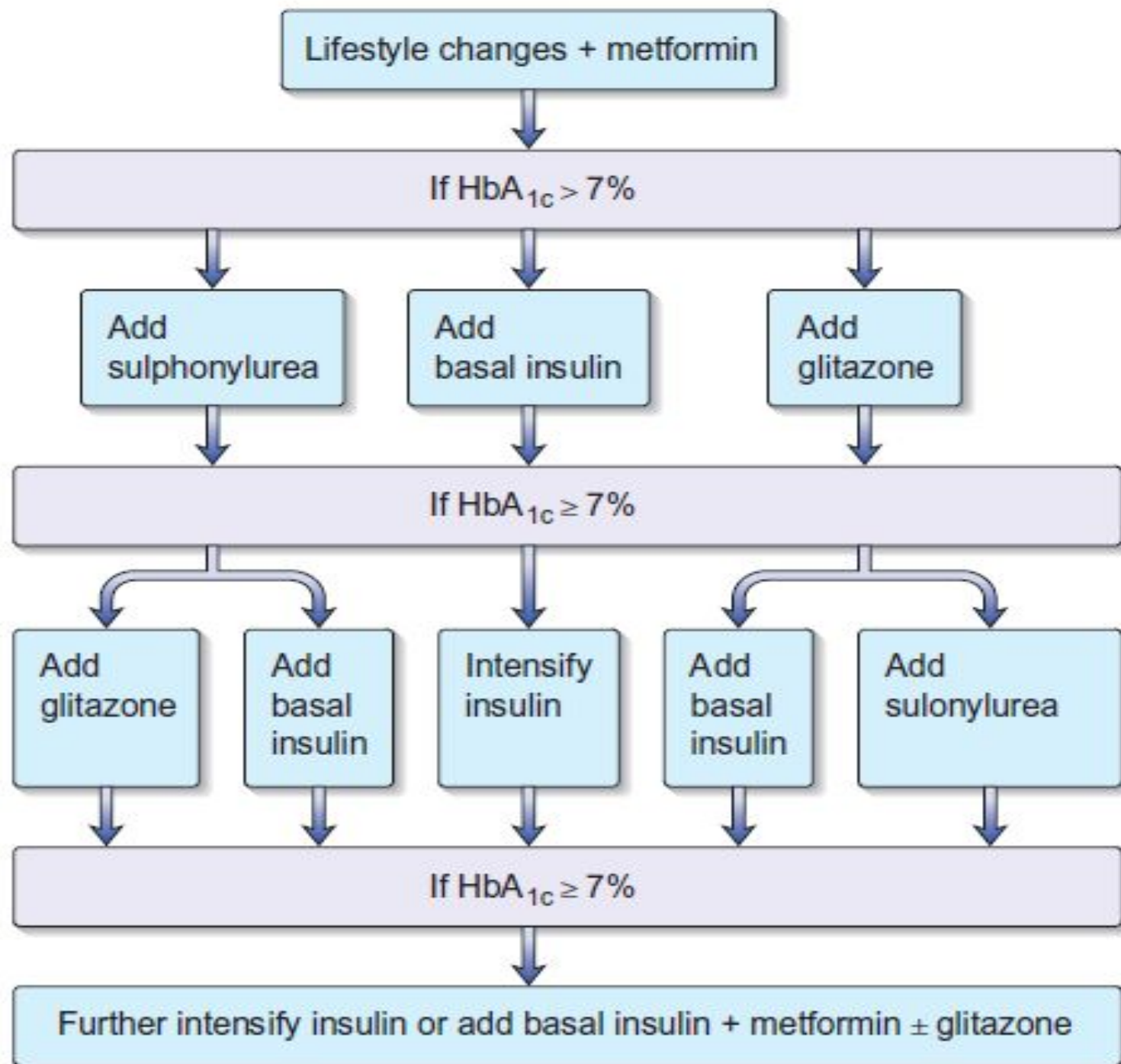
«метформин» + «глибенкламид» = багомет  
плюс, глюкованс, глюконорм, глибомет

«метформин» + «РОСИГЛИТАЗОН» =  
авандамет

«метформин» + «гликлазид» = глимекомб

«метформин» + «ВИЛДАГЛИПТИН» =  
галвус мет

«глимепирид» + «РОСИГЛИТАЗОН» =  
авандаглим



## **Epalrestat** (rINN)

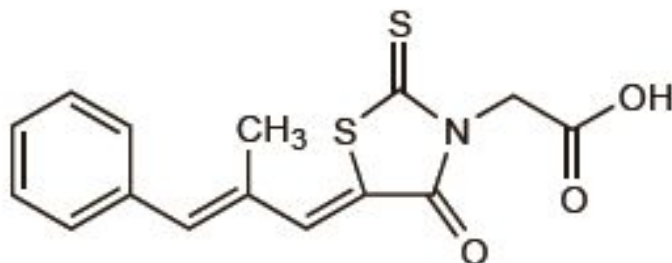
Épalrestat; Epalrestatum; ONO-2235. 5-[(Z,E)-β-Methylcinnamylidene]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidineacetic acid.

Эпалрестат

$C_{15}H_{13}NO_3S_2 = 319.4$ .

CAS — 82159-09-9.

