

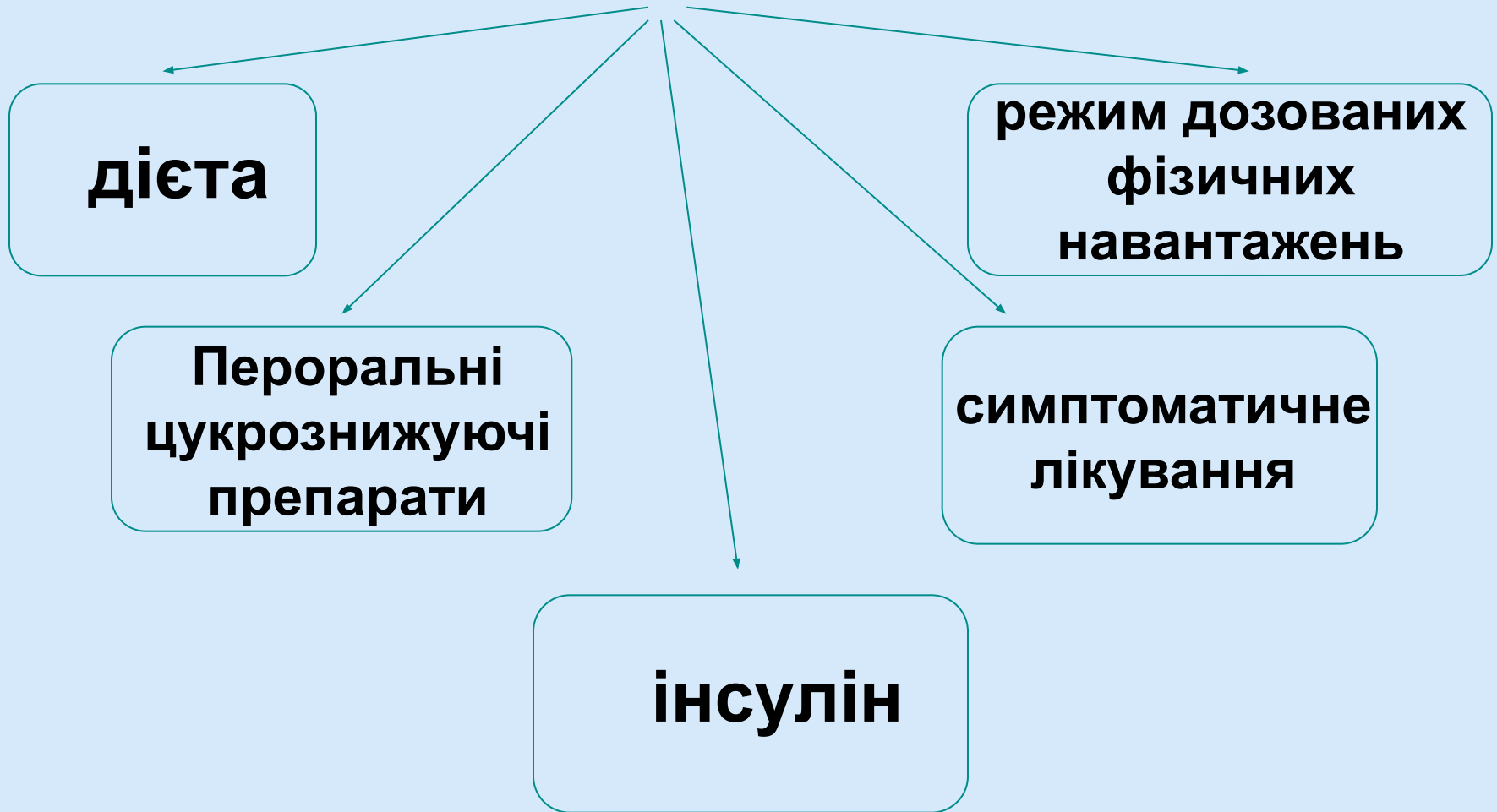
Лікування цукрового діабету

Професор Пасечко Н.В.

Основні принципи і методи лікування хворих на ЦД

Принципи		Методи
<ol style="list-style-type: none">1. Досягнення компенсації вуглеводного обміну (утримання нормоглікемії)2. Нормалізація ваги тіла3. Попередити розвиток і прогресування ускладнень ЦД4. Відновлення або підтримання компенсації ЦД		<ol style="list-style-type: none">1. Дієта2. Пероральні цукрознижуючі препарати3. Інсулінотерапія4. Дозовані фізичні навантаження5. Фітотерапія6. Фізіотерапевтичні процедури і санаторно-курортне лікування7. Контроль і самоконтроль

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 α -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 β -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 α -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 α -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

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

HbA_{1c} >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 β -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 α -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

