

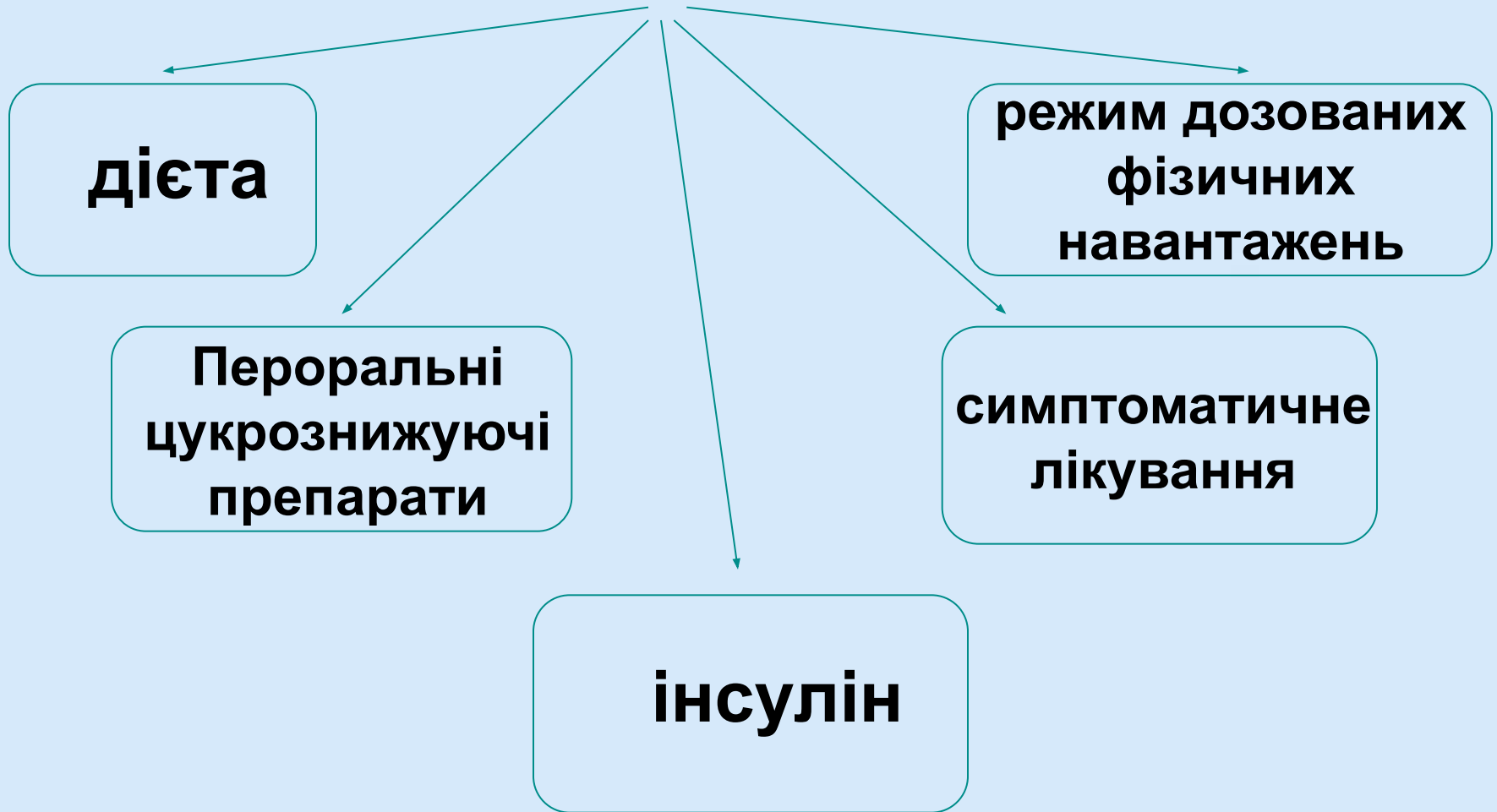
# Лікування цукрового діабету

*Професор Пасечко Н.В.*

# Основні принципи і методи лікування хворих на ЦД

Принципи		Методи
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Досягнення компенсації вуглеводного обміну (утримання нормоглікемії)</li><li>2. Нормалізація ваги тіла</li><li>3. Попередити розвиток і прогресування ускладнень ЦД</li><li>4. Відновлення або підтримання компенсації ЦД</li></ol>		<ol style="list-style-type: none"><li>1. Дієта</li><li>2. Пероральні цукрознижуючі препарати</li><li>3. Інсулінотерапія</li><li>4. Дозовані фізичні навантаження</li><li>5. Фітотерапія</li><li>6. Фізіотерапевтичні процедури і санаторно-курортне лікування</li><li>7. Контроль і самоконтроль</li></ol>