# **ЭПАЛРЕСТАТ**

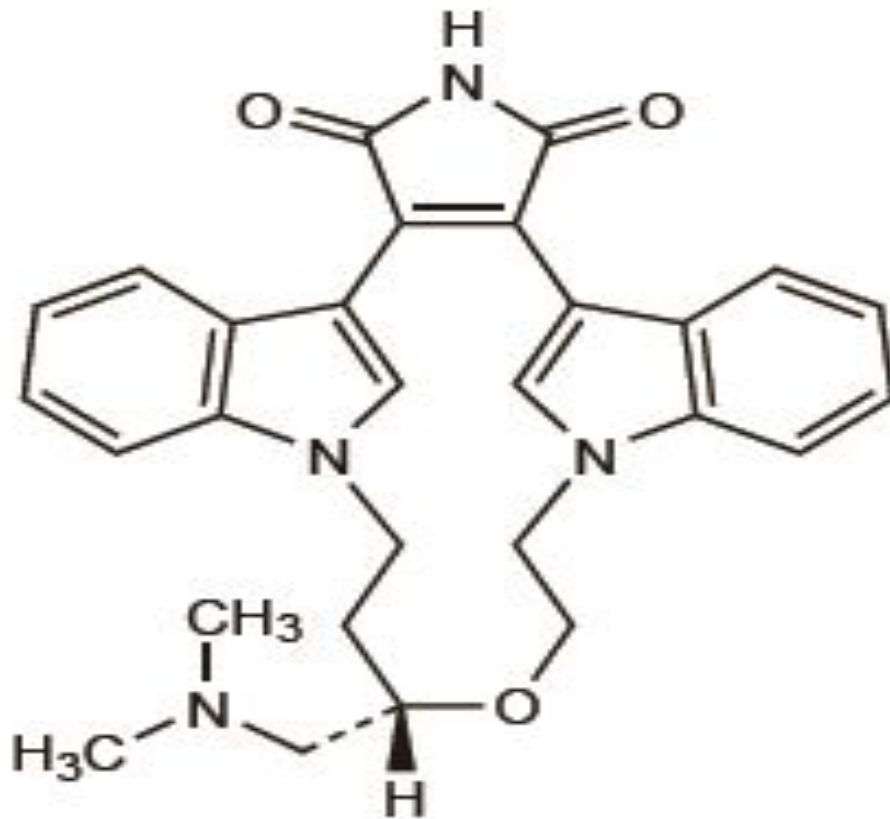


Ингибирует фермент альдозоредуктазу, которая превращает глюкозу в сорбитол (накопление сорбитола в нейронах – гиперосмотический эффект = причина нейропатии ).

Не влияет на уровень Глю в крови.

Показан п/о для лечения д. нейропатии 0,05 x 3/день перед едой





## Рубоксистаурин

п/о ингибитор фермента ПК-С  
(причина микроваскулярных осложнений)

Лечение ретинопатии. В стадии  
исследования.

# ДАПАГЛИФЛОЗИН (ингибитор SGLT 2)

- Уменьшает реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек
- Увеличивает чувствительность к инсулину (СМ и печень)
- Уменьшает глюконеогенез
- Восстанавливает функцию В-клеток

# МИШЕНИ ДЛЯ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ (1)

## □ В- клетки

- Ослабление апоптоза
- Увеличение неогенеза, дифференциации, синтеза проинсулина, высвобождения инсулина

## □ Стимуляция действия инсулина

- Увеличение чувствительности И-Р к инсулину, инсулиноподобное действие

## □ Прямая метаболическая стимуляция

- Ослабление глюконеогенеза, гликогенолиза, окисления липидов
- Усиление захвата и/или утилизации глюкозы

# **МИШЕНИ ДЛЯ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ (2)**

- **Снижение показателей ожирения за счет коррекции баланса энергии (аппетит, термогенез, цикл приема пищи)**
- **Снижение эффективности антагонистов инсулина (глюкагон), уровня липидов крови**
- **Увеличение выведения глюкозы**
- **Уменьшение всасывания глюкозы**
- **Снижение всасывания жиров**



# СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

- Средства, увеличивающие инкрецию эндогенного инсулина
  - А. Производные сульфанилмочевины*  
Хлорпромид, Глибенкламид, Глимепирид
  - В. «Глиниды»*  
Натенглинид
  - С. Инкретиномиметики*  
Экзенатид
- Средства, уменьшающие инсулинорезистентность тканей
  - А. Бигуаниды*  
Метформин
  - В. Тиазолидиндионы (сенситайзеры инсулина)*  
Пиоглитазон
- Средства, препятствующие всасыванию глюкозы в кишечнике
  - Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы*  
Акарбоза
- Средства заместительной терапии  
Препараты инсулина

# ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЮ ГИПЕРГЛИКЕМИЮ

Препараты	Поджелудочная железа	Печень	Периферические ткани
ГКС		+	+
Диуретики	+		+
$B_2$ – АМ	+	+	+
Блокаторы $Ca^{2+}$ - каналов	+		
Клонидин	+		
Блокаторы $H_2$ -рецепторов	+		
Морфин	+		
Дифенин	+		
Диазоксид	+		

# ДИАЗОКСИД

- Обладает гипотензивным и антидиуретическим действием
- При приеме внутрь:
  1. Вызывает гипергликемию за счет подавления выделения инсулина
  2. Связывается с АТФ-зависимыми  $K^+$ -каналами
    - предотвращает их «закрывание» или удлиняет время их пребывания в «открытом» состоянии
    - Ослабляет утилизацию глюкозы мышцами
    - Стимулирует глюконеогенез в печени

# ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ГИПОГЛИКЕМИЮ

Препараты	Поджелудочная железа	Печень	Периферические ткани
Бета-адреноблокаторы		+	+
Салицилаты	+		
НПВС	Вытесняют пероральные гипогликемические средства из комплексов с белками крови		
Этанол		+	
Клофибрат			+
Ингибиторы АПФ			+
Литий		+	+
Теофиллин	+		
Бромкриптин			+
Пиридоксин		+	