

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ

УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

«УТВЕРЖДАЮ»

проректор по учебной работе

Ташкентской медицинской академии

профессор Боймурадов Ш.А.



_____ 2023 год

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ САХАРОСНИЖАЮЩИХ
ПРЕПАРАТОВ**

Учебно-методическое пособие

Для студентов лечебного, медико-педагогического факультета медицинских
ВУЗов

ТАШКЕНТ – 2023

Якубов А.В., Зуфаров П.С., Пулатова Н.И., Авазова Г.Н., Сайфиева Н.Х., Абдумажидова Н.Х.// “Клиническая фармакология сахароснижающих препаратов”:
Учебно-методическое пособие/ ООО «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» – Тошкент,
2023 г. – 93 с.

Составители:

Якубов А.В. Д.м.н., профессор, заведующий кафедры клинической фармакологии ТМА .
Зуфаров П.С. Д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ТМА.
Пулатова Н.И. Д.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ТМА.
Авазова Г.Н. Ассистент кафедры клинической фармакологии ТМА.
Сайфиева Н.Х. Ассистент кафедры клинической фармакологии ТМА.
Абдумажидова Н.Х. Ассистент кафедры клинической фармакологии ТМА.

Рецензенты:

Нуритдинова Н.Б. к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1.
Даминова Л.Т. д.м.н., профессор 2-кафедры предметов терапевтического направления ТашГосСИ

- рассмотрено на заседании ЦМК ТМА, протокол № 5, от
17.01.23 2023 г.

- утверждено на Ученом Совете ТМА, протокол № 8, от
22.02 2023 г.

Ученый секретарь ТМА



Исмаилова Г.А.

© **Якубов А.В., Зуфаров П.С., Пулатова Н.И., Авазова Г.Н., Сайфиева Н.Х., Абдумажидова Н.Х.**
© ООО «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» 2023

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

БАБ – β -адреноблокаторы

БМКК – блокатор медленных кальциевых каналов

ГГТII – I-агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

ГИТС – «гастроинтестинальная терапевтическая система»

ДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ЛЖ – левый желудочек

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МКБ – международная классификация болезней

ПСМ – препараты сульфанилмочевины

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

САС – симпатoadреналовая система

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибриляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь сердца

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

PPAR γ – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом («peroxisome proliferatoractivated receptor-gamma»), локализованным в клеточном ядре и участвующим в регуляции метаболизма клетки.

SUR – рецептор сульфанилмочевины («sulfonylurea receptor»)

Определение

Сахароснижающие препараты применяются для коррекции нарушений углеводного обмена, в первую очередь при группе метаболических заболеваний, объединенных общим названием «сахарный диабет». Соответственно этим заболеваниям, индивидуальным особенностям течения, степени компенсации и наличию осложнений применяют различные ЛС, позволяющие проводить персонализированную терапию.

Среди этих ЛС можно выделить:

- инсулины;
- ПССП;
- инкретиноактивные препараты — это агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГГТП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4).

Инсулины

Инсулин — это единственный сахароснижающий фактор организма. Инсулин образуется в β -клетках поджелудочной железы. Основным стимулом его секреции — гипергликемия. Среди факторов, регулирующих образование инсулина, выделяют разнонаправленное влияние на функцию β -клеток симпатико-адреналовой системы и стимулирующее глюкозозависимое действие системы инкретинов. По химической структуре инсулин занимает промежуточное место между белками и полипептидами. Его молекула состоит из двух полипептидных цепей (А-цепь включает 21 аминокислотный остаток; В-цепь — 30), соединенных двумя дисульфидными мостиками. Активный инсулин образуется в β -клетках из проинсулина, от которого отщепляется концевой фрагмент из четырех аминокислот (С-пептид). Последний выделяется в кровь вместе с инсулином в эквимолярных количествах и может служить характеристикой секреции гормона, в частности влияния на нее ЛС.

Инсулин — это анаболический гормон, который участвует в транспорте, метаболизме и накоплении в клетках питательных веществ.

Главными органами-мишенями инсулина служат печень, мышечная и жировая ткани. Связываясь с рецептором, находящимся на наружной поверхности клеточной мембраны, он обеспечивает:

- транспорт глюкозы в клетки инсулинозависимых тканей (инсулин стимулирует перемещение внутриклеточных везикул, содержащих два из пяти белков-переносчиков — ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4);

- утилизацию глюкозы и накопление гликогена (инсулин индуцирует гексокиназу, катализирующую фосфорилирование глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата, и гликогенсинтазу, катализирующую гликогеногенез);

- торможение гликогенолиза, липолиза и протеолиза (инсулин препятствует катаболизму гликогена, жиров и белков);

- подавление глюконеогенеза и усиление синтеза белка (инсулин блокирует синтез глюкозы из аминокислот);

- липогенез (инсулин запускает синтез жирных кислот и триглицеридов);

- транспорт электролитов, поляризацию плазматической мембраны и повышение внутриклеточного рН (инсулин способствует проникновению в клетку калия и магния, а также выведению протонов водорода);

- антиглюкагоновый эффект (инсулин подавляет выброс одного из важнейших в физиологических условиях контринсулярного гормона — глюкагона);

- управление транскрипцией более 100 генов;

- митогенный эффект (инсулин активизирует пролиферацию и дифференцировку клеток);

- процессы питания и пищеварения (инсулин стимулирует аппетит и секрецию соляной кислоты желудком).

Важнейший физиологический эффект инсулина в организме состоит в уменьшении гликемии, что сопряжено с преобладанием анаболизма над катаболизмом и уменьшением концентраций калия и магния в плазме крови.

Активность препаратов инсулина определяют либо биологическим методом (влияние на гликемию у кроликов), либо физико-химическим методом

(электрофоретически или хроматографически). Одна единица действия (ЕД) или международная единица (МЕ) соответствует активности 0,04082 мг кристаллического инсулина. Поджелудочная железа человека содержит до 8 мг инсулина (примерно 200 ЕД).

Классификация

Препараты инсулина различаются по происхождению: говяжий — «Г», свиной — «С», человеческий — «НМ» (от англ. human — человеческий) и аналоги человеческого инсулина. Говяжий инсулин отличается от человеческого тремя аминокислотными остатками, он чаще других вызывает аллергические реакции, и поэтому сегодня от него отказались. Свиной не совпадает с человеческим всего по одному аминокислотному остатку, лучше переносится, но и он способен вызвать аллергические реакции, а также содержит различные примеси. Лучшей его переносимости способствует более тщательная очистка путем кристаллизации (содержание активного вещества в препарате достигает 90%) с последующим однократным электрофорезом (монопиковые препараты) или многократным электрофорезом (высокоочищенные монокомпонентные), маркируемые буквами «МК» (в английском эквиваленте — «МС»). Однако и от свиного инсулина постепенно отказываются. Современные инсулины классифицируются по продолжительности их действия, которая ассоциирована со скоростью наступления эффекта и временем достижения его пика (табл. 1).

Современные инсулины производят двумя способами:

- ферментно-химической заменой в свином инсулине аминокислоты, отличающей его от человеческого (полусинтетические инсулины);
- генно-инженерными технологиями (биосинтетические, или рекомбинантные, инсулины).

Последние позволяют получить наиболее чистые препараты, соответствующие человеческому инсулину, а также аналоги человеческого инсулина, т.е. молекулы с минимальными структурными отличиями, служащими для оптимизации фармакокинетических свойств лекарственного

вещества. Генно-инженерные препараты в настоящее время считаются средствами выбора. Человеческому инсулину по структуре соответствуют препараты короткой и средней продолжительности действия, а инсулины ультракороткого и длительного действия представляют собой его аналоги.

Таблица 1.
Классификация препаратов инсулина по продолжительности эффекта*

Препараты инсулина		Начало действия	Пик действия, ч	Продолжительность действия, ч
МНН	Торговые названия**			
А. Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)				
Инсулин лизпро	Хумалог*	15 мин	0,5-2	3-4
Инсулин аспарт	Ново Рапид*	10-20 мин	1-3	3-5
Инсулин глулизин	Апидра*	10-20 мин	0,5-1,5	3-4
Б. Короткого действия				
Инсулин растворимый (человеческий генноинженерный)	Хумулин Регуляр*	30 мин	1-3	5-7
	Актрапид НМ	30 мин	1-3	До 8
	Инсуман Рапид ГТ	30 мин	1-4	7-9
В. Средней продолжительности действия				
Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)	Хумулин НПХ*	1 час	2-8	18-20
	Протафан НМ	1,5 час	4-12	До 24
	Инсуман Базал ГТ	1 час	3-4	11-20
Г. Длительного действия (аналоги инсулина человека)				
Инсулин гларгин	Лантус	1 час	нет	До 29 (ср. 24)
Инсулин детемир	Левемир	2-4 час	3-14(plato)	До 24

* НПХ — нейтральный протамин Хагедорна.

К инсулинам ультракороткого действия относят аналоги инсулина человека, у которых гипогликемизирующий эффект в среднем развивается через 10—20 мин после подкожного введения, пик действия достигается через 1-3 ч, длительность действия составляет 3-5 ч. Они имитируют физиологическую секрецию инсулина в ответ на пищевую стимуляцию (постпрандиальную секрецию). Их можно вводить за несколько минут до приема пищи. Начало эффекта инсулинов короткого действия приближается к 3060 мин после подкожного введения, максимум — к 2-3 ч и продолжительность составляет 6-8 ч. Чтобы подчеркнуть отличие этих препаратов от пролонгированных, их часто называют «обычными

инсулинами», или «простыми инсулинами», или одним словом- «инсулины». Инсулины средней продолжительности действия представляют собой суспензии простого инсулина, действие которого пролонгировано белком протамином, ухудшающим растворимость инсулина, замедляющим его всасывание и создающим подкожное депо (инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)). Эти инсулины созданы для имитации базальной (фоновой) секреции. Считается, что интервал от их подкожной инъекции до начала гипогликемизирующего эффекта составляет около 1,5-2 ч, пик действия — около 3—12 ч, а продолжительность действия — более 12 ч. Обычно их приходится вводить двукратно. Точнее всего базальную секрецию поджелудочной железы имитируют аналоги человеческого инсулина длительного действия, поэтому их называют «базальные». Эффект этих препаратов начинается через 1-4 ч после подкожного введения, вместо пика наблюдается плато, продолжительность же действия достигается через 20-30 ч (например, однократное введение инсулина гларгин обеспечивает 24-часовой беспииковый гликемический контроль). Комбинированные препараты инсулина (готовые смеси или смешанные инсулины) — это суспензии, в которых протаминизированный инсулин сочетается с 25-30% нейтрального растворимого инсулина короткого или ультракороткого действия. Эти препараты называют еще двухфазными инсулинами (табл. 2).

Двухфазные инсулины созданы для однократного введения в сутки, поскольку их гипогликемизирующий эффект начинается также быстро, как и у препаратов короткого (ультракороткого) действия (в среднем через 30 мин

Таблица 2.

Характеристика некоторых двухфазных инсулинов

Препараты инсулина (МНН)	Отношение	Торговые названия	Начало действия, мин	Пик действия, ч	Длительность действия, ч
Инсулин лизпро двухфазный	25/75%	Хумалог Микс 25	15	0,5-2	15 гача
Инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный)	30/70%	Хумулин М3	30	1-8,5	14-15
	25/75%	Инсуман Комб 25 ГГ	30-60	2-4	12-19

после введения), а время достижения максимума и длительность эффекта, как у препаратов средней продолжительности действия (в среднем 3—8 ч и 14-20 ч соответственно). Однако используемые дозы полностью не перекрывают все сутки, и надежды на применение одной инъекции не оправдались.

Фармакокинетика

Фармакокинетика инсулинов сложна и противоречива, поскольку изменения содержания экзогенного инсулина в крови накладываются на динамику его эндогенной секреции. Поэтому фармакокинетические характеристики инсулинов существенно различаются у трех групп лиц: здоровых добровольцев (нормальная секреция инсулина), больных сахарным диабетом 1-го типа (отсутствие его секреции) и сахарным диабетом 2-го типа (колебания секреции от нулевой при инсулинопотребном сахарном диабете до многократно увеличенной при инсулинорезистентности и гиперинсулинемии).

Поскольку инсулины при приеме внутрь разрушаются протеолитическими ферментами, их приходится вводить путем инъекции, а также делаются попытки эндонозального и ингаляционного применения.

Абсорбция

Поскольку инсулины, связываясь с мишенями, выводятся из кровотока в течение нескольких минут, решающую роль в фармакокинетике играет скорость их поступления в кровь: чем выше скорость, тем раньше достигается C_{max} , и тем быстрее препарат исчезает из крови. Поэтому фармакокинетические показатели зависят от следующих факторов, влияющих на абсорбцию:

- от пути введения (в порядке убывания скорости: внутривенно,
- внутримышечно, подкожно);
- места инъекции при подкожном введении, что обусловлено особенностями васкуляризации (в порядке убывания скорости: область живота, область плеча или бедра);
- состояния регионарного кровотока, усиливающегося при разогревании, массажировании, местной мышечной активности;

- введенного объема и концентрации препарата (скорость абсорбции пропорциональна концентрации и обычно обратно пропорциональна объему по крайней мере, у растворимых инсулинов короткого действия);

- типа инсулина. Наличие большого числа факторов обуславливает вариабельность действия инсулинов у разных пациентов и даже у одних и тех же лиц в разное время. Еще один фактор, ограничивающий абсорбцию растворимого инсулина короткого действия (простого инсулина), заключается в происходящей в препарате полимеризации молекул, препятствующей всасыванию. Для преодоления этого недостатка генно-инженерным путем были созданы аналоги человеческого инсулина ультракороткого действия. В растворах искусственные молекулы находятся преимущественно в виде активных мономеров, способных к быстрой абсорбции. После подкожного введения они начинают всасываться практически сразу, а абсорбция происходит в 3 раза быстрее, чем человеческого растворимого инсулина, и не зависит от дозы. Быстрое поступление препарата в кровь, быстрое достижение пика концентрации, а соответственно, относительно быстрые биотрансформация и истощение подкожных депо используются для имитации секреторного ответа (β -клеток на прием пищи. Инсулины короткого действия представляют собой растворенную в нейтральном буфере (рН 6,6-8,0) равновесную смесь мономеров с образовавшимися из них в результате возникновения ковалентных связей ди-, тетра- и гексамерами. Попав в подкожную жировую клетчатку, растворимые инсулины начинают всасываться лишь после диссоциации до мономеров, которые способны к абсорбции. Этот процесс требует времени, поэтому скорость абсорбции короткодействующих инсулинов меньше, чем инсулинов ультракороткого действия. Этим же объясняется и большая длительность циркуляции инсулина в крови (табл.3), в связи с чем повторное введение препарата приходится на остаточную концентрацию и может вызывать гипогликемию. Инсулины средней продолжительности действия вводят подкожно в виде суспензии, создающей депо, из которых инсулин всасывается медленно. В современных препаратах используются эквивалентное количество

растворимого инсулина и диспергирующего раствор белка — протамина, что позволяет при необходимости их смешивать с простыми инсулинами, фармакокинетика которых при этом изменяться не будет. Скорость всасывания инсулинов средней продолжительности действия варьирует в широких пределах, в связи с чем их время достижения C_{max} колеблется от 2 до 18 ч.

Таблица 3.

Сравнение некоторых фармакокинетических параметров инсулинов ультракороткого и короткого действия

Препараты инсулина (МНН)	Доза, ЕД/кг	T_{max} , мин	C_{max} мк/ЕД, мл	Биодоступность, %	Длительность пребывания в системном кровотоке, мин	Кажущийся* $T_{1/2}$, min
Инсулин глизин	0,15-0,20	55	82-91	68-73	100	40 (35-75)
Инсулин растворимый человеческий	0,10-0,20	90(30 - 150)	46	55-77	160	120-300

* $T_{1/2}$ инсулинов определяется скоростью всасывания из подкожных тканей, таким образом, он скорее служит мерой всасывания, а не собственно мерой выведения из плазмы крови (например, $T_{1/2}$ из кровотока инсулина растворимого человеческого равен всего нескольким минутам, а при подкожном введении может достигать 2—5 ч).

Новые длительно действующие аналоги человеческого инсулина (получаемые, как и инсулины ультракороткого действия, с помощью генно-инженерных технологий) представлены двумя ЛС — инсулином гларгин и инсулином детемир. Каждый из них выгодно отличается от пролонгированных инсулинов собственной кинетикой всасывания, которая поддерживает равномерную физиологическую базальную инсулинемию.

Модифицированные молекулы инсулина гларгин соединены в гексамеры, которые стабилизированы кислой реакцией раствора для инъекций (рН 4). В подкожной клетчатке вследствие реакции нейтрализации образуются микропреципитаты, из которых постоянно высвобождается небольшое количество инсулина гларгин, обеспечивая безпиковый профиль кривой «концентрация—время» и длительное пребывание препарата в организме. Молекулы рекомбинантного инсулина детемир имеют боковую цепь жирной кислоты. Молекулы инсулина в растворе соединены в гексамеры, растворимые в воде, но имеющие низкую диффузионную способность. После инъекции инсулин детемир образует жидкостное депо в подкожной жировой клетчатке.

Разведение раствора в интерстициальной жидкости приводит к обратимой агрегации некоторых гексамеров до дигексамеров. Такая агрегация происходит в результате контакта между цепями жирных кислот молекул инсулина. Дальнейшее разведение способствует распаду гексамеров на димеры и мономеры. Свободные мономеры инсулина детемир способны к быстрой абсорбции, но связываются своими боковыми цепями жирной кислоты с альбумином интерстициальной жидкости подкожной клетчатки. Постепенное высвобождение мономеров, несмотря на их быстрое всасывание, обуславливает пролонгацию абсорбции, которая обеспечивает медленное (в течение 6 -8 ч) нарастание концентрации лекарственного вещества в крови и низкую скорость выведения. Биодоступность инсулина детемир составляет 60—65%. Распределение и связь с белками. Попад в системный кровоток, инсулин в течение нескольких минут покидает его, связываясь с тканями-мишенями. Однако продолжающееся его поступление из подкожной жировой клетчатки и возврат в кровоток из тканей обеспечивает более длительное его пребывание в крови. Кроме того, на поддержание концентрации инсулинов в сыворотке крови влияет их связь с белками. Так, у простого инсулина выраженного связывания с белками плазмы не отмечается; с а – и Р-глобулинами связывается только 5-25% дозы (правда, связывание с глобулинами может возрасть при образовании антител к экзогенному инсулину, выработка которых приводит к инсулинорезистентности). В отличие от человеческого инсулина, 99% мономеров инсулина детемир, достигших кровотока, быстро обратимо связываются с молекулами альбумина в крови. Свободные мономеры выходят из циркуляции и достигают тканей-мишеней, а связанные с циркулирующим альбумином образуют легко мобилизуемые депо. Это второй (вспомогательный) механизм пролонгации действия инсулина детемир, препятствующий образованию ПК и обеспечивающий устранение вариабельности действия препарата. Сывороточные концентрации инсулина детемир пропорциональны введенной дозе. Средний объем распределения (Vd) аналога человеческого инсулина ультракороткого действия — инсулина лизпро совпадает с объемом распределения простого инсулина и составляет 0,26-0,36 л/кг, а инсулина детемир — около 0,1 л/кг, что указывает на преимущественно внутрисосудистую циркуляцию лекарственного вещества.

Биотрансформация

В физиологических условиях эндогенный инсулин метаболизируется за 2—3 мин с образованием неактивных метаболитов. Он разрушается двумя путями: ферментативного гидролиза дисульфидных связей между А- и В-цепями и протеолитического распада. Этот процесс происходит почти во всех тканях организма, но в наибольшей степени — в печени, почках, поджелудочной железе и плаценте. Меньшая часть гормона метаболизируется клетками мышечной и жировой тканей. Биотрансформация экзогенного инсулина происходит аналогично. То же справедливо и для аналогов человеческого инсулина ультракороткого и длительного действия.

Выведение

Метаболиты инсулина быстро выводятся из организма почками (около 60% дозы препарата) и печенью (около 40%); менее 1,5% инсулина удаляется с мочой в неизменном виде. Как указывалось выше, скорость выведения инсулинов из организма определяется скоростью абсорбции. При внутривенном введении (только препараты ультракороткого и короткого действия) $T_{1/2}$ составляет 5 мин. При подкожном введении аналогов человеческого инсулина ультракороткого действия он составляет примерно 0,5-1,25 ч, простого инсулина — от 1,5-2 до 5 ч. У инсулинов средней продолжительности действия $T_{1/2}$ варьирует в широких пределах (от 5 до 10 ч), а длительно действующие аналоги человеческого инсулина имеют большой, но, что очень важно, дозозависимый $T_{1/2}$ — 5 -7 ч. При подкожном введении инсулина гларгин 1 раз в сутки C_{ss} достигается через 2 -4 сут. При двукратном ежедневном режиме введения инсулина детемир C_{ss} достигается после 2 -3 инъекций.

Показания к применению

Инсулин в настоящее время остается основным сахароснижающим средством. Его используют во многих клинических ситуациях с различными целями. Показания к его применению, выбор групп инсулинов и отдельных препаратов представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Показания к применению инсулинов, выбор групп инсулинов и отдельных препаратов

Показания	Инсулины
Лечение сахарного диабета 1 - го типа	Препараты любой длительности действия
Лечение инсулинопотребной формы сахарного диабета 2-го типа, включая осложненное течение	Препараты любой длительности действия
Лечение сахарного диабета у беременных	Инсулин растворимый (человеческий генноинженерный) — препарат выбора (возможна комбинация с суспензией инсулин-изофана (человеческого генноинженерного)). Из аналогов ультракороткого действия предпочтительнее инсулин лизпро
Лечение сахарного диабета у кормящих матерей	Препараты любой длительности действия. Аналоги длительного действия — дифференцированный подход
Купирование гипергликемической комы и кетоацидоза	Препараты короткого и ультракороткого действия
Лечение больных сахарным диабетом с острыми тяжелыми заболеваниями или при хирургических вмешательствах (включая получающих ПССП)	Временный перевод на препараты короткого и ультракороткого действия
Борьба с анорексией, алиментарным истощением	Препараты короткого и ультракороткого действия
Профилактика гипергликемии при инфузии больших объемов раствора декстрозы.	Препараты короткого и ультракороткого действия
Коррекции внутриклеточного дефицита калия	Препараты короткого и ультракороткого действия

Инсулины применяют при сахарном диабете 1-го и 2-го типа при резистентности к ПССП, а также в случае необходимости коррекции метаболических нарушений у пациентов без сахарного диабета. Их используют при декомпенсации сахарного диабета, причем в острых состояниях назначают инсулины короткого и ультракороткого действия. Последние относятся к препаратам выбора при постпрандиальной гипергликемии, не поддающейся коррекции другими инсулинами вследствие острой подкожной

инсулинорезистентности (ускоренная локальная деградация инсулина) или при непереносимости человеческого инсулина.

Противопоказания

- Гипогликемия, инсулинома.
- Индивидуальная повышенная чувствительность к соответствующему инсулину или любому из компонентов препарата. Непереносимость инсулинов ультракороткого и короткого действия не является противопоказанием при urgentных состояниях, когда их назначают по жизненным показаниям. В таких случаях их применение возможно только под тщательным врачебным контролем и при необходимости в сочетании с противоаллергическими средствами.
- Возраст до 6 лет служит противопоказанием для инсулина детемир в связи с отсутствием клинических исследований у данной группы пациентов.

Беременность и кормление грудью. Применявшиеся до беременности инсулины продолжают принимать с учетом изменений потребности в них, которая обычно снижается в I триместре и возрастает во II—III триместре. В период родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко снизиться. В период кормления грудью также может понадобиться коррекция дозы инсулина и диеты. Ограничений в применении инсулинов из различных групп нет, за исключением инсулина гларгин, не рекомендуемого в период беременности, и инсулина детемир, данные по клиническому применению которого во время беременности и кормления грудью отсутствуют.

Способ применения, режим дозирования и дозы.

Препараты инсулина вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно. Внутривенно можно вводить только инсулины короткого и ультракороткого действия. Препарат должен быть комнатной температуры, так как холодный инсулин всасывается медленнее. Для постоянной инсулинотерапии при сахарном диабете препараты всех типов вводят подкожно. Места инъекций следует менять в пределах анатомической области (например, живота) для предупреждения развития липодистрофий (см. ниже). Подбор суточной дозы инсулинов для заместительной терапии сахарного диабета 1-го типа начинают с препаратов ультракороткого или короткого действия, назначаемых 6-7 раз в сутки за 10-20 и 30-40 мин до еды соответственно в течение нескольких дней до достижения компенсации. Эту дозу определяют из расчета 0,5-1 ЕД на 1 кг массы тела (чаще 0,5—0,75) с коррекцией в зависимости от суточного профиля гликемии, а также с учетом величины глюкозурии и наличия или отсутствия

ацетонурии. При коррекции доз также учитывают режим питания и физические нагрузки, но не более 12 ЕД одновременно. Выраженность гипогликемизирующего действия инсулина зависит:

- от исходного уровня гликемии (чем она выше, тем меньше будет развиваться ее снижение в ответ на введение единицы инсулина);
- от массы тела (так, при массе 70 кг 1 ЕД инсулина снизит уровень гликемии на 1 ммоль/л, а при 35 кг — на 2 ммоль/л);
- от величины уже применяемой дозы после достижения стабильного состояния и установления суточной потребности в инсулине (табл. 5).

Таблица 5.

Цена одной дополнительной единицы инсулина в зависимости от величины уже получаемой дозы при сахарном диабете 1 -го типа

Получаемая суточная доза инсулина, ЕД/сут	Влияние на гликемию каждой 1 дополнительной* единицы инсулина	
	Ультракороткие — по правилу: 100/доза (ммоль/л)	Короткие — по правилу: 83/доза (ммоль/л)
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

*При уменьшении дозы на 1 ЕД гликемия увеличивается на аналогичные величины.

После достижения компенсации добавляют инсулины среднего или длительного действия. Их назначают в дозе, составляющей примерно половину подобранной суточной дозы. Инсулин средней продолжительности действия применяют в две инъекции (утром и вечером), а инсулин длительного действия можно и в одну. Такой режим имитирует базальную секрецию инсулина. Вторую половину подобранной суточной дозы делят на 3 части, величины которых зависят от суточного профиля гликемии. Их

используют для дозирования ультракороткого или короткого инсулина, которые назначают перед завтраком, обедом и ужином. Это позволяет имитировать постпрандиальную секрецию инсулина. Комбинированные препараты обычно также приходится вводить дважды (строго перед завтраком и ужином); часто необходимо дополнительно вводить еще и инсулин короткого или ультракороткого действия перед обедом.

Дозы инсулина при лечении сахарного диабета 2-го типа зависят в первую очередь от режима дозирования. При эффективности сахароснижающих средств для приема внутрь, используемых в дневное время и плохо компенсируемой гипергликемии натошак, возможно однократное вечернее введение инсулина средней продолжительности или длительного действия. При неэффективности таблетированных средств эти инсулины вводят и утром. В таких случаях возможно применение готовых смесей. Подбор дозы осуществляется из расчета от 0,2—0,5 (обычно) до 1,0—1,5 ЕД/кг в сутки (при инсулинорезистентности). Инсулин подкожно вводят либо с помощью обычного инсулинового шприца, либо шприц-ручки. Современные модели этих устройств позволяют дозировать препарат с точностью до 1 ЕД, а детские шприц ручки — до 0,5 ЕД. Самые современные устройства — инсулиновые помпы, обеспечивающие возможность введения через подкожный катетер дозы менее 0,1 ЕД каждые несколько минут. Они позволяют запрограммировать необходимый профиль «базальной» секреции и дополнительные «выбросы» инсулина «в ответ» на прием пищи.

Для лечения диабетических ком и кетоацидоза инсулины короткого или ультракороткого действия можно вводить внутривенно капельно, внутримышечно (при невозможности наладить внутривенную инфузию) или подкожно из расчета 0,1 ЕД/кг в час. Для предупреждения гипергликемии при введении больших доз экзогенных сахаров инсулины короткого и ультракороткого действия вводят внутривенно капельно и подкожно из расчета 1 ЕД на 4 -5 г легкоусвояемых углеводов (декстрозы).

При ургентных состояниях, хирургических вмешательствах, реанимационных ситуациях необходим переход на внутривенное введение инсулина. В качестве анаболических средств препараты инсулина короткого или ультракороткого действия вводят в малых дозах (по 4 -8 ЕД) подкожно 1—2 раза в сутки перед едой.

Нежелательные лекарственные реакции

Метаболические нарушения. Гипогликемия. Клиническая картина и патогенез определяются снижением уровня глюкозы крови и реакцией симпатико-адреналовой системы.

Лечение при сохраненном сознании заключается в немедленном приеме легкоусвояемых углеводов (3 куска сахара или 1 столовая ложка). В случаях потери сознания показано болюсное внутривенное введение 40% раствора глюкозы* (20 -40 -60 мл, но не более 120 мл) с предварительным введением 100 мг тиамин. При торпидном течении комы допустимо применение контринсулярных факторов: глюкостероиды (предпочтение отдается дексаметазону), глюкагон от 0,5 до 1 мг внутримышечно или подкожно, может оказаться эффективным эпинефрин.

Усиление липогенеза. Приводит к увеличению массы тела.

Реакции на начало интенсивной инсулинотерапии или быстрое увеличение дозы до адекватной Начало интенсивной инсулинотерапии или быстрое увеличение дозы до адекватной может вызвать обратимые редко развивающиеся периферические отеки, аномалии рефракции, отрицательную динамику в течении ретинопатии и «острую болевую невропатию». Причины этих реакций до конца не выяснены. Лечение обычно не требуется, и эти явления купируются самостоятельно в течение нескольких недель, редко — месяцев. Местные реакции на подкожное введение Липодистрофии представляют собой либо участки атрофии («минус ткань»), либо гипертрофии («плюс ткань») в зоне подкожной инъекции. При несоблюдении правила «смены места инъекции в пределах одной области, например, живота» они развиваются вследствие механической травмы, сочетающейся с местной

иммунной реакцией на инсулин (липоатрофии) и местным анаболическим эффектом инсулина (липогипертрофии). Эти зоны характеризуются нарушенной чувствительностью, а также замедленной и беспорядочной абсорбцией инсулина.

Иммунопатологические реакции

Гиперчувствительность к препаратам инсулина может быть связана с выработкой антител как к собственно экзогенному инсулину (получаемому разными фирмами с применением различных технологий), так и к имеющимся в растворах препаратов консервантам (фенолу, крезолу, фенол-крезолу, метилпарабену). Эти реакции требуют смены лекарственного препарата.

Общие аллергические реакции проявляются крапивницей, кожными зудом и высыпаниями, потливостью, желудочно-кишечными расстройствами, ангионевротическим отеком, затруднением дыхания, гемодинамическими нарушениями (сердцебиение, повышение АД с последующим его падением), нарушениями дыхания, развитием анафилактического шока. Местные аллергические реакции выражаются покраснением, припухлостью, зудом кожи в зоне инъекции и носят, как правило, временный характер, т.е. исчезают при продолжении лечения.

Инсулинорезистентность представляет собой результат связывания экзогенного инсулина циркулирующими антителами, что приводит к необходимости увеличения дозы. Иногда справиться с инсулинорезистентностью удается, сменив используемое лекарственное средство на продукцию другого производителя, отдавая предпочтение аналогам и инсулинам, полученным генно-инженерным путем. В качестве «терапии отчаяния» назначают глюкокортикоиды. В последние годы предложено применять плазмаферез. При назначении современных препаратов инсулинорезистентность возникает редко.

Лекарственное взаимодействие

Фармацевтическое взаимодействие. Инсулины, которые можно вводить внутривенно (ультракороткого и короткого действия), не

разрушаются в растворе глюкозы* (5 и 10%), а также в изотоническом растворе натрия хлорида. Инсулин гларгин, в связи с кислой реакцией раствора, нельзя смешивать в одном шприце с нейтральными инсулинами короткого и ультракороткого действия. Инсулин детемир разрушается при смешивании в одном растворе с ЛС, содержащими тиоловые (сульфгидрильные — SH) группы, а также сульфиты. Биологическая активность инсулинов снижается в результате контакта с этанолом, другими антисептиками, поэтому кожу перед инъекцией инсулинов дезинфицирующими средствами не обрабатывают.

Фармакокинетическое взаимодействие. Хлорохин, хинин, хинидин снижают деградацию инсулина и могут повысить его концентрацию в крови, что увеличивает риск гипогликемии.

Несмотря на то что инсулин детемир своими боковыми цепями жирных кислот связывается с альбумином крови, клинически значимых взаимодействий между ним и жирными кислотами или другими связывающимися с альбумином веществами нет.

Фармакодинамическое и фармакологическое взаимодействие. В настоящее время насчитывается около 1500 препаратов, способных влиять на гипогликемизирующее действие инсулина. Можно привести следующие примеры.

Средства, potenziрующие эффекты инсулина: ПССП, салицилаты и другие НПВС, андрогены и анаболические стероиды, бромкриптин, анорексигенные ЛС, флуоксетин и ингибиторы МАО (включая фуразолидон), ингибиторы АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II, ингибиторы карбоангидразы, (β-адреноблокаторы, α-адреноблокаторы, моксонидин, дизопирамид®, гуанетидин®, теофиллин, пентоксифиллин, пиридоксин, сульфаниламиды, тетрациклины, ампициллин, фибраты, циклофосфамид. Средства, ослабляющие эффекты инсулина: глюкагон, адреномиметики (эпинефрин, допамин, агонисты β₂-адренорецепторов: тербуталин®, сальбутамол и др.), глюкокортикоиды, АКТГ, соматотропный гормон (СТГ),

соматостатин и его аналоги или антагонисты (октреотид / ланреотид), препараты эстрогенов (включая гормональные контрацептивы), тиреоидные гормоны, гепарины и другие антикоагулянты, триамтерен, петлевые, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, фенолфталеин® , изониазид, нифедипин, фенитоин, нейролептики (производные фенотиазина, хлорпротиксен и др.), морфин, амфетамин® и другие психостимуляторы, баклофен, никотиновая кислота.

Средства, способные как потенцировать, так и ослаблять эффекты инсулина: клонидин и резерпин, препараты лития; трициклические и четырехциклические антидепрессанты, которые, будучи синергистами инсулина, могут увеличивать в нем потребность за счет повышения аппетита. Взаимодействие с алкоголем и ингредиентами табачного дыма. Крепкие алкогольные напитки выступают синергистами инсулина, часто вызывая гипогликемию; слабые сначала способствуют развитию гипергликемии, иногда весьма длительной, а в последующем могут вызвать отсроченную гипогликемию. Никотин замедляет всасывание инсулина из места введения (при подкожном и внутримышечном применении), а также вызывает развитие инсулинорезистентности. При ингаляционном введении инсулина риск гипогликемии у курильщиков возрастает в 2—5 раз.

Особые указания

Применение инсулина требует строгого соблюдения способа введения, предназначенного для данной лекарственной формы. Недостаточная доза или прерывание лечения может привести к гипергликемии и диабетическому кетоацидозу. Потребность в инсулине возрастает при стрессе (сопутствующих инфекционных заболеваниях, травмах, хирургических вмешательствах, эмоциональном напряжении и др.), при увеличении потребления углеводов и общего объема пищи, в случаях применения ЛС, ослабляющих эффекты инсулина.

Потребность в инсулине снижается при почечной и (или) печеночной недостаточности, при уменьшении потребления углеводов и общего объема

пищи (особенно опасны пропуски запланированных приемов пищи), при возрастании физической нагрузки, при применении ЛС, потенцирующих действие инсулина, что угрожает развитием гипогликемии. Легкие гипогликемии при возникновении соответствующих симптомов (см. выше) больные сахарным диабетом могут купировать самостоятельно с помощью приема сахара или пищи с высоким содержанием углеводов (рекомендуется всегда иметь с собой не менее 20 г сахара). Тем не менее склонность к развитию гипогликемий служит противопоказанием к занятию потенциально опасными видами деятельности, выполнение которых требует особой концентрации внимания и высокой скорости реакции (например, управление транспортными средствами или обслуживание движущихся механизмов). После достижения компенсации сахарного диабета типичные для данного пациента симптомы-предвестники гипогликемии могут измениться, о чем пациента следует проинформировать.

Инсулины ультракороткого действия создают наименьшую опасность развития гипогликемии, особенно при их дозировании с помощью инсулиновой помпы. В процессе лечения может возникнуть необходимость изменения не только дозы, но и типа или торговой марки инсулина. Такую смену препарата проводят под строгим медицинским наблюдением. При переводе больных с простого инсулина (короткого действия) на препараты ультракороткого действия могут потребоваться большее количество инъекций и (или) коррекция дозы. Потребность в коррекции дозы может возникнуть уже при первом введении или в первые несколько недель или месяцев. При суточной дозе, превышающей 100 ЕД, перевод с одного вида инсулина на другой рекомендуется проводить в стационаре.

Пероральные гипогликемические препараты

ПССП применяют преимущественно для лечения сахарного диабета 2-го типа. Обилие и разнообразие препаратов этой группы обусловлено гетерогенностью данного заболевания.

Классификация

В классификации ПССП (табл. 6) используется два дискриминантных признака: фармакодинамические свойства (механизм действия и фармакологические эффекты) и химическая структура. Сформированные с помощью их группы различаются количеством входящих в них препаратов, эффективностью отдельных ЛС, их переносимостью и показаниями к применению.

Сенситайзеры (ЛС, влияющие на инсулинорезистентность) по механизму действия делятся на две группы.

- Группа бигуанидов, первая из всех ПССП, сегодня представлена лишь одним, самым старым, зато высокоэффективным и наиболее безопасным препаратом — метформином. Он выпускается в двух лекарственных формах: с классической фармакокинетикой и пролонгированного действия.

- Группа глитазонов, группа сенситайзеров, появившаяся одной из последних. Основу химической структуры этих ЛС, росиглитазона и пиоглитазона, составляет тиазолидиновое кольцо (тиазолидиндионы).

К стимуляторам секреции инсулина также относятся две группы: препараты сульфанилмочевины (ПСМ) и глиниды. ПСМ составляют самую многочисленную группу ПССП. Входящие в нее ЛС принято делить на три поколения.

Таблица 6.

Классификация пероральных сахароснижающих препаратов и основные механизмы их действия

Группы	Препараты (МНН)	Основные механизмы действия
А. Сенситайзеры		
Бигуаниды	Метформин	Улучшение связывания инсулина с инсулиновыми рецепторами, что приводит к восстановлению эффектов инсулина: - утилизации глюкозы периферическими тканями; - торможению глюконеогенеза в печени
Глитазоны (тиазолидиндионы)	Росиглитазон, пиоглитазон	Активация ядерных рецепторов PPAR γ * (агонисты рецепторов PPAR γ), что приводит к восстановлению эффектов инсулина: - утилизации глюкозы периферическими тканями; - торможению глюконеогенеза в печени
Б. Стимуляторы секреции инсулина («секретагоги»)		
ПСМ	II поколение: глибенкламид, гликлазид, глипизид, гликвидон. III поколение: глимепирид** *	Стимуляция секреции инсулина (3-клетками поджелудочной железы через рецепторы сульфонилмочевины (SUR,**), за исключением глибенкламида, имеющего два активных центра, один из которых связывается с SUR, а второй с другим белком АТФзависимых K ⁺ -каналов
Глиниды (меглитиниды)	Репаглинид, натеглинид	Стимуляция секреции инсулина (3-клетками поджелудочной железы через собственные специфические рецепторы (репаглинид) либо через SUR, (натеглинид)
В. Средства, нарушающие кишечное всасывание углеводов		
Ингибиторы кишечных α -гликозидаз	Акарбоза	Замедление всасывания глюкозы в кишечнике вследствие торможения расщепления углеводов до простых сахаров

*PPAR γ — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом («peroxisome proliferator-activated receptor-gamma»), локализованным в клеточном ядре и участвующим в регуляции метаболизма клетки.

**SUR — рецептор сульфонилмочевины («sulfonylurea receptor»).

***К III поколению могут быть отнесены также лекарственные формы средств II поколения с улучшенной фармакокинетикой.

Препараты I поколения (толбутамид®, хлорпропамид® и др.) морально устарели и сегодня в нашей стране не применяются.

Препараты II поколения (глибенкламид, гликлазид, глипизид, гликвидон) — это самые высокоэффективные и широко применяемые ЛС, относительно безопасные, которые значительно легче дозировать, чем ЛС I поколения. Чаще всего их приходится назначать не 1 раз в сутки, что создает определенные неудобства при их применении, и для преодоления этого недостатка были созданы ЛС с улучшенными фармакокинетическими свойствами, позволяющими оптимизировать дозу и режим дозирования. Так, улучшенной формой глибенкламида является глибенкламид микронизированный, гликлазида — глидиаб МВ* (с модифицированным высвобождением), а глипизида — глипизид ГИТС («гастроинтестинальная терапевтическая система»). Поскольку препараты с улучшенными свойствами назначают 1 раз в сутки, их относят также и к III поколению.

Препараты III поколения (требуется лишь один прием в сутки) пока представлены единственным ЛС — глимепиридом. Он, несмотря на высокую безопасность, используется ограниченно.

Группа глинидов состоит из двух препаратов — производных аминокислот: карбамоил-метил-бензойной (репаглинид) и D-фенилаланина (натеглинид).

К средствам, нарушающим кишечное всасывание углеводов, относится группа ингибиторов кишечных α -гликозидаз (акарбоза). Как это видно из названия, это единственная группа, выделение которой основано не на химической структуре, а на механизме действия.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты
Разные механизмы действия ПССП отдельных групп формируют три интегральных способа нормализации углеводного обмена при сахарном диабете 2-го типа:

- снижение инсулинорезистентности (восстановление чувствительности тканей к инсулину);
- стимуляция секреции инсулина поджелудочной железой;
- торможение поступления глюкозы в кровь (из печени и из кишечника).

Преобладание одного из этих способов у препаратов какой-либо группы не исключает наличие у них и других способов влияния на углеводный гомеостаз.

Группа сенситайзеров Повышение чувствительности тканей-мишеней к инсулину может быть достигнуто в результате воздействия на рецепторы двух типов:

- классические инсулиновые рецепторы, расположенные на наружной поверхности клеточной мембраны инсулинозависимых тканей и обеспечивающие проникновение глюкозы в цитоплазму. При избытке инсулина количество рецепторов по принципу отрицательной обратной связи уменьшается, что служит патогенетическим механизмом инсулинорезистентности;

- ядерные рецепторы PPAR γ , напрямую не имеющие отношения к инсулину. Они находятся во всех тканях организма и, активируясь под влиянием соответствующих лигандов, запускают каскад реакций, в результате которых инициируются биологические эффекты инсулина — обмен глюкозы и липидов. Это связано с активацией экспрессии генов транспортера глюкозы (белка-переносчика) ГЛЮТ-4.

Бигуаниды Метформин представляет собой классическое средство для борьбы с инсулинорезистентностью. Основные механизмы его действия следующие:

- восстановление чувствительности инсулиновых рецепторов к своему лиганду, которая при инсулинорезистентности утрачена. Иначе говоря, возвращается способность рецепторов связываться с инсулином, что способствует усвоению и утилизации глюкозы тканями, а также уменьшению ее образования в печени (торможение глюконеогенеза);

- ингибирование инсулиназы, что приводит к торможению инактивации инсулина и дополнительному усилению его эффектов;

- снижение всасывания глюкозы в кишечнике.

Указанные воздействия на углеводный обмен инсулинозависимо снижают гипергликемию, что, в свою очередь, ослабляет стимулирующее влияние гликемии на секрецию инсулина и обеспечивает понижение повышенного при инсулинорезистентности базального уровня инсулина. В последнее время появились данные о влиянии метформина на инкретиновую систему, регулирующую углеводный обмен за счет ингибирования фермента ДПП-4, разрушающего инкретины. Считается, что бигуаниды не стимулируют секрецию инсулина, а потому практически не способны вызвать гипогликемические реакции. Их влияние на уровень глюкозы в крови скорее можно назвать антигипергликемическим, чем сахароснижающим. В комплексе метаболических эффектов бигуанидов следует указать также положительное влияние на липидный обмен (уменьшение выраженности атерогенных дислипидемий) и способность стабилизировать или снижать массу тела. Эти эффекты обусловлены снижением избыточного уровня инсулина.

Максимальный сахароснижающий эффект при лечении метформином наступает через несколько недель постоянного приема. К дополнительным свойствам метформина относятся: антиагрегантное действие, антикоагулянтные возможности, активирующее влияние на систему фибринолиза и положительное воздействие на реологические свойства крови.

Глитазоны

Как и J1C предыдущей группы, глитазоны (тиазолидиндионы) - росиглитазон и пиоглитазон — повышают чувствительность тканей-мишеней к инсулину, не стимулируя его секрецию. Однако этот эффект опосредуется не через классические инсулиновые рецепторы. Глитазоны — селективные агонисты ядерных рецепторов PPAR γ . В связи с широкой распространенностью этих рецепторов препараты данной группы обладают разнообразными эффектами. Уменьшая инсулинорезистентность, они способствуют утилизации глюкозы, подавляют ее выброс из печени и глюконеогенез. Они влияют как на постпрандиальную гипергликемию, так и предотвращают развитие гипергликемии натощак. Глитазоны стимулируют

дифференцировку адипоцитов и продукцию «малых адипоцитов», которые менее способны к секреции участников прогрессирования инсулинорезистентности и ожирения — лептина, ФИО и свободных жирных кислот. Они тормозят синтез липидов в адипоцитах и мышечных клетках, увеличивают концентрацию ЛПВП в крови и размер частиц ЛПНП. Однако если пиоглитазон у больных несколько снижает повышенные уровни триглицеридов и ЛПНП, то росиглитазон может их повысить. Препараты данной группы не вызывают гипогликемических реакций при монотерапии. Глитазоны можно сочетать с ПСМ, метформином. Стимуляторы секреции инсулина

Секреция инсулина, как базальная, так и постпрандиальная, осуществляется в двух сочетающихся пульсирующих режимах с периодичностью 6—10 мин (высокочастотные колебания) и 90 мин (ультрадианные колебания). Базальная секреция происходит постоянно небольшими порциями, величина которых определяется, в частности, колебаниями уровня эндогенной глюкозы. Постпрандиальная секреция инсулина стимулируется глюкозой, поступающей в кровь после приема пищи, и происходит в две фазы.

В первую фазу (раннюю, быструю, или острую) гормон высвобождается из гранул, находящихся вблизи клеточной мембраны. Эта фаза представляет собой раннюю реакцию на прием пищи. Концентрация инсулина в плазме крови быстро нарастает, в течение нескольких минут достигает пика и также быстро снижается (общая длительность укладывается примерно в 10 мин).

Вторую фазу секреции обеспечивают гранулы, находящиеся в глубине цитоплазмы. Они достигают клеточной мембраны, где и выделяют инсулин. Это происходит как с уже имеющимися гранулами, так и с новыми, образующимися в процессе синтеза инсулина. Вторая фаза более длительная, секреция инсулина нарастает постепенно и продолжается до нормализации уровня глюкозы. При сахарном диабете 2-го типа может наблюдаться как гипо-, так и гиперинсулинемия, причем последняя представляет собой реакцию на инсулинорезистентность. Понятно, что для нормализации концентрации инсулина в крови в первом случае нужно усилить его выброс (β-клетками поджелудочной железы, но и при гиперинсулинемии (по крайней мере в начале заболевания) приходится медикаментозно увеличивать концентрацию гормона в крови, поскольку для преодоления инсулинорезистентности оказывается недостаточно даже повышенной

секреции собственного инсулина. Препараты группы стимуляторов секреции инсулина дополнительно увеличивают его выброс, особенно в присутствии глюкозы.

Производные сульфонилмочевины

Действие ПСМ опосредуется через SUR, представляющие собой субъединицу АТФ-зависимого K^+ -канала. Различают два типа этих рецепторов: SUR, и SURr. Первые локализуются на поверхности мембран β -клеток поджелудочной железы и участвуют в регуляции секреции инсулина, а вторые располагаются в миокарде (SUR2a) и стенках артериальных сосудов (SUR2b). Глибенкламид и глимепирид действуют на оба типа рецепторов, а гликлазид представляет собой SUR, -селективное ЛС. В результате связывания ПСМ с SUR, закрываются АТФ-зависимые K^+ -каналы, нарушается калиевый ток и происходит деполяризация клеточной мембраны. Параллельно открываются потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, что обеспечивает быстрое поступление в цитоплазму ионов кальция, накопление которых вызывает экзоцитоз гранул и выход инсулина из клетки. Таким образом, ПСМ активируют механизм, посредством которого глюкоза стимулирует естественную секрецию инсулина. Однако если усиление секреции инсулина глимепиридом происходит почти исключительно во время приемов пищи (что значительно снижает риск гипогликемических состояний), то глибенкламид влияет и на постпрандиальную, и на базальную секрецию (угроза гипогликемии значительно выше). Выброс гормона в кровь обеспечивает утилизацию глюкозы, тормозит глюконеогенез и стимулирует липогенез с накоплением жировой ткани. Многие ПСМ, в частности препараты I поколения, стимулируя функцию β -клеток, усиливают апоптоз. Возможно, что это связано с их влиянием на вторую фазу постпрандиальной секреции инсулина. Некоторые ПСМ оказывают эффекты и не связанные с панкреатическими (β -клетками). К ним относят повышение чувствительности инсулинозависимых тканей к инсулину (увеличение числа инсулиновых рецепторов, улучшение инсулинорецепторного взаимодействия, восстановление трансдукции пострецепторного сигнала) и увеличение высвобождения соматостатина δ -клетками поджелудочной железы.

Первое приводит, в частности, к торможению глюконеогенеза, а второе — к подавлению секреции глюкагона. ПСМ обладают также ангиопротективной активностью, влиянием на систему свертывания крови,

антиоксидантной активностью. Клиническая значимость эффектов, не связанных с (3-клетками поджелудочной железы, в настоящий момент служит предметом дискуссий. Особенности механизма действия отдельных ПСМ представлены в табл. 7.

Таблица 7.

Особенности механизма действия и эффектов препаратов сульфонилмочевины

Механизмы действия и эффекты	Глибенкламид	Гликлазид	Глипизид	Гликвинон	Глимепирид
Стимуляция секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы	Через SUR				Через специфический белок K ⁺ каналов, отличный от классических SUR
	Сродство к SUR наибольшее	Сродство к SUR меньше			
Стимулируемая фаза постпрандиальной секреции	Вторая	Первая	Первая	Вторая	Первая, Вторая
Сродство к SUR ₁ ,	Наибольшее	Значительно ниже, чем у глибенкламида	Незначительно ниже, чем у глибенкламида		Значительно ниже, чем у глибенкламида
Сахароснижающая активность	Наибольшая (эталонная)	Менее агрессивная	Незначительно уступает глибенкламиду	Значительно уступает глибенкламиду	Щадящая
Усиление апоптоза	Есть	Нет	-	-	Нет
Дополнительные эффекты	Кардиотоксический при передозировке	Влияние на гемостаз, реологические свойства крови, некоторые показатели гемодинамики и микроциркуляции; антиоксидантная активность	Влияние на фибринолиз, агрегацию тромбоцитов, мягкое диуретическое действие	Снижение содержания глюкозагона в крови. Склонность к тромбообразованию	уменьшение инсулинорезистентности за счет прямого инсулиномиметического действия
Возможность назначения при ХПН	нет	нет	нет	Имеется	Имеется при легкой или умеренной степени тяжести

Глиниды (меглитиниды) Оригинальный механизм действия и влияние на первую фазу секреции инсулина позволяют называть препараты этой группы «прандиальными регуляторами гликемии». Связываясь с собственной специфической субъединицей АТФзависимых K^+ -каналов, отличной от SUR, репаглинид обеспечивает глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина. Как было показано в ходе исследования *in vitro*, не влияя на функцию (3-клеток в условиях отсутствия глюкозы, этот препарат высокоактивен при ее концентрации, превышающей 5 ммоль/л. Эффективность репаглинида эквивалентна ПСМ, однако, в отличие от них, он ведет к более медленному истощению (3-клеток. Особенность репаглинида — скорость его действия (начало через 5—10 мин), что позволяет принимать его непосредственно перед едой. У больных сахарным диабетом 2-го типа инсулиновый ответ на прием пищи на фоне репаглинида наблюдается в течение 30 мин после еды, а к исходному уровню концентрация инсулина возвращается через 3 ч после приема препарата, что имитирует нормальную секрецию инсулина во время еды и позволяет снизить вероятность гипогликемии в промежутках между приемами пищи. Снижение концентрации глюкозы носит дозозависимый характер (в диапазоне доз от 0,5 до 4 мг). Наилучшие результаты репаглинида достигаются у больных с небольшим стажем сахарного диабета 2-го типа, т.е. при сохраненной секреции инсулина. На фоне применения репаглинида случаев гипогликемической комы зарегистрировано не было. Под влиянием натеглинида восстановление первой фазы секреции инсулина осуществляется благодаря быстрому обратимому и избирательному взаимодействию препарата с SUR,. В отличие от других ПССП, он вызывает выраженную секрецию инсулина уже в первые 15 мин после еды, благодаря чему сглаживаются колебания уровня глюкозы в крови. В последующие 3 -4 ч концентрация инсулина возвращается к исходным значениям, таким образом удается избежать развития гиперинсулинемии, которая может приводить к отсроченной гипогликемии. Секреция инсулина 3-клетками поджелудочной железы, вызванная натеглинидом, зависит от уровня гликемии: по мере

снижения последней уменьшается и секреция инсулина, что служит дополнительным фактором, предупреждающим развитие гипогликемии (в том числе в случаях пропуска приема пищи).

Группа лекарственных средств, нарушающих кишечное всасывание углеводов Ингибиторы кишечных α -гликозидаз Действие ингибиторов кишечных α -гликозидаз рассмотрим на примере акарбозы — единственного лекарственного средства, относящегося к этой группе, зарегистрированного в нашей стране. Акарбоза представляет собой псевдотетрасахарид, который обратимо ингибирует гликолитические пищеварительные ферменты (гликоамилазу, сахаразу, мальтазу, декстразу и другие α -гликозидазы), расположенные на щеточной кайме эпителия тонкой кишки и участвующие в конечной стадии переваривания углеводов. Конкурируя за эти ферменты с ди-, олиго- и полисахаридами, акарбоза замедляет последовательное

расщепление углеводов до глюкозы, что ограничивает объем ее всасывания по всей тонкой кишке. Не подвергшиеся ферментативному расщеплению пищевые углеводы в неизменном виде попадают в нижние отделы тонкой кишки и в толстую кишку, пролонгируя всасывание моносахаридов до 3-4 ч. В результате этого происходит уменьшение уровня постпрандиальной гипергликемии и сглаживаются пики концентрации глюкозы. Таким образом, как и метформин, акарбоза не столько гипогликемический, сколько антигипергликемический препарат. В отличие от ИС, относящихся к ПСМ, она не увеличивает секрецию инсулина и, следовательно, не вызывает гипогликемию. В отличие от бигуанидов, акарбоза не влияет на усвояемость глюкозы тканями. Таким образом, она наиболее эффективна при высоком уровне гликемии после еды и нормальном — натощак. Уменьшение гликемии (даже и не связанное с возрастанием утилизации глюкозы) сопряжено с положительными сдвигами и в липидном обмене. Длительное применение препаратов этой группы сопровождается снижением риска развития кардиальных осложнений атеросклеротического характера. Как и о метформине, об ингибиторах α -гликозидаз появились

данные, что и они влияют на функцию инкретинов, в том числе наиболее активного из них — ГПП-1. На практике эффективность монотерапии акарбозой недостаточна, и ее применяют в основном у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа.

Фармакокинетика

Группа сенситайзеров Бигуаниды

Абсорбция. Абсорбция метформина из ЖКТ — это процесс насыщаемый и неполный, носящий нелинейный характер, а после завершения абсорбции, через 6 ч, в просвете кишечника остается не менее 20—30% принятой дозы. Биодоступность метформина у здоровых людей при дозах 500-850 мг составляет 50-60%. C_{max} при этих дозах обычно не превышает 2 мкг/мл и достигается через 2—2,5 ч после приема. Одновременный прием пищи снижает степень абсорбции метформина и несколько уменьшает ее скорость: при приеме 850 мг метформина во время еды AUC снижается на 25%, C_{max} — на 40%, а время достижения C_{max} — на 35 мин. Пролонгированная лекарственная форма (таблетки, покрытые оболочкой с замедленным высвобождением) обеспечивают поддержание терапевтической концентрации в течение суток. При применении метформина в обычных дозах и в обычном режиме дозирования C_{ss} в плазме крови достигается в течение 24-48 ч и составляет, как правило, не более 1 мкг/мл (C_{max} не превышает 4 мкг/мл даже после приема максимальных доз).

Распределение и связь с белками. Метформин быстро распределяется в организме, глубоко проникая в ткани и медленно выводясь. Он накапливается в эритроцитах, слюнных железах, двенадцатиперстной кишке, печени и почках. Объем распределения колеблется от 63 до 276 л. Связь с белками плазмы крови ничтожно мала.

Биотрансформация. Метформин метаболизму в организме не подвергается.

Элиминация. Метформин выделяется почками в неизменном виде (клубочковая фильтрация и канальцевая секреция). Почечный клиренс

составляет 350—550 мл/мин и коррелирует с клиренсом креатинина. $T_{1/2}$ — 6,2 ч (начальный — от 1,5 до 4,5 ч, терминальный — от 8,9 до 19 ч). Полностью выводится в течение 8—20 ч после однократного приема.

Глитазоны

Абсорбция. Глитазоны быстро всасываются из ЖКТ. Так, пиоглитазон определяется в плазме крови уже через 30 мин после приема. Время достижения C_{\max} росиглитазона составляет 1 ч, пиоглитазона — 2 ч. Прием пищи замедляет абсорбцию, но не сильно (время достижения C_{\max} росиглитазона возрастает до 1,75 ч, пиоглитазона — до 3-4 ч) и клинически значимо не влияет на ее полноту (C_{\max} росиглитазона уменьшается лишь на 20—28%, а степень всасывания, оцениваемая по величине AUC, не меняется). В диапазоне терапевтических доз концентрации в плазме крови прямо пропорциональны принимаемым дозам.

Биодоступность росиглитазона при приеме 4-8 мг составляет около 99%. **Распределение и связь с белками.** Объем распределения глитазонов относительно небольшой — около 0,5—0,6 л/кг, но очень высока степень связи с белками крови (преимущественно с альбумином) — 99-99,8%; столь же высока связь с белками активных метаболитов — почти 100%: парагидроксисульфата — более 99,99%, М-III и М-IV — более 98%. C_{ss} пиоглитазона составляет около 30-50% от C_{\max} .

Биотрансформация. Глитазоны интенсивно метаболизируются в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450 — CYP2C8 (оба препарата), CYP2C9 (росиглитазон) и CYP3A4 (пиоглитазон, способный его индуцировать). Образующиеся активные метаболиты парагидроксисульфат (гидроксипроизводное росиглитазона) и М-II, М-III, М-IV (гидрокси- и кетопроизводные пиоглитазона) выводятся в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами.

Элиминация. Глитазоны выводятся преимущественно в виде конъюгатов метаболитов с мочой, меньше — через ЖКТ. Первым путем экскретируется приблизительно 2/3 принятой дозы росиглитазона, вторым — около 25%.

Пиоглитазон на 15—30% выводится с мочой в неизменном виде. Неизменные вещества обладают существенно меньшим $T_{1/2}$, чем метаболиты: для росиглитазона он составляет 3-4 ч и до 130 ч, соответственно для пиоглитазона — 3—7 ч и 16—24 ч. При приеме росиглитазона 1 или 2 раза в сутки его кумуляция не наблюдается, однако возможна кумуляция его метаболитов, в первую очередь основного метаболита — парагидроксисульфата, для которого можно ожидать 5-8-кратное увеличение концентрации. Через 24 ч после однократного приема суточной дозы пиоглитазона концентрация его активных метаболитов в сыворотке крови остается еще на высоком уровне. Плазменный клиренс росиглитазона составляет 3 л/ч, пиоглитазона — 5-7 л/ч.

Стимуляторы секреции инсулина производные сульфонилмочевины и глиниды ПСМ II поколения, в зависимости от фармакокинетических характеристик, можно разделить на две подгруппы: «старые» ЛС с обычной фармакокинетикой и «новые» ЛС с улучшенной фармакокинетикой.

Основные фармакокинетические показатели ПСМ II поколения с обычной и улучшенной фармакокинетикой, ПСМ III поколения, а также глинидов представлены в табл.8.

Абсорбция. Улучшение фармакокинетических свойств достигается оптимизацией абсорбции, что отражается и на некоторых других характеристиках. Обычная (немикронизированная) фармакокинетическая форма глибенкламида относительно быстро начинает абсорбироваться из ЖКТ, но время достижения C_{max} может тем не менее занимать 4—6 ч. Поэтому ее действие, начинающееся в интервале от 40 мин до 2 ч после приема препарата, достигает максимума через 7-8 ч. Это несет в себе угрозу гипогликемии даже при негрубых нарушениях режима питания или физических нагрузок в течение всего времени действия препарата (24 ч), стимулирующего в основном вторую фазу секреции

Таблица 8.

Основные фармакокинетические показатели производных сульфонилмочевины и глинидов

Препараты (МНН и формы) T _{1/2} *	T _{max} , час	Биодоступность, %	Связь с белками, %	Метаболиты	Элиминация (почки / ЖКТ)	T _{1/2} , soat	Длительность действия, ч
А. ПСМ							
Глибенкламид	Обычная форма	от 1 -2 до 4-6 до 70	95 -99	Неактивные метаболиты	50% с мочой; 50% через ЖКТ	От 6 - 10 до 16	До 24
	Микронизированная форма	От <1 до 1,5	Почти 100			>3	24
Гликлазид	Обычная форма	4	80-90	Неактивные	60-70% с мочой; 30—40% через ЖКТ	12	24
	МВ (таблетки с модифицированным высвобождением)	6-12	Почти 100			17	>24
Глипизид	Обычная форма	3	90-100	Неактивные	В неизменном виде: 5-10% с мочой; метаболиты: 80% с мочой, 10% через ЖКТ	3-4	24
	ГИТС	6-12				2-5	>24
Гликвидон		2-3	Почти 100	Неактивные	5% с мочой; 95% через ЖКТ	0,5-1,5	10-12
Глимепирид		2,5	100	Активный и неактивный	60% с мочой; 40% через ЖКТ	От 5-8 до 9	>24
Б. Глиниды							
Репаглинид	1	Около 60	98-99	Неактивные	<8% siydik bilan>90% OI T	1	4,2
Натеглинид	<1	Около 72	97-99	Активные и неактивные	большая часть с мочой (16% в неизменном виде); 10% через ЖКТ	1,5-1,8	4-6

Как и другие ПСМ, глибенкламид подвергается незначительному метаболизму при первом прохождении через печень, поэтому его биодоступность, составляющая 70%, лимитируется только абсорбцией. Укорочение периода абсорбции при улучшении фармакокинетических свойств позволило принимать препарат непосредственно перед едой. Полное растворение высокодисперсной формы (микронизированного глибенкламида) в желудке в течение 5 мин обеспечивает более быструю абсорбцию (время достижения C_{\max} сократилось до 1—1,5 ч) и почти стопроцентную биодоступность. К достоинствам микронизированного глибенкламида относятся лучшее совпадение C_{\max} с пиком постпрандиальной гипергликемии и возможность за счет большей биодоступности использовать меньшие дозы. Улучшение фармакокинетических свойств ПСМ, стимулирующих первую фазу секреции инсулина, — гликлазида и глипизида — направлено на обеспечение длительного поддержания терапевтических концентраций этих препаратов в крови. У гликлазида это достигается с помощью таблеток с модифицированным высвобождением, у глипизида — путем гастроинтестинальной терапевтической системы, представляющей собой покрытые оболочкой таблетки с контролируемым высвобождением¹ (в коммерческих названиях именуются «ретард»). Если абсорбция обычных форм гликлазида и глипизида достаточно быстрая (время достижения C_{\max} гликлазида при разных дозах колеблется от 2—3 до 4 ч, а глипизида составляет 3 ч), то достижение C_{\max} препаратов с улучшенными фармакокинетическими свойствами растягивается на 6—12 ч (глипизид появляется в крови через 2—3 ч). При этом биодоступность приближается к 100%, а длительность поддержания терапевтической концентрации и гипогликемизирующего эффекта превышает 24 ч. Прием пищи не влияет на степень абсорбции гликлазида, в отличие от всасывания быстродействующей формы глипизида, которое задерживается на 40 мин. Гликвидон не имеет улучшенной фармакокинетической формы. Он быстро (время достижения C_{\max} 2—3 ч) и практически полностью (биодоступность почти 100%) абсорбируется из ЖКТ.

Гипогликемизирующий эффект развивается через 1 — 1,5 ч, достигает максимума через 2—3 ч и длится до 12 ч. Прием пищи на абсорбцию существенно не влияет. Глимепирид представляет собой ПСМ 111 поколения (т.е. лекарственное средство, которое без искусственной пролонгации можно назначать 1 раз в сутки). Глимепирид быстро и полно всасывается (время достижения C_{max} составляет 2,5 ч, биодоступность — 100%). Величины C_{max} и AUC находятся в линейной зависимости от дозы. Прием пищи 1 Контролируемое высвобождение обеспечивается структурой таблетки: глипизид находится в осмотически активном ядре, окруженном полупроницаемой мембраной, через которую из ЖКТ поступает притягиваемая осмотическим акцептором вода. Это увеличивает давление внутри ГИТС и «выдавливает» активное вещество через мембрану, непроницаемую для него при обычном давлении. Поступление глипизида из ГИТС в ЖКТ осуществляется плавно, постепенно и постоянно в течение суток, незначительно замедляет абсорбцию, существенно не влияя на ее полноту. Достоинство репаглинида заключается в скорости его абсорбции: пик концентрации в плазме крови достигается через 40—60 мин, что и позволяет лучше регулировать уровень постпрандиальной гликемии.

Всасывание натеглинида из ЖКТ происходит еще быстрее: время достижения C_{max} — менее 1 ч, при этом C_{max} не зависит от дозы, биодоступность — 73%. Прием пищи, не влияя на полноту абсорбции (по величине AUC), уменьшает максимальную концентрацию и скорость абсорбции, что приводит к удлинению периода выведения.

Распределение и связь с белками. Преобладающая часть ПСМ и глинидов циркулирует в крови в связанном с белками виде (до 99%). Объем распределения относительно невелик:

- глибенкламида — 9—10 л;
- гликлазида — около 25 л;
- глипизида — 11 л;
- глимепирида — 8,8 л;

- репаглинида — 30 л;
- натеглинида (при достижении равновесного состояния) — 10 л (степень связывания с белками не зависит от концентрации препарата в плазме крови).

Глибенкламид практически не проникает через плацентарный барьер. Данные об экскреции гликлазида в грудное молоко отсутствуют. C_{ss} гликлазида достигается через 2 сут. Глимепирид проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко, но плохо проходит через ГЭБ. Натеглинид в незначительном количестве проникает в грудное молоко.

Биотрансформация. Глибенкламид почти полностью метаболизируется в печени изоферментами CYP3A4 и CYP2C9 с образованием двух неактивных метаболитов. Гликлазид метаболизируется в печени с образованием восьми метаболитов, не обладающих гипогликемизирующим действием, один из которых способен влиять на микроциркуляцию.

Глипизид на 90% метаболизируется в печени с участием изофермента CYP2C9 до неактивных метаболитов. Гликвидон полностью метаболизируется печенью до неактивных метаболитов.

Глимепирид биотрансформируется в печени до двух метаболитов.

Активный (его активность составляет примерно 1/3 активности неизмененного вещества) образуется под влиянием изофермента CYP2C9.

При концентрациях в плазме крови, создаваемых многократным приемом, на фоне высоких доз наблюдается увеличение T_{1/2} до 9 ч. Репаглинид столь же быстро инактивируется, как и абсорбируется (T_{1/2} составляет 40—60 мин). Этот препарат на 99% метаболизируется в печени до неактивных метаболитов при участии изоферментов CYP3A4 и CYP2C