

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
KLINIK FARMAKOLOGIYA KAFEDRASI

“Tasdiqlayman”

Toshkent tibbiyot

akademiyasi o‘quv ishlari

bo‘yicha prorektori

professor Boymuradov Sh.A.



_____ 2023

GIPOGLIKEMIK DORI VOSITALARI KLINIK
FARMAKOLOGIYASI

O‘quv-uslubiy qo‘llanma

Tibbiyot oliy o‘quv yurtlarining davolash, tibbiy pedagogika fakulteti
talabalari uchun

TOSHKENT 2023

Yakubov A.V., Zufarov P.S., Po‘latova D.B., Avazova G.N., Sayfieva N.H., Abdumajidova N.H.// “Gipoglikemik dori vositalari klinik farmakologiyasi”: O‘quv-uslubiy qo‘llanma /«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» MCHJ – Toshkent, 2023 yil. – 81 bet.

Tuzuvchilar:

- Yakubov A.V.** Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasini mudiri, tibbiyot fanlari doktori, professor.
- Zufarov P.S.** Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasini tibbiyot fanlari doktori, professor.
- Po‘latova D.B.** Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasini dotsenti, tibbiyot fanlari nomzodi
- Avazova G.N.** Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasini assistenti.
- Sayfieva N.H.** Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasini assistenti.
- Abdumajidova N.H.** Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasini assistenti.

Taqrizchilar:

- Nuritdinova N.B.** Toshkent tibbiyot akademiyasi 1-sonli ichki kasalliklar kafedrasini dotsenti, tibbiyot fanlari nomzodi.
- Daminova L.T.** Toshkent davlat stomatologiya instituti 1-sonli terapevtik yo‘nalishdagi fanlar kafedrasini professori, tibbiyot fanlari doktori.

Toshkent tibbiyot akademiyasining “Markaziy uslubiy hay‘ati” tomonidan ko‘rib chiqilgan va chop etishga tavsiya etilgan.

Majlislar bayoni № 5 ” 17.01.2023 yil.

Toshkent tibbiyot akademiyasining “Ilmiy kengashi” tomonidan ko‘rib chiqilgan va chop etishga tavsiya etilgan.

Majlislar bayoni № 8 ” 22.02.2023 yil.

TMA ilmiy kotibi



Ismailova G.A

SHARTLI QISQARTMALAR RO‘YXATI

AB – arterial bosim

AG – arterial gipertoniya

ARA – angiotenzin II retseptorlari antagonistlari

AO‘FI – angiotenzinga o‘giruvchi ferment ingibitori

DV – dori vositasi

DPP-4 – dipeptidil peptidaza-4

GLUT-1, GLUT-4-(glucose transporter type 1,4) – glyukoza tashuvchi oqsil

GO‘P-1 – Glyukagonga o‘xshash peptid

QD – qandli diabet

OIT – oshqozon ichak trakti

RAAT – renin-angiotenzin-aldesteron tizim

SAB – sistolik arterial bosim

SAT – simpatoadrenal tizim

SBY – surunkali buyrak yetishmovchiligi

SUR – sulfaniluril retseptori

SMP – sulfanilmochevina preparatlari

TMI – tana massa indeksi

FS – funksional sinf

ChQ – chap qorincha

PQPP– peroral qand pasaytiruvchi prepartatlar

PZLP – past zichlikdagi lipoproteidlal

NYQDV – nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori vositalar

ExoKG – exokardiografiya

YZLP – yuqori zichlikdagi lipoproteidlal

YQTT – yurak qon tomir tizimi

YY – yurak yetishmovchiligi

ZPLP – zichligi past lipoproteidlar

Ta’rifi

Gipoglikemik dorilar uglevod almashinuvi buzilishlari bilan kechadigan metabolik kasalliklar guruhida, hususan qandli diabetda qo’llaniladi. Ushbu kasallikning individual xususiyatlari, kompensatsiya darajasi va asoratlarning mavjudligida turli xil dorilar qo’llaniladi, bu esa individual terapiyani o’tkazish imkonini beradi.

Tasnifi

Ushbu dorilarga:

- insulinlar;
- PQPP;
- inkretin preparatlari glyukagonga o’xshash peptid-1 (GO’P-1) retseptorlari agonistlari va dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) ingibitorlari kiradi.

INSULINLAR

Insulin organizmdagi yagona gipoglikemik omildir. Insulin oshqozon osti bezining β -hujayralarida ishlab chiqariladi. Uning sekretsiyasi uchun asosiy stimul giperglikemiya hisoblanadi. Insulin hosil bo’lishini tartibga soluvchi omillar orasida simpatik-adrenal tizimning β -hujayralarining funktsiyasiga ko’p yo’nalishli ta’sir va inkretin tizimining glyukozaga bog’liq rag’batlantiruvchi ta’siri mavjud. Kimyoviy tuzilish nuqtai nazaridan insulin oqsillar va polipeptidlar o’rtasida oraliq pozitsiyani egallaydi. Uning molekulasi ikkita disulfid ko’prigi bilan bog’langan ikkita polipeptid zanjiridan iborat (A-zanjir 21 ta aminokislota qoldig’ini o’z ichiga oladi; B-zanjir - 30). Faol insulin β -hujayralarida proinsulindan hosil bo’ladi, undan to’rtta aminokislotalarning terminal qismi (C-peptid) ajralib chiqadi. Ikkinchisi insulin bilan birga qonga ekvimolyar miqdorda chiqariladi va gormon sekretsiyasining, xususan, DV ning unga ta’sirining xarakteristikasi bo’lib xizmat qilishi mumkin.

Ta’sir mexanizmi va asosiy farmakodinamik ta’siri

Insulin anabolik gormon bo’lib, hujayralardagi oziq moddalarni tashish, metabolizm va to’plashda ishtirok etadi. Insulinning asosiy nishon a’zolari - jigar, mushak va yog’ to’qimalaridir. Hujayra membranasining tashqi yuzasida joylashgan retseptor bilan bog’lanib, u quyidagilarni ta’minlaydi:

•**glyukozani insulinga bog‘liq bo‘lgan to‘qimalar hujayralariga o‘tkazish** (insulin beshta tashuvchi oqsildan ikkitasi - GLUT-1 va hujayra ichidagi vezikulalar harakatini rag‘batlantiradi. GLUT-4);

•**glyukozaning utilizatsiyasi va glikogenning to‘planishi** (insulin geksokinazani induktsiya qiladi, glyukoza-6-fosfat hosil bo‘lishi bilan glyukozaning fosforlanishini va glikogenogenezni katalizlovchi glikogen sintetazani katalizlaydi);

•**glikogenoliz, lipoliz va proteolizni ingibirlash** (insulin glikogen, yog‘lar va oqsillarning katabolizmini oldini oladi);

•**glyukoneogenezni bostirish va oqsil sintezini kuchaytirish** (insulin aminokislotalardan glyukoza sintezini bloklaydi);

•**lipogenez** (insulin yog‘ kislotalari va triglitseridlar sintezini qo‘zg‘atadi);

••**elektrolitlar tashilishi, plazma membranasining polarizatsiyasi va hujayra ichidagi pH ning oshishi** (insulin kaliy va magniyning hujayra ichiga kirib borishiga yordam beradi, shuningdek, vodorod protonlarining chiqarilishiga yordam beradi);

•**100 dan ortiq genlarning transkripsiyasini boshqarish;**

•**mitogen ta’sir** (insulin hujayra proliferatsiyasi va differentsiatsiyasini faollashtiradi);

•**ovqatlanish va ovqat hazm qilish jarayonlari** (insulin ishtahani va oshqozon tomonidan xlorid kislotasi sekretsiyasini rag‘batlantiradi).

•Insulinning organizmdagi eng muhim fiziologik ta’siri glikemiyani kamaytirishdir, bu esa katabolizmdan anabolizmning ustunligi va qon plazmasidagi kaliy va magniy konsentratsiyasining pasayishi bilan kechadi. Insulin preparatlarining faolligi biologik usul bilan (quyonlarda glikemiyaga ta’siri) yoki fizik-kimyoviy usul bilan (elektroforetik yoki xromatografik) aniqlanadi. Bitta harakat birligi (HB) yoki xalqaro birlik (XB) 0,04082 mg kristalli insulin faolligiga to‘g‘ri keladi. Inson oshqozon osti bezi 8 mg gacha insulin (taxminan 200 HB) o‘z ichiga oladi.

Tasnifi

Insulin preparatlari kelib chiqishi bo‘yicha farqlanadi: mol go’shti -"G", cho‘chqa go’shti - "C", inson - "HM" (ingliz tilidan *human* - inson) va inson

insulinining analoglari. Mol go'shti insulini inson insulinidan uchta aminokislota qoldig'ida farq qiladi, u boshqalarga qaraganda tez-tez allergik reaksiyalarni keltirib chiqaradi va shuning uchun bugungi kunda u ishlatilmaydi. Cho'chqa go'shti insonga faqat bitta aminokislota qoldig'i bilan mos kelmaydi, yaxshi qabul qilinadi, lekin u allergik reaksiyalarni ham keltirib chiqarishi mumkin, shuningdek, turli xil aralashmalarni o'z ichiga oladi. Uning yaxshi qabul qilinishi kristallanish yo'li bilan yaxshilab tozalash (preparatdagi faol moddaning tarkibi 90% ga yetadi), so'ngra bitta elektroforez (monopik preparatlar) yoki ko'p elektroforez (yuqori darajada tozalangan monokomponent preparatlar) bilan ta'minlanadi (ingliz ekvivalentida - "MC" deb belgilanadi). Shu bilan birga, cho'chqa insulini ham bosqichma-bosqich to'xtatilmoqda.

Zamonaviy insulinlar ta'sir qilish davomiyligi bo'yicha tasniflanadi, bu ta'sirning boshlanish tezligi va uning cho'qqisiga chiqish vaqti bilan bog'liq (1-jadval).

Zamonaviy insulinlar ikki usulda ishlab chiqariladi:

- inson insulinidan farqlanuvchi cho'chqa insulinini aminokislotasini almashtirish bilan (yarim sintetik insulinlar);
- genetik muhandislik texnologiyalari asosida (biosintetik yoki rekombinant insulinlar).

Ikkinchi usul orqali tarkibi inson insulini bilan analog bo'lgan toza preparatlarni olish imkonini beradi, dori moddasining farmakokinetik xususiyatlarini optimallashtirishga xizmat qiluvchi minimal strukturaviy farqlarga ega molekulalar ishlab chiqarishga imkon beradi. Hozirgi vaqtda genetik jihatdan yaratilgan dorilar tanlov vositasi hisoblanadi. Qisqa va o'rta ta'sirli preparatlar tuzilishi bo'yicha inson insuliniga mos keladi, ultra qisqa va uzoq ta'sirli insulinlar esa uning analoglari hisoblanadi.

Insulin preparatlarining ta'sir qilish muddati bo'yicha tasnifi

Insulin preparatlari		Ta'sir boshlanishi	Cho'qqisi, soat	Davomiyligi, soat
Xalqaro nomlanishi	Sotuvdagi nomi			
A. Ultraqisqa ta'sirli (inson insulini analoglari)				
Insulin lizipro	Xumalog	15 min	0,5-2	3-4
Insulin aspart	NovoRapid	10-20 min	1-3	3-5
Insulin glulizin	Apidra	10-20min	0,5-1,5	3-4
B. Qisqa ta'sirli				
Eruvchan insulin (inson gen injenerligi)	Xumulin Regulyar	30 min	1-3	5-7
	Aktrapid NM	30 min	1-3	8 gacha
	Insuman Rapid GT	30 min	1-4	7-9
C. O'rta ta'sirli				
Insulin izofan (inson gen injenerligi)	Xumulin NPX*	1 soat	2-8	18-20
	Protofan NM	1,5soat	4-12	24gacha
	Insuman Bazal GT	1 soat	3-4	11-20
D. Uzoq ta'sirli (inson insulini analoglari)				
Insulin glargin	Lantus	1soat	Yo'q	29 gacha (o'rtacha24)
Insulin detemir	Levemir	2-4 soat	3-14 (plato)	24 gacha

*NPX - neytral protamin Xagedorn

Ultraqisqa ta'sir qiluvchi insulinlarga inson insulinining analoglari kiradi, ularda gipoglikemik ta'sir teri ostiga yuborilgandan keyin o'rtacha 10-20 minutdan keyin rivojlanadi, ta'sirning cho'qqisiga 1-3 soatdan keyin erishiladi, ta'sir muddati 3-5 soatni tashkil qiladi. Ovqat stimulyatsiyasiga javoban insulinning fiziologik sekretsiasini oshiradi (postprandial sekretsia). Ular ovqatdan bir necha daqiqa oldin qo'llanilishi mumkin.

Qisqa ta'sir qiluvchi insulinlarning ta'siri teri ostiga kiritilgandan keyin 30-60 minutda boshlanadi, maksimal 2-3 soat va 6-8 soat davom etadi. Ushbu dorilar uzoq muddatli insulinlardan farqli ravishda, ular ko'pincha "muntazam insulinlar" yoki "oddiy insulinlar" yoki bir so'z bilan aytganda - "insulinlar" deb ataladi.

O'rta ta'sirli insulinlar oddiy insulin suspenziyalari bo'lib, ularning ta'siri protamin oqsili bilan uzaytiriladi, u insulinning eruvchanligini buzadi, uning so'rilishini sekinlashtiradi va teri osti deposini hosil qiladi (insulin izofan (inson genetik muhandisligi)). Ushbu insulinlar bazal (fon) sekretsiyasini taqlid qilish uchun mo'ljallangan. Ularning teri ostiga kiritilishidan gipoglikemik ta'sir boshlanishigacha bo'lgan vaqt oralig'i taxminan 1,5-2 soatni, ta'sir qilish cho'qqisi taxminan 3-12 soatni, ta'sir qilish muddati esa 12 soatdan ortiqni tashkil qiladi va ularni sutkada ikki marta qo'llanilishi mumkin.

Uzoq ta'sir qiluvchi inson insulinining analoglari, bazal sekretiyanini oshiradi, shuning uchun "bazal" deb ataladi. Ushbu dorilarning ta'siri teri ostiga kiritilgandan 1-4 soat o'tgach boshlanadi, cho'qqi o'rniga plato kuzatiladi, ta'sir qilish muddati 20-30 soatdan keyin erishiladi (masalan, insulin glarginining bir martalik inyeksiyasi 24 soat cho'qqisiz glikemik nazoratni ta'minlaydi).

Kombinatsiyalangan insulin preparatlari (tayyor yoki aralash insulinlar) protaminlangan insulin 25-30% neytral eruvchan qisqa yoki o'ta qisqa ta'sirli insulin bilan birlashtirilgan suspenziyalardir. Bu preparatlar **ikki fazali insulinlar deb ham ataladi** (2-jadval).

2-jadval

Ba'zi ikki fazali insulinlarning xususiyatlari

Insulin preparatlari (XN)	Muno sabat	Sotuvdagi nomi	Ta'sir boshlanishi, min	Cho'qqisi, soat	Davomiyligii, soat
Ikki fazali insulin lizipro	25/75%	Xumalog Miks 25	15	0,5-2	15 gacha
Ikki fazali insulin (inson gen injenerligi)	30/70%	Humulin M3	30	1-8,5	14-15
	25/75%	Insuman komb 25 GT	30-60	2-4	12-19

Ikki fazali insulinlar kuniga bir marta qo'llash uchun mo'ljallangan, chunki ularning gipoglikemik ta'siri, qisqa ta'sir qiluvchi (ultra-qisqa) dori vositalarida bo'lgani kabi (qo'llashdan keyin o'rtacha 30 minut) va maksimal ta'sirga erishish

vaqti va davomiyligi o'rtacha ta'sir muddati bo'lgan dorilarda bo'lgani kabi tezdir (o'rtacha 3-8 soat va 14-20 soat, mos ravishda). Biroq, ishlatilgan dozalar butun kunni to'liq qoplamaydi va bitta inyeksiyadan foydalanish yaxshi samara bermadi.

Farmakokinetika

Insulinlarning farmakokinetikasi murakkab va munozarali, chunki qondagi ekzogen insulin tarkibidagi o'zgarishlar uning endogen sekretsiyasi dinamikasiga bog'liq. Shuning uchun insulinlarning farmakokinetik xususiyatlari uch guruhdagi odamlarda sezilarli darajada farqlanadi: sog'lom ko'ngillilar (normal insulin sekretsiyasi), 1-tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlar (uning sekretsiyasi yo'qligi) va 2-tur diabet (insulinni talab qiladigan qandli diabetda sekretsia nolga tushishi yoki insulin rezistentligi va giperinsulinemiya bilan birga miqdori ortadi). Insulinlar og'iz orqali qabul qilinganda proteolitik fermentlar tomonidan parchalanganligi sababli ularni inyeksiya yo'li bilan yuborish kerak, shuningdek, endonazal va ingolyatsiya orqali ham amalga oshiriladi.

Absorbsiya. Insulin qon orqali nishon a'zolarga borib bir necha minutda undan yo'qoladi. Shuning uchun farmakokinetik ko'rsatkichlar so'rilishga ta'sir qiluvchi quyidagi omillarga bog'liq:

- yuborish yo'li (tezlikning kamayish tartibida: tomir ichiga, mushak ichiga, teri ostiga);
- vaskulyarizatsiya xususiyatlariga bog'liq bo'lgan teri ostiga inyeksiya uchun inyeksiya joylari (tezlikning kamayish tartibida: qorin, elka yoki son);
- isitish, massaj, mahalliy mushaklarning faolligi bilan ortib borayotgan mintaqaviy qon oqimining holati;
- preparatning hajm va konsentratsiyasi (so'rilish tezligi konsentratsiyaga mutanosib va odatda hajmga teskari proportsionaldir - qisqa muddatli eruvchan insulinlar uchun);
- Insulin turi.

Ko'p sonli omillarning mavjudligiturli bemorlarda va hatto bir xil odamlarda turli vaqtlarda insulin ta'sirining o'zgaruvchanligini keltirib chiqaradi. Qisqa ta'sirli eruvchan insulinning (oddiy insulin) so'rilishini cheklovchi yana bir omil preparatda yuzaga keladigan molekullarning polimerizatsiyasi bo'lib, so'rilishini oldini oladi. Ushbu kamchilikni bartaraf etish uchun genetik muhandislik tomonidan inson insulinining **ultraqisqa ta'sirli analoglari** yaratildi. Eritmalarda sun'iy molekullar

asosan tez so‘rilishi mumkin bo‘lgan faol monomerlar shaklida bo‘ladi. Teri ostiga yuborilgandan so‘ng ular deyarli darhol so‘rila boshlaydi va so‘rilish odamda eriydigan insulinga qaraganda 3 baravar tezroq sodir bo‘ladi va dozaga bog‘liq emas. Preparatning qonga tez kirishi, eng yuqori konsentratsiyasiga tez erishish va shunga mos ravishda teri osti depolarining nisbatan tez biotransformatsiyasi va kamayishi ovqatlanganda β hujayralarda sekretor javobni simulyatsiya qilish uchun ishlatiladi.

Qisqa ta‘sir qiluvchi insulinlar neytral buferda (pH 6,6-8,0) eritiladi, ulardan di, tetra- va geksamerlar bilan kovalent bog‘lanishlar paydo bo‘lishi natijasida hosil bo‘lgan monomerlarning muvozanat aralashmasi teri osti yog‘ to‘qimalariga kirib, eruvchan insulinlar bo‘la boshlaydi. So‘rilish qobiliyatiga ega bo‘lgan monomerlarga dissotsilangandan keyingina so‘riladi. Bu jarayon vaqt talab etadi, shuning uchun qisqa ta‘sir qiluvchi insulinlarning so‘rilish tezligi kamroq bo‘ladi. Bu ham qonda insulin aylanishining uzoq davom etishini tushuntiradi (3-jadval), va shuning uchun preparatning takroriy qo‘llanilishi qoldiq konsentratsiyani tashkil qiladi va gipoglikemiyaga olib kelishi mumkin.

O‘rta davomiylikda ta‘sir qiluvchi insulinlar suspenziya shaklida teri ostiga yuboriladi va depo hosil qiladi, undan insulin sekin so‘riladi. Zamonaviy preparatlarda ekvivalent miqdorda eruvchan insulin va oqsillarni dispergirlovchi eritma - protamindan foydalanadi, bu esa kerak bo‘lganda ularni oddiy insulinlar bilan aralashtirishga imkon beradi, ularning farmakokinetikasi bu holda o‘zgar olmaydi. Oraliq ta‘sir etuvchi insulinlarning so‘rilish tezligi juda katta farq qiladi va shuning uchun ularning C max ga erishish vaqti 2 dan 18 soatgacha o‘zgarib turadi

3-jadval

Ultraqisqa va qisqa ta‘sir qiluvchi insulinlarning ba‘zi farmakokinetik ko‘rsatkichlarini taqqoslash.

Insulin preparati (XN)	Doza TB/kg	T_{max}, minut	C_{max} mk/TB,ml	Bioerishuv chanlik,%	Qon tizimida davomiyligi, min	T^{*1/2}, min
Insulin glulizin	0,15-0,20	55	82-91	68-73	100	40(35-75)
Eruvchan inson insulini	0,10-0,20	90(30-150)	46	55-77	160	120-300

* T_{1/2} insulin teri osti to‘qimalaridan so‘rilish tezligi bilan belgilanadi, shuning uchun u qon plazmasidan chiqarilishning to‘g‘ri o‘lchovi emas, balki so‘rilish o‘lchovi bo‘lib xizmat qiladi (masalan, qon oqimidan eruvchan inson insulinining T_{1/2} atigi bir necha daqiqa, teri ostiga yuborilganda esa 2-5 soatgacha yetishi mumkin).

dozaning atigi 5-25% α - va β -globulinlar bilan bog‘lanadi (ammo, globulinlar bilan bog‘lanish ekzogen insulinga antikorlarning hosil bo‘lishi bilan ortishi mumkin, ularning ishlab chiqarilishi insulinrezistentligiga olib keladi). Inson insulinidan farqli o‘laroq, 99% qon oqimiga yetib borgan insulin detemir monomerleri qondagi albumin molekulalari bilan tezda tiklanadi. Erkin monomerlar qon aylanishini tark etib, nishon to‘qimalarga yetib boradilar, aylanib yuruvchi albuminlar bilan bog‘langanlar esa oson mobilizatsiya qilingan omborlarni hosil qiladi. Bu insulin detemirining ta‘sirini uzaytirishning ikkinchi (yordamchi) mexanizmi bo‘lib, u PK shakllanishiga to‘sqinlik qiladi va preparatning ta‘siridagi o‘zgaruvchanlikni yo‘q qilishni ta‘minlaydi. Insulin detemirining plazmadagi kontsentratsiyasi dozaga mutanosibdir. Ultraqisqa ta‘sir qiluvchi inson insulinining analogi insulin lizproning o‘rtacha tarqalish hajmi (Vd) oddiy insulinning tarqalish hajmi bilan bir xil va 0,26-0,36 l/kg, insulin detemiri esa taxminan 0,1 l/kg ni tashkil qiladi.

Biotransformatsiya

Fiziologik sharoitda endogen insulin faol bo‘lmagan metabolitlarning shakllanishi bilan 2-3 daqiqada metabollanadi. U ikki yo‘l bilan yo‘q A- va B-zanjirlar orasidagi disulfid bog‘larining fermentativ gidrolizi va proteolitik degradatsiya bilan parchalanadi. Bu jarayon tananing deyarli barcha to‘qimalarida, lekin eng ko‘p jigarda, buyraklarda, oshqozon osti bezi va yo‘ldoshda sodir bo‘ladi. Gormonning kichikroq qismi mushak va yog‘ to‘qimalarining hujayralari tomonidan metabollanadi. Ekzogen insulinning biotransformatsiyasi ham xuddi shunday tarzda sodir bo‘ladi. Xuddi shu narsa ultraqisqa va uzoq muddatli inson insulinining analoglari uchun ham amal qiladi.

Ajralishi.

Insulin metabolitlari buyraklar (preparat dozasining taxminan 60%) va jigar (taxminan 40%) tomonidan tanadan tezda chiqariladi; 1,5% dan kam insulin siydik bilan o‘zgarmagan holda chiqariladi. Yuqorida aytib o‘tilganidek, insulinning organizmdan chiqarilish tezligi so‘rilish tezligi bilan belgilanadi. Vena ichiga yuborish bilan (faqat ultra qisqa va qisqa ta‘sir qiluvchi dorilar) T 1/2 5 minut. Inson insulinining ultraqisqa ta‘sir etuvchi analoglarini teri ostiga yuborish bilan u

taxminan 0,5-1,25 soatni, oddiy insulin - 1,5-2 dan 5 soatgacha. O'rtacha ta'sir qilish muddati bo'lgan insulinlarda T_{1/2} keng (5 dan 10 soat gacha) o'zgarib turadi.) , va inson insulinining uzoq muddatli analoglari katta, lekin juda muhimi, dozaga bog'liq T_{1/2} - 5-7 soat. Insulinni qo'llashning kunlik ikki martalik rejimi bilan detemir Css 2-3 inyeksiyadan keyin erishiladi.

Qo'llash bo'yicha ko'rsatmalar.

Insulin hozirgi vaqtda asosiy gipoglikemik vositadir. U turli maqsadlarda ko'plab klinik holatlarda qo'llaniladi. Uni qo'llash bo'yicha ko'rsatmalar, insulin guruhleri va individual dorilarni tanlash 4- jadvalda keltirilgan.

4-jadval.

Insulinlarni qo'llash bo'yicha ko'rsatmalar, insulin guruhleri va individual dorilarni tanlash

Ko'rsatma	Insulinlar
1-tur QD ni davolash	Istalgan ta'sir davomiylikdagi preparat
Insulinga bog'liq 2-tur QD ni davolash, shu jumladan asoratlari bo'lganda	Istalgan ta'sir davomiylikdagi preparat
Homiladorlarda QD ni davolash	Eruvchan insulin (inson gen-injenerlik)-tanlov preparati(insulin izofan(inson gen-injenerlik) bilan kombinatsiya qilish mumkin) Ultraqisqa insulin analoglaridan-insulin lizipro
Emizuvchilarda QD ni davolash	Istalgan ta'sir davomiylikdagi preparat Uzoq ta'sirli insulin analoglari (differensial yondashish)
Giperglikemik koma va ketoatsidozni bartaraf etish	Qisqa va ultraqisqa ta'sirli preparatlar
Qandli diabet bilan og'riq bemorlarni o'tkir og'ir kasallik yoki jarrohlik davolash (shu jumladan peroral qand miqdorini pasaytiruvchi preparatlar qabul qilganlar)	Qisqa ta'sirli va ultra qisqa ta'sirli dorilarga vaqtincha o'tkazish
Anoreksiya, alimentar vazn etishmovchiligi	Qisqa muddatli va ultra qisqa ta'sirga ega preparatlar
Ko'p miqdorda dekstroza quyiganda giperglikemiyani bartaraf etish	Qisqa va ultraqisqa ta'sirli preparatlar
Hujayra ichi kaliy defitsitini bartaraf etish	Qisqa va ultraqisqa ta'sirli preparatlar

Insulin 1 va 2 tur PQPP ga rezistentlik bo'lgan qandli diabetning dekompensatsiyasi uchun ishlatiladi va o'tkir holatlarda qisqa va ultra qisqa ta'sir qiluvchi insulinlar buyuriladi. Ikkinchisi o'tkir teri osti insulinrezistentligi (insulinning tezlashtirilgan mahalliy degradatsiyasi) yoki inson insuliniga tolerantlik tufayli boshqa insulinlar bilan tuzatilishi mumkin bo'lmagan postprandial giperglikemiya uchun tanlangan dorilardir.

Qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar

- Gipoglikemiya, insulinoma.

- Insulinga yoki preparatning biron bir tarkibiy qismiga individual yuqori sezuvchanlik. Ultraqisqa ta'sir qiluvchi va qisqa ta'sir qiluvchi insulinlarga qarshi ko'rsatmalar sog'liq uchun buyurilgan shoshilinch sharoitlarda mustasnodir. Bunday hollarda ulardan foydalanish faqat yaqin tibbiy nazorat ostida va kerak bo'lganda antiallergik vositalar bilan birgalikda mumkin.

- 6 yoshgacha bo'lgan yosh bemorlar guruhida klinik tadqiqotlar yo'qligi sababli insulin detemiriga qarshi ko'rsatma hisoblanadi.

Homiladorlik va emizikli davr. Homiladorlikdan oldin qo'llaniladigan insulinlar ularga bo'lgan ehtiyojning o'zgarishini hisobga olgan holda qabul qilinadi, bu odatda birinchi trimestrda kamayadi va II-III trimestrda ko'payadi. Tug'ish paytida va undan keyin darhol insulinga bo'lgan ehtiyoj keskin kamayishi mumkin. Emizish davrida insulin dozasi va dietani o'zgartirish ham talab qilinishi mumkin. Homiladorlik paytida tavsiya etilmaydigan insulin glargin va homiladorlik va laktatsiya davrida klinik qo'llanilishi to'g'risida ma'lumotlar mavjud bo'lmagan insulin detemirdan tashqari, turli guruhlardagi insulinlarni qo'llashda hech qanday cheklovlar yo'q.

Qo'llash usuli, dozalash tartibi va dozalari

Insulin preparatlari teri ostiga, mushak ichiga yoki tomir ichiga yuboriladi. Faqat qisqa va ultra qisqa ta'sir qiluvchi insulinlarni tomir ichiga yuborish mumkin. Preparat xona haroratida bo'lishi kerak, chunki sovuq insulin sekinroq so'riladi. ***Qandli diabetda doimiy insulin terapiyasi uchun*** barcha turdagi dorilar teri ostiga kiritiladi. Lipodistrofiya rivojlanishiga yo'l qo'ymaslik uchun anatomik sohada (masalan, qorin bo'shlig'ida) inyeksiya joyini o'zgartirish kerak (pastga qarang) 1-

tur qandli diabetda o‘rin bosuvchi terapiya maqsadida kompensatsiyaga erishilgunga qadar bir necha kun davomida sutkasiga 6-7 maxal 10-20 va 30-40 min ovqatdan oldin buyuriladi. Ushbu doz 1 kg tana vazniga 0,5-1 birlik (odatda 0,5-0,75) miqdorida glikemiyaning kunlik profiliga qarab, shuningdek, asetonuriya, glikozuriyaning kattaligi va mavjudligi yoki yo‘qligini hisobga olgan holda hisoblanadi. Dozalarni sozlashda parhez va jismoniy faollik ham hisobga olinadi, lekin bir vaqtning o‘zida 12 birlikdan ko‘p emas. Insulinning gipoglikemik ta‘sirining kuchayishi quyidagilarga bog‘liq:

- glikemiyaning boshlang‘ich darajasi (qanchalik yuqori bo‘lsa, insulin birligining kiritilishiga javoban uning pasayishi kamroq rivojlanadi);

- tana vaznidan (masalan, 70 kg vaznda 1 birlik insulin glikemiya darajasini 1 mmol/l ga, 35 kg da - 2 mmol/l ga kamaytiradi);

- Barqaror holatga erishgandan va insulinga kunlik ehtiyojni qondiradigan dozaning qiymati bo‘yicha beriladi (5-jadval).

5-jadval

1-tur QD da 1 birlik insulin qo‘shilishining glikemiya ta‘siri

Sutkada qabul qilinuvchi insulin TB/sut	1 qo‘shimcha birlik insulin ta‘sirida glikemiyaning o‘zgarishi*	
	Ultraqisqa 100/doza (mmol/l)	Qisqa 83/doza (mmol/l)
20	-5,0	-4,2
30	-3,3	-2,8
40	-2,5	-2,1
50	-2,0	-1,7
60	-1,7	-1,4
70	-1,4	-1,2
80	-1,3	-1,0
90	-1,1	-0,9

*Doza 1 birlikka kamaytirilganda, glikemiya shunga o‘xshash qiymatlarga ko‘tariladi.

1-tur qandli diabetda qabul qilingan dozaning hajmiga kompensatsiyaga erishilgandan so‘ng, oraliq yoki uzoq muddatli insulinlar qo‘shiladi. Ular tanlangan sutkalik dozaning taxminan yarmi bo‘lgan dozada buyuriladi. O‘rta ta‘sirli insulin ikkita inyeksiyada (ertalab va kechqurun) qo‘llaniladi, uzoq muddatli insulin bittada ishlatilishi mumkin. Ushbu rejim bazal insulin sekretsiyasini taqlid qiladi.

Tanlangan sutkalik dozaning ikkinchi yarmi 3 qismga bo‘linadi, ularning qiymatlari glikemiyaning kunlik profiliga bog‘liq. Ular nonushta, tushlik va kechki ovqatdan oldin buyuriladigan ultrashort yoki qisqa insulinni dozalash uchun ishlatiladi. Bu ovqatdan keyin insulin sekretsiyasini simulyatsiya qilishga imkon beradi. Kombinatsiyalangan dorilar odatda ikki marta (nonushta va kechki ovqatdan oldin) qo‘llanilishi kerak; ko‘pincha kechki ovqatdan oldin qisqa yoki o‘ta qisqa ta’sirli insulinni qo‘shimcha ravishda kiritish kerak. 2-tur diabetni davolashda insulin dozalari birinchi navbatda dozalash rejimiga bog‘liq. Kun davomida ishlatiladigan peroral gipoglikemik vositalarning samaradorligi va yomon kompensatsiyalangan ochlik giperqlikemiya bilan, o‘rta yoki uzoq muddatli insulinni bir martalik kechqurun yuborish mumkin. Tabletkalarning samarasizligi bilan bu insulinlar ertalab ham qo‘llaniladi. Bunday hollarda tayyor aralashmalardan foydalanish mumkin. Dozani tanlash kuniga 0,2-0,5 (odatda) 1,0-1,5 birlik/kg (insulinrezistentligi bilan) tezligida amalga oshiriladi. Insulin teri ostiga oddiy insulin shprints bilan yuboriladi. Ushbu qurilmalarning zamonaviy modellari preparatni 1 birlik, bolalar uchun shprints qamlari esa 0,5 birlikgacha aniqlik bilan dozalash imkonini beradi. Eng zamonaviy qurilmalar insulin nasoslari bo‘lib, ular teri osti kateter orqali har bir necha daqiqada 0,1 birlikdan kam dozalarni yuborish imkoniyatini beradi. Ular sizga "bazal" sekretsianing kerakli profilini va ovqatga "javob sifatida" insulinning qo‘shimcha "emissiyasini" dasturlash imkonini beradi.

Diabetik koma va ketoatsidozni davolash uchun qisqa ta’sir qiluvchi yoki o‘ta qisqa ta’sir qiluvchi insulinlarni tomir ichiga tomchilab yuborish (!), mushak ichiga (agar tomir ichiga infuzionni o‘rnatish imkoni bo‘lmasa) yoki teri ostiga 0,1 birlik/kg tezlikda kiritilishi mumkin. soatiga. Ekzogen qandlarning katta dozalarini kiritish bilan ***giperqlikemiyaning oldini olish uchun*** qisqa ta’sir qiluvchi va ultra qisqa ta’sir qiluvchi insulinlar vena ichiga tomchilab va teri ostiga 4-5 g oson hazm bo‘ladigan uglevodlarga (dekstroza) 1 birlik miqdorida yuboriladi.

Shoshilinch holatlarda, jarrohlik aralashuvlar, reanimatsiya holatlarida, tomir ichiga insulinga o‘tish kerak. ***Anabolik vositalar sifatida*** qisqa ta’sirli yoki ultra qisqa ta’sirli insulin preparatlariovqatdan oldin kuniga 1-2 marta teri ostiga kichik dozalarda (4-8 tibbiy birlik) kiritiladi.

Dori vositalarining no‘jo‘ya ta’sirlari

Metabolik kasalliklar. Gipoglikemiya. Klinik ko‘rinish va patogenezi qon glyukoza darajasining pasayishi va simpatik-adrenal tizimning javobi bilan belgilanadi. Es-hush saqlangan holda davolash oson hazm bo‘ladigan uglevodlarni (3 dona shakar yoki 1 osh qoshiq) darhol qabul qilishdan iborat. Es-hush yo‘qolganda, 100 mg tiaminni oldindan yuborish bilan 40% glyukoza eritmasini (20 - 40 - 60 ml, lekin 120 ml dan ko‘p bo‘lmagan) tomir ichiga yuboriladi. Torpid koma holatida kontrainsulyar omillarni qo‘llash mumkin: glyukokortikoidlar (deksametazon), glyukagon 0,5 dan 1 mg gacha mushak ichiga yoki teri ostiga, epinefrin samarali bo‘lishi mumkin.

Liponogenezning kuchayishi. Kilogramm ortishiga olib keladi.

Intensiv insulin terapiyasining boshlanishiga yoki dozani adekvat dozaga tez oshirishga reaksiyalar Intensiv insulin terapiyasini boshlash yoki dozani adekvat dozaga tez oshirish, qaytariladigan kamdan-kam rivojlanadigan periferik shish, sinishi xatolari, salbiy dinamikaga olib kelishi mumkin. retinopatiya va "o‘tkir og‘riqli neyropatiya" kursi. Ushbu reaksiyalarning sabablari to‘liq tushunilmagan. Davolash odatda talab qilinmaydi va bu hodisalar bir necha hafta, kamdan-kam oylar ichida o‘z-o‘zidan to‘xtaydi.

Teri osti inyeksiyasiga mahalliy reaksiyalar

Lipodistrofiyalar teri osti inyeksiya sohasidagi atrofiya ("minus to‘qimalar") yoki gipertrofiya ("ortiqcha to‘qimalar") sohalari. shikastlanish, insulinga mahalliy immunitet reaksiyasi (lipoatrofiya) va mahalliy. insulinning anabolik ta’siri (lipogipertrofiya). Bu zonalar sezgirlikning buzilishi, shuningdek, insulinning kechikkan va tartibsiz so‘rilishi bilan tavsiflanadi.

Immunopatologik reaksiyalar

Insulin preparatlariga yuqori sezuvchanlik ekzogen insulinning o‘ziga (turli texnologiyalar yordamida turli kompaniyalar tomonidan olingan) va dori eritmalarida mavjud bo‘lgan konservantlarga (fenol, krezol, fenol-krezol, metilparaben) antikorlarning ishlab chiqarilishi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Ushbu reaksiyalar preparatni o‘zgartirishni talab qiladi.

Umumiy allergik reaksiyalar eshak emi, terining qichishi va toshmalar, terlash, oshqozon-ichak trakti buzilishlar, angioedema, nafas olish qiyinlashuvi,

gemodinamik buzilishlar (yurak urishi, uning keyingi tushishi bilan qon bosimi ortishi), nafas olish buzilishi, anafilaktik shok rivojlanishi bilan namoyon bo'ladi. Mahalliy allergik reaksiyalar inyeksiya hududida terining qizarishi, shishishi, qichishi bilan ifodalanadi va odatda vaqtinchalik bo'ladi, ya'ni. davomli davolanish bilan yo'qoladi.

Insulinrezistentligi ekzogen insulinni aylanma antitanalar bilan bog'lash natijasidir, natijada dozani oshirish zarurati tug'iladi. Ba'zida ishlatilgan dori-darmonlarni boshqa ishlab chiqaruvchining mahsulotlariga almashtirish, genetik muhandislik tomonidan olingan analoglar va insulinlarga ustunlik berish orqali insulinrezistentligini yengish mumkin. Glyukokortikoidlar davolash sifatida buyuriladi. So'nggi yillarda plazmaferezdan foydalanish taklif qilindi. Zamonaviy dori-darmonlarni tayinlash bilan insulinrezistentligi kamdan-kam uchraydi.

Dori vositalarining o'zaro ta'siri

Farmatsevtik o'zaro ta'sirlar

Vena ichiga yuborilishi mumkin bo'lgan insulinlar (o'ta qisqa va qisqa muddatli) glyukoza eritmasida (5 va 10%), shuningdek natriy xloridning izotonik eritmasida yuborish mumkin. Eritmaning kislotali reaksiyasi tufayli insulin glarginini neytral qisqa va ultra qisqa ta'sir qiluvchi insulinlar bilan bitta shprintsda aralashtirish mumkin emas. Insulin detemir bir xil eritmada tiol (sulfgidril - SH) guruhlari, shuningdek sulfitlar bo'lgan preparatlar bilan aralashtirilganda tarikibi buziladi. Insulinlarning biologik faolligi etanol, boshqa antiseptiklar bilan aloqa qilish natijasida pasayadi, shuning uchun insulinlarni yuborishdan oldin terini dezinfektsiyalash vositalari bilan ishlov berilmaydi.

Farmakokinetik o'zaro ta'sir.

Xloroxin, xinin, xinidin® insulinning parchalanishini kamaytiradi va uning qondagi kontsentratsiyasini oshirishi mumkin, bu esa gipoglikemiya xavfini oshiradi. Insulin detemir o'zining yog' kislotalari yon zanjirlari orqali qon albumini bilan bog'langan bo'lsa-da, u bilan yog' kislotalari yoki albuminni bog'laydigan boshqa moddalar o'rtasida klinik jihatdan ahamiyatli o'zaro ta'sirlar mavjud emas.

Farmakodinamik va farmakologik o‘zaro ta’sir.

Hozirgi vaqtda insulinning gipoglikemik ta’siriga ta’sir ko‘rsatadigan 1500 ga yaqin dori vositalari mavjud. Quyidagi misollarni keltirish mumkin.

Insulin ta’sirini kuchaytiruvchi vositalar: PQPP, salitsilatlar va boshqa NYQDVlar, androgenlar va anabolik steroidlar, bromokriptin, anoroksigen DV, fluoksetin va MAO ingibitorlari (shu jumladan furazolidon), AO‘F ingibitorlari va angiotensin II retseptorlari blokatorlari, karboangidraza ingibitorlari β - blokatorlar, α -adrenoblokatorlar, moksonidin, dizopiramid®, guanetidin®, teofillin, pentoksifillin, piridoksin, sulfanilamidlar, tetratsiklinlar, ampitsillin, fibratlar, siklofosamidlar.

Insulin ta’sirini susaytiruvchi vositalar: glukagon, adrenomimetiklar (epinefrin, dopamin, β 2 adrenoretseptorlari agonistlari: terbutalin®, salbutamol va boshqalar), glyukokortikoidlar, AKTG, o‘shish gormoni (STG), somatostatin va uning analoglari yoki antagonistlari (oktreotid / lanreotid), estrogen preparatlari (shu jumladan gormonal kontratseptivlar), qalqonsimon bez gormonlari, geparinlar va boshqa antikoagulyantlar, triamter, triamter, tiazid va tiazidga o‘xshash diuretiklar, fenolftalein®, izoniazid, nifedipin, fenitoin, neyroleptiklar (fenotiazin hosilalari, xlorprotixsen va boshqalar), morfin, amfetamin® va boshqa psixostimulyatorlar, baklofen, nikotinic kislota.

Insulin ta’sirini kuchaytiradigan va susaytiradigan vositalar: klonidin va rezerpin, litiy preparatlari; trisiklik va tetratsiklik antidepressantlar, ular insulin sinergistlari bo‘lib, ishtahani oshirish orqali unga bo‘lgan ehtiyojni oshirishi mumkin.

Spirтли ichimliklar va tamaki tutuni tarkibiy qismlari bilan o‘zaro ta’siri. Kuchli spirтли ichimliklar insulin sinergistlari sifatida ishlaydi, ko‘pincha gipoglikemiya keltirib chiqaradi; zaif bo‘lganlar birinchi navbatda giperglikemiya rivojlanishiga hissa qo‘shadi, ba’zan juda uzoq muddatli va keyinchalik kechiktirilgan gipoglikemiyaga olib kelishi mumkin. Nikotin inyeksiya joyidan insulinning so‘rilishini sekinlashtiradi (teri ostiga va mushak ichiga yuborish), shuningdek, insulinrezistentligining rivojlanishiga sabab bo‘ladi. Ingalyatsion insulin qabul qiluvchi chekuvchilarda gipoglikemiya xavfi 2-5 baravar ortadi.

Maxsus ko‘rsatmalar

Insulinni qo‘llash ushbu dozalash shakli uchun mo‘ljallangan qo‘llash yo‘liga qat’iy rioya qilishni talab qiladi. Dozaning yetishmasligi yoki davolanishni to‘xtatish giperglikemiya va diabetik ketoatsidozga olib kelishi mumkin. Insulinga bo‘lgan ehtiyoj stress (birgalikda yuqumli kasalliklar, shikastlanishlar, jarrohlik aralashuvlar, hissiy stress va boshqalar), uglevodlar va umumiy oziq-ovqat iste’molining

ko'payishi bilan ortadi. Giyohvand moddalarni iste'mol qilish, insulin ta'sirini susaytirishi ("Dori vositalarining o'zaro ta'siri" bo'limiga qarang) Insulinga bo'lgan ehtiyoj buyrak va (yoki) jigar yetishmovchiligi bilan, uglevodlar va umumiy oziq-ovqat iste'moli kamayishi bilan kamayadi (ayniqsa, rejalashtirilgan ovqatlarni o'tkazib yuborish), jismoniy faollikning kuchayishi bilan, insulin ta'sirini kuchaytiruvchi dorilarni qo'llash bilan ("Dori vositalarining o'zaro ta'siri" bo'limiga qarang), bu gipoglikemiya rivojlanishiga tahdid soladi. Yengil gipoglikemiya, agar tegishli belgilar paydo bo'lsa (yuqoriga qarang). Qandli diabet bilan shakar yoki uglevodlarga boy ovqatlar iste'mol qilish orqali o'z-o'zidan to'xtashi mumkin (yonida kamida 20 g shakar bo'lishi har doim tavsiya etiladi). Ammo gipoglikemiya rivojlanish tendentsiyasi alohida konsentratsiyani va yuqori reaksiya tezligini talab qiladigan potentsial xavfli faoliyat bilan shug'ullanishga (masalan, transport vositalarini boshqarish yoki harakatlanuvchi mexanizmlarga xizmat ko'rsatish) qarshi ko'rsatmadir. Qandli diabet uchun kompensatsiyaga erishilgandan so'ng, ushbu bemor uchun, gipoglikemiyaga olib keluvchi faktorlar haqida ma'lum qilish kerak, preparatning bunday o'zgarishi qat'iy shifokor nazorati ostida amalga oshiriladi. Bemorlarni oddiy insulindan (qisqa ta'sir qiluvchi) ultra qisqa ta'sirli dori vositalariga o'tkazishda inyeksiya sonini oshirishva (yoki) dozani to'g'irlash talab qilinishi mumkin. Dozani to'g'irlash zarurati birinchi yuborishda yoki birinchi haftalar yoki oylarda paydo bo'lishi mumkin. Kundalik doza 100 birlikdan oshib ketganda. insulinning bir turidan boshqasiga o'tish shifoxonada o'tkazilishi tavsiya etiladi.

PERORAL QAND PASAYTIRUVCHI PREPARATLAR

PQPP asosan 2-tur diabetni davolash uchun ishlatiladi. Ushbu guruhdagi dori vositalarining ko'pligi va xilma-xilligi ushbu kasallikning geterogenligi bilan bog'liq.

Tasnifi

PQPP 2 belgisiga ko'ra guruhlariga ajraladi: farmakodinamik ta'siri hamda kimyoviy strukturasi bo'yicha. Ular soni bo'yicha, ularning tarkibiga kiradigan dori vositalari, individual DV samaradorligi, ularning rezistentligi va foydalanish uchun ko'rsatmalariga ko'ra bo'linadi.

Sensitayzerlar (insulinrezistentligiga ta'sir qiluvchi dorilar) ta'sir mexanizmiga ko'ra ikki guruhga bo'linadi.

• **Biguanidlar** guruhi, PQPP larning bugungi kunda yagona, eng qadimgi, ammo yuqori samarali va xavfsiz guruhi bo‘lib, dori - metformin bilan ifodalanadi. U ikki dori shaklida mavjud: klassik farmakokinetik va uzoq muddatli ta’sirli.

• **Glitazonlar**, ushbu dorilar rosiglitazon va pioglitazonning kimyoviy tuzilishining asosini tiazolidin halqasi (tiazolidinedionlar) tashkil etadi.

Insulin sekretyasi stimulyatorlariga ham 2 guruh: silfanilmochevina preperetlari(SMP) va glinidlar kiradi.

SMP PQPPlarning eng katta guruhini tashkil qiladi. Unga kiritilgan dorilar uch avlodga bo‘linadi.

6-jadval.

Og‘iz orqali qabul qilinadigan gipoglikemik dorilarning tasnifi va ularning asosiy ta’sir mexanizmlari

Guruh	Preparatlar (XN)	Asosiy ta’sir mexanizmi
A. Sensitayzerlar		
Biguanidlar	Metformin	Insulin bilan uning retseptorlarini bog‘lanishini yaxshilaydi, insulin effektini tiklaydi: -periferik to‘qimalarga glyukoza utilizatsiyasini yaxshilaydi -jigarda glyukoneogenezni tormozlaydi
Glitazonlar (tiazolidindionlar)	Rosiglitazon pioglitazon	PPAR γ *yadro retseptorlarni aktivlaydi (agonist), insulin effektivligini tiklaydi: -periferik to‘qimalarga glyukoza utilizatsiyasini yaxshilaydi -jigarda glyukoneogenezni tormozlaydi
B. Insulin sekretyasining stimulyatorlari		
SMP	II avlod Glibenklamid Gliklazid Glipizid Glikvidon III avlod Glimepirid***	Sulfanilmochevina retseptorlari(SUR**) orqali oshqozon osti bezining β hujayralarini stimullaydi
Glinidlar (meglitinidlar)	Repaglinid Nateglinid	Sulfanilmochevina retseptorlari(SUR)-nateglinid yoki spetsifik retseptorlar orqali (repaglinid) oshqozon osti bezining β hujayralarini stimullaydi
C. Uglevodlarning ichakdan so‘rilishini buzuvchi moddalar		
Ichakdagi α - glikozidaza ingibitori	Akarboza	Uglevodning glukozaga parchalanishini ichakda tormozlab, so‘rilishini kamaytiradi

* PPAR γ - bu peroksis proliferatori tomonidan faollashtirgan retseptor-gamma, hujayra yadrosida joylashgan va hujayra metabolizmini tartibga solishda ishtirok etadigan retseptor

**SUR — sulfonilmochevina retseptorlari.

*** Farmakokinetikasi yaxshilangan ikkinchi avlod dori vositalarining dozalash shakllarini III avlodga ham kiritish mumkin.

I avlod preparatlari (tolbutamid®, xlorpropamid® va boshqalar) eskirgan va bugungi kunda mamlakatimizda qoʻllanilmaydi.

II avlod dorilari (glibenklamid, gliklazid, glipizid, glikvidon) eng yuqori samarali va keng qoʻllaniladigan dorilar, nisbatan xavfsiz va birinchi avlod dorilariga qaraganda dozalash ancha oson. Koʻpincha ularni kuniga bir martadan koʻproq buyurish kerak, bu ulardan foydalanishda maʼlum noqulayliklar tugʻdiradi va bu kamchilikni bartaraf etish uchun dozani va dozalash rejimini optimallashtirishga imkon beruvchi farmakokinetik xususiyatlari yaxshilangan dorilar yaratilgan. Shunday qilib, glibenklamidning takomillashtirilgan shakli mikronlangan glibenklamid, gliklazid - glidiab MB (oʻzgartirilgan reliz) va glipizid - glipizid GITS ("oshqozon-ichak terapevtik tizimi"). Yaxshilangan xususiyatlarga ega dorilar kuniga 1 marta buyurilganligi sababli, ular III avlod deb ham ataladi.

III avlod preparatlari (kuniga faqat bitta doza talab qilinadi) hali ham yagona dori - glimepirid bilan ifodalanadi. Yuqori darajadagi xavfsizlikka qaramay, u cheklangan darajada qoʻllaniladi.

Glinidlar guruhi ikkita dori vositasidan iborat - aminokislotalarning hosilalari: karbamoil-metil-benzoy (repaglinid) va D-fenilalanin (nateglinid).

Ichakdagi a-glikozidazalarning ingibitorlari guruhi (akarboza) uglevodlarning ichakda soʻrilishini buzadigan vositalarga tegishli. Nomidan koʻrinib turibdiki, u tanlov kimyoviy tuzilishga emas, balki taʼsir mexanizmiga asoslangan yagona guruhdir.

Taʼsir mexanizmi va asosiy farmakodinamik taʼsirlar

PQPPlarining alohida guruhlarning turli xil taʼsir mexanizmlari 2-tur qandli diabetda uglevod almashinuvini normallashtirish uchun uchta integral usulni tashkil qiladi:

- insulinrezistentligini kamaytirish (toʻqimalarning insulinga sezgirligini tiklash);
- oshqozon osti bezi tomonidan insulin sekretsiyasini ragʻbatlantirish;
- glyukoza qonga (jigardan va ichakdan) kirishini ingibirlash.

Har qanday guruh dori vositalarida ushbu usullardan birining ustunligi uglevod gomeostazasiga ta'sir qiluvchi boshqa usullarning mavjudligini istisno qilmaydi.

Sensitayzerlar guruhi

Nishon to'qimalarning insulinga sezgirligini oshirishga ikki turdagi retseptorlarga ta'sir qilish orqali erishish mumkin:

- insulinga bog'liq hujayra membranasining tashqi yuzasida joylashgan **klassik insulin retseptorlari** . to'qimalar va glyukozaning sitoplazmaga kirib borishini ta'minlash. Insulinning ko'pligi bilan retseptorlar soni salbiy teskari aloqa prinsipiga ko'ra kamayadi, bu insulinrezistentligining patogenetik mexanizmi bo'lib xizmat qiladi;

- insulin bilan bevosita bog'liq bo'lmagan **yadroviy PPAR γ retseptorlari**. Ular tananing barcha to'qimalarida mavjud bo'lib, tegishli ligandlar ta'sirida faollashib, reaksiyalar kaskadini qo'zg'atadi, buning natijasida insulinning biologik ta'siri boshlanadi - glyukoza va lipidlar almashinuvi. Bu glyukoza tashuvchisi (tashuvchi oqsil) GLUT-4 gen ekspressiyasining faollashishi bilan bog'liq

Biguanidlar

Metformin insulinrezistentligiga qarshi kurashish uchun klassik vositadir. Uning ta'sirining asosiy mexanizmlari quyidagilardan iborat:

- insulin retseptorlarining insulinrezistentligi paytida yo'qolgan **ligandga sezgirligini tiklash**. Boshqacha qilib aytadigan bo'lsak, retseptorlarning insulin bilan bog'lanish qobiliyati qaytib keladi, bu to'qimalar tomonidan glyukozaning so'rilishi va ishlatilishiga yordam beradi, shuningdek uning jigarda shakllanishini kamaytiradi (glyukoneogenezni ingibirlaydi);

- insulinazani ingibirlash**, bu insulin inaktivatsiyasini ingibirlashga va uning ta'sirining qo'shimcha kuchayishiga olib keladi;

- ichakdagi glyukozaning so'rilishining pasayishi**.

Uglevod almashinuviga ta'sir qiladigan bu ta'sirlar insulinga bog'liq holda giperglikemiyaning kamaytiradi, bu esa, o'z navbatida, glikemiyaning insulin sekretsiyasiga ta'sirini zaiflashtiradi va insulinrezistentligi paytida ortiqcha insulinning bazal darajasining pasayishini ta'minlaydi.

So'nggi paytlarda metforminning inkretinlarni yo'q qiladigan DPP-4 fermentini ingibirlash orqali uglevod almashinuvini tartibga soluvchi inkretin tizimiga ta'siri to'g'risida ma'lumotlar paydo bo'ldi. Biguanidlar insulin sekretsiyasini rag'batlantirmaydi, deb ishoniladi, shuning uchun deyarli gipoglikemik reaksiyalarga olib kelishi mumkin emas. Ularning qon glyukoza darajasiga ta'sirini gipoglikemik emas, balki antigiperglikemik deb atash mumkin. Biguanidlarning metabolik ta'siri majmuasida, shuningdek, lipid metabolizmiga (aterogen dislipidemiyaning og'irligining pasayishi) va tana vaznini barqarorlashtirish yoki kamaytirish qobiliyatiga ijobiy ta'sir ko'rsatishi kerak. Ushbu ta'sirlar ortiqcha insulin darajasining pasayishi bilan bog'liq. Metforminni davolashda maksimal gipoglikemik ta'sir bir necha haftalik doimiy foydalanishdan keyin paydo bo'ladi. Metforminning qo'shimcha xususiyatlariga quyidagilar kiradi: antiagregant ta'siri, antikoagulyant qobiliyatlari, fibrinoliz tizimiga faollashtiruvchi ta'sir va qonning reologik xususiyatlariga ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Glitazonlar

Oldingi guruhdagi DV kabi, glitazonlar (tiazolidindionlar) - **rosiglitazon** va **pioglitazon** - sekretsiyasini rag'batlantirmasdan maqsadli to'qimalarning insulinga sezgirligini oshiradi. Biroq, bu ta'sir klassik insulin retseptorlari orqali amalga oshirilmaydi. Glitazonlar selektiv PPAR γ yadro retseptorlari agonistlaridir. Ushbu retseptorlarning keng tarqalganligi tufayli ushbu guruhning dorilari turli xil ta'sirga ega. Insulinrezistentligini pasaytirish orqali ular glyukozadan foydalanishni rag'batlantiradi, uning jigardan chiqarilishini va glyukoneogenezni bostiradi. Ular ovqatdan keyingi giperglikemiyaga ham ta'sir qiladi va ochlik giperglikemiyasining rivojlanishiga to'sqinlik qiladi. Glitazonlar adipotsitlarning differentsiatsiyasini va "kichik adipotsitlar" ishlab chiqarishni rag'batlantiradi, ular insulinrezistentligi va semirishning rivojlanishidagi ishtirokchilarni - leptin, FNO va erkin yog' kislotalarini ajratishga qodir emas. Ular adipotsitlar va mushak hujayralarida lipidlar sintezini ingibirlaydi, qonda YZLP kontsentratsiyasini va PZLP zarrachalarining hajmini oshiradi. Ammo, agar bemorlarda pioglitazon triglitseridlar va LP ning yuqori darajasini biroz pasaytirsang, rosiglitazon ularni

oshirishi mumkin. Ushbu guruhning preparatlari monoterapiyada gipoglikemik reaksiyalarni keltirib chiqarmaydi. Glitazonlar SMP, metformin bilan birlashtirilishi mumkin.

Insulin sekretsiasini stimulyatorlari

Insulin sekretsiasini bazal va ovqatdan keyin 6-10 daqiqa (yuqori chastotali tebranishlar) va 90 daqiqa (ultratradian tebranishlar) chastotali ikkita kombinatsiyalangan pulsatsiyalanuvchi rejimda amalga oshiriladi. . Bazal sekretsia doimiy ravishda sodir bo'ladi, kichik qismlarda, ularning hajmi, xususan, endogen glyukoza darajasining o'zgarishi bilan belgilanadi. Ovqatdan keyin insulin sekretsiasini glyukozaning qonga ovqatdan so'ng tushishi bilan rag'batlantiriladi va ikki fazada sodir bo'ladi. Birinchi fazada (erta, tez yoki o'tkir) gormon hujayra membranasi yaqinida joylashgan granulalardan ajralib chiqadi. Bu bosqich oziq-ovqat iste'moliga erta reaksiya hisoblanadi. Qon plazmasidagi insulin kontsentratsiyasi tez o'sib boradi, bir necha daqiqada eng yuqori darajaga yetadi va shuningdek tez pasayadi (umumiy davomiyligi taxminan 10 minut). Sekretsianing ikkinchi bosqichi sitoplazmada chuqur joylashgan granulalar bilan ta'minlanadi. Ular hujayra membranasiga yetib boradi va u erda insulin chiqaradi. Bu mavjud granulalar bilan ham, insulin sintezi jarayonida hosil bo'lgan yangilari bilan ham sodir bo'ladi. Ikkinchi bosqich uzoqroq, insulin sekretsiasini asta-sekin o'sib boradi va glyukoza darajasi normallashtirishgacha davom etadi. 2-tur diabetda ham gipo- va giperinsulinemiya kuzatilishi mumkin, ikkinchisi insulinrezistentlik hisobiga kuzatiladi. Aniqki, birinchi holatda qondagi insulin kontsentratsiasini normallashtirish uchun uning chiqarilishini ko'paytirish kerak (oshqozon osti bezining β -hujayrasi tomonidan, lekin hatto giperinsulinemiya bilan ham, hech bo'lmaganda kasallikning boshida), dori-darmonlar bilan qonda gormon kontsentratsiasini oshirish kerak, chunki hatto ko'tarilgan sekretsia insulinrezistentligini yengish uchun yetarli emas.

Sulfonilmochevina preparatlari

SMP ta'siri ATFga bog'liq K + kanalning quyi birligi bo'lgan SUR orqali amalga oshiriladi. Ushbu retseptorlarning ikki turi mavjud: SUR1 va SUR2

Birinchi oshqozon osti bezining β -hujayrasi membrana sirtida lokalizatsiyalashgan va insulin sekretsiyasini tartibga solishda ishtirok etadi, ikkinchi esa miokarda (SUR2a) va arterial tomirlar devorlari (SUR2b) joylashgan. Glibenklamid va glimepirid retseptorlari har ikki turdagi retseptorlarga, gliklazid SUR1 ga selektiv ta'sir qiladi. Natijada SMP SUR1 bilan bog'langanda, ATFGa bog'liq K^+ kanallari yopiladi, kaliy oqimi buziladi va hujayra membranasi depolarizatsiyasi sodir bo'ladi. Parallel ravishda kuchlanishga bog'liq bo'lgan Ca^{2+} kanallari ochiladi, bu esa sitoplazmaga tez kirishni ta'minlaydi, ularning to'planishi granulalarning ekzositozini va hujayradan insulinni chiqarishni keltirib chiqaradi. Shunday qilib, SMP glyukoza insulinning tabiiy sekretsiyasini rag'batlantiradigan mexanizmni faollashtiradi. Ammo, agar glimepirid tomonidan insulin sekretsiyasi kuchayishi deyarli faqat ovqat paytida sodir bo'lsa (bu gipoglikemik holatlar xavfini sezilarli darajada kamaytiradi), u holda glibenklamid ovqatdan keyin ham, bazal sekretsiyaga ham ta'sir qiladi (gipoglikemiya xavfi ancha yuqori). Gormonning qonga chiqishi glyukozadan foydalanishni ta'minlaydi, glyukoneogenezni ingibirlaydi va yog' to'qimalarining to'planishi bilan lipogenezni rag'batlantiradi. Ko'pgina SMPlar, xususan, birinchi avlod dorilari, β -hujayralar funksiyasini rag'batlantirish orqali apoptozni kuchaytiradi. Bu ularning ovqatdan keyin insulin sekretsiyasining ikkinchi bosqichiga ta'siri bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Ba'zi SMPlar oshqozon osti bezi (β -hujayralar) bilan bog'liq bo'lmagan ta'sirga ega. Bularga insulinga bog'liq to'qimalarning insulinga sezuvchanligi oshishi (insulinning ortishi) kiradi. insulin retseptorlari soni, insulin retseptorlari o'zaro ta'sirining yaxshilanishi, retseptorlardan keyingi signal uzatilishining tiklanishi) va oshqozon osti bezining β -hujayralari tomonidan somatostatinning chiqarilishining ko'payishi. Birinchi, xususan, glyukoneogenezning ingibirlanishiga olib keladi va ikkinchi glyukagon sekretsiyasini bostirish. SMP shuningdek angioprotektiv, qon ivish tizimiga ta'sir ko'rsatadi va antioksidant ta'sirga ega. Oshqozon osti bezining β -hujayralari bilan bog'liq bo'lmagan ta'sirlarning klinik ahamiyati hozirda muhokama qilinmoqda. individual SMPlarning ta'sir mexanizmi 7-jadvalda keltirilgan

Glinidlar (meqlitinidlar)

Asl ta'sir mexanizmi va insulin sekretsiasining birinchi bosqichiga ta'siri bizga dorilarni "prandial glikemik regulyatorlar" guruhi deb nomlash imkonini beradi. Bu SUR dan farqli o'laroq, repaglinid ATFGa bog'liq bo'lgan K + kanallarining o'ziga xos bo'linmasi bilan bog'lanib, insulin sekretsiasini glyukoza ga bog'liq rag'batlantirishni ta'minlaydi. In vitro tadqiqotida ko'rsatilgandek, funktsiyaga ta'sir qilmasdan glyukoza yo'qligida β -hujayralar, bu preparat 5 mmol/l dan ortiq konsentratsiyasida juda faoldir, repaglinidning samaradorligi SMPga teng, ammo ulardan farqli o'laroq, sekinroq kamayishiga olib keladi β -hujayralar. Repaglinidning o'ziga xos xususiyati uning ta'sir qilish tezligida (5-10 daqiqadan so'ng boshlanadi), bu uni ovqatdan oldin darhol qabul qilishga imkon beradi.

7-jadval

Sulfonilmochevina preparatlarining ta'sir mexanizmi va ta'sirining xususiyatlari.

Ta'sir mexanizmi va effekti	glibenklamid	gliklazid	glipizid	glikvidon	glimepirid
Oshqozon osti bezining β -hujayralai stimulyatsiyasi	SUR orqali				K+ kanallarining maxsus oqsillaridan o'tadi(SUR dan farqli)
	SUR ga ko'proq bog'liqlik	SURga kamroq bog'liqlik			
Postprandia l sekretsiyani stimullash	2chi	1chi	1chi	2chi	1chi,2chi
SUR1 ga bog'liqlik	Ko'proq	Glibenklamiddan sezilarli darajada kamroq	Glibenklamiddan sezilmas darajada kamroq		Glibenklamiddan sezilarli darajada kamroq
Qand pasaytiruvchi ta'siri	Ko'proq	Kamroq agressiv	Glibenklamiddan sezilmas darajada ko'proq	Glibenklamiddan sezilarli darajada ko'proq	kamroq

Kuchaytirilgan apaptoz	bor	Yo‘q	-	-	Yo‘q
Qo‘shimcha effekt	Peredozirov kada kardiotoksik ta‘sir	Gemostaz va qon ivishiga ta‘sir qiladi, antioksidant ta‘sir	Fibrinolizga, trombositlar agregatsiyasiga va yengil diuretik effektga ega	Glukagonning qonda pasayishi va tromb hosil bo‘lishiga moyillikka olib keladi	Insulinmimetik ta‘sir qilib, insulinrezistentlikning oldini oladi
SBY da ishlatilishi	Yo‘q	Yo‘q	Yo‘q	ishlatiladi	Yengil va o‘rta og‘ir darajada ishlatiladi

2-tur qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda repaglinid fonida oziq-ovqat iste‘moliga insulin reaksiyasi ovqatdan keyin 30 minut ichida kuzatiladi va insulin konsentratsiyasi preparatni qabul qilganidan keyin 3 soat o‘tgach, boshlang‘ich darajasiga qaytadi, bu esa insulinning normal sekretsiyasini taqlid qiladi, ovqatlanish va ovqatlanish oralig‘ida gipoglikemiya ehtimolini kamaytiradi. Glyukoza konsentratsiyasining pasayishi dozaga bog‘liq (0,5 dan 4 mg gacha dozada). Repaglinidning eng yaxshi natijalari 2-tur qandli diabet qisqa davomiylikdagi, insulin sekretsiyasi saqlangan bemorlarda erishiladi, ya‘ni Repaglinidni qo‘llash fonida gipoglikemik koma holatlari qayd etilmagan. Nateglinid ta‘sirida insulin sekretsiyasining birinchi bosqichini tiklash preparatning SUR bilan tez qaytariladigan va selektiv o‘zaro ta‘siri tufayli amalga oshiriladi. Boshqa PQQPlardan farqli o‘laroq, u ovqatdan keyin birinchi 15 daqiqada insulinning aniq sekretsiyasini keltirib chiqaradi va shu bilan qon glyukoza darajasidagi o‘zgarishlarni yumshatadi. Keyingi 3-4 soat ichida insulin konsentratsiyasi o‘zining dastlabki qiymatlariga qaytadi va shu bilan kechikkan gipoglikemiyaga olib kelishi mumkin bo‘lgan giperinsulinemiya rivojlanishidan qochadi. Nateglinid tufayli yuzaga kelgan oshqozon osti bezining β hujayrasi tomonidan insulin sekretsiyasi glikemiya darajasiga bog‘liq: ikkinchisining pasayishi bilan insulin sekretsiyasi ham kamayadi, bu gipoglikemiya rivojlanishiga to‘sqinlik qiluvchi qo‘shimcha omil bo‘lib xizmat qiladi (shu jumladan ovqatni o‘tkazib yuborish holatlarida).

Uglevodlarning ichakda soʻrilishini buzadigan dorilar guruhi

Ichakdagi α -glikozidaza ingibitorlari Mamlakatimizda roʻyxatga olingan ushbu guruhga mansub yagona dori boʻlgan **akarboza** misolida ichakdagi α -glikozidaza inhibitorlarining taʼsirini koʻrib chiqamiz.

Akarboza ingichka ichak epiteliysining chegarasida joylashgan va uglevod hazm qilishning yakuniy bosqichida ishtirok etadigan glikolitik hazm qilish fermentlarini (glikoamilaza, saxaroza, maltaza, dekstroza va boshqa α -glikozidazalar) teskari ravishda ingibirlovchi psevdotetrasaxariddir. Ushbu fermentlar uchun di-, oligo- va polisaxaridlar bilan raqobatlashadigan akarboza uglevodlarning glyukozaga ketma-ket parchalanishini sekinlashtiradi, bu uning butun ingichka ichakda soʻrilishini cheklaydi. Enzimatik parchalanishdan oʻtmagan uglevodlar oʻzgarmagan holda ingichka va yoʻgʻon ichakning pastki qismlariga kirib, monosaxaridlarning soʻrilishini 3-4 soatgacha uzaytiradi. Natijada ovqatdan keyin giperglikemiya darajasining pasayishi kuzatiladi va glyukoza kontsentratsiyasini tekislaydi. Shunday qilib, metformin kabi, akarboza gipoglikemik dori emas, balki antigiperglikemik doridir. SMP DV dan farqli oʻlaroq, u insulin sekretsiyasini oshirmaydi va shuning uchun gipoglikemiyaga olib kelmaydi. Biguanidlardan farqli oʻlaroq, akarboza glyukozaning toʻqimalar tomonidan soʻrilishiga taʼsir qilmaydi. Shunday qilib, u ovqatdan keyin yuqori darajada glikemiya va och qoringa normal holatda eng samarali hisoblanadi. Glikemiyaning pasayishi (hatto glyukozadan foydalanishning koʻpayishi bilan bogʻliq boʻlmasa ham) lipid metabolizmidagi ijobiy oʻzgarishlar bilan bogʻliq. Ushbu guruhdagi dori-darmonlarni uzoq muddatli qoʻllash aterosklerotik tabiatli yurak asoratlari rivojlanish xavfining pasayishi bilan birga keladi. Metformin haqida, α -glikosidaza ingibitorlari haqida maʼlumotlar paydo boʻldi, ular inkretinlarning, shu jumladan ularning eng faoli GOʻP-1 funksiyasiga taʼsir qiladi. Amaliyotda akarboza samaradorligi monoterapiya yetarli emas va u asosan yangi tashxis qoʻyilgan 2-tur qandli diabet bilan ogʻrigan bemorlarda qoʻllaniladi.

Farmakokinetikasi

Sensitayzerlar guruhi

Biguanidlarning so‘rilishi . Metforminning OIT dan so‘rilishi to‘yingan va to‘liq bo‘lmagan jarayon bo‘lib, u chiziqli emas va so‘rilish tugagandan so‘ng, 6 soatdan keyin qabul qilingan dozaning kamida 20-30% ichak bo‘shlig‘ida qoladi. Sog‘lom odamlarda 500-850 mg dozada metforminning biomavjudligi 50-60% ni tashkil qiladi. Ushbu dozalarda C_{max} odatda 2 mkg / ml dan oshmaydi va qabul qilinganidan keyin 2-2,5 soat o‘tgach erishiladi. Bir vaqtning o‘zida ovqat iste‘mol qilish metforminning so‘rilish darajasini pasaytiradi va uning tezligini biroz pasaytiradi: ovqat paytida 850 mg metforminni qabul qilganda, AUC 25% ga, C_{max} 40% ga va C_{max} ga erishish vaqti 35 daqiqaga kamayadi. Uzoq ta‘sirli dori shakli (qobiq bilan qoplangan tabletkalar) kun davomida terapevtik konsentratsiyani ta‘minlaydi. Metforminni odatdagi dozalarda va odatdagi dozalash rejimida qo‘llash bilan, qon plazmasidagi C_{ss} 24-48 soat ichida erishiladi va odatda 1 mkg/ml dan oshmaydi (maksimal qabul qilinganidan keyin ham C_{max} 4 mkg/ml dan oshmaydi).

Tarqalishi va oqsillar bilan bog‘lanishi Metformin organizmda tez tarqaladi, to‘qimalarga chuqur kirib, asta-sekin chiqariladi. U qizil qon tanachalarida, so‘lak bezlari, o‘n ikki barmoqli ichak, jigar va buyraklarda to‘planadi. Tarqalish hajmi 63 dan 276 litrgacha. Qon plazmasi oqsillari bilan aloqasi ahamiyatsiz.

Biotransformatsiya. Metformin organizmda metabolizmga uchramaydi.

Chiqarilishi. Metformin buyraklar tomonidan o‘zgarmagan holda chiqariladi (glomerulyar filtratsiya va naychali sekretsia). Buyrak klirensi 350-550 ml / min ni tashkil qiladi va kreatinin klirensi bilan bog‘liq $T_{1/2}$ - 6,2 soat (dastlabki - 1,5 dan 4,5 soatgacha, terminal - 8,9 dan 19 soatgacha). Bir martalik dozadan keyin 8-20 soat ichida to‘liq chiqariladi.

Glitazonning so‘rilishi . Glitazonlar oshqozon-ichak traktidan tez so‘riladi. Shunday qilib, pioglitazon qabul qilinganidan keyin 30 minut ichida qon plazmasida aniqlanadi. Rosiglitazonning C_{max} ga erishish vaqti 1 soat, pioglitazon - 2 soat. Ovqatlanish so‘rilishni sekinlashtiradi, lekin ko‘p emas (rosiglitazonning C_{max} ga erishish vaqti 1,75 soatgacha, pioglitazon - 3-4 soatgacha) va klinik jihatdan sezilarli darajada emas. uning to‘liqligiga ta‘sir qiladi (Rosiglitazon bilan faqat 20-28% ga kamayadi va AUC qiymati bilan hisoblangan so‘rilish darajasi o‘zgarmaydi).

Terapevtik dozalar oralig'ida plazma konsentratsiyasi qabul qilingan dozalarga to'g'ridan-to'g'ri proporsionaldir. 4-8 mg qabul qilinganda rosiglitazonning biomavjudligi taxminan 99% ni tashkil qiladi.

Tarqalishi va oqsillar bilan bog'lanishi. Glitazonlarning tarqalish hajmi nisbatan kichik - taxminan 0,5-0,6 l/kg, ammo qon oqsillari (asosan albumin bilan) bilan bog'lanish darajasi juda yuqori - 99-99,8%. Faol metabolitlarning oqsillari bilan bog'lanish xuddi shunday. yuqori - deyarli 100%: paragidroksisulfat - 99,99% dan ortiq, M-III va M-IV - 98% dan ortiq. Pioglitazonning C_{ss} taxminan 30-50% C_{max} ni tashkil qiladi.

Biotransformatsiya. Glitazonlar jigarda P450 sitoxrom tizimining izoenzimlari - CYP2C8 (ikkala dori), CYP2C9 (rosiglitazon) va CYP3A4 (uni qo'zg'atishga qodir pioglitazon) ishtirokida keng metabollanadi. Olingan faol metabolitlar paragidroksisulfat (rosiglitazonning gidroksi hosilasi) va M-II, M-III, M-IV (pioglitazonning gidroksi- va keto hosilalari) glyukuron va sulfat kislotalar bilan konyugatlar shaklida chiqariladi.

Chiqarilishi. Glitazonlar asosan siydikda metabolitlarning konyugatlari shaklida, kamroq - oshqozon-ichak trakti orqali chiqariladi. Birinchi yo'l rosiglitazon dozasi taxminan 2/3 qismi, ikkinchisi - taxminan 25%. Pioglitazon 15-30% siydik bilan o'zgarmagan holda chiqariladi. O'zgarmagan moddalar metabolitlardan sezilarli darajada kamroq 1 ga ega: rosiglitazon uchun mos ravishda 3-4 soat va 130 soatgacha, pioglitazon uchun - 3-7 soat va 16-24 soat. Rosiglitazonni kuniga 1 yoki 2 marta qabul qilganda, uning to'planishi kuzatilmaydi, ammo uning metabolitlarining, birinchi navbatda, asosiy metabolit paragidroksisulfatning to'planishi mumkin, buning uchun konsentratsiyaning 5-8 baravar oshishi sabab bo'lishi mumkin. Pioglitazonning bitta sutkalik dozasi 24 soat o'tgach, uning faol metabolitlarining qon zardobidagi konsentratsiyasi yuqori darajada saqlanib qoladi. Rosiglitazonning plazma klirensi 3 l/soat, pioglitazonda esa - 5-7 l/soat.

Insulin sekretsiasini stimulyatorlari

Sulfonilmochevina va glinidlar hosilalari

SMP II avlodi, farmakokinetik xususiyatlariga qarab, ikkita kichik guruhga bo'linishi mumkin: "eski" DV bilan. an'anaviy farmakokinetika va farmakokinetikasi yaxshilangan "yangi" DV. An'anaviy va takomillashtirilgan

farmakokinetikasi bilan II avlod SMP, III avlod SMP va glinidlarning asosiy farmakokinetik parametrlari 8-jadvalda keltirilgan.

8-jadval

Sulfonilmochevina hosilalari va glinidlarning asosiy farmakokinetik parametrlari

Preparatlar (XN va shakli)	Tmax,soat	Bioeris huvchanlik,%	Oqsillar bilan bog'lanishi	metabolit	Eliminatsiya buyrak/OIT	T ^{1/2} , soat	Ta'sir davomiyligi, soat
A.SMP							
glibenklamid	Odatiy shaklda	1-2 dan 4-6 gacha	70 gacha	nofaol	50% siydik 50% OIT	6-10 dan 16 gacha	24 gacha
	Mikonlashgan shaklda	<1 dan 1,5	deyarli 100			>3	24
gliklazid	Odatiy shaklda	4	80-90	nofaol	60-70% siydik 30-40% OIT	12	24
	MB(modifitsalangan ajralish bilan)	6-12	deyarli 100			17	>24
glipizid	Odatiy shaklda	3	90-100	nofaol	5-10% o'zgarmagan holda siydik bilan, metabolit: 80% siydik, 10% OIT	3-4	24
	GITS	6-12				2-5	>24
glikvidon	2-3		deyarli 100	nofaol	5% siydik 95% OIT	0,5 - 1,5	10-12
glimepirid		2,5	100	faol va nofaol	60% siydik 40% OIT	5-8 dan 9 gacha	>24
B.Glinidlar							
Repaglinid	1	Tahminan 60	98-99	nofaol	<8% siydik bilan >90% OIT	1	4,2
Nateglinid	<1	Tahminan 72	97-99	faol va nofaol	Katta qismi siydik bilan (16% o'zgarmagan holatda) 10% OIT dan	1,5 - 1,8	4-6

Absorbsiya. Farmakokinetik xususiyatlarning yaxshilanishi soʻrilishni optimallashtirish orqali erishiladi, bu baʼzi boshqa xususiyatlarda aks etadi. Anʼanaviy (mikronlashtirilmagan) farmakokinetik glibenklamid oshqozon-ichak traktidan nisbatan tez soʻrila boshlaydi, ammo C_{\max} ga erishish vaqti 4-6 soat davom etishi mumkin. Shuning uchun uning taʼsiri preparatni qabul qilganidan keyin 40 minutdan 2 soatgacha boʻlgan vaqt oraligʻida boshlanib, 7-8 soatdan keyin maksimal darajaga etadi. Bu butun muddat davomida parhezning engil buzilishi yoki jismoniy faollik bilan ham gipoglikemiya xavfini keltirib chiqaradi. Preparatning (24 soat), asosan sekretiyaning ikkinchi bosqichini ragʻbatlantiradi. Boshqa SMP singari, glibenklamid jigar orqali birinchi oʻtishda ahamiyatsiz metabolizmga uchraydi, shuning uchun uning biomavjudlik, yaʼni 70% faqat soʻrilishi bilan cheklangan. Oshqozonda yuqori darajada disperslangan shaklning (mikronlangan glibenklamid) 5 daqiqa ichida toʻliq erishi koʻproq tez soʻrilish (C_{\max} ga erishish vaqti 1-1,5 soatgacha qisqardi) va deyarli yuz foiz biomavjudlik kuzatiladi. Mikronlangan glibenklamidning afzalliklari orasida C_{\max} ning ovqatdan keyin eng yuqori darajali giperglikemiya bilan yaxshi mos kelishi va biomavjudlik yuqoriligi sababli pastroq dozalarni qoʻllash imkoniyati kiradi. Insulin sekretiyaning birinchi bosqichini - **gliklazid** va **glipizidni** ragʻbatlantiradigan SMP ning farmakokinetik xususiyatlarini yaxshilashga qaratilgan. qonda ushbu dorilarning terapevtik kontsentratsiyasini uzoq muddatli saqlashni taʼminlash. Gliklazid uchun bu modifikatsiyalangan chiqarilish tabletkalari, glipizid uchun, oshqozon-ichak terapevtik tizimi bilan erishiladi, ular nazorat ostida chiqarilishi bilan qoplangan tabletkalar (savdoda "tortishish" deb ataladi) gliklazidning turli dozalarida 2-3 soatdan 4 soatgacha oʻzgarib turadi. , va glipizid - 3 soat, keyin farmakokinetik xususiyatlari yaxshilangan dorilarning C_{\max} ga erishish 6-12 soatga uzaytiriladi (glipizid qonda 2-3 soatdan keyin paydo boʻladi). Shu bilan birga, biomavjudlik 100% ga yaqinlashadi va terapevtik kontsentratsiya va gipoglikemik taʼsirni saqlash muddati 24 soatdan oshadi. Oziq-ovqat isteʼmol qilish glipizidning tez taʼsir qiluvchi shaklining soʻrilishidan farqli oʻlaroq, gliklazidning soʻrilish darajasiga taʼsir qilmaydi, bu 40 daqiqaga kechiktiriladi.

Glikvidon yaxshilangan farmakokinetik shaklga ega emas. Oshqozon-ichak traktidan tez (C_{max} ga yetish vaqti - 2-3 soat) va deyarli to'liq (biologik mavjudligi deyarli 100%) so'riladi. Gipoglikemik ta'sir 1-1,5 soatdan keyin rivojlanadi, 2-3 soatdan keyin maksimal darajaga etadi va 12 soatgacha davom etadi. Ovqatlanish so'rilishga sezilarli ta'sir qilmaydi.

Glimepirid - 111 avlod SMP (ya'ni, sun'iy uzaytirilmasdan kuniga bir marta qo'llanilishi mumkin bo'lgan dori). Glimepirid tez va to'liq so'riladi (C_{max} ga erishish vaqti 2,5 soat, biomavjudlik 100%). C_{max} va AUC qiymatlari chiziqli ravishda dozaga bog'liq. Ovqat uning to'liqligiga sezilarli ta'sir qilmasdan, so'rilishni biroz sekinlashtiradi.

Repaglinidning afzalligi uning so'rilish tezligidadir: plazmadagi eng yuqori kontsentratsiyaga 40-60 daqiqada erishiladi, bu ovqatdan keyin glikemiya darajasini yaxshiroq nazorat qilish imkonini beradi. Nateglinidning oshqozon - ichak traktidan so'rilishi yanada tezroq sodir bo'ladi: erishish vaqti C_{max} - 1 soatdan kam, C_{max} esa dozaga bog'liq emas, biomavjudligi - 73%. Oziq-ovqatlarni iste'mol qilish, so'rilishning to'liqligiga (AUC nuqtai nazaridan) ta'sir qilmasdan, maksimal kontsentratsiyani va so'rilish tezligini pasaytiradi, bu esa ajralish davrining uzayishiga olib keladi.

Tarqalishi va oqsillar bilan bog'lanishi. SMP va glinidlarning asosiy qismi qonda oqsillar bilan bog'langan shaklda aylanadi (99% gacha). Tarqatish hajmi nisbatan kichik:

- glibenklamid - 9-10 l;
- gliklazid - taxminan 25 litr;
- glipizid - 11 l;
- glimepirid - 8,8 l;
- repaglinid - 30 l;
- nateglinid (muvozanatga erishilganda) - 10 l (oqsil bilan bog'lanish darajasi preparatning qon plazmasidagi kontsentratsiyasiga bog'liq emas)

Glibenklamid amalda platsenta to'sig'iga kirmaydi. Gliklazidning ona sutiga chiqarilishi haqida ma'lumotlar yo'q. Gliklazidning C_{ss} ga 2 kundan keyin

erishiladi. Glimepirid platsenta to'sig'idan o'tib, ona sutiga o'tadi, ammo GEB orqali yomon o'tadi. Nateglinid oz miqdorda ona sutiga o'tadi.

Biotransformatsiya. Glibenklamid jigarda CYP3A4 va CYP2C9 izoenzimlari tomonidan deyarli to'liq metabollanadi, ikkita faol bo'lmagan metabolit hosil bo'ladi. Gliklazid jigarda gipoglikemik ta'sirga ega bo'lmagan sakkizta metabolit hosil qilish uchun metabollanadi, ulardan biri mikrosirkulyatsiyaga ta'sir qilishi mumkin. Glipizid 90% jigarda CYP2C9 izoenzimi ishtirokida faol bo'lmagan metabolitlarga metabollanadi. Glikvidon jigarda to'liq faol bo'lmagan metabolitlarga metabollanadi. Glimepirid jigarda ikki metabolitga biotransformatsiyalanadi. Ko'p dozalarda hosil bo'lgan plazma kontsentratsiyasida, yuqori dozalar fonida, $T_{1/2}$ ning 9 soatgacha ko'tarilishi kuzatiladi. Repaglinid so'rilishi bilanoq inaktivlanadi ($T_{1/2}$ 40-60 minut). Ushbu preparat jigarda 99% CYP3A4 va CYP2C8 izoenzimlari ishtirokida faol bo'lmagan metabolitlarga metabollanadi. Nateglinid jigarda faol bo'lmagan va uchta faol metabolit hosil bo'lishi bilan metabollanadi, ularning gipoglikemik ta'siri asosiy moddadan bir necha baravar kam.. Metabolitlarning 70% CYP2C9, 30% esa CYP3A4 ta'sirida hosil bo'ladi.

Ajralishi. Glibenklamid siydik va safro bilan teng ravishda metabolitlar shaklida chiqariladi, ularning hosil bo'lishi paytida qon plazmasidagi preparatning kontsentratsiyasi pasayadi. $T_{1/2}$ dagi farqlarga qaramay (yomon eriydigan an'anaviy glibenklamid uzoq vaqt so'rilishi tufayli yuqori $T_{1/2}$ ga ega), yaxshiroq eriydigan mikronlangan shaklning to'liq so'rilishi an'anaviy glibenklamid bilan bir xil ta'sir muddatini hosil qiladi (24 soat).). SMP guruhidagi eng faol preparatning kunlik ta'sir qilish davomiyligi kamchilikdir, chunki u uzoq muddatli va og'ir gipoglikemiya xavfini keltirib chiqaradi. Gliklazid asosan metabolitlar shaklida, 70% gacha siydik bilan chiqariladi. Glipizid chiqariladi. asosan buyraklar tomonidan (80% metabolitlar shaklida va 10% o'zgarmagan holda). Kichik qismi (10%) metabolitlar shaklida oshqozon-ichak trakti orqali chiqariladi. Glikvidon SMP bilan bog'liq bo'lgan yagona dori bo'lib, uning asosiy qismi (95%) oshqozon-ichak trakti orqali chiqariladi; yuborilgan dozaning atigi 5% siydik bilan chiqariladi.

Uning buyraklar tomonidan chiqarilish darajasi hatto muntazam qabul qilinganda ham minimal bo'lib qoladi. Organizmda to'planmaydi. Glimepirid metabollangan shaklda buyraklar (60% gacha) va oshqozon-ichak trakti orqali chiqariladi. Kummulyatsiyalanmaydi. Preparatning plazmadagi konsentratsiyasida $T_{1/2}$ takroriy qo'llashga to'g'ri keladigan 5-8 soatni tashkil qiladi. Dori-retseptorlar kompleksining dissotsilanish tezligi boshqa SMP ga qaraganda 8-9 baravar yuqori, bu esa uni xavfsiz qiladi. Faqat taxminan 1% repaglinid o'zgarmagan safro shaklida chiqariladi. U asosan metabolitlar shaklida chiqariladi: 90% dan ortig'i OIT orqali va 8% buyraklar orqali, bu preparatni nafaqat yengil, balki o'rtacha surunkali buyrak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda qo'llash imkonini beradi. Nateglinid metabolitlar shaklida (faqat 16% o'zgarmagan holda), asosan buyraklar tomonidan tez chiqariladi: dastlabki 6 soat ichida buyraklar qabul qilingan dozaning 75% filtrlaydi. Taxminan 10% oshqozon-ichak trakti orqali chiqariladi. Chiqarish tezligi dozaga bog'liq emas.

Uglevodlarning ichakda so'rilishiga to'sqinlik qiluvchi dorilar guruhi ***Ichakdagi a-glikozidaza ingibitorlari***

Absorbsiya. OIT dan akarbozaning so'rilishi 35% ga etadi, (shundan 2% faol shaklda). biomavjudlik 1-2% ni tashkil qiladi. C_{max} ning ikkita cho'qqisi kuzatiladi: 1-2 soatdan keyin va 14-24 soatdan keyin. Ikkinchi cho'qqining paydo bo'lishi, ko'rinishidan, metabolitlarning ichaklardan so'rilishi bilan bog'liq.

Tarqalishi va oqsillar bilan bog'lanishi. Tarqatish hajmi 0,39 l/kg.

Biotransformatsiya. Akarboza faqat oshqozon-ichak traktida, asosan, ichak bakteriyalari tomonidan va oz miqdorda ovqat hazm qilish fermentlari tomonidan kamida 13 ta birikma hosil bo'lgan holda metabollanadi. Bitta metabolit α -glikozidazani ingibirlash qobiliyatini saqlab qoladi.

Ajralishi. Tarqatish bosqichida (birinchi cho'qqidan keyin) $T_{1/2}$ 4 soat, eliminatsiya bosqichida (ikkinchi cho'qqidan keyin) - 10 soat. 96 soat ichida 51% metabolik mahsulotlar shaklida ichak orqali chiqariladi (so'rilmagan akarboza); 34% buyraklar tomonidan faol bo'lmagan metabolitlar shaklida, 2% dan kamrog'i esa o'zgarmagan holda va faol metabolit sifatida chiqariladi.

Foydalanish uchun ko'rsatmalar

PQPP foydalanish uchun umumiy ko'rsatkich 2 - toifa qandli diabet hisoblanadi. shu bilan birga, individual dori vositalarining farmakodinamik xususiyatlari ularning retsepti tafsilotlarini, ba'zan esa ba'zi DVlar uchun ko'rsatmalarning kengaytirilishini belgilaydi.

Sensitayzerlar guruhi

Ushbu dorilar guruhini buyurishning qo'shimcha ko'rsatkichi glyukozaga tolerantlikning buzilishi bo'lib, unda ularni tayinlashning asosiy maqsadi 2-tur qandli diabet rivojlanishining oldini olishdir.

Biguanidlar

Metformin, birinchi navbatda, ertalabki giperglikemiya va 2-tur diabet bilan og'riqan, ortiqcha vaznli yoki semirib ketgan bemorlarda ishlatiladi.

Glitazonlar

Rosiglitazon va pioglitazon metforminga qarshi ko'rsatmalarga ega bo'lgan bemorlarda yoki u samarasiz bo'lganda beriladi.

Insulin sekretiya stimulyatorlari

Sulfonilmochevina va **glinidlar** insulinning yetarli bo'lmagan va ortiqcha (insulinrezistentligi doirasida) sekretiya holatlarida, birinchi navbatda, postprandial giperglikemiya bilan kurashish uchun ko'rsatiladi. SMP guruhidan uzoq muddatli bazal sekretiya buzilishlarini tuzatish uchun uzoq muddatli dozalash shakllari ham ko'rsatiladi.

Uglevodlarning ichakda so'rilishini buzadigan dorilar guruhi

Ichakdagi a-glikozidaza ingibitorlari Akarboza PQPP guruhidan dori bo'lib, 2-tur qandli diabet uchun; 1-tur qandli diabet (kombinatsiyalangan terapiyaning bir qismi sifatida); glyukozaga tolerantlikning buzilishi (2-tur qandli diabetning oldini olish) larda ko'rsatma hisoblanadi.

Qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar

Boshqa har qanday DV kabi, PQPPlarni qo'llashning umumiy qarshi ko'rsatmasi ularning tolerantligi, jumladan, yuqori sezuvchanlikdir (o'zaro allergiya PQPPlar uchun alohida rol o'ynaydi, shuningdek, boshqa PQPPlar,

sulfanilamidlar, sulfanilamid diuretiklarga allergiya). koma va prekomada (giperglikemikdan tashqari), ketoatsidoz, gipoglikemiya, oʻtkir kasallik, yuqori isitma bilan ogʻir infeksiyalar, intensiv terapiya yoki jarrohlik davolashni talab qiladigan oʻtkir patologik jarayonlar (masalan, oʻtkir serebrovaskulyar buzilishlar, sepsis, oʻtkir pankreatit, peritonit va boshqalar), insulin terapiyasi koʻrsatilganda, homiladorlik va emizish davrida. Akarbozadan tashqari, PQPP klassik 1-tur qandli diabetda qarshi koʻrsatmadir. Yordamchi modda sifatida laktoza oʻz ichiga olgan dozalash shakllari irsiy galaktoza tolerantligi, Lappa laktaza yetishmovchiligi, glyukoza-galaktoza malabsorbtsiyasida qarshi koʻrsatmadir.

Sensitayzerlar guruhi

Biguanidlar

Metformin har qanday tabiatdagi gipoksik sharoitda , laktad atsidoz (shu jumladan anamnezida), suvsizlanish, yurak, buyrak yetishmovchiligi, oʻtkir miokard infarkti, gipokalorik dietada (1000 kkal/sut), 12 yoshgacha boʻlgan bolalarga qarshi koʻrsatmadir. Spirtli ichimliklarni isteʼmol qilish, 60 yoshdan oshgan yoki ogʻir jismoniy kuch sarflaydigan bemorlarda ehtiyotkorlik bilan qoʻllaniladi (laktat atsidoz rivojlanish xavfi ortadi).

Glitazonlar

Rosiglitazon va pioglitazon insulinini qoʻllashda qarshi koʻrsatmadir (insulin qabul qiluvchi 2-tur diabet), shish sindromi va uning rivojlanishining yuqori xavfi, gemodializ, har qanday funktsional sinfdagi SBY (shu jumladan anamnezda kompensatsiyalangan yoki oʻtkir yurak yetishmovchiligi), oʻtkir koronar sindrom (nostabil stenokardiya, ST-segmentli / segmentsiz miokard infarkti), jigar kasalligining klinik koʻrinishi yoki alanin aminotransferaza darajasining 2,5 baravardan koʻproq oshishi, 18 yoshgacha bemorlarga qarshi koʻrsatma hisoblanadi. Ehtiyotkorlik bilan glitazonlarni surunkali buyrak yetishmovchiligi (kreatinin klirensi 30 ml/min dan kam), osteoporoz, CYP2C8 izoenzimining ingibitorlari yoki induktorlarini bir vaqtda qoʻllash uchun buyurilishi kerak.

Insulin sekretsiasini stimulyatorlari

Sulfonilmochevina preparatlari Barcha SMPlar jigar va/yoki buyrak yetishmovchiligida, shu jumladan dializda bo‘lganlarda qarshi ko‘rsatmadir (yengil buyrak yetishmovchiligida ruxsat etilgan glikvidondan tashqari; o‘tkir jigar porfiriya qarshi ko‘rsatmadir). SMP leykopeniya, agranulotsitoz, aplastik va gemolitik anemiya, pankreatik rezeksiyadan keyin buyurilmaydi. Bolalarda SMP dan foydalanish xavfsizligi o‘rnatilmagan va shuning uchun ular 18 yoshgacha bo‘lganlar uchun buyurilmaydi. Ehtiyotkorlik bilan SMP spirtli ichimliklarni iste‘mol qiladigan, og‘ir jismoniy kuch sarflaydigan (gipoglikemiya xavfi) bemorlarga qo‘llaniladi. Tartibsiz va (yoki) muvozanatsiz ovqatlanish, keksalarda, yurak-qon tomir tizimi kasalliklarida (shu jumladan, koronar arteriya kasalligi va ateroskleroz), qalqonsimon bezning disfunktsiyasi, buyrak usti yoki gipofiz yetishmovchiligida uzoq muddatli foydalanish hozirda muhokama qilinmoqda. SMP ning gipoglikemik faolligini o‘zgartiruvchi dorilar bilan birgalikda davolash ("Dori vositalarining o‘zaro ta‘siri" bo‘limiga qarang), febril sindrom, G-6-FD yetishmovchiligi. Uzluksiz chiqariladigan dozalar shakllari OIT kasalliklarida ehtiyot bo‘lishni talab qiladi, bu esa preparatning ichakda qolish vaqtining o‘zgarishiga olib keladi (ich qotishi, diareya). Glibenklamid jigar kasalligi (shu jumladan anamnezida) bilan og‘irgan bemorlarga ehtiyotkorlik bilan buyuriladi.

Glinidlar Repaglinid va nateglinid, umumiy qarshi ko‘rsatmalarga qo‘shimcha ravishda, agar SMP samarasiz bo‘lsa, buyurilmaydi. Bolalarda glinidlarni qo‘llash xavfsizligi o‘rganilmagan va shuning uchun ular 18 yoshgacha bo‘lganlar uchun buyurilmaydi. Glinidlar jigar, buyrak, buyrak usti, gipofiz yetishmovchiligi, febril sindrom, umumiy og‘ir ahvolda, noto‘g‘ri ovqatlanish, spirtli ichimliklarni iste‘mol qilish, og‘ir jismoniy faoliyat, boshqa gipoglikemik dorilar bilan birikmalar, kam ovqatlanish, 75 yoshdan oshgan bemorlarda ehtiyotkorlik bilan buyurilishi kerak.

Ichakdagi uglevodlarning so‘rilishini buzadigan dorilar guruhi

a-glikozidaza ingibitorlari

Akarbozani qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar jigar sirrozi, ovqat hazm qilish va so'rilishning buzilishi bilan asoratlangan o'tkir va surunkali yallig'lanishli ichak kasalliklari (shu jumladan, malabsorbsiya sindromi, maldigestiya sindromi), Remgeld gastrokardial sindromi, katta qorin devori churralari, gaz hosil bo'lishining kuchayishi bilan oshqozon-ichak trakti patologiyasi, yarali kolit, ichak tutilishi (shu jumladan qisman) yoki unga moyillik, ichakning strikturasi va yaralari, surunkali buyrak yetishmovchiligi (kreatinin miqdori 177 mkmol dan yuqori).

Qo'llash usuli, dozalash rejimi va dozalari

PQPP dozasi va dozalash sxemasi bemorning yoshiga, qandli diabetning og'irligiga, ochlik glikemiyasi darajasiga va uning ovqatdan keyin oshishiga bog'liq. PQPPlarni dozalashga ularning dori shakllari ham ta'sir qiladi (an'anaviy yoki farmakokinetik xususiyatlari yaxshilangan) (9-jadval).

9-jadval

Peroral qand pasaytiruvchi dori shakllari va dozalash rejimi

Preparatlar		1 tabletkada dori miqdori, mg	Sutkalik doza,mg	Qabul qilishlar soni ta/sut
XN	shakli			
Metformin	Odatiy	250;500;850;1000	500-3000	1-3
	uzaytirilgan	500-850	850-1500	1-2
Rosiglitazon	-	1;2;3;4;8	2-8	1-2
Pioglitazon	-	15;30;45	15-45	1
Glibenklamid	Odatiy	5	2,5 dan 15 - 20 gacha	1-3
	Mikronizirlangan	1,75; 3,5	14gacha	1-2
Gliklazid	Odatiy	80	40-320	1-2
	MV	30 va 60	30-120	1
Glipizid	odatiy	5	2,5 dan 30(45) gacha	1dan2-4 gacha
	GITS	5va10	5-120	1
Glikvidon	-	30	15-180	1-3
Glimepirid	-	1;2;3;4;6	1-6	1
Repaglinid	-	0,5;1;2	0,5-16	3-4
Nateglinid	-	60;120;180	360-720	3-4
Akarboza	-	50;100	150-300	3

Sensitayzerlar guruhi

Biguanidlar

Metformin ovqat paytida yoki ovqatdan so'ng darhol (yaxshi qabul qilinadi) yoki ovqatlanmasdan (yuqori faollik) qo'llaniladi. Odatda , dozani tanlash kechki ovqatdan boshlanadi. Dastlabki sutkalik doza 500-850 mg ni tashkil qiladi. 5-7 kunlik interval bilan nojo'ya ta'sirlar bo'lmasa, dozani optimal dozaga oshirish mumkin, bu 1500-2000 mg (500 mg 3 marta yoki kuniga 2 marta 850-1000 mg). Preparat bilan maksimal to'yinganlik odatda 3 g sutkalik dozada erishiladi ("Farmakokinetika" bo'limiga qarang). Retard tabletkalari (850 mg) ertalab va kechqurun olinadi. Maksimal sutkalik doza 3 g dan oshmaydi (uch dozada), bu nafaqat uning yanada oshishi bilan dozani oshirib yuborish tahdidi, balki uning maksimal boshlanishi bilan ham bog'liq. Dori to'yinganligining xususiy klinik farmakologiyasi , shuningdek, antigiperglikemik ta'sirni yanada kuchaytirishning yo'qligi. Davolashning maksimal ta'siri bir necha haftadan so'ng paydo bo'ladi va juda erta kutish kerak emas. Insulinni kuniga 40 U / kun dan kam dozada bir vaqtda qo'llash bilan metforminning dozalash sxemasi bir xil, insulin dozasi esa. asta-sekin kamayishi mumkin (har kuni 4-8 U / kun). Kuniga 40 birlikdan ortiq insulin dozasida metforminni qo'llash va insulin dozasini kamaytirish katta e'tibor talab qiladi va kasalxonada amalga oshiriladi.

Glitazonlar

Rosiglitazon ovqat iste'mol qilishdan qat'iy nazar, kuniga 2-4 mg boshlang'ich dozada buyuriladi. Agar kerak bo'lsa, uni 8 mg ga oshirish mumkin, ammo to'liq klinik ta'sirga 8-12 haftadan so'ng erishilganligi sababli, bunga 6-8 haftalik davolanishdan keyin ruxsat beriladi. Qabul qilish chastotasi kuniga 1-2 marta. SMP bilan birgalikda rosiglitazonning dozasini kuniga 8 mg ga oshirish suyuqlikni ushlab turish xavfini to'liq baholagandan so'ng ehtiyotkorlik bilan amalga oshirilishi kerak. Pioglitazon buyuriladi. Kuniga 1 marta, ovqatlanishdan qat'iy nazar, 15 yoki 30 mg boshlang'ich dozada; agar kerak bo'lsa, u 45 mg gacha bosqichma-bosqich oshiriladi. Glitazonlar SMP, metformin bilan birlashtirilishi mumkin.

Insulin sekretsiyasini stimulyatorlari

Sulfonilmochevina preparatlari

Glibenklamid ovqatdan 20-30 daqiqa oldin 2,5-10 mg va 15-20 mg gacha (muntazam shaklda) yoki 1,75-14 mg (mikronlashtirilgan shakl) kunlik dozalarda olinadi. Dastlabki yagona doza odatda 1,75 mg (katta - 1,25 mg / kun); agar kerak bo'lsa, kompensatsiyaga erishilgunga qadar sutkalik doza har 5-6 kunda 2,5 mg ga oshiriladi. Ikki martalik tayinlash bilan ertalab va kechqurun dozalari nisbati odatda 1:1 yoki 2:1 ni tashkil qiladi. Deyarli 100% biomavjudlik dozani kuniga 30-120 mg gacha kamaytirishga imkon beradi. 24 soatlik ta'sir tufayli preparat kuniga 1 marta buyuriladi, dastlabki doza 30 mg ni tashkil qiladi. Har bir keyingi dozani o'zgartirish kamida ikki haftalik davrdan keyin amalga oshirilishi mumkin. Glipizidning tez ta'sir qiluvchi (an'anaviy) shakli ovqatdan 30 daqiqa oldin: 2,5-5 mg boshlang'ich sutkalik dozada, nonushta qilishdan oldin. Agar ta'sir bo'lmasa, doz asta-sekin 2,5-5 mg ga oshiriladi (jigar, buyraklar va qariyalarda - 2,5 mg ga). Maksimal bir martalik dozasi 15 mg, sutkalik dozasi 45 mg. kuniga 15 mg dan kam dozada qabul qilish chastotasi - 1 marta va 15 mg va undan yuqori - kuniga 2-4 marta. Sekin ta'sir qiluvchi shaklning (GITS) boshlang'ich sutkalik dozasi 5 mg, nonushta paytida. Tabletkalarni butunlay yutish kerak, ularni qismlarga bo'lish mumkin emas. Glikvidon ovqat paytida yoki ovqatning boshida olinadi. Dastlabki sutkalik doza 15-30 mg, o'rtacha 45 mg. Eng yaxshi ta'sir kuniga 2-3 marta qabul qilinganda erishiladi, ammo 60 mg gacha bo'lgan dozalarda bitta doza ham mumkin. Glimepirid chaynamasdan, etarli miqdorda suyuqlik bilan, to'yimli nonushtadan oldin, 1 marta olinadi. kuniga. Dastlabki doza 1 mg ni tashkil qiladi. Agar kerak bo'lsa, uni asta-sekin (har 1-2 haftada 1 mg dan) maksimal 6 mg ga oshirish mumkin.

Glinidlar

Repaglinid barcha asosan ovqatdan 15 daqiqa oldin (2-4 marta) olinadi. Shunday qilib, preparat bemorga dietaga moslashuvchan tarzda yondashish imkonini beradi. Ovqatni o'tkazib yuborgan taqdirda (masalan, tushlik), preparat ham o'tkazib yuboriladi. Bu juda muhim, chunki SMPni davolashdan farqli o'laroq, gipoglikemiya rivojlanish xavfi yo'q. Agar bemor ilgari PQPP ni qabul qilmagan

bo'lsa yoki glikirlangan gemoglobin (HbA1c) darajasi 8% dan oshmasa, dastlabki yagona doz 0,5 ni tashkil qiladi. mg. Agar PQPP ishlatilgan bo'lsa, doz 1 mg gacha, HbA1c miqdori 8% dan oshsa, 2 mg gacha oshiriladi. Maksimal sutkalik dozasi 16 mg. Repaglinidni qo'llash bilan ovqatdan keyin glikemiya pasaysa va ochlik glikemiyasi yuqoriligicha qolsa, uni metformin, o'rta ta'sirli insulin yoki inson insulinining uzoq ta'sir etuvchi analoglari bilan uyqudan oldin birga qabul qilish mumkin. Nateglinid darhol qabul qilinadi. asosiy ovqatdan oldin: preparatni qabul qilish va oziq-ovqat o'rtasidagi interval 30 daqiqadan oshmasligi kerak. Monoterapiya bilan tavsiya etilgan doz 120 mg dan kuniga 3 marta (nonushta, tushlik va kechki ovqatdan oldin). Agar kerakli ta'sirga erishishning iloji bo'lmasa, bitta doza 180 mg ga oshiriladi.

Uglevodlarning ichakda so'rilishini buzadigan dorilar guruhi

Ichakdagi a-glikozidaza ingibitorlari

Akarboza ovqatdan oldin yoki birinchi ovqat bilan darhol qo'llaniladi. Tabletkalar chaynamasdan, oz miqdorda suyuqlik bilan olinadi. Qandli diabetni davolash kuniga 1 marta 50 mg dan bir martalik dozadan boshlanadi. Keyin qabul qilishning ko'pligi asta-sekin 3 marta o'rnatiladi. Bemor preparatni uch marta bir martalik dozalarda qabul qilishga odatlanganda, ular glikemiya darajasiga qarab, 4-8 haftalik interval bilan kuniga 3 marta 100 mg gacha ko'tarila boshlaydi. 60 kg, maksimal sutkalik doza 150 mg, 60 kg dan ortiq - 300 mg. Glyukoza bardoshliligi buzilgan diabet kasalligi rivojlanishining oldini olish uchun boshlang'ich doza kuniga 1 marta 50 mg dozani 100 mg ga oshirish (doza 3 oy ichida oshiriladi).

Nojo'ya dori reaksiyalari

PQPP tomonidan kelib chiqqan nojo'ya ta'sirlar, ko'pincha bu dorilar kichik terapevtik kenglikga ega ekanligiga bog'liq. Bundan tashqari, ularning paydo bo'lish ehtimoli jigar va buyraklarning shikastlanishi, gipoalbuminemiya, shuningdek, dori biotransformatsiyasining individual xususiyatlariga qarab ortadi.

Sensitayzerlar guruhi

Biguanidlar

Metformin Ovqat hazm qilish tizimidan: qabul qilishning boshida bemorlarning 20 foizida qorin bo'shlig'ida meteorizm, noqulaylik yoki oshqozonda og'riq, diareya, ishtahani yo'qolishi, ko'ngil aynishi, qusish, og'izda "metall" ta'm paydo bo'lishi mumkin. Ushbu hodisalarning kuchayishi dozani kamaytirish bilan kamayadi. Preparatni minimal dozada asta-sekin o'sib borishi bilan buyurishda ular kamroq aniqlanadi, ammo bemorlarning 5 foizida hatto past dozalarga ham tolerantlik mavjud. Metabolizm tomonidan ba'zi hollarda (yiliga 1000 bemorga 0,03) laktatsidoz rivojlanadi, uning xavfi turli o'tkir holatlar va buyrak yetishmovchiligi; uzoq muddat foydalanish bilan B12- gipovitaminoz rivojlanishi bilan, B12 vitaminining so'rilishini buzilishi bilan kechadi.

Gematopoetik organlar tomonidan: ba'zi hollarda megaloblastik anemiya rivojlanadi (B12-yetishmovchilik). Allergik reaksiyalar: teri toshmasi.

Glitazon

Rosiglitazon YQT tizimi tomonidan. ko'pincha miokard ishemiyasi rivojlanadi. Metabolizm va suv balansi tomonidan: ko'pincha lipid profilining buzilishi (giperxolesterolemiya, gipertriglitsidemiya, dislipidemiya) qayd etiladi; suyuqlikni ushlab turish ko'pincha kuzatiladi, bu odatda periferik shish paydo bo'lishini, gemoglobin va gematokritning pasayishi (gемodilatsiya), shuningdek, SBY yoki o'pka shishi va makula shishi rivojlanishining kamdan-kam holatlarini tushuntiradi; tana vaznining ko'payishi tez-tez qayd etiladi, bu ham yog' to'qimalarining to'planishi, ham tanada suyuqlikni ushlab turishi bilan izohlanadi. Skelet tizimi tomonidan : ko'pincha perelomalar paydo bo'ladi. Jigar va ovqat hazm qilish tizimi tomonidan ko'pincha ishtahaning kuchayishi, ich qotishi kuzatiladi; kamdan-kam hollarda jigar faoliyatining buzilishi, jigar fermentlarining faolligi oshishi kuzatiladi. Immunitet tizimi tomonidan: anafilaktik reaksiyalar, angioedema, terining allergik reaksiyalari (eshak emi, qichishish, teri toshmasi) juda kamdan-kam hollarda rivojlanadi. Pioglitazon Metabolizm va suv muvozanati tomonidan: ko'pincha suyuqlikni ushlab turish kuzatiladi, bu odatda periferik shish

paydo bo'lishini, gemoglobin va gematokritning pasayishini (gemodilatsiyani) tushuntiradi; SBY yoki o'pka shishi va makula shishi rivojlanishi holatlari ham kam uchraydi; Tana vaznining tez-tez qayd etilgan ortishi ham yog' to'qimalarining to'planishi, ham tanadagi suyuqlikni ushlab turishi bilan izohlanishi mumkin. Asab tizimi va hissiy organlardan: ko'pincha giperesteziya va ko'rishning buzilishi paydo bo'ladi; kamdan-kam hollarda - uyqusizlik. Skelet tizimidan: ko'pincha yoriqlar paydo bo'ladi. Nafas olish tizimidan va LOR-organlardan: yuqori nafas yo'llarining infeksiyalari tez- tez rivojlanadi; kamdan-kam hollarda sinusit kuzatiladi.

Insulin sekretagolari guruhi

Sulfonilmochevina preparatlari

SMP keltirib chiqaradigan asosiy nojo'ya ta'sirlar quyida umumlashtirilgan (10-jadval).

10-jadval

Sulfonilmochevina hosilalari tufayli yuzaga keladigan eng klinik ahamiyatga ega bo'lgan nojo'ya dori reaksiyalari

Ko'p holatlarda	Kam holatlarda
Metabolik Gipoglikemiya Tana massasining oshishi	Teri reaksiyalari(qichishishlar bilan) Fotodermatoz; Qizil yassi lishayga o'xshash yoki petexial toshmalar; Polimorf eksudativ eritema(Stiven Jonson, Layell sindromlari); Ekzema; eritrodermiya
Oshqozon ichak buzilishlari Ishtaha yo'qolishi; Kekirish; Jig'ldon qaynashi; Ko'ngil aynish, ba'zan qusish; Oshqozon sohasida og'irlik hissi; Meteorizm; Abdominal og'riqlar; Diareya yoki ich qotishi.	Gematologik o'zgarishlar Trombositopeniya; Leykopeniya; Agronulositoz; Aplastik anemiya; Pansitopeniya; Gemolitik anemiya; Porfiriya;(o'tkir jigar, kechikkan teri)
Teri reaksiyalari Qizamiqsimon toshmalar; Papulyoz dog'li toshmalar; Eshak emi; Disulfiro'xshash reaksiya.	Gepatotoksik ta'sirlar Jigar fermentlarining tranzitor oshishi; Gepatit; Jigar ichi xolestazi(xolestatik sariqlik); Jigar yetishmovchiligi

Har qanday SMP dan foydalanganda gipoglikemiya xavfi kuzatiladi, ammo bu asorat dorilarning istalmagan reaksiyasi, ammo mutlaq yoki nisbiy dozani oshirib yuborish natijasidir, chunki u oziq-ovqat yoki jismoniy iste'mol qilishning yetarli emasligi holatlarida rivojlanadi. Shuni ta'kidlash kerakki, allergik reaksiyalar terining o'zgarishi va shilliq pardalar, shu jumladan makulopapulyar va bullyoz toshmalar bilan chegaralanib qolmasligi, balki boshqa tizimlarga ham ta'sir qilishi mumkin, artralgiya, isitma, vaskulit, proteinuriya, angioedem, dispnoe, anafilaksiya, teri va shilliq pardalarning toksik-allergik zararlanishi Stivens-Jonson va Lyell sindromlari shaklida ham kuzatilishi mumkin. Barcha SMP insulin sekretsiyasini oshirib, tana vaznining oshishiga olib kelishi mumkin. Oshqozon-ichak kasalliklari orasida, yuqorida sanab o'tilganlarga qo'shimcha ravishda, og'izda nisbatan kam uchraydigan "metall" ta'mi kelishi mumkin. Gepatotoksik ta'sir darhol to'xtatilishini talab qiladi. Chunki ular hayot uchun xavfli jigar yetishmovchiligiga olib kelishi mumkin. Shu bilan birga, toksik gepatit rivojlanmaguncha, jigar fermentlari faolligining oshishi va intragepatik xolestaz qaytariladi.

Glinidlar Insulin sekretsiyasining boshqa stimulyatorlari singari, repaglinid va nateglinid dozalash rejimi buzilgan yoki noto'g'ri ovqatlanish va jismoniy mashqlar bilan gipoglikemiyaga olib kelishi mumkin, garchi buning ehtimoli SMP qabul qilishdan sezilarli darajada past bo'lsa-da. Dispeptik simptomlar nisbatan tez-tez uchraydi: ko'ngil aynishi, qorin og'rig'i; juda kam - diareya yoki ich qotishi, qusish. Ba'zi hollarda hepatotoksik ta'sirlar - jigar fermentlarining faolligi oshishi yuzaga keladi. Har qanday boshqa dorilar kabi allergik reaksiyalar rivojlanishi mumkin: teri toshmasi, qichishish, eshak emi.

Uglevodlarning ichakda so'rilishiga to'sqinlik qiluvchi dorilar guruhi
Ichakdagi a-glikozidaza ingibitorlari

Akarbozadan foydalanganda quyidagi salbiy reaksiyalar yuzaga kelishi mumkin ***Ovqat hazm qilish tizimidan***, epigastral og'riq, meteorizm, ko'ngil aynishi, diareya; kamdan-kam hollarda - ichak tutilishi. ***Jigar tomonidan***: kamdan-kam hollarda - jigar fermentlarining faolligi oshishi (sutkada 150-300 mg dozada qabul

qilinganda), sariqlik, gepatit (alohida hollarda fulminant gepatitga olib kelib o‘lim bilan yakunlanishi mumki).

Immun tizimi tomonidan: teri toshmasi, terining qizarishi, eshak emi ko‘rinishidagi allergik reaksiyalar. **Boshqalar** - kamdan-kam hollarda - periferik shish.

Dozani oshirib yuborish

Sensitayzerlar guruhi

Biguanidlar Metformin dozasini oshirib yuborilganda komagacha bo‘lgan, laktat atsidozining rivojlanishiga olib keladi ("Nojo‘ya reaksiyalar" bo‘limiga qarang). **Davolash.** Kasalxonadan oldingi bosqichda - birinchi soat davomida 1 l dozada natriy xloridning izotonik eritmasini tomir ichiga yuborish. Laboratoriya va instrumental monitoring intensiv terapiya bo‘limida amalga oshiriladi. Laktat ishlab chiqarishning pasayishiga har soatda 2-5 IU qisqa ta‘sir qiluvchi insulin va 100-125 ml / soat 5% dekstroz eritmasini tomir ichiga yuborish orqali erishiladi. Dozani oshirib yuborish holatlarida faollashtirilgan ko‘mir yoki boshqa sorbent og‘iz orqali yuboriladi (shu jumladan zond orqali). Natriy bikarbonatni kiritish faqat pH dan 7,0 dan past bo‘lganda va 100 ml dan ko‘p bo‘lmagan 4% eritma miqdorida (hujayra ichidagi atsidozning paradoksal o‘sishi ehtimoli!). **Glitazonlar** Rosiglitazon va pioglitazonning peredozi haqida aniq ma‘lumotlar yo‘q. Dozani oshirib yuborish holatlarida simptomatik davolash tavsiya etiladi. Glitazonlar oqsil bilan yuqori darajada bog‘langan va shuning uchun gemodializ bilan chiqarilmaydi.

Insulin sekretsiasini stimulyatorlari guruhi

Sulfonilmochevina va glinidlar

Insulin sekretsiasini stimulyatorlarining peredozi bilan gipoglikemik komagacha bo‘lgan turli darajadagi gipoglikemik holatlar yuzaga keladi.

Uglevodlarning ichakda so‘rilishini buzadigan dorilar guruhi

a-glikozidazalarning ingibitorlari

Akarbozaning peredozi ichak dispepsiyasi belgilari bilan namoyon bo‘ladi: diareya, meteorizm. Dozani oshirib yuborish alomatlarini to‘xtatish uchun

uglevodlarni o'z ichiga olgan ovqatlar va ichimliklar 4-6 soat davomida dietadan chiqarib tashlanishi kerak.

Dori vositalarining o'zaro ta'siri

Turli xil ta'sir mexanizmlari PQPPlar yoki PQPP va insulinni birgalikda qo'llash bilan ularning gipoglikemik ta'sirining kuchayishi tufayli gipoglikemiya rivojlanish xavfi ortadi. APF ingibitorlari (kaptopril, enalapril), angiotensin II retseptorlari blokatorlari, NYQDVlar, salitsilatlar, fibratlar, anabolik steroidlar, β -blokatorlar, MAO ingibitorlari, fluoksetin, anoreksigen preparatlar, siklofosfamid, xloramfenikol, rezerpin, guanetidin®, dizopiramid®, pentoksifilin, tetrasiklin, teofillin, bromokriptin, piridoksin, allapurinol.

PQPP larning gipoglikemik effektini tiazidli va boshqa diuretiklar, GKSlar, oktrioid, glukagon, qalqonsimon bez gormonlari, esterogen, gormonal kontraseptivlar, litiy tuzlari, xlorpromazin, fenotiazinlar va boshqa antipsikotiklar, fenitoin, nikotink kislotaning yuqori dozalari, adrenomimetiklar, sekin kaltsiy kanallari blokatorlari, diazoksid®, izoniazidlar pasytiradi va giperglikemiyaning keltirib chiqaradi.

Sensitayzerlar guruhi

Biguanidlar o'zaro farmakokinetik ta'siri. Simetidin, ranitidin, triamteren, amilorid®, digoksin, morfin, prokainamid, xinidin®, xinin, vankomitsin, sefaleksin, buyrak kanalchalarida transport tizimlarini raqobatdosh ravishda ingibirlaydi, uzoq muddat foydalanish bilan ular metformin klirensining sekretsiyasini ingibirlashi mumkin), bu uning qon plazmasidagi konsentratsiyasining oshishiga, gipoglikemik ta'sirning oshishiga va laktat atsidoz rivojlanish xavfining oshishiga olib keladi.

Farmakodinamik va farmakologik o'zaro ta'sir. Metforminni insulin sekretsiyasini stimulyatorlari bilan birgalikda qo'llash bilan, uning dozasini kamaytirish kerak, bu gipoglikemiya xavfini kamaytiradi va oshqozon osti bezi β -hujayralarining zahiraviy funksiyasini saqlaydi. Qo'llash bilan o'tkir buyrak yetishmovchiligini rivojlanish xavfi mavjud bo'lgan intravaskulyar rentgenkontrast dorilar bilan birgalikda qo'llash laktat atsidoz xavfini oshiradi

Glitazonlarning farmakokinetik o‘zaro ta’siri. CYP2C8 izoenzimining ingibitorlari (masalan, gemfibrozil®) qon plazmasida rozigitazon va pioglitazon kontsentratsiyasini oshiradi, bu esa dozaga bog‘liq nojo‘ya reaksiyalar rivojlanish xavfini oshiradi. Bunday holda, glikemiya darajasini nazorat qilish kerak va PQPP dozasini kamaytirish kerak bo‘lishi mumkin. CYP2C8 izoenzimining induktorlari, masalan, rifampitsin (shuningdek, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital). Bunday holda, glikemiya darajasini nazorat qilish kerak va ba’zi hollarda dozani oshirish talab etiladi. NYQDV va diazoksidning *farmakodinamik va farmakologik o‘zaro ta’siri* NYQDV va diazoksid va glitazonlar bilan suyuqlikni ushlab turish tufayli shish paydo bo‘lish xavfini oshiradi.

Insulin sekretsiyasi stimulyatorlari guruhi

Sulfonilmochevina hosilalari

Farmakokinetik o‘zaro ta’siri. Tegishli sitoxrom P450 izoenzimlarining ingibitorlari: H2-gistamin retseptorlari blokatorlari (simetidin), ba’zi NYQDVlar, ularni tizimli qo‘llash paytida ham, olib tashlangandan keyin ham, silga qarshi dorilar (izoniazid, etionamid), konazollar guruhidan qo‘ziqorinlarga qarshi dorilar (mikonazol),) tizimli ravishda gelni og‘iz bo‘shlig‘i shilliq qavatiga kiritish va qo‘llash qon plazmasida mos keladigan SMP kontsentratsiyasining oshishiga va ularning gipoglikemik faolligining oshishiga yordam beradi. Qon oqsillari, qon plazmasidagi SMP kontsentratsiyasi. shuningdek, uzoq ta’sir qiluvchi sulfanilamidlar, salitsil kislotasi hosilalari, fibratlar bilan ortdi. Glibenklamid, gliklazid va glimepirid (biroz), CYP2C9 va qon oqsillari uchun varfarin bilan raqobatlashadi. Bu dozani sozlashni talab qilishi mumkin.

Glinidlarning farmakokinetik o‘zaro ta’siri. CYP2C8 va CYP3A4 yoki anionni tashuvchi OATP1B11 oqsilini (gemfibrozil®, trimetoprim, klaritromitsin, konazol guruhidagi antifungal preparatlar, siklosporin) ingibirlovchi repaglinidning gipoglikemik ta’sirini kuchaytirishi va (yoki) uzaytirishi mumkin. repaglinidning metabolizmi, qo‘llash muddati va ushbu dorilarni tayinlash ketma-ketligiga qarab CYP2C8 induktorlari (barbituratlar, karbamazepin va boshqalar) repaglinidning gipoglikemik ta’sirini susaytirishi mumkin.

Ichakdagi α -glikosidaza ingibitorlari guruhi

Agar akarbozani SMP yoki insulin bilan birgalikda qo'llash fonida gipoglikemiya rivojlansa, shakarni qo'llash tavsiya etilmaydi, chunki ichakdagi α -glikozidaza ingibitori asta-sekin fruktoza va glyukozaga bo'linadi. va shuning uchun gipoglikemiyaning tezda bartaraf etish uchun mos emas. Akarboza bir vaqtda qo'llash bilan plazmadagi digoksin va valprik kislota konsentratsiyasini kamaytirishi mumkin. Xolestiramin® akarboza ta'sirini kuchaytirishi mumkin. Neomitsin bilan bir vaqtda qo'llash ikkala gipoglikemiyaning oshishiga olib kelishi mumkin. akarboza va uning dispeptik NLR ta'siri Enterosorbents (faollashtirilgan ko'mir, ovqat hazm qilish fermentlari, shu jumladan pankreatin preparatlari) akarbozalarning gipoglikemik ta'sirini kamaytirishi mumkin. Karminativ dorilar (dimetikon / simetikon) bilan o'zaro ta'sir reaksiyalari kuzatilmaydi.

Spirтли ichimliklar bilan o'zaro ta'sir

Etanol gipoglikemiyaning kuchaytiradi, kompensatsion reaksiyalarni ingibirlaydi, bu PQPP dan foydalanish fonida gipoglikemik koma rivojlanishiga olib keladi. Metforminni qo'llash paytida spirtli ichimliklarni iste'mol qilish laktik atsidoz rivojlanish xavfini oshiradi. SMP bilan bog'liq dorilar bilan spirtli ichimliklarni iste'mol qilish disulfiramga o'xshash reaksiyaga olib kelishi mumkin ("antabuzaga o'xshash reaksiya" yoki "teturamga o'xshash ta'sir"). Bu reaksiya birinchi avlod SMP dan foydalanish bilan eng aniq namoyon bo'ldi, ammo zamonaviy dorilar bilan bu bemorning hayotiga tahdid soladigan jiddiy asoratdir.

Oziq-ovqat bilan o'zaro ta'siri

Nateglinidning farmakokinetikasi oziq-ovqat tarkibiga (oqsillar, yog'lar yoki uglevodlar tarkibiga) bog'liq emas, ammo bu preparat suyuq ovqatdan 10 daqiqa oldin qo'llanilganda uning Cmax sezilarli darajada kamayadi. Saxaroza va akarbozani qabul qilish fonida shakarga boy ovqatlar diareya, ichak dispepsiyasi belgilarining kuchayishi va chastotasini oshiradi.

INKRETINFAOL MODDALAR

Inkretinlar - bu oziq-ovqat iste'moliga javoban ingichka ichakda hosil bo'lgan va insulin sekretsiyasini rag'batlantiradigan peptid enterogormonlardir. Ular kun

davomida qonga chiqariladi, lekin glyukoza va boshqa oziq moddalar ichakka tushganda ularning darajasi oshadi. Inkretinlar tarkibiga glyukoza o'xshash peptid-1 (GO'P-1) va glyukoza bog'liq insulintrop peptid (GIP3) kiradi. GIP asosan K-hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi. O'n ikki barmoqli ichak va distal ingichka ichakning shilliq qavati; GO'P-1 - yonbosh ichakning L-hujayralari.

Inkretinlarning asosiy fiziologik funksiyasi oshqozon osti bezining β -hujayralari tomonidan insulin sekretsiyasini glyukoza bog'liq rag'batlantirishdir. Sog'lom odamlarda "inkretin ta'siri" ovqatdan keyin insulin sekretsiyasining 60% gacha, 2-tur diabet bilan og'riq bemorlarda esa sezilarli darajada zaiflashishi mumkin. Inkretinlarning ta'siri o'z retseptorlari orqali amalga oshiriladi. GO'P-1 retseptorlari tanada eng keng tarqalgan bo'lib, turli organlarda joylashgan: oshqozon osti bezi orollarida, jigarda, oshqozonda, shuningdek buyraklar, qalqonsimon bez, o'pka, miya, skelet mushaklari va yurakda.

Inkretinlar quyidagi ta'sirlarni keltirib chiqaradi:

- Insulin sekretsiyasini glyukoza bog'liq stimulyatsiya (GO'P-1 va GIP);
- glyukozadan gipoglikemiya xavfisiz foydalanish (GO'P-1 va GIP);
- glyukoza bog'liq bo'lgan glyukagon sekretsiyasini ingibirlash (GO'P-1);
- oshqozondan oziq-ovqat evakuatsiyasini va glyukoza so'rilishini sekinlashtirish; (GO'P-1)
- oshqozon motorikasini va markaziy anoreksiya ta'sirini (GO'P-1)
- ingibirlash tufayli va tana vaznining pasayishi; ritmik (soatiga 5-7 marta) chiqarilishi tufayli insulin ovqatdan keyin sekretsiyaning puls rejimini ta'minlash (10-15 daqiqada 1 marta); (GO'P-1)
- jigar, skelet mushaklari, yurak hujayralarida glikogenning to'planishi (GO'P-1);
- lipid metabolizmi va lipid spektrini to'g'ridan-to'g'ri yoki bilvosita normallashtirish; (GO'P-1)
- miokardni ishemik va (yoki) reperfuzion shikastlanishdan himoya qilish (GO'P-1);

- chap qorincha buzilgan kontraktilligi va diastolik funksiyasini tiklash; (GO‘P-1)

- antigipertenziv ta’sir (GO‘P-1);

- suyak to‘qimalariga himoya ta’siri.

Ba’zi ma’lumotlarga ko‘ra, GIP glyukagonning lipolitik ta’sirini ingibirlaydi va jigardan glyukoza chiqarilishini kamaytiradi. Bundan tashqari, hayvonlarda o‘tkazilgan tajribada inkretinlar (GO‘P-1) oshqozon osti bezi β -hujayralarining apoptozini ingibirlashi ko‘rsatilgan. 2-tur qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda insulin sekretsiasini rag‘batlantirish qobiliyati, ammo uning yon ichakning L-hujayralari tomonidan shakllanishi. Aksincha, 2-tur qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda GIP sekretsiasini saqlanib qolgan bo‘lsa-da, uning β -hujayralarning sekretor funksiyasiga ogohlantiruvchi ta’siri keskin kamayadi. β -42 va neytral endopeptidazalar. GO‘P-1 va GIP ning yarim parchalanish davri juda qisqa (mos ravishda 1-2 daqiqa va taxminan 5 minut) bo‘lgani uchun ularni o‘z tabiiy shaklida dori sifatida qo‘llash mumkin emas. Inkretin-faol moddalar guruhining preparatlari inson inkretinlari bo‘lmagan holda, eng fiziologik faol GO‘P-1 retseptorlarini bevosita qo‘zg‘atadigan yoki endogen inkretinlarning faolligini oshiradigan moddalardir.

Tasnifi

DPP-4 ingibitorlari og‘iz orqali qo‘llanilganligi sababli, ular rasmiy ravishda PQPPga tegishli bo‘lishi mumkin, ammo ta’sir qilish mexanizmiga ko‘ra ular parenteral yuboriladigan GO‘P-1 retseptorlari agonistlari bilan birga inkretin preparatlari guruhiga birlashtiriladi (11-jadval).

11-jadval

Inkretinoaktiv moddalar tasnifi

Sinf	Preparat		Asosiy ta’sir mexanizmi
	XN	Sotuvdagi nomi	
GO‘P-1 retseptori agonistlari (mimetiklar, analoglar)	Eksenatid liraglutid	Baeta Viktoza	GO‘P-1 retseptorlarining to‘g‘ridan to‘g‘ri stimulyatsiyasi
DPP-4 ingibitorlari	Sitagliptin Vildagliptin Saksagliptin linagliptin	Yanuviya Galvus Ongliza Trajenta	endogen GO‘P-1 ta’sirini (umrini) uzaytirish natijasida GO‘P-1ni stimul qiladi

Endogen GO‘P-1 kabi, bu retseptorlarga bevosita ogohlantiruvchi ta’sir ko‘rsatadi. Ulardan birinchisi, **eksenatid**, 39 ta aminokislota qoldig‘idan iborat amidopeptiddir. U birinchi marta kaltakesakning so‘lak bezlari sekretsiasidan ajratilgan - Arizona yadozuba (*Heloderma suspectum*) hozirda preparat biosintez orqali ishlab chiqariladi. Eksenatidning aminokislotalar ketma-ketligi inson GO‘P-1 ga atigi 53% gomologik, shuning uchun u antigen xususiyatlarga ega. Ushbu guruh - **liraglutid**, genetik muhandislik yo‘li bilan olingan va inson GO‘P-1 ning acillangan analogi bo‘lib, ikkinchisiga 97% ga o‘xshash. Ushbu toifadagi dori vositalarining nisbiy kamchiliklari parenteral foydalanish zaruratidir, chunki ular peptidlar bo‘lib, og‘iz orqali qabul qilinganda ovqat hazm qilish proteolitik fermentlari tomonidan gidrolizlanadi. DPP-4 ingibitorlari endogen inkretinlarning faolligini oshirishga yordam beradi. Hozirgi vaqtda ushbu sinfning bir qator dori vositalari sintez qilingan. Ular turli xil selektivlik, yaqinlik, teskarilik va ferment bilan bog‘lanishning barqarorligi, shuningdek ishlab chiqarishdagi murakkablikka ega. DPP-4 ingibitorlarining ta’sirining xilma-xilligi ushbu fermentdagi funksiyalar va substratlarning ko‘pligi (yuqoriga qarang), shuningdek uning turli organlarda tarqalishining geterojenligi bilan bog‘liq. Natijada, DPP-4 ni ingibirlash uglevod almashinuvi bilan bog‘liq bo‘lmagan bir qator ta’sirlarni keltirib chiqaradi, ularning klinik ahamiyati hozirda muhokama qilinmoqda. Bular psixotrop (anksiolitik va antidepressant), immunosupressiv, saratonga qarshi ta’sirlar, shuningdek, OITning hujayralariga kirib borishini ingibirlashdir.

GO‘P-1 retseptorlari agonistlari (uning mimetikasi yoki analoglari)

Ta’sir qilish mexanizmi va asosiy farmakodinamik ta’siri

Hujayra membranalarida joylashgan GO‘P-1 retseptorlari bilan bog‘lanib, agonistlar ularni faollashtiradi, buning natijasida ushbu toifadagi dorilar GO‘P-1 ga o‘xshash ta’sir ko‘rsatadi:

- ular **qondagi glyukoza miqdorini kamaytiradi (normallashtiradi)**, birinchi navbatda postprandial giperqlikemiyaning oldini oladi;

- **glyukozaga bog‘liq ravishda insulin sekretsiasini rag‘batlantiradi** (birinchi va ikkinchi fazalar). Boshqacha qilib aytadigan bo‘lsak, endogen GO‘P-1

kabi, ular insulin sekretsiyasini rag'batlantiradilar (β hujayradan faqat glikemiya 3,8-4 mmol/l dan oshganda, u bir xil darajaga tushganda ularning ta'sirini to'xtatadi, bu esa preparat ta'sirida medikamentoz gipoglikemiya rivojlanish xavfini kamaytiradi.

•**glyukozaga bog'liq holda glyukagonning noto'g'ri ko'paygan sekretsiyasini gipoglikemiya tahdidisiz ingibirlaydi, chunki qondagi glyukoza darajasi 3,8-4 mmol/l dan pastga tushganda uning sekretsiyasini bostirish to'xtaydi va gipoglikemiyaga normal glyukagon reaksiyasi saqlanib qoladi;**

•**oshqozonning xarakati sekinlashishi** (bu boshqa narsalar qatori glyukozaning so'rilishini kamaytiradi);

•**ishtahani** kamaytiradi va iste'mol qilinadigan oziq-ovqat miqdorini kamaytirish orqali ortiqcha tana vaznini kamaytirishga yordam beradi;

•**lipid metabolizmini normallashtirish;**

•**ehtimol oshqozon osti bezi β -hujayralarining ko'payishi va neogenezini ta'minlash**, apoptozni bostirish va ularning massasini oshirish (eksperimental ma'lumotlarga ko'ra).

Bundan tashqari, **liraglutidning** bevosita kardioprotektiv ta'siri haqida dalillar mavjud. Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, liraglutidning 26 haftalik kursi alkogolsiz yog'li jigar kasalligining rivojlanishiga to'sqinlik qiladi, jigar fermentlarining pasayishiga va fibroz darajasining pasayishiga olib keladi.

Farmakokinetikasi

GO'P-1 gidrolizlovchi peptidazalarning ta'siriga chidamli GO'P-1 retseptorlari agonistlari uzoqroq ta'sir qilish muddatiga ega.12-jadvalda eksenatid va raglutidning farmakokinetik parametrlari bo'yicha qiyosiy ma'lumotlar keltirilgan.

Glyukagonga o'xshash peptid-1 retseptorlari agonistlarining farmakokinetik parametrlari

Ko'rsatgichlar	eksenatid		liraglutid	
Tmax	10 mkg	2,1 soat	8-12 soat	
Cmax	teri ostiga	211pg/ml	0,6 mg teri ostiga	35 ng/ml
AUC		1036pg×soat/ml		960 ng×soat/ml
bioerishuvchanlik	Ma'lumot yo'q		55%	
Konsentratsiya ushlab turish vaqti	Qonda konsentratsiyani o'lchash tahminan 10 soat		24 soatdan kam emas	
Oqsillar bilan bog'lanishi	Yo'q		Albumin bilan 98%	
Tarqalishi	28,3 l		13 l	
Metabolizm	Organizmada metabollanmaydi		Endogen oqsilga o'xshash, faol bo'lmagan metabolitlar	
Eliminatsiya	Koptokcha filtratsiyasi orqali		O'zgarmagan holda 6% siydik bilan, 5 % OIT dan	
Cl	9,1 l/soat		1,2 l/soat	
T1/2	2-4 soat		13 soatga yaqin	
Ta'sir davomiyligi	12 soatdan oshiq		24 soatdan oshiq	

Absorbsiya

Eksenatid teri osti to'qimasidan tez so'riladi. Doza 5 dan 10 mkg gacha oshirilganda, AUC ning ortishi, Cmax ning kamroq sezilarli o'sishi bilan kuzatiladi. AUC va Cmax qiymatlari preparatni kunning turli vaqtlarida qo'llanganda farqlanadi. Liraglutid molekulasida atsil guruhi mavjudligi sababli (yuqoriga qarang) teri osti to'qimasidan qonga asta-sekin so'riladi, va uning konsentratsiyasi 8-12 soatdan keyin maksimal darajaga yetadi (ba'zi ma'lumotlarga ko'ra - 15 soatgacha). Eksenatiddan farqli o'laroq, liraglutidda doza nafaqat AUC, balki Cmaxga ham bog'liq. Ekzenatid va liraglutidning so'rilishi teri ostiga yuborish sohasiga (qorin, son yoki elka) qarab kam farq qiladi.

Tarqalishi va oqsillar bilan bog‘lanishi. Ikkala dori ham nisbatan kichik tarqalish hajmi bilan tavsiflanadi. Liraglutidning atigi 2% dan kamrog‘i qonda erkin aylanadi, qolgan qismi esa albumin bilan bog‘lanadi va asta-sekin chiqariladi, 24 soat davomida doimiy konsentratsiyani, uzoq muddatli ta’sirni va kuniga bir marta preparatni qo‘llash qobiliyatini ta’minlaydi. Dozaning kattaligi tarqalish hajmiga ta’sir qilmaydi. Teri ostiga yuborilgandan keyin eksenatid qonda taxminan 10 soat davomida aniqlanadi.

Biotransformatsiya. Eksenatid organizmda metabolizmga uchramaydi, bu uning konsentratsiyasini deyarli yarim kun davomida saqlab turishga sabab bo‘ladi, shuning uchun preparatni kuniga 2 marta yuborish kerak. Liraglutid, aksariyat oqsillar singari, endogen polipeptidning deyarli to‘liq nusxasi bo‘lib, o‘ziga xos organdan qat’iy nazar va faol metabolitlar hosil bo‘lmasdan, peptidazalar tomonidan asta-sekin metabollanadi.

Ajralishi. Eksenatid buyraklar tomonidan deyarli o‘zgarmagan holda filtrlanadi, shundan so‘ng u gidrolizlanadi. Tananing liraglutiddan chiqishi metabolizm tufayli sodir bo‘ladi. O‘zgarmagan shaklda uning izolyatsiyasi ahamiyatsiz. Tarqatish hajmi, chiqarilish tezligi va klirensi dozaga bog‘liq emas.

Maxsus klinik vaziyatlarda farmakokinetika. Buyrak funksiyasining yengil va o‘rtacha pasayishi bilan (kreatinin klirensi 30-80 ml/min) eksenatidning chiqarilishi sezilarli darajada o‘zgarmaydi va preparatning dozasini sozlash kerak emas. Buyrak yetishmovchiligining so‘nggi bosqichida dializda bo‘lgan bemorlarda eksenatid klirensining o‘n baravar pasayishi kuzatiladi. Jigar funksiyasining buzilishi qondagi eksenatid konsentratsiyasiga ta’sir qilmaydi. Surunkali buyrak yetishmovchiligigacha buyrak funksiyasining pasayishi, shuningdek jigar funksiyasining buzilishi bilan liraglutidning AUC pasayishi kuzatiladi, ammo bu preparat tavsiya etilgan bo‘lsa-da, dozani to‘g‘irlashni talab qilmaydi. Bunday hollarda ehtiyotkorlik bilan. , jinsi, irqi va etnik kelib chiqishi eksenatid va liraglutidning farmakokinetik xususiyatlariga ta’sir qilmaydi. Tana massasi indeksi (TMI) va eksenatidning farmakokinetik xususiyatlari o‘rtasida sezilarli bog‘liqlik yo‘q. TMI asosida dozani to‘g‘irlash talab qilinmaydi. Bolalarda eksenatid va liraglutidning farmakokinetikasi o‘rganilmagan.

Foydalanish uchun ko'rsatmalar. Eksenatid va liraglutid 2-tur qandli diabetda kombinatsiyalangan terapiyaning bir qismi sifatida ham , monoterapiya sifatida ham ko'rsatiladi, ayniqsa:

- ortiqcha vazn yoki semirib ketganda va uglevod almashinuvini kompensatsiya qilish bo'yicha individual maqsadlarga erisha olmaganda (HbA_{1c} dan yuqori bo'lgan bemorlarning turli guruhlarida). PQPP fonida 6,5 dan >8,0% gacha;

- gipoglikemiya xavfi yuqori;

- davolashning asosiy maqsadi vazn yo'qotish bo'lgan hollarda insulin terapiyasini boshlashdan qochish yoki kechiktirishga urinish;

- Ushbu dorilarni buyurish sharti qandli diabetning aniq dekompensatsiyasining yo'qligi (HbA_{1c}<8-8,5%)

- Eksenatidning qo'llash uchun yana bir ko'rsatkichi bor:

- PQPP bilan tuzatib bo'lmaydigan giperglikemiyaning asosan postprandial tabiati.

- Liraglutidni qo'llash uchun ko'rsatmalar uning ta'sir qilish muddati kamida 24 soat, ikki marta qo'llash zarurati yo'qligi va dasturning kun va oziq-ovqat iste'mol qilish vaqtidan mustaqilligi bilan bog'liq:

- bemorning ovqatlanish qoidalariga qat'iy rioya qila olmasligi;

- bemor kuniga faqat bitta inyeksiyaga rozilik beradi.

Qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar. Yuqori sezuvchanlik, shu jumladan, tolerantlikdan tashqari ikkala dori uchun ham qarshi ko'rsatmalar:

- 1-tur qandli diabet;

- diabetik ketoatsidoz;

- oshqozonning diabetik parezi va oshqozon-ichak traktining og'ir kasalliklari tufayli gastrostazning boshqa variantlari;

- pankreatit (anamnezda surunkali yoki o'tkir);

- homiladorlik;

- laktatsiya;

- 18 yoshgacha (xavfsizligi va samaradorligi aniqlanmagan).

Eksenatid, shuningdek, og'ir surunkali buyrak yetishmovchiligida (kreatinin klirensi yoki KFT 30 ml / min dan kam yoki dializ) qarshi ko'rsatmadir. Liraglutid

shaxsiy yoki oilasida medullar qalqonsimon saraton anamnezi yoki ko‘p endokrin neoplaziya sindromi bilan bo‘lgan bemorlarda qarshi ko‘rsatmadir.

Qo‘llash usuli, dozalash rejimi va dozalari. Ekzenatid teri ostiga son, qorin yoki qo‘lning yuqori qismiga kuniga ikki marta ertalab va kechki ovqatdan 45-60 daqiqa oldin yuboriladi. Dastlabki yagona doza 5 mkg ni tashkil qiladi. Agar kerak bo‘lsa (bu terapevtik ta‘sirga erishish darajasi bilan belgilanadi) va tolerantlik bo‘lsa, 1 oylik davolanishdan keyin bitta dozani 10 mkg gacha oshirish mumkin. Agar bemor birinchi dozada oshqozon-ichak traktida noqulaylik his qilsa, 5 mkg dan bir marta yuborish mumkin, so‘ngra 2 haftadan so‘ng dozani oshirish mumkin. Liraglutid kuniga 1 marta son, qorin yoki elkaga teri ostiga oziq-ovqat iste‘mol qilishdan qat‘iy nazar yuboriladi. Dastlabki doza 0,6 mg ni tashkil qiladi. 1 haftadan so‘ng uni 1,2 mg ga oshirish kerak. Yetarli ta‘sir bo‘lmasa (maqsadli glikemik darajaga erishilmaydi), sutkalik dozani 1,8 mg ga oshirish mumkin.

Nojo‘ya reaksiyalar. Eksenatidni qo‘llashda ko‘ngil aynishi, qusish, diareya eng ko‘p uchraydi, kamroq boshqa dispeptik hodisalar (qorin og‘rig‘i, ich qotishi, meteorizm, gastroezofagial refluyksning ko‘rinishlaridan biri bo‘lishi mumkin), bosh og‘rig‘i, bosh aylanishi, butun tanada titroq hissi, gipergidroz, umumiy zaiflik, ishtahani yo‘qotish. Ta‘mning buzilishi, uyquchanlik, umumiy suvsizlanish (qusish va (yoki) diareya tufayli), teri toshmasi va qichishish, angioedem bo‘lishi mumkin. Anafilaktik reaksiyalar juda kam uchraydi. Inyeksiya bilan teri reaksiyasi mumkin. Oshqozon-ichak traktining nojo‘ya ta‘sirlari dozaga bog‘liq bo‘lib, odatda dozaning vaqtincha kamayishi yoki davolanish vaqtida regressiyaga uchraydi. Hozirgi kunga qadar eksenatidni qo‘llash bilan bog‘liq 36 ta o‘tkir pankreatit holati qayd etilgan. Bemorlarning taxminan yarmida eksenatidga antiternalarni ishlab chiqaradi, ammo bu uning samaradorligi, chastotasi va nojo‘ya reaksiyalariga ta‘sir qilmaydi. Qonning ivish vaqtining ko‘payishi haqida dalillar mavjud, ammo bu ta‘sir faqat varfarin bilan bir vaqtda qo‘llanilganda klinik ahamiyatga ega bo‘ladi. Eksenatidga bo‘lgani kabi, ko‘ngil aynishi, qusish, diareya yoki ich qotishi liraglutidan bilan eng ko‘p uchraydi (GIP NRIlar, xususan, ko‘ngil aynishi, dozaga bog‘liq emas va vaqt o‘tishi bilan, odatda, 12 hafta ichida regressiya bo‘lishi mumkin). Bosh og‘rig‘i va bosh aylanishi ham paydo bo‘lishi mumkin. Ko‘pincha yuqori nafas yo‘llarining yuqumli sovuqlari, sinusit, nazofaringit, shuningdek, gripp

va siydik tizimining infeksiyalari mavjud. Bir oz kamroq tez-tez bel og'rig'i va arterial gipertenziya rivojlanadi, giperbilirubinemiya taxminan bir xil chastotada sodir bo'ladi. Inyeksiya joyida terining reaksiyasi kuzatilishi mumkin. Liraglutidga antikorlar eksenatidga qaraganda taxminan 6 marta kamroq hosil bo'ladi. Ikkinchisini qo'llashda bo'lgani kabi, ular NRLarning samaradorligi, chastotasi va turiga ta'sir qilmaydi, degan fikr mavjud.

Dozani oshirib yuborish. Ekzenatid va liraglutidning peredozida og'ir ko'ngil aynish, qusish (oshqozon-ichak trakti og'ir NR) paydo bo'ladi va gipoglikemiya kuzatilishi mumkin. Gipoglikemiya bilan kurashish uchun dekstroz eritmalarini tomir ichiga yuborish .

Dorilarning o'zaro ta'siri. Aksariyat hollarda GO'P-1 retseptorlari agonistlarining dorilar bilan o'zaro ta'siri farmakokinetikdir. Bu faqat so'rilish bosqichida sodir bo'ladi va P450 sitoxrom izoenzimlarining metabolizmi, tashuvchilar yoki qon zardobidagi oqsillar uchun raqobat bilan bog'liq emas, shuningdek, chiqarilishiga taalluqli emas. Oshqozondan evakuatsiyani sekinlashtirish va shunga mos ravishda og'iz orqali qabul qilingan dorilarning OIT bo'ylab o'tishini sekinlashtirib, eksenatid va liraglutid ularning so'rilishini buzadi. Natijada, GO'P-1 retseptorlari agonistlari ta'sirida Cmax ga erishish vaqti uzayadi va AUC kamayishi yoki o'zgarmasligi mumkin, garchi ba'zida ular ko'payadi, eksenatid va liraglutid digoksin, statinlar, paratsetamol, etinilestradiol kabi dorilar bilan birga ishlatilganda Cmax uzayadi va kamayadi. Ikkala dori fonida lisinoprilning Cmax ga erishish vaqti uzayadi, ammo AO'F ingibitorlarida Cmax faqat liraglutid fonida kamayadi. Eksenatid varfarinning Cmax ga yetish vaqtini uzaytiradi, liraglutid esa grizeofulvinning maksimal kontsentratsiyasini oshiradi. Bir tomondan, Fmax va Cmax ga erishish vaqtining o'zgarishi va boshqa tomondan AUC o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik yo'qligi juda muhim: C maxning pasayishi va (yoki) erishish vaqtining uzayishi bilan AUC kamayishi yoki o'zgarmasligi mumkin. Bundan tashqari, farmakokinetik parametrlardagi o'zgarishlar har doim ham klinik ahamiyatga ega emas. Masalan, eksenatidni qo'llash paytida lovastatinning AUC ning pasayishi (mos ravishda 40 va 28% ga) va C max ga erishish vaqtining ko'payishi (taxminan 4 soat) ushbu GMG-CoA lipid profilidagi reduktaza inhibitori ta'sirini yomonlashtirmaydi. Boshqa tomondan, bir

muncha vaqt C_{max} ga erishish vaqti sezilarli darajada uzayganiga qaramay, varfarinning AUC ning eksenatid bilan birgalikda klinik jihatdan ahamiyatsiz ekanligi aniqlangan (INR qiymatiga ta'sir qilmaydi). Biroq, hozirgi vaqtda ushbu dorilar kombinatsiyasi bilan qon ivishining pasayishi holatlari haqida xabarlar mavjud, ba'zida qon ketish bilan birga keladi (ekzenatidning yon ta'siridan biri qon ivishini kamaytirishdir). GO'P-1 retseptorlari agonistlari boshqa gipoglikemik dorilar bilan birgalikda ishlatilganda paydo farmakologik o'zaro ta'sir paydo bo'ladi. Ularning SMP bilan kombinatsiyasi gipoglikemiya xavfini oshiradi va shuning uchun ikkinchisining dozasi kamaytirish kerak bo'lishi mumkin. Aksincha, GO'P-1 retseptorlari agonistlarini biguanidlarga, tiazolidinedionlarga yoki ularning kombinatsiyasiga qo'shish gipoglikemiya xavfini oshirmaydi va bu dorilarning boshlang'ich dozalarini o'zgartirish kerak emas. Boshqa gipoglikemik vositalar (insulinlar, glinidlar va α -glikozidaza ingibitorlari) bilan kombinatsiyasi o'rganilmagan. Liraglutidning boshqa dorilar bilan farmakokinetik o'zaro ta'siri bo'yicha maxsus tadqiqotlar o'tkazilmaganiga qaramay, uning eritmasiga qo'shilishi polipeptid zanjirining degradatsiyasiga olib kelishi mumkin bo'lgan moddalarning mavjudligi bunday o'zaro ta'sirning mavjudligini ko'rsatadi. Buning oldini olish uchun preparatni boshqa dorilar bilan aralashtirish mumkin emas.

Maxsus ko'rsatmalar. Preparatlar tomir ichiga yoki mushak ichiga yuborish uchun mo'ljallanmagan. Bemorlarga ishtahaning va (yoki) tana vaznining pasayishi bilan dozalash rejimini o'zgartirish kerak emasligi haqida xabar berish kerak, ba'zi katta yoshdagi odamlarda dorilarga yuqori sezuvchanlik mavjudligi kuzatilishi mumkin. Bu ularni ehtiyotkorlik bilan qo'llashni talab qiladi. Peroral Antimikrob preparatlar, kontraseptivlar, qovuzloqli diuretiklar- furosemid, eksenatidni yuborishdan kamida 1 soat oldin olish kerak.

Dipeptidil peptidaza-4 ingibitorlari (gliptinlar)

Ba'zi gliptinlar DPP-4 ni turli darajadagi selektivlik va qaytariluvchanlik bilan ingibirlaydi. Ular peptidlar emas va og'iz orqali yuborilishi mumkin.

Ta'sir mexanizmi va asosiy farmakodinamik ta'siri

Fiziologik sharoitda DPP-4 fermenti faol bo'lmagan metabolitlarni hosil qilish bilan endogen inkretinlarni gidrolizlaydi. Gliptinlar, DPP-4 ga bog'lanib, uni ingibirlab, degradatsiyasini sekinlashtiradi GO'P-1 va GIPning ishlash muddatini

oshiradi, ularning qonda to'planishiga yordam beradi, ovqatdan keyin ham, bazal sharoitda ham qon plazmasidagi inkretinlarning faol shakllari gormon konsentratsiyasini oshiradi, ta'sir muddatini va ta'sirning effektivligini oshiradi. Ushbu dorilar GO'P-1 analoglarini klinik foydalanishning ba'zi kamchiliklarini, birinchi navbatda, inyeksiyaga bo'lgan ehtiyojni bartaraf etishga imkon beradi. DPP-4 ingibitorlari, inkretin oilasining endogen gormonlari darajasini 2-3 barobarga oshiradi, GO'P-1 va GIP 2-tur qandli diabetda quyidagi ta'sirga ega:

- **insulinning glyukozaga bog'liq sekretsiasini** kuchaytiradi, meda osti bezi β -hujayralarining qondagi normal yoki yuqori konsentratsiyasida glyukozaga sezgirligini oshiradi;

- **insulinning postprandial (ovqatdan keyin) sekretsiasini ta'minlash**, uning puls xarakterini saqlab turish;

- **glyukagon sekretsiasini glyukozaga bog'liq tartibga solishni yaxshilash**, GO'P-1 konsentratsiyasini oshirish orqali oshqozon osti bezi α -hujayralarini glyukozaga sezgirligini oshirish; bu ovqatlanish vaqtida patologik glyukagonemiya rivojlanishiga to'sqinlik qiladi va insulinrezistentligining pasayishini ta'minlaydi;

- **ovqatdan keyin va bazal glikemiya darajasini normallashtirishga hissa qo'shish va HbA1c darajasini pasaytirish**;

- **glikemik tebranishlarning amplitudasini**, asosan , ovqatlar orasidagi davrda GO'P-1 darajasining oshishi hisobiga kamaytirish;

- **giperglikemiya fonida insulin / glyukagon nisbatini oshirish** jigar tomonidan glyukoza ishlab chiqarishni bostiradi va jigar hujayralari va boshqa to'qimalarda glikogenning to'planishini kuchaytiradi;

- **β -hujayralarning massasini oshirish va oshqozon osti bezi α -hujayralarining gipertrofiyasini kamaytirish** (hayvonlarning tajribalari natijalariga ko'ra).

Bundan tashqari, vildagliptinni qo'llash fonida, boshqa DPP-4 ingibitorlaridan farqli o'laroq, plazma lipidlari darajasining pasayishi kuzatiladi, ammo bu ta'sir uning GO'P-1 yoki GIPga ta'siri va oshqozon osti bezi β -hujayralari funksiyasini yaxshilash bilan bog'liq emas. Ushbu toifadagi dorilar klinik jihatdan tana vaznini sezilarli darajada kamaytirmaydi va gipoglikemiyani keltirib chiqarmaydi.

Farmakokinetikasi

DPP-4 ingibitorlari ba'zi parametrlarda o'xshash va boshqalarda farqlanadi (13, 14-jadvallar). Bu, birinchi navbatda, DPP-4 uchun DV affiniteti farqlarga bog'liq. Masalan, linagliptinning fermentga yuqori yaqinligi va dori-maqсадli kompleksning dissotsilanish tezligining pastligi ushbu preparatning terapevtik dozalari oralig'ida kinetikasining chiziqli emasligini belgilaydi.

13-jadval

Gliptin sinfidagi to'rtta dori tomonidan dipeptidil peptidaza -4 ni ingibirlash darajasi.

Aniqlanishi	DPP-4 ingibirlanish foizi			
	Sitagliptin (100mg)	Vildagliptin (50mg)	Saksagliptin (5mg)	Linagliptin (5mg)
Maksimum	Taxminan 97%	Taxminan 85%	Taxminan 80%	>80%
Qabul qilgandan 12- 24 soat so'ng	>80% (24soat)	>80% (12soat)	Taxminan 70% (24 soat)	

So'rilishi. Ular oshqozon-ichak traktidan tez so'riladi, yog'li ovqatlar klinik jihatdan sezilarli darajada ta'sir qilmaydi. Biologik mavjudligi juda katta farq qiladi: sitagliptin uchun 87% dan linagliptin uchun 30% gacha. Shu bilan birga, saksagliptin qabul qilingan dozaning kamida 75% ni o'zlashtiradi va jigar orqali birinchi o'tishda faol metabolit hosil bo'la boshlaydi, uning C max ga 4 soatdan keyin erishiladi. AUC dozaga bog'liq. Vildagliptinda ular AUC va Cmax terapevtik dozalari oralig'ida dozaga bog'liq, saksagliptinda esa nafaqat asosiy moddaning, balki uning asosiy maksimal metabolitining Cmax va AUC ko'rsatkichlari mutanosib ravishda dozani oshirishda o'zgaradi. Linagliptinga kelsak, uning dozasi oshishi bilan Cmax va AUC ko'rsatkichlari, garchi ular ortib borayotgan bo'lsa ham, dozani oshirishga proportsional emas.

Tarqalishi va oqsillar bilan bog'lanishi. Sitagliptinning o'rtacha taqsimlanish hajmiga 100 mg bir martalik dozadan so'ng 198 l, barqaror holatda erishiladi. Vildagliptinning tarqalishi qon tomiridan tashqari, tarqalish hajmi esa 71 l.

Dipeptidil peptidaza-4 ingibitorlarining farmakokinetik parametrlari

Ko'rsatkichlar	Siatgliptin (100mg)	Vildagliptin(50mg)	Saksagliptin (5mg)	Linagliptin (5mg)
T _{max}	1-4 soat	1,75 soat	2-4 soat	1,5 soat
C _{max}	497ng/ml	245ng/ml	24-47ng/ml	3,3ng/ml
AUC	4458ng×soat/ml	1030ng×soat/ml	78 va 214 ng×soat/ml	108,2ng×soat/ml
Bioerituvchanlik	87%	85%	ma'lumot yo'q	30%
Oqsillar bilan bog'lanishi	38%	9,3%	mavjud emas	99% dan 70-80% gacha (konsentratsiyaga bog'liq)
Tarqalishi	198 l	71 l	ma'lumot yo'q	1110 l (dozaga bog'liq)
Metabolizm	16% i CYP3A4 va CYP2C8 izofermentlari orqali 6 ta nofaol metabolikga metabollanadi	69% P450 izofermenti ishtirokisiz metabollanadi; faol metaboliti yo'q	3A1 oilasiga kiruvchi Izoferment P450 ishtirokida faol metabolikga metabollanadi	Izoferment CYP3A4 ishtirokida 1 ta nofaol metabolik hosil qiladi
Eliminatsiya	1 hafta davomida 87%(79% o'zgarmagan holatda) siydik bilan ajraladi; 13% OIT dan	85% siydik bilan(23% o'zgarmagan holda);15% OIT dan	50 mg dozada 75% siydik bilan (24% o'zgarmagan;36% aktiv metabolit h.q.);22% OIT dan	4 kunda 80% OIT dan;5% buyrakdan(kreatinin klirens 70ml/min)
Buyrak klirensi	350 ml/min 21 l/soat	250 ml/min	230ml/min va 120ml/min	70ml/min
T _{1/2}	12,4 soat gacha	3 soat gacha	2,5 va 3,1 soat	100 soat dan oshiq
Ta'sir boshlanishi	30 min	30min	Ma'lumot yo'q	30 min
Ta'sir davomiyligi	24 soat	24 soatdan oshiq	24 soat	24 soatdan oshiq

Biotransformatsiya. Sitagliptin oz miqdorda CYP2C8 ishtirokida CYP3A4 izoenzimi tomonidan 6 ta faol bo'lmagan metabolitlarga metabollanadi.

Organizmning vildagliptindan ajralib chiqishining asosiy mexanizmi biotransformatsiya bo‘lib, u qabul qilingan dozaning deyarli 70% ga to‘g‘ri keladi. Sitoxrom P450 izoenzimplari metabolizmda ishtirok etmaydi. Preparat P450 sitoxrom izoenzimplarining substrati, ingibitori yoki induktori emas. Biotransformatsiyaning asosiy yo‘li gidrolitik reaksiyalar bo‘lib, natijada LAY151 farmakologik faol bo‘lmagan asosiy (dozaning 57%) metaboliti hosil bo‘ladi. Eksperimental tadqiqotlarga ko‘ra, DPP-4 vildagliptin gidrolizida ishtirok etadi. Saxagliptin asosan 3A kichik oilasining sitoxrom P450 izoenzimplari (14-jadvalga qarang) - CYP3A4 va CYP3A5 - asosiy faol moddasi hosil bo‘lishi bilan metabollanadi. DPP-4 ni ingibirlovchi metabolit (5-gidroksisaksagliptin) asl moddadan 2 baravar zaifdir. CYP3A4/5 ning ingibirlanishi yoki induksiyasi saksagliptin va uning faol metabolitining farmakokinetikasini o‘zgartirishi mumkin ("Dori vositalarining o‘zaro ta’siri" bo‘limiga qarang).

Linagliptin dozaning ozgina qismini metabollaydi, CYP3A4 izoenzimidan foydalanganda bitta asosiy faol bo‘lmagan metabolit hosil bo‘ladi (tizimli ta’sirga ega bo‘lgan asl moddaning taxminan 10%), bu preparatning chiqarilishiga kam ta’sir qiladi.

Ajralishi. Sitagliptinni tanadan to‘liq yo‘q qilish 1 hafta ichida amalga oshiriladi. Uning asosiy qismi (79%) siydik bilan faol kanal sekretsiyasi bilan o‘zgarmagan holda chiqariladi; Umuman olganda, preparatning 87% buyraklar tomonidan chiqariladi. Sitagliptinning atigi 13% ichak orqali chiqariladi. Metabolitlar shaklida preparatning jami 16% chiqariladi. Sitagliptin insonning 3-turdagi organik anion tashuvchisi (hOAT-3) va buyraklar tomonidan chiqarilishi mumkin bo‘lgan P-glikoprotein uchun substrat bo‘lib xizmat qiladi, ammo buning uchun hali klinik dalillar yo‘q. Terminal T 1/2 bitta dozada va muvozanat holatida bir xil bo‘lib, mos ravishda 11,8 va 12,4 soatni tashkil qiladi. Klinik tadqiqotlarda sitagliptinning farmakokinetik parametrlarining yoshi, jinsi, etnik kelib chiqishi va TMIga sezilarli bog‘liqligi aniqlanmagan. Vildagliptinning katta qismi (dozaning 85% ga yaqini) buyraklar orqali chiqariladi, atigi 23% o‘zgarmagan holda chiqariladi. Dozaning 15% ichak orqali chiqariladi. O‘rtacha terminal T 1/2 atigi 3

soatga etadi, bitta doza 24 soatdan ko'proq davom etadi. Vildagliptinning uzoq muddatli ta'siri va qisqa $T_{1/2}$ o'rtasidagi nomuvofiqlik uzoq davom etishi preparatning ferment bilan bog'lanishi va DPP-4 ning uzoq muddat ingibirlanishi natijasida yuzaga keladi deb qaraladi. Jins, yosh, etnik kelib chiqishi va TMI vildagliptinning farmakokinetikasiga klinik jihatdan ahamiyatli ta'sir ko'rsatmaydi. Saksagliptin organizmdan buyrak va jigar yo'llari orqali chiqariladi. Bir martalik 50 mg dozadan keyin preparatning 75% siydik bilan chiqariladi, bu o'zgarmagan moddaning 24% va asosiy faol metabolitning 36% ni o'z ichiga oladi. Saksagliptinning o'rtacha buyrak klirensi (taxminan 230 ml / min) o'rtacha KFT dan (taxminan 120 ml / min) oshadi, 5-gidroksisaksagliptin va KFT ning buyrak klirensining taqqoslanishi asosiy moddaning chiqarilishida faol naychali sekretsiya rolini ko'rsatadi. Preparatning, shuningdek uning asosiy metabolitining klirensining kuniga 1 marta qabul qilinganda dozasi va davolash davomiyligiga bog'liqligi aniqlanmagan. Najasda topilgan dozaning 22% safro bilan chiqariladi va (yoki) oshqozon-ichak traktidan so'rilmaydigan preparatni ifodalaydi. Saksagliptin va uning asosiy metabolitining 5 mg preparatning bir martalik dozasi bilan o'rtacha yarimparchalanish davri mos ravishda 2,5 va 3,1 soatni tashkil qiladi va DPP-4 yarimparchalanish davrining o'rtacha qiymati 26,9 soatni tashkil qiladi. Fermentning bostirilishi saksagliptinni qabul qilganidan keyin kamida 24 soat davom etadi, bu uning DPP-4 ga yuqori darajada yaqinligi va uzoq muddatli bog'lanishi tufayli. Saksagliptinni kuniga bir marta uzoq muddat qo'llash bilan preparatning o'zi va uning asosiy metabolitining sezilarli kumulyatsiyasi kuzatilmaydi. Og'iz orqali qabul qilinganda linagliptin asosan o'zgarmagan holda (84,7%) safro va ichaklar bilan chiqariladi. O'zgarmagan asosiy birikmaning buyraklar orqali chiqarilishi past (5,4% dan ko'p emas), lekin dozaga bog'liq (0,5 mg dan 2,7% dan 10 mg da 23% gacha) Linagliptinning tanadan chiqarilishi ancha uzoq davom etadigan jarayondir. Og'iz orqali qabul qilinganidan keyin 4 kun davomida umumiy dozaning taxminan 85% ,taxminan 80% oshqozon-ichak trakti orqali va 5% siydik bilan chiqariladi. Buyrak klirensi uning juda past darajasi tufayli klinik ahamiyatga ega emas. Umumiy klirens kichik (preparatning sekin

chiqarilishi), lekin dozani 2,5 dan 14,3 l/soatgacha oshiradi va bog‘lanmagan DPP-4 preparatining klirensi 26,9 l/soat ga yetadi. Preparat P-glikoprotein uchun substrat bo‘lib xizmat qiladi. Terminal T_{1/2} uzoq - 100 soatdan ortiq, bu asosan linagliptinning DPP-4 ga barqaror bog‘lanishi bilan bog‘liq, ammo bu ulanishning teskariligi tufayli bu to‘planishga olib kelmaydi. Samarali T_{1/2}, barqaror holatda (kuniga 5 mg dan takroriy dozadan keyin) 12 soatgacha, preparatning kunlik ta’sir qilish davomiyligini ta’minlaydi.

Maxsus klinik vaziyatlarda farmakokinetika. SBY ning yengil kechishida (kreatinin klirensi - 50-80 ml / min) bo‘lgan bemorlarda sitagliptinning plazma konsentratsiyasi o‘zgarmaydi, o‘rtacha SBY bilan (kreatinin klirensi - 30-50 ml/min) AUC ikki baravar ko‘payadi va SBY ning og‘ir va terminal bosqichlarida (kreatinin klirensi 30 ml / min dan kam) AUC 4 marta oshdi. Kreatinin klirensi minutiga 50 ml dan kam bo‘lsa, dozani to‘g‘irlash kerak. Saksagliptin va uning faol metabolitining AUC darajasi engil SBY bilan mos ravishda 1,2 va 1,7 marta ortadi, bu klinik jihatdan ahamiyatsiz va dozani sozlashni talab qilmaydi. SBY bosqichining oshishi bilan o‘rtacha yoki og‘ir, shu jumladan gemodializning terminal bosqichida, AUC mos ravishda 2,1 va 4,5 baravar ortadi. Bunday bemorlar uchun saksagliptinning dozasi kuniga 2,5 mg gacha kamaytirilishi kerak ("Qo‘llash usuli, dozasi va dozalash rejimi" va "Maxsus" bo‘limlariga qarang). O‘rtacha darajadagi jigar yetishmovchiligi bo‘lgan bemorlarda (Child-Pugh shkalasi bo‘yicha 7-9 ball) 100 mg sitagliptinni qabul qilishda AUC va C_{max} mos ravishda 21 va 13% ga ko‘tariladi, bu klinik ahamiyatga ega emas. Jigarning jiddiy shikastlanishi bilan (Child-Pugh shkalasi 9 balldan oshadi) klinik tadqiqotlar o‘tkazilmagan. Vildagliptinning biologik mavjudligi jigar disfunktsiyasining og‘irligiga bog‘liq emas. Shunday qilib, engil darajadagi jigar yetishmovchiligi (Child-Pugh shkalasi bo‘yicha 5-6 ball) bilan preparatni bir marta qo‘llashdan keyin biomavjudlik 20% ga, o‘rtacha darajada esa atigi 8% ga kamayadi. Jigarning og‘ir yetishmovchiligiga kelsak, Child-Pugh shkalasi bo‘yicha 12 ball bilan baholanganda, biomavjudlik 22% ga oshadi. Saksagliptin va uning asosiy metabolitining farmakokinetikasi parametrlarida yengil, o‘rtacha yoki og‘ir jigar disfunktsiyasida klinik jihatdan

sezilarli o'zgarishlar kuzatilmaydi. Aniqlangan: asosiy moddaning Cmax va uning AUC mos ravishda 8 va 77% ga oshadi va faol metabolitning Cmax va AUC mos ravishda 59 va 33% ga kamayadi, bu esa dozalash rejimini tuzatishni talab qilmaydi. 65-80 yoshda, qon plazmasidagi sitagliptin konsentratsiyasi 19% ga oshadi (klinik jihatdan ahamiyatsiz). 70 yoshdan oshgan bemorlarda vildagliptinning biomavjudligi 32% ga, Cmax esa 18% ga oshadi, bu klinik jihatdan ahamiyatsiz va DPP-4 innibirlanishiga ta'sir qilmaydi. 65-80 yoshdagi bemorlarda saksagliptinning farmakokinetikasi parametrlarida sezilarli o'zgarishlar aniqlanmadi. Buyrak yoki jigar funksiyasi buzilgan taqdirda, shuningdek, keksa bemorlarda linagliptinning dozasini sozlash kerak emas.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar

2-tur qandli diabet:

- monoterapiya sifatida dietaga va jismoniy mashqlarga qo'shimcha sifatida (agar faqat parhez va jismoniy mashqlar yetarli darajada samarali bo'lmasa, metforminga nisbatan muvofiqsizlik yoki uni qo'llashga qarshi ko'rsatmalar bo'lsa, preparatni qo'llashga to'sqinlik bo'lsa DPP-4 ingibitorlari ishlatiladi);

- metformin, tiazolidinedionlar, SMP yoki insulinlar bilan kombinatsiyalangan terapiyaning bir qismi sifatida (ikkinchisi faqat sitagliptin va vildagliptin uchun):

- ikki komponentli (bitta PQPP yoki insulin + DPP-4 ingibitori);
- uch komponentli (ikkita gipoglikemik DV + DPP- 4 ingibitori).

Qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar

- Preparatning faol moddasiga yoki boshqa tarkibiy qismlariga yuqori sezuvchanlik.

- 1-tur qandli diabet.
- Diabetik ketoatsidoz.
- 18 yoshgacha (xavfsizlik va samaradorlik o'rganilmagan).
- Homiladorlik va laktatsiya.

- Tug'ma galaktoza intoleransi, laktaza yetishmovchiligi va glyukoza-galaktoza malabsorbtsiyasi - qo'shimcha modda sifatida laktoza bo'lgan DV uchun (vildagliptin, saksagliptin).

- Jigarning og‘ir shikastlanishi (alanin aminotransferaza va aspartat aminotransferaza faolligi normaning yuqori chegarasidan 2,5 baravar yoki undan yuqori) - vildagliptin uchun.

DPP-4 ingibitorlari o‘rtacha yoki og‘ir buyrak yetishmovchiligida ehtiyotkorlik bilan (linagliptin bundan mustasno) buyuriladi. gemodializda SBYning terminal bosqichida, dozalash rejimini tuzatish zarur bo‘lganda ("Maxsus klinik vaziyatlarda farmakokinetika" va "Qo‘llash usuli, dozalari va dozalash rejimi" bo‘limlariga qarang). Keksa bemorlarga yoki SMP bilan birgalikda saksagliptinni buyurishda ehtiyot bo‘lish kerak.

Qo‘llash usuli, dozalash tartibi va dozalari

Barcha DPP-4 ingibitorlari ovqatdan qat’i nazar, kunning istalgan vaqtida (vildagliptin bundan mustasno) og‘iz orqali qabul qilinadi.

Sitagliptin kuniga 1 marta 100 mg dan monoterapiya sifatida ham, kombinatsiyalangan davolashda ham olinadi. Kreatinin klirensi 30-50 ml/min (plazmadagi kreatinin erkaklarda 1,7-3 mg/dl va ayollarda 1,5-2,5 mg/dl) bilan doza 50 mg gacha kamayadi. Kreatinin klirensi minutiga 30 ml dan kam bo‘lsa (plazma kreatinin erkaklarda 3 mg / dl dan va ayollarda 2,5 mg / dl dan ortiq), shu jumladan gemodializdagi buyrak yetishmovchiligining yakuniy bosqichida, davolanish gemodializ vaqtidan qat’i nazar, 25 mg buyuriladi. Vildagliptin monoterapiyada yoki har qanday ikki komponentli terapiyada (SMP bilan kombinatsiyadan tashqari) kuniga 1 marta 50 mg dan (ertalab) yoki kuniga 2 marta (ertalab va kechqurun) 50 mg dan olinadi; SMP bilan ikki komponentli terapiyada - kuniga 1 marta 50 mg (kuniga 100 mg dozaning samaradorligi 50 mg dozaga o‘xshash); Qandli diabetning yanada og‘ir kursi bilan, qabul qilingan insulinga vildagliptin qo‘shilishi kerak bo‘lganda, uning sutkalik dozasi 100 mg ni tashkil qiladi. Jigar va buyraklar faoliyatining yengil buzilishlarida dozani sozlash talab qilinmaydi. Saksagliptin monoterapiya yoki kombinatsiyalangan terapiyada kuniga 1 marta 5 mg dan olinadi. Yengil surunkali buyrak yetishmovchiligida (kreatinin klirensi 50 ml / min dan ortiq) dozani to‘g‘irlash kerak emas. Kreatinin klirensi minutiga 50 ml dan kam bo‘lsa, gemodializda surunkali buyrak yetishmovchiligining so‘nggi bosqichini o‘z ichiga

olgan holda, doz 2,5 mg gacha kamayadi. Preparatni gemodializ seansi oxirida olish kerak. 3A - CYP3A4 / 5 subfamiliyasining sitoxrom P450 izoenzimlarining kuchli ingibitorlari bilan bir vaqtda qo'llash bilan, dozani kuniga 1 marta 2,5 mg ga kamaytirish kerak. Keksa bemorlarda dozani to'g'irlash talab qilinmaydi, ammo shuni yodda tutish kerakki, ushbu toifadagi bemorlarda buyraklar faoliyatining pasayishi ehtimoli ortadi. Linagliptin kuniga 1 marta 5 mg dan olinadi.

Nojo'ya ta'sirlar

Sitagliptin Preparatni qo'llash paytida hayotiy ko'rsatkichlar va elektrokardiogrammada (shu jumladan Q-T oralig'ida) klinik ahamiyatli o'zgarishlar kuzatilmadi .

Ovqat hazm qilish tizimidan: diareya, qorin og'rig'i, ko'ngil aynishi.

Nafas olish tizimidan: yuqori nafas yo'llarining infeksiyalari - nazofaringit.

Asab tizimidan: bosh og'rig'i.

Tayanch-harakat tizimidan: artralgiya.

Laboratoriya ko'rsatkichlari bo'yicha:

- giperurikemiya;
- qon plazmasidagi umumiy ishqoriy fosfataza faolligining biroz pasayishi, qisman suyak fraktsiyasining biroz pasayishi bilan bog'liq;
- periferik qonda leykotsitlar sonining biroz oshishi (neytrofillar tufayli).

Vildagliptin

Jigar tomonidan: disfunktsiya, shu jumladan asemptomatik gepatit (alanin aminotransferaza yoki aspartat aminotransferaza normal faolligining yuqori chegarasidan 3 marta yoki undan ko'proq oshib ketish), ko'p hollarda preparatni qo'llash to'xtatilgandan keyin asoratsiz o'z-o'zidan o'tib ketadi.

Ovqat hazm qilish tizimidan: ich qotishi.

Asab tizimidan: bosh aylanishi, bosh og'rig'i.

YQT tizimi tomonidan: periferik shish

Tizimli reaksiyalar: angioedem (qoida tariqasida, preparatni qo'llashni davom ettirish paytida to'xtatiladi), eshak emi, periferik shish.

Saksagliptin

Immunitet bo'yicha:- infeksiyalar: yuqori nafas olish yo'llari, sinusit, siydik chiqarish yo'llari, gastroenterit;

- yuqori sezuvchanlik reaksiyalari.

Ovqat hazm qilish tizimidan: qusish.

Asab tizimidan: bosh og'rig'i, bosh aylanishi.

Laboratoriya ko'rsatkichlari bo'yicha: periferik qondagi limfotsitlar foizining barqaror mutlaq soni bilan bir oz pasayishi.

Linagliptin

Immunitet bo'yicha:

- infeksiyalar: nazofaringit, yo'tal;

- yuqori sezuvchanlik reaksiyalari.

Ovqat hazm qilish tizimidan: pankreatit.

Asab tizimidan: bosh aylanishi.

Peredozasi

Sitagliptin.

Simptomlar: Q-T intervalida yengil o'zgarishlar rivojlanishi mumkin.

Davolash: OITdan so'rilmagan preparatni olib tashlash, hayotiy ko'rsatkichlarni kuzatish (birinchi navbatda EKG), ko'rsatmalarga ko'ra simptomatik davolash, agar klinik zarur bo'lsa gemodializ; sitagliptin yomon dializlanganligi sababli (3-4 soatlik seansda dozaning 13,5% chiqariladi), uzoq muddatli dializni o'tkazish kerak.

Vildagliptin

Dozasini oshirib yuborish belgilari dozaga qarab kamida ikki bosqichli namoyon bo'ladi: kuniga 400 mg dozada miyalgiya paydo bo'lishi mumkin, kamdan-kam hollarda - yengil, vaqtinchalik paresteziya, isitma, shish va lipaza konsentratsiyasining vaqtinchalik o'sishi (normalning yuqori chegarasidan 2 marta); preparatning dozasini kuniga 600 mg gacha oshirish qon plazmasidagi kreatin fosfokinaza konsentratsiyasi, alanin aminotransferaza faolligi, mioglobinning, C-reaktiv oqsili konsentratsiyasining oshishi bilan birga keladigan

qo‘l oyoqlarning shishishi bilan paresteziya qo‘shilishi mumkin. Preparatning gemodializ orqali chiqarilishi kam darajada, ammo bu usul vildagliptin LAY151 ning asosiy gidrolitik metabolitini olib tashlashi mumkin. *Saksagliptin va linagliptin*

Simptomlari: Saksagliptinni tavsiya etilgan dozadan 80 baravar yuqori dozalarda va linagliptinning bir martalik dozasi tavsiya etilgan dozadan 120 baravar ko‘p bo‘lgan dozada uzoq muddat qo‘llanganda NR tavsiflanmagan. muntazam detoksifikatsiya choralari (masalan, OIT dan so‘rilmagan preparatni organizmdan chiqarib tashlash), shuningdek klinik monitoring va simptomatik davolash. Saksagliptin va uning asosiy faol metaboliti dializ orqali nisbatan kam chiqariladi (dozaning 23% 4 soatlik seans davomida chiqariladi).

Dori vositalarining o‘zaro ta’siri

Farmakokinetik o‘zaro ta’siri. Sitagliptin. Keng assortimentdagi bir vaqtda qo‘llaniladigan dorilarni qabul qilgan shaxslarning farmakokinetik tahlili ushbu dorilarning sitagliptinning farmakokinetikasiga klinik jihatdan ahamiyatli ta’sirini aniqlamadi. Sitagliptin CYP3A4, CYP2C8 va CYP2C9 izoenzimlarini, shuningdek, CYP2D6, CYP19P2, CYP12A2 va CYP6Y2C ni ingibirlamaydi va CYP3A4 ni induksiya qilmaydi, shuning uchun u metformin, roziglitazon, glibenklamid, simvastatin, varfarin, gormonal kontratseptivlarning farmakokinetikasiga klinik jihatdan sezilarli ta’sir ko‘rsatmaydi. Sitagliptin klinik jihatdan ahamiyatsiz ravishda digoksinning AUC va uning maksimal konsentratsiyasini (11%) oshiradi. 18%, bu ularni birgalikda qo‘llashda dozani to‘g‘irlashni talab qilmaydi. Kuchli P-glikoprotein ingibitori siklosporin bilan birgalikda qo‘llanganda sitagliptinning AUC va Cmax ning (mos ravishda 29 va 68% ga) klinik ahamiyatga ega emas va dozani sozlashni talab qilmaydi (bu boshqa P-glikoprotein ingibitori - ketokonazol bilan birgalikda foydalanishga ham tegishli).

Vildagliptin. P450 sitoxrom izoenzimlarining substrati, ingibitori yoki induktori bo‘lmagan holda, preparat biotransformatsiya darajasida farmakokinetik o‘zaro ta’sirning past potentsialiga ega, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C19, CYP substratlari bo‘lgan dorilarning metabolizmiga ta’sir qilmaydi. CYP2E1 va CYP3A4/5 izoenzimlari PQPP (metformin, glibenklamid, pioglitazon)

yoki past terapevtik kenglikdagi (amlodipin, digoksin, ramipril, simvastatin, valsartan, varfarin) bilan klinik jihatdan ahamiyatli o‘zaro ta’siri aniqlanmagan.

Saksagliptin. Boshqa dorilar bilan klinik jihatdan ahamiyatli o‘zaro ta’sir qilish xavfi past. Saksagliptin va uning asosiy metaboliti CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 izoenzimlarini ingibirlamaydi va CYP1A2, CYP2B6, CYP3A9 va CYP3A4 fermentlarini induksiya qilmaydi. Karbamazepin, deksametazon, fenobarbital, fenitoin va rifampitsin kabi ushbu izoenzimlarning induktorlari bilan birgalikda foydalanish qon plazmasidagi saksagliptin konsentratsiyasining pasayishiga va uning asosiy metabolitining konsentratsiyasining oshishiga olib kelishi mumkin. Bir vaqtning o‘zida OIV infeksiyasini davolash uchun ishlatiladigan antiviral dorilar (masalan, ritonavir), konazol guruhidan antifungal dorilar, makrolidlar guruhining antibiotiklari (klaritromitsin, telitromitsin), antidepressant nefazodone kabi 3A subfamiliyasining izoenzimlarining kuchli ingibitorlari bilan, saksagliptin, yarim dozada (2,5 mg / kun) buyuriladi. Saksagliptin va uning asosiy metabolitining farmakokinetik parametrlariga metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, diltiazem, ketokonazol, omeprazol, alyuminiy gidroksidi, magniy gidroksidi va simetikon, shuningdek, famotidinga sezilarli ta’sir ko‘rsatmaydi. Saksagliptin metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, diltiazem va ketokonazolning farmakokinetik parametrlarini sezilarli darajada o‘zgartirmaydi.

Linagliptin. Preparat CYP3A4 izoenzimining substrati va bu izoenzimning boshqa substratlari uchun zaif raqobatchi bo‘lib xizmat qiladi. Shuningdek, u P-glikoprotein uchun substratdir. Ritonavir, CYP3A4 izoenzimi va P-glikoproteinning kuchli ingibitori, linagliptinning AUC ni 2 baravar va maksimal konsentratsiyasini 3 baravar oshiradi, rifampitsin esa ularning induktori AUC va Cmax qiymatlarini (40 va 44% ga) kamaytirishi mumkin. DPP-4 ning bazal faolligi CYP2C9, CYP2C8 va P-glikoproteinlarning ingibitori yoki induktori emas, shuningdek, CYP3A4 ni minimal darajada ingibirlovchi linagliptin substratlar bilan farmakokinetik o‘zaro ta’sir qilish qobiliyatiga ega emas. Linagliptinni simvastatin kabi CYP3A4 uchun

sezgir substrat bilan bir vaqtda qo'llashda dozani o'zgartirish maqsadga muvofiq emas.

Farmakodinamik va farmakologik o'zaro ta'sir. DPP - 4 ingibitorlarini boshqa gipoglikemik vositalar bilan birgalikda qo'llashda, xuddi gliptinlarni yoki boshqa gipoglikemik vositalarni davolashda bo'lgani kabi, xuddi shunday nojo'ya ta'sirlar qayd etilgan.

Spirтли ichimliklar, tamaki tutuni tarkibiy qismlari, oziq-ovqat bilan o'zaro ta'siri

Spirтли ichimliklar, chekish, parhez ovqatlanish, o'simlik preparatlarining DPP-4 ingibitorlari bilan davolashga ta'siri haqida ma'lumotlar yo'q.

Maxsus ko'rsatmalar

Sitagliptin yoki saksagliptinni buyurishdan oldin va davolanish vaqtida buyraklar faoliyatini baholash kerak. Vildagliptinni buyurishdan oldin va davolanishning birinchi yilida har 3 oyda bir marta jigar funksiyasining biokimyoviy ko'rsatkichlarini aniqlash kerak (funktSIONal o'zgarishlar klinik jihatdan bilinmasligi mumkin!). Agar preparatni qo'llash paytida qondagi aminotransferazalarning faolligi oshsa, natijani tasdiqlash uchun tadqiqotni takrorlash kerak. Agar aspartat aminotransferaza yoki alanin aminotransferaza normal faolligining yuqori chegarasi 3 baravar oshib ketgan bo'lsa, preparatni qo'llashni to'xtatish kerak. Jigar funksiyasining biokimyoviy ko'rsatkichlarini aniqlash ular normallashtirilgunga qadar muntazam ravishda amalga oshirilishi kerak. Sariqlik yoki jigar faoliyati buzilishining boshqa belgilari rivojlanishi bilan preparatni darhol to'xtatib turish kerak va ko'rsatkichlar normallashtirishdan keyin davom etmaslik kerak. Vildagliptinni qo'llashda angioedema ko'pincha APF ingibitorlari bilan birgalikda qo'llaniladi, ular o'rtacha darajada aniqlanadi va davom etganda yo'qoladi. Agar kerak bo'lsa, insulin bilan birga sitagliptin yoki vildagliptinni qo'llash mumkin, lekin uning o'rniga emas. Insulinni saksagliptin yoki linagliptin bilan bir vaqtda qo'llash o'rganilgan. SMPlar gipoglikemiyaga olib kelishi mumkinligi sababli, DPP-4 ingibitorlari bilan birlashganda, gipoglikemiya xavfini kamaytirish uchun SMP dozasini kamaytirish talab qilinishi

mumkin. Keksa bemorlar guruhlarida DPP-4 ingibitorlarining samaradorligi va xavfsizligining pasayishi, ushbu kontingentning ayrim shaxslarida ularga individual sezgirlikni oshirish ehtimoli bor, bu alohida e'tiborni talab qiladi va mexanizmlarni boshqarish o'rganilmagan, ammo shuni yodda tutish kerakki, ushbu toifadagi dorilarni qabul qilish fonida bosh aylanishi mumkin, shuning uchun transport vositalarini boshqarish va konsentratsiyani oshirishni talab qiladigan potentsial xavfli faoliyatlarda undan voz kechish tavsiya etiladi. Agar preparat o'tkazib yuborilgan bo'lsa, o'tkazib yuborilgan dozani bemor bu haqda eslashi bilanoq qabul qilish kerak, ammo o'sha kuni ikki martalik dozani qo'llash joiz emas.

Antidiabetik dorilarning samaradorligi va xavfsizligini nazorat qilish

Qandli diabetni davolashning asosi barqaror kompensatsiya holatiga erishish bo'lganligi sababli, diabetga qarshi dorilarning samaradorligini strategik baholash HbAlc ning maqsadli darajalariga erishish tahliliga asoslanadi (15-jadval) HbAlc darajasi 3 oyda 1 marta aniqlanadi (bu davrdagi glikemiyaning o'zgarishiga bog'liq). Qolgan ko'rsatkichlar samaradorlikni tezda aks ettirib, ishtaha, tana vazni va birinchi navbatda qon glyukoza konsentratsiyasi ham xavfsizlik mezonlari bo'lib xizmat qiladi.

15-jadval.

Qandli diabet bilan og'rigan turli kontingentlardagi bemorlarda HbAlc ning maqsadli darajalari

QDning kechish xarakteri	Yoshi		
	Yosh	O'rta yosh	Qarilarda yoki kasallik <5 yildan
Og'ir asoratlar yo'q va (yoki) og'ir gipoglikemiya xavfi bor	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Og'ir asoratlar bor va (yoki) og'ir gipoglikemiya xavfi bor	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Garchi HbAlc darajalari va ovqatdan oldingi va postprandial glikemiya darajasi biroz mos kelsa ham (16-jadval), HbAlc darajalari individual tebranishlar bilan emas o'rtacha kunlik plazma glyukozasi bilan bog'liq. Shuning uchun, HbAlc darajasini

kuzatish bilan bir qatorda, ovqatdan oldin va ovqatdan keyin 2 soat o‘tgach, ochlik glikemiyasini muntazam ravishda o‘lchash kerak. Bunday holda, o‘z-o‘zini nazorat qilish glikemiyani kuzatishning optimal usuli hisoblanadi.

16-jadval

HbA1c va glikemiya mutanosibligi

HbA1c,* %	plazmada glukoza miqdori, mmol/l	
	Och qoringa yoki ovqatdan oldin	Ovqatdan 2 soat keyin
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

*normada HbA1c-4-6%

Qandli diabetning dekompensatsiya davrida qondagi glyukoza konsentratsiyasi kuniga bir necha marta aniqlanadi. 1-tur diabet bilan insulinning samaradorligi va xavfsizligini kuzatish uchun kuniga kamida 3 marta glikemiyani o‘lchash kerak, va 2-tur diabet bilan - gipoglikemik davolash turiga qarab:

- intensiv insulin terapiyasida - 1-tur qandli diabetda
- PQPP va (yoki) bazal insulin bo‘yicha - kuniga kamida 1 marta kunning turli vaqtlarida + haftada 1 marta glikemik profil;
- PQPP va (yoki) inkretinoaktiv moddala ishlatganda glukoza kamroq nazorat qilinadi , glikemik ko‘rsatkichlar va gipoglikemik ta’sir turiga qarab individual belgilanadi, :

- davolashni tanlash davrida , qondagi glyukoza miqdorini har kuni bir necha marta kuzatib borish kerak;

- glikemiyaning maqsadli darajasiga barqaror erishilgandan so‘ng, uni nazorat qilish vaqti-vaqti bilan, yuqorida ko‘rsatilgan umumiy tamoyillarga + glikemik profillarga (o‘zaro bog‘liq kasalliklar, stress, dietaning buzilishi bilan ahvolning yomonlashuvi qattiqroq nazoratni talab qiladi);

- SMP, ayniqsa glibenklamid yoki u bilan gipoglikemik dorilar kombinatsiyasini qo'llashda yanada qattiqroq nazorat qilish kerak. Ketoatsidozda insulinning samaradorligi ketonuriya bilan baholanadi. Gipoglikemiya gipoglikemik vositalar xavfsizligining klinik tavsifi bo'lib xizmat qiladi. Teri osti insulinini yuborishga mahalliy reaksiyalarni o'z vaqtida aniqlash uchun inyeksiya zonalarini har 6 oyda bir marta tekshirish kerak. Qandli diabet bilan bog'liq bo'lmagan giperglikemiyaning davolash va oldini olish (yatrogen ta'sirlar, masalan, katta hajmdagi dekstroza bilan infuziyalar), qisqa va ultra qisqa ta'sir qiluvchi insulinlarning samaradorligi va xavfsizligini kuzatish (Bunday hollarda faqat gipoglikemik dorilar qo'llaniladi) qon plazmasidagi glyukoza konsentratsiyasi darajasiga qarab amalga oshiriladi.

Gipoglikemik preparatlarni tanlash tamoyillari

Insulinlar tanlab olingan dorilar:

- 1-tur qandli diabet uchun;
- 2-tur qandli diabetning prognostik jihatdan noqulay belgilarining mavjudligi, uning og'ir asoratlangan kursi va adekvat davolashning samarasizligi;
- dekompensatsiya holati;
- ketoatsidoz va unga moyillik ;
- laktat atsidoz;
- prekoma va koma;
- og'ir birga keladigan va o'tkir kasalliklar, shu jumladan intensiv terapiyani talab qiladigan kasalliklar;
- operatsiyadan oldingi tayyorgarlik
- homiladorlik va laktatsiya.

Qisqa ta'sir qiluvchi va o'ta qisqa ta'sir qiluvchi insulinlar ovqatdan oldin qo'llaniladi, ular glikemiya darajasini pasaytirish uchun ham qo'llaniladi. Bolalar, o'smirlar va qon tomir asoratlari xavfi yuqori bo'lgan bemorlar uchun ultra qisqa va uzoq ta'sir qiluvchi inson insulinining genetik jihatdan yaratilgan analoglari birinchi qator tanlov preparati bo'lib hisoblanadi.

Agar 2-tur diabetda insulin ko'rsatilmagan bo'lsa, unda tanlov gipoglikemik vositalar bo'lib, ularning miqdori va kombinatsiyasi HbAlc darajasiga (6,5-7,5; 7,6-9,0 yoki 9,0% dan ortiq) qarab amalga oshiriladi va uning diapazoni ichida - ortiqcha tana vaznining mavjudligiga qarab, insulinrezistentligi, insulin sekretsiasining oshqozon osti bezining β -hujayralari o'zgarish darajasi bo'yicha va oldingi davolanishga javobga qarab belgilanadi.

Kombinatsiyalangan terapiya (shu jumladan insulin) uchun gipoglikemik vositalarni tanlashda ularning **maqsadli bo'lmagan kombinatsiyalarni buyurilmasligi kerak**, jumladan:

- SMP + glinid;
- SMP guruhidan ikkita dori;
- GO'P-1 agonisti + DPP-4 ingibitori;
- DPP-4 ingibitori + glinid;
- insulin + tiazolidindion;
- qisqa ta'sirli insulin + DPP-4 ingibitori yoki eksenatid yoki glinid yoki SMP.

Testlar:

1. Og‘ir diabetik nefropatiya bilan og‘rigan bemorlarga sulfanilmochevina preparatlari guruhidan qaysi birini buyurish afzalroq:

- a) diabeton;
- b) maninil;
- c) glikvidon;
- d) gliklazid;
- e) amaril.

2. Biguanidlar guruhi preparatlari bilan davolashda nojo‘ya ta’sirlar rivojlanishi mumkin, quidagidan tashqari:

- a) fotosensibilizatsiya;
- b) dispeptik holatlar;
- v) ishqoriy fosfataza va xolestazaning kuchayishi;
- d) neyropatiya;
- e) leykopeniya.

3. I turdagi qandli diabet simptom kompleksni o‘z ichiga oladi, quidagidan tashqari:

- a) poliuriya;
- b) polidipsiya;
- v) polifagiya;
- d) vazn yo‘qotish;
- e) semirish.

4. Maninilni qaysi preparat bilan bir vaqtda qo‘llash gipoglikemiya xavfini keskin oshiradi?

- a) nifedipin;
- b) verapamil;
- c) kordaron;
- d) anaprilin;
- e) prednizolon.

5. Qaysi guruh dori vositalarini suldfanilmochevina guruhi preparatlari bilan bir vaqtda tayinlash, ularning gipoglikemik ta'sirini susaytirishi mumkin?

- a) NYQDVlar;
- b) MAO ingibitorlari;
- c) GKS;
- d) tetratsiklin antibiotiklari;
- e) b-blokatorlar.

Vaziyatli masalalar

MASALA № 1.

Bemor S., 67 yosh, og'izda quruqlik, tashnalik, oraliq sohadida qichishish, qorin og'rig'i, asosan o'ng qovurg'a ostida shikoyatlari bilan davolash bo'limiga yotqizilgan. Anamnezida: taxminan 6 yildan beri qandli diabet bilan og'riydi.

Maninil (glibenklamid) 5 mg dan kuniga 2 marta ovqatdan 30 daqiqa oldin va siofor (metformin) 500 mg 1 kuniga bir marta kechki ovqat paytida qabul qiladi. Oxirgi 10 kun davomida nevropatolog tavsiyasiga ko'ra, u piratsetam va nikotinic kislota qabul qilgan. Tekshiruvda: bemor ovqatlanishi kuchaygan, terisi quruq, qon bosimi 160/90 mm.sim.ust, yurak urishi 82 ta. Qonda glyukoza 21,5 mmol/l, HdA1c 7,9%, jigar fermentlari (ALT va AST) darajasining normaning yuqori chegarasidan 2 baravar ko'p oshishi, ketoatsidoz.

1. Tashxis qo'ying.
2. Farmakoterapiyaning taktikasini taklif qiling.
3. Ushbu holatning rivojlanish sabablarini ko'rsating.
4. Jigar transaminazalarining ko'payishi sabablarini tushuntiring.

ADABIYOTLAR:

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М., 2018. 936 б.
2. Мохорт, Т. В. Клиническая эндокринология : учеб. / Т. В. Мохорт, З. В. Забаров-ская, А. П. Шепелькевич. Минск : Выш. шк., 2015. 523 с.
3. Мохорт, Т. В. Тактика выбора антигипергликемической терапии : метод. пособие для врачей / Т. В. Мохорт. Минск, 2016. 37 с.
4. Антигипергликемическая терапия при сахарном диабете : подход, ориентированный на пациента : пособие для врачей / Т. В. Мохорт [и др.]. Минск : Альтиора – Живые Краски, 2014. 44 с.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. Москва : ПРИНТ, 2017. С. 184.
6. Клинический протокол диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях [Электронный ресурс] : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 02.07.2013 г. № 764. Режим доступа : <http://www.minzdrav.gov.by>. Дата доступа : 20.04.2017.
7. The American Diabetes Association's «Standards of Medical Care in Diabetes» // Diabetes Care. 2017. N 40 (Supplement 1). S1–S2.
8. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015 : a patient-centered approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / E. Silvio [et al.] // Diabetologia. 2015. N 3 (58). P. 429–442.
Internet saytlar: www.tma.uz, www.ziyonet.uz, medinfa.ru.



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Объем – 3,9 п.л. Тираж – 20. Формат 60x84. 1/16. Заказ №2328 -2023.
Отпечатано ООО «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI»
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716