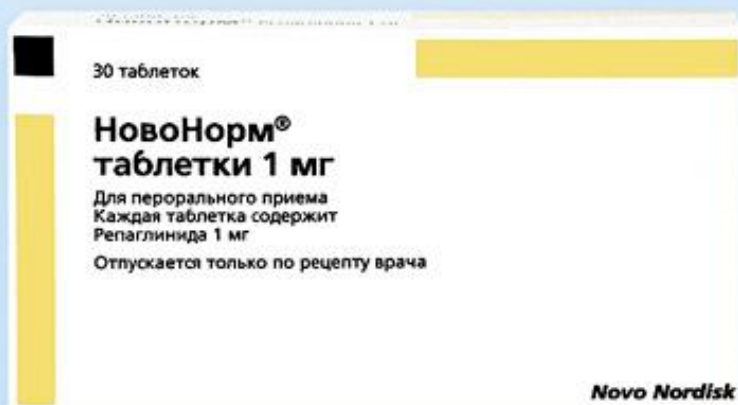
- Гіпоглікемічні стани;
- Підвищення рівня гормону росту (Старлікс)

Цукрознижуючі препарати

III. Постпрандіальні регулятори секреції інсуліну

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

Постпрандіальні регулятори секреції інсуліну



Тіазолідиндіони

Механізм дії

- Дія як агоніста на рецептори ядра клітини PPAR γ (пероксисомальної проліферації активований γ -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

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



Препарати, що знижують всмоктування глюкози

Механізм дії

- Інгібування α -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

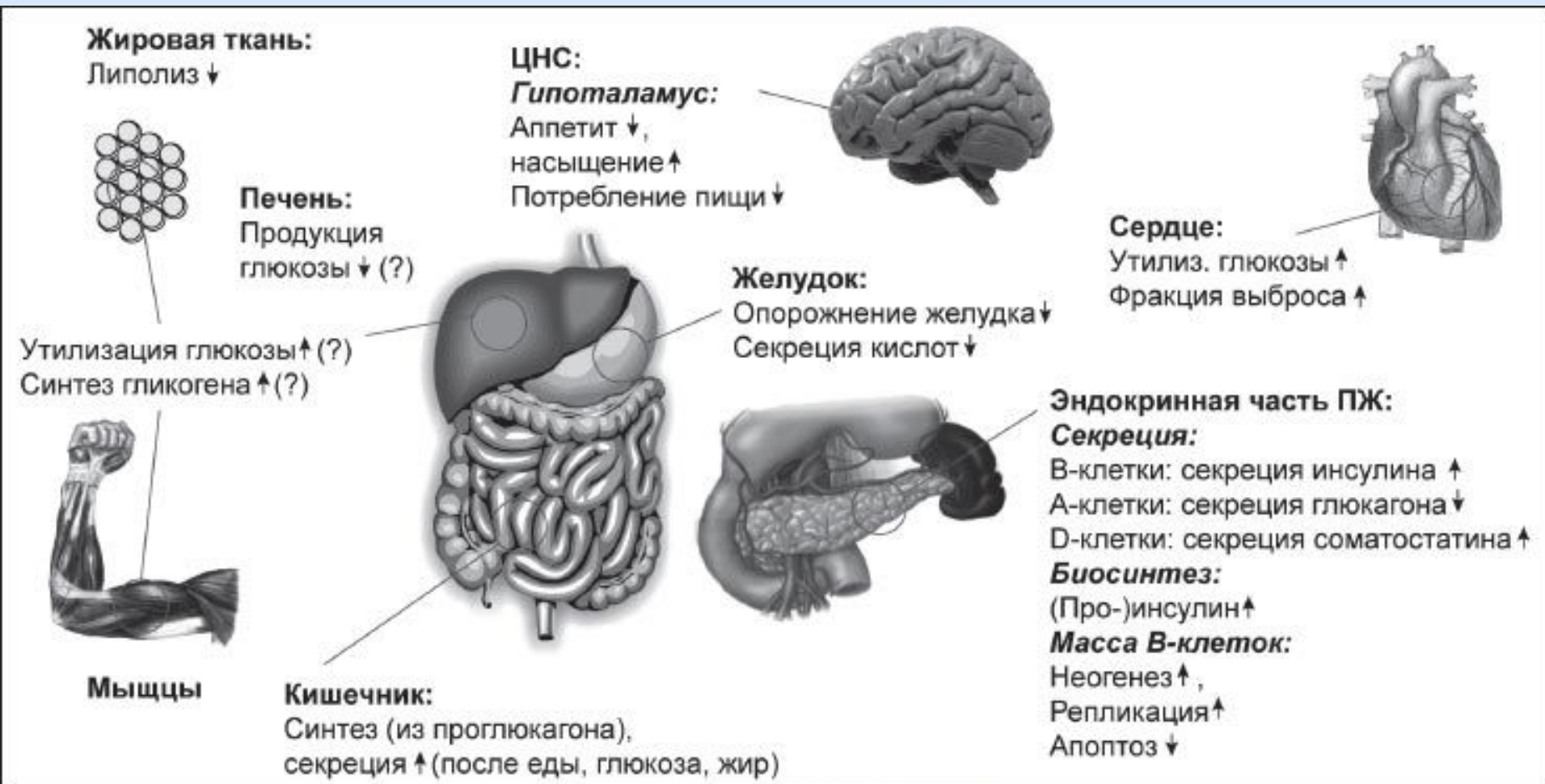


Рисунок 1. Эффекты ГПП-1

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;