# Лікування ЦД 2 типу



# Цукрознижуючі препарати

- I. Бігуаніди (метформіни);
- II. Селективний інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (Форксига);
- III. Препарати, що сповільнюють всмоктування вуглеводів (інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази, гуарова смола);
- IV. Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1;
- V. Інгібітори DPP IV;
- VI. Похідні сульфанілсечовини (сульфаніламід);
- VII. Постпрандіальні регулятори секреції інсуліну
- VIII. Тіазолідиндіони;
- IX. Аналоги аміліну (Прамлінтід);
- X. Агоністи рецепторів жирних кислот на  $\beta$ -клітинах (агоністи GPR40)

## **I. Цукрознижуючі препарати, які сприяють зменшенню маси тіла:**

1. Метформіни;
2. Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1;
3. Селективний інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу;
4. Препарати, що сповільнюють всмоктування вуглеводів (інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази, гуарова смола);

## **II. Цукрознижуючі препарати, які не впливають на масу тіла:**

- Інгібітори DPP IV;

## **III. Цукрознижуючі препарати, які сприяють збільшенню маси тіла:**

- Похідні сульфанілсечовини;
- Постпрандіальні регулятори секреції інсуліну;
- Тіазолідиндіони

# Цукрознижуючі препарати з найменшим ризиком розвитку гіпоглікемій:

1. Метформіни;
2. Препарати, що сповільнюють всмоктування вуглеводів (інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази);
3. Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1;
4. Інгібітори DPP IV;
5. Селективний інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу;

# Бігуаніди

## Механізм дії

- 1. Підвищують проникливість тканинних мембран до глюкози.
- 2. Знижують глюконеогенез у печінці.
- 3. **Зменшують всмоктування у кишечнику глюкози, вітаміну В12, фолієвої кислоти.**
- 4. **Посилюють дію інсуліну.**
- 5. **Знижують апетит (анорексична дія).**
- 6. Підсилюють анаеробний гліколіз, підвищують утворення молочної і піровиноградної кислоти.
- 7. Знижують ліпогенез, підвищують ліполіз - зниження рівня холестерину і тригліцеридів у крові.
- 8. Посилюють фібриноліз.

## Побічна дія:

- Алергія.
- Диспепсії.
- Порушення гемопоезу (В12-фолієво-дефіцитна анемія).
- Загострення поліневритів.
- Анорексія, схуднення.
- Лактат-ацидоз.
- Кетоацидоз на тлі невисокої гіперглікемії.

# Цукрознижуючі препарати

## I. Бігуаніди

<b>Назва препарату</b>	<b>Доза у 1 табл.</b>	<b>Добова доза</b>	<b>Тривалість дії (год.)</b>
<b>Метформін,</b>	<b>0,25; 0,5</b>	<b>0,5-1,5</b>	<b>8-10</b>
<b>Глюкофаж,</b>	<b>0,5;0,85;1,0</b>	<b>0,5-2,0</b>	<b>12-14</b>
<b>Сіофор,</b>		<b>2,0-3,0</b>	
<b>Діаформін,</b>			
<b>Метамін,</b>			
<b>Метфогамма</b>			



HbA<sub>1c</sub> >7% через 3 міс.



- додати сульфонілсечовину
- додати тіазолідинедіон
- додати інсулін
- додати інгібітор ДПП-4
- додати агоніст рецептору ГПП-1

# Похідні сульфанілсечовини

## Механізм дії

- 1. **Стимулюють  $\beta$ -клітини, підвищують їх чутливість до глюкози.**
- 2. Посилюють дію інсуліну: пригнічують активність інсулінази, послаблюють зв'язок інсуліну з білками, зменшують зв'язування інсуліну антитілами.
- 3. Підвищують чутливість рецепторів м'язевої та жирової тканин до інсуліну, збільшують кількість інсулінових рецепторів на мембранах тканин.
- 4. Покращують утилізацію глюкози у м'язах і печінці шляхом потенціювання ендогенного інсуліну.
- 5. Гальмують вихід глюкози з печінки, пригнічують глюнеогенез, кетоз у печінці.
- 6. У жировій тканині: пригнічують ліполіз, активність продукції ліпази тригліцеридів, посилюють поглинання і окислення глюкози.
- 7. Пригнічують активність  $\alpha$ -клітин острівків Лангерганса.
- 8. Пригнічують секрецію соматостатину.
- 9. Збільшують вміст у плазмі крові цинку, заліза, магнію.

# ПОХІДНІ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ

- Глібенкламід (манініл, глібофор)
- Гліпізид (глінез)
- Гліквідон(глюренорм)
- Гліклазид (діаглізид, панмікрон, гликлада, глідіа, гліорал, діабетон, діанорм)
  
- Глімепірид (діапірид, амапірид, амарил, глайрі, глема, глемпид, гліанов, глібетик, глімед, гліпомар, глірид, діабрекс, меглімід, олтар)

2 покоління

3 покоління

# Похідні сульфонілсечовини

## Побічні дії

- Шлунково-кишкові (нудота, відчуття переповнення в епігастральній ділянці, диспепсія, порушення функції печінки, холестатична жовтяниця – гепатична порфірія);
- Гематологічні (лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, гемолітична і апластична анемія, панцитопенія);
- Дерматологічні, алергічні (шкірна сверблячка, кропив"янка, світлочутливість, пізня шкірна порфірія, висипання);
- Ендокринні (**гіпоглікемія**, гіпонатріємія – с-м невідповідної секреції АДГ);
- Неврологічні (головний біль, запаморочення, сонливість).

# Постпрандіальні регулятори секреції інсуліну

## Механізм дії

- Зв'язування зі специфічними рецепторами бета-клітин, інгібування виходу іонів калію з клітин, посилене поступлення іонів кальцію всередину клітини і як наслідок – збільшення виділення інсуліну;
- Позапанкреатичний негіпоглікемічний ефект - інгібування кардіопротекторного механізму

## Побічна дія

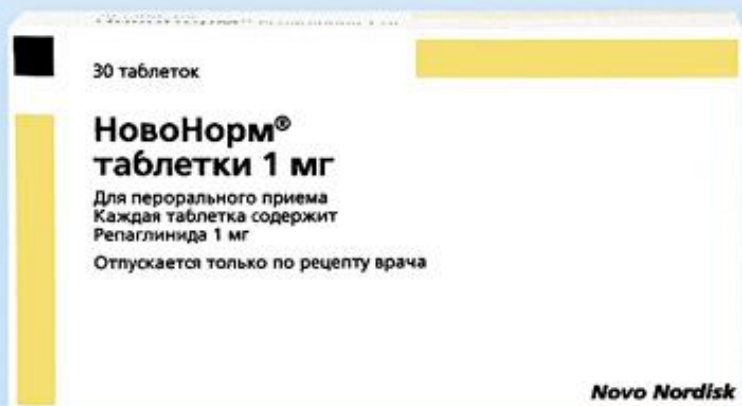
- Гіпоглікемічні стани;
- Підвищення рівня гормону росту (Старлікс)

# Цукрознижуючі препарати

## III. Постпрандіальні регулятори секреції інсуліну

<b>Назва препарату</b>	<b>Доза у 1 табл.</b>	<b>Добова доза</b>	<b>Тривалість дії (год.)</b>
<b>Репаглінід (Новонорм)</b>	<b>0,001; 0,002; 0,003; 0,004</b>	<b>0,004- 0,009</b>	<b>Біля 4</b>

# Постпрандіальні регулятори секреції інсуліну



# Тіазолідиндіони

## Механізм дії

- Дія як агоніста на рецептори ядра клітини PPAR $\gamma$  (пероксисомальної проліферації активований  $\gamma$ -рецептор) жирової, м'язової тканин і печінки;
- Збільшення поступлення глюкози в ці тканини;
- Підвищення синтезу інсуліну в бета-клітинах підшлункової залози;
- Збільшення маси панкреатичних островців;
- Підвищення синтезу глікогену в печінці;
- Зниження глюконеогенезу
- Зниження рівнів тригліцеридів
- Відновлення овуляцій при ановуляторному циклі.

## Побічна дія:

- Гіпоглікемічні стани (рідко);
- Периферичні набряки;
- Анемія, зниження гемоглобіну і гематокриту;
- Підвищення маси тіла.



# Цукрознижуючі препарати

## IV. Тіазолідиндіони

<b>Назва препарату</b>	<b>Доза у 1 табл.</b>	<b>Добова доза</b>	<b>Час напів виве дення (год.)</b>
<b>Піоглітазон (Актос, Піонорм, Піоглар)</b>	<b>0,015; 0,03; 0,045</b>	<b>0,015- 0,03</b>	<b>3 - 7</b>



# Препарати, що знижують всмоктування глюкози

## Механізм дії

- Інгібування  $\alpha$ -глюкозидаз, які розщеплюють складні вуглеводи в кишечнику в процесі мембранного травлення;
- Зниження рівнів постпрандіального інсуліну, С-пептиду, тригліцеридів і ліпопротеїдів
- Утворення в шлунку гелеподібної субстанції, що зменшує біодоступність вуглеводів і ліпідів (Гуар Гум);
- Зниження маси тіла.

## Побічна дія:

- Метеоризм;
- Діарея;
- Абдомінальний біль;
- Дуже рідко – гіпоглікемії;
- Підвищення активності печінкових ферментів.

# Цукрознижуючі препарати

## V. Препарати, що знижують всмоктування ГЛЮКОЗИ

Назва препарату	Доза у 1 табл.	Добова доза	Час напіввиве дення (год.)
Акарбоза (Глюкобай)	0,05; 0,1	0,15-0,6	2,7-9,6
Міглітол	0,025; 0,05; 0,1	0,05-0,3	2-4
Воглібоз (Воксид)	0,02, 0,03	0,06-0,09	-
Гуар Гум (Гуарем)	5,0 (гра- нули)	15-30 г	-

# Препарати, що знижують всмоктування глюкози



# Аналоги глюкагоноподібного пептиду -1(екзенатид, ліраглутид)

## Механізм дії

- Відноситься до інкретинів – кишкових гормонів, однією дією з яких є регуляція активності бета-клітин;
- Посилює секрецію інсуліну при ЦД 2 типу та гальмує секрецію глюкагону, що супроводжується глюкозозалежним ефектом;
- Викликає збільшення маси бета-клітин підшлункової залози;
- Сповільнює евакуацію шлункового вмісту;
- Сприяє формуванню шляхом дії на ЦНС відчуття насичення, що в свою чергу приводить до зменшення кількості спожитої їжі;
- Не викликає гіпоглікемій. Середнє зниження HbA1c при монотерапії: 0,5-1%.
- Вводиться за допомогою ін'єкцій 2 рази на добу, не потребує підбору дози (ефект не дозозалежний, секреторна відповідь бета-клітин визначається їх реакцією на рівень глікемії).

# Препарати інкретинового ряду

Препарати	Разова доза	Добова доза	Тривалість ефекту (год)
Агоністи ГПП – 1 (аналоги)			
Ексенатид (Баєта)	5-10 мкг	розчин у картриджах, шприц-ручках	підшкірно, двічі на добу
Ліраглутид	15 доз по 1,2 мг; 10 доз по 1,8 мг	Шприц-ручка	підшкірно, 1 раз на добу
Інгібітори ДПП-4 (гліптини)			
Сітагліптин (Янувія)	25, 50, 100 мг	таблетки	перорально, 1 раз на добу
Янумет	ситагліптин 50мг, метформін–500, 850, 1000 мг	таблетки	перорально, двічі на добу
Вілдагліптин (Галвус)	50 мг	таблетки	перорально, 1 раз на добу
Галвус Мет	Вілдагліптин 50мг, метформін–500, 850, 1000 мг	таблетки	перорально, двічі на добу
Саксагліптин (Онґліза)	5, 2,5 мг	таблетки	перорально, 1 раз на добу

# Агоніст рецепторів до GLP-1

- Екзенатид 4, зі слюни ящірки Gila Monster, на 53% гомологічний з GLP-1 і є повним агоністом до рецепторів GLP-1
- Нечутливий до DPP (діпептидил пепитдази) -IV





# Эффекты ГПП-1

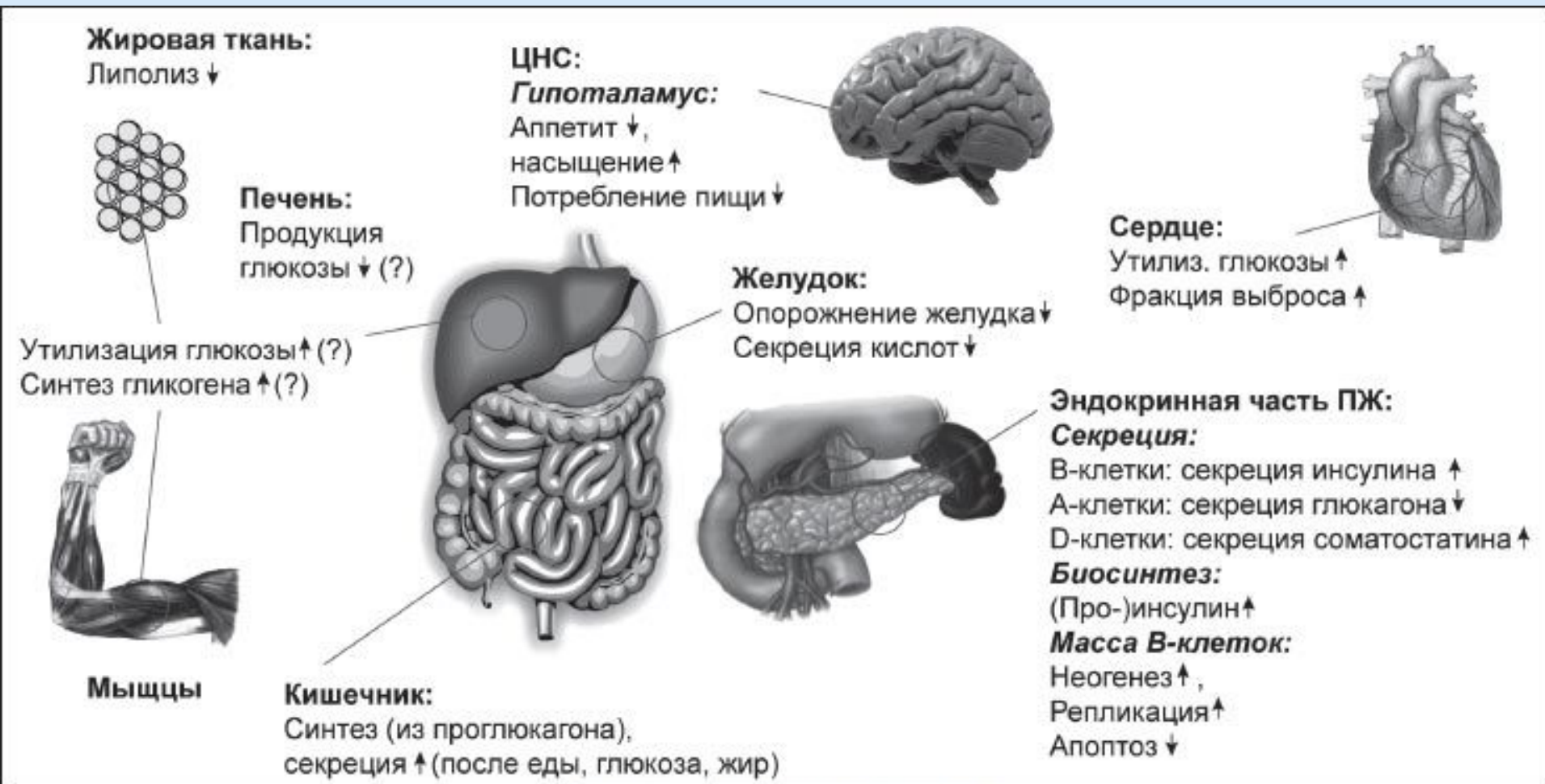


Рисунок 1. Эффекты ГПП-1

# Побічні ефекти аналогів глюкагоноподібного пептиду-1

- З боку ЦНС: дуже часто-головні болі, рідше-сонливість;
- З боку ШКТ: часто-діарея, нудота, блювання, закрепи, метеоризм, болі у верхній частині живота;
- З боку дихальної системи: часто — інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт;
- З боку опорно-рухового апарату: часто — артралгія;
- Загальні розлади: часто — периферичні набряки, гіпоглікемія;
- Зміни лабораторних показників: рідко — незначне підвищення рівня сечової кислоти; незначний лейкоцитоз, обумовлений підвищенням кількості нейтрофілів.

# пептиду -1

Баєта



Віктоза



# Інгібітори DPP-IV

## Механізм дії

- Механізм дії інгібіторів DPP-IV полягає в їх здатності пригнічувати активність фермента, відповідального за руйнування одного з інкреторних гормонів — глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1), що веде до підвищення в 2-3 рази рівня ендogenous ГПП-1.
- Застосування антагоністів DPP IV супроводжується стабільністю маси тіла, а також низькою частотою гіпоглікемічних станів і побічних ефектів з боку системи органів травлення.

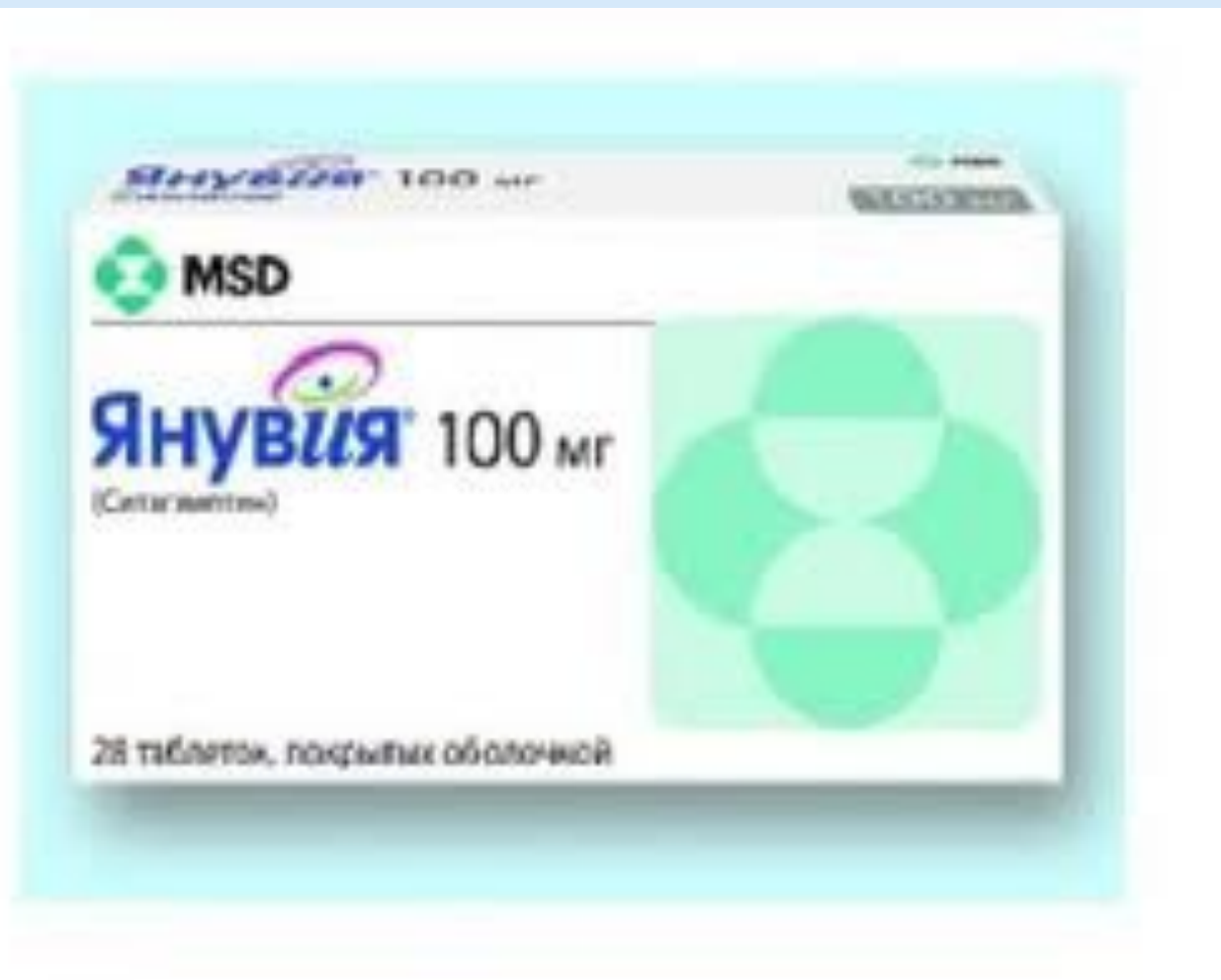
## Інгібітори ДПП-4 (гліптини)

Саксагліптин (Онгліза)	5, 2,5 мг	таблетки	перорально , 1 раз на добу
Сітагліптин (Янувія)	25, 50, 100 мг	таблетки	перорально , 1 раз на добу
Вілдагліптин (Галвус)	50 мг	таблетки	перорально , 1 раз на добу

# Інгібітор DPP-IV



# Інгібітор DPP-IV



# Інгібітор DPP-IV





# Побічні дії

- З боку ЦНС-запаморочення, головні болі;
  - З боку ШКТ-нечасто запор;
  - З боку кістково-м'язевої системи-артралгії;
  - З боку обміну речовин-нечасто гіпоглікемії;
  - З боку серцево-судинної системи-нечасто периферичні набряки
- **Протипокази**
  - Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини
  - Пацієнтам з непереносимістю лактози або мальабсорбцією глюкози та лактози
  - Дитячий вік

# Аналоги аміліну(прамлінтид)

## Механізм дії

- Заміщує амілін, який виробляється організмом — гормон, що секретується підшлунковою залозою і регулює рівень глюкози в крові.
- Обмежує евакуаторну функцію шлунка, пригнічує продукцію глюкагону й підсилює відчуття насичення.
- Гальмує секрецію глюкагону в глюкозозалежних процесах
- призводить до зменшення постпрандіальної глікемії, сприяє меншому коливанню глікемії на протязі дня.
- Використовується як додаткова терапія до інсуліну

## • Побічні дії

- можливі серйозні гіпоглікемії протягом 3 годин після ін'єкції
- шлунково-кишкові прояви – найбільш часто нудота, яка зменшується при поступовому титруванні дози.

## Симлін



# Селективний інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2) (дапагліфлозин, сергліфлозин)

- SGLT2 знаходяться на клітинах ниркових каналців та відповідають за зворотне захоплення глюкози з сечі і надходження її в кров, відповідно їх блокування приводить до інтенсивного виділення глюкози із сечею.
- Не мають впливу при нормоглікемії
- Не впливають на електролітний обмін
- Сприяє зниженню маси тіла
- Ефективність знижується при порушенні функцій нирки



# Побічна дія

- Інфекції сечовидільної системи та статтевих органів
- Підвищення ризику розвитку раку сечового міхура та молочних залоз
- Порушення функцій печінки

# Вибір антидіабетичного препарату

Постпрандіальна гіперглікемія	Інгібітор альфа-глюкозидази, короткодійчий сульфаніламід, глінід, короткий інсулін або аналог
Гіперглікемія натще	Бігуанід, довгий сульфаніламід, глітазон або аналог
Інсулінорезистентність	Бігуанід, глітазон, інгібітор альфа-глюкозидази
Інсулінодефіцит	Сульфаніламід, глінід, інсулін

# Рекомендації по комбінації цукрознижуючих засобів

- Препарати сульфонілсечовини + бігуаніди;
- Препарати сульфонілсечовини + тiazолідиндіони;
- Препарати сульфонілсечовини + акарбоза;
- Постпрандіальні регулятори + бігуаніди;
- Постпрандіальні регулятори + тiazолідиндіони



# Комбіновані препарати:

- *Метформін + Глібенкламід  
(глібомет, глюкованс, дуотрол)*
- *Метформін + гліпізид (дибізид-м)*
- *Метформін + Піоглітазон +  
Глімепірид (трипрайд)*

## Комбіновані препарати похідних сульфонілсечовини і метформіну

### Глібенкламід + метформін

Глібомет	2,5 мг глібенкламіду і 400 мг метформіну гідрохлориду
Глюкованс	2,5 мг глібенкламіду і 500 мг метформіну; 5 мг глібенкламіду і 500 мг метформіну
Дуотрол	5 мг глібенкламіду і 500 мг метформіну;
Глібофор	5 мг глібенкламіду і 500 мг метформіну;

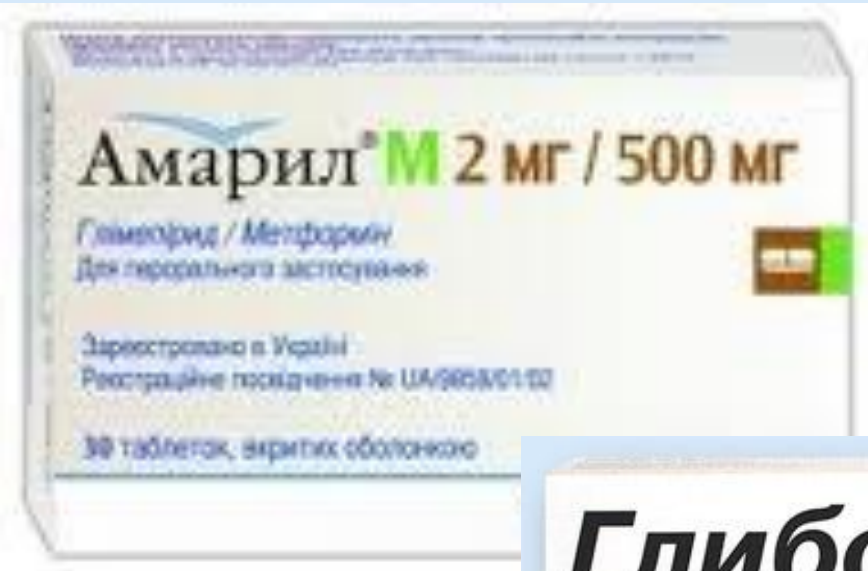
### Глімепірид + метформін

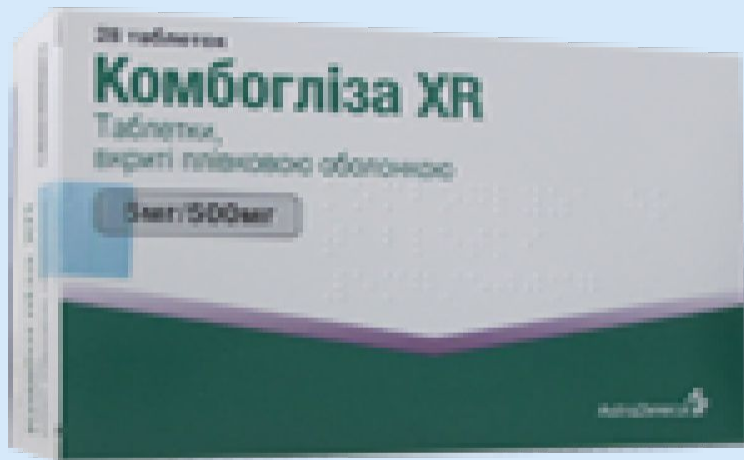
Амарил М	2 мг глімепіриду і 500 мг метформіну
Дуглімакс	1 або 2 мг глімепіриду і 500 мг метформіну

## Комбіновані препарати Інгібіторів ДПП-4 і Метформіну

Комбогліза XR	Саксагліптин 5 мг; метформін–500, 850, 1000 мг
Янумет	ситагліптин 50мг, метформін–500, 850, 1000 мг
Галвус Мет	Вілдагліптин 50мг, метформін–500, 850, 1000 мг

# Комбінований препарат





## Інші перспективні субстанції

розроблені також субстанції, селективно інгібуючі рецептори глюкагону.

Їх застосування на моделях ЦД-2 у тварин продемонструвало суттєве покращення вмісту глюкози у крові і показників ліпідного обміну. Особливо цікава розробка непептидних інгібіторів рецепторів глюкагону, що дозволить застосовувати їх перорально.

Інгібітори протеїнкінази С (наприклад, рубоксистаурин) перспективні як препарати, що запобігають мікроангіопатії при цукровому діабеті. Перші клінічні результати вказують на ефективність їх застосування при діабетичній ретинопатії.

Особливий інтерес викликають ДУАЛЬНІ АГОНІСТИ PPAR-альфа/гамма (активований проліфератором пероксисом рецептор альфа-гамма). У порівнянні з агоністами PPAR альфа-гамма, вони не лише знижують глікемію, але і підвищений рівень жирів та їх дериватів в крові. Багато розробок через побічні дії припинено, однак є препарат Чіглітазар, який є у II клінічній фазі досліджень.

# Глюк



# Інсулінова інфузійна помпа

---





# Ехiбга. Пристрiй для iнгаляцiї iнсулiну



## Цукровознижуючі засоби рослинного походження:



**Чорниця звичайна**



**Квасоля звичайна**



**Козлятник лікарський**

## ТЕСОВІ ЗАВДАННЯ ЗА КАПЛАНОМ

Який із перерахованих нижче препаратів є найкращим стартовим препаратом для лікування хворих із нещодавно діагностованим неінсулінозалежним цукровим діабетом?

- A. Глібенкламід
  - B. Хлорпропамід
  - C. Аркарбоза
  - D. Інсулін гларгін
  - E. Метформін
- Відповідь: E

## ЗРАЗОК ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

Який із наведених препаратів протипоказаний пацієнтам із гострим набряком легенів із фракцією викиду 25%?

- A. Глібенкламід
- B. Метформін
- C. Розиглітазон
- D. Ексенатид
- E. Ситагліптин

Відповідь: С

**Дякую за увагу!**