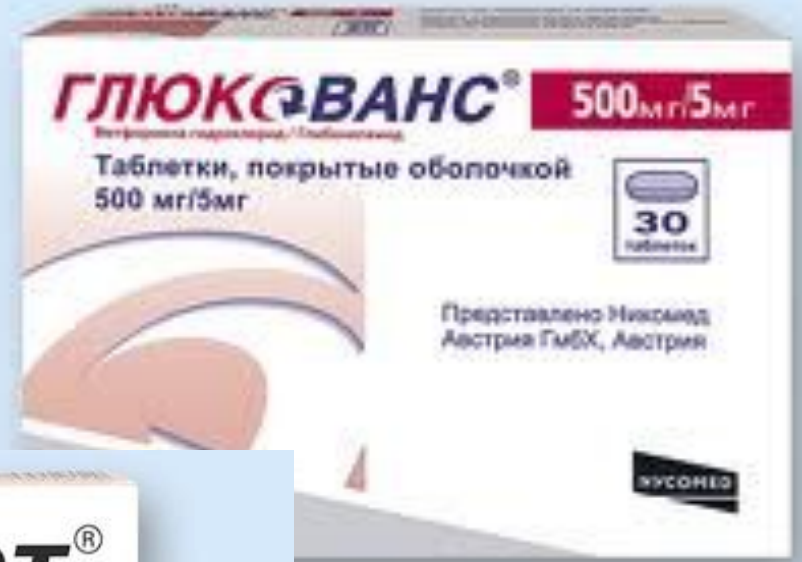
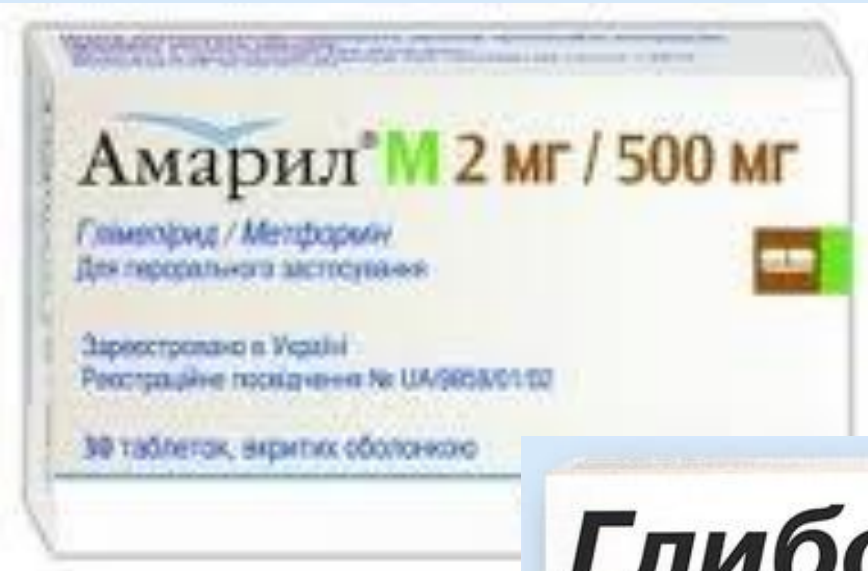
Глімепірид + метформін

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

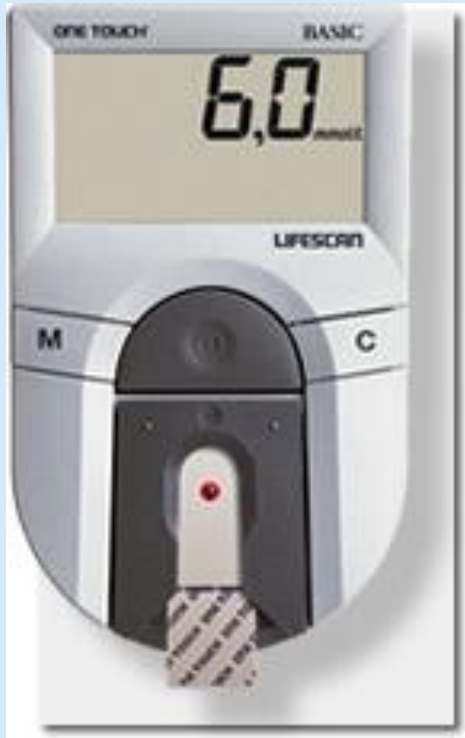
розроблені також субстанції, селективно інгібуючі рецептори глюкагону.

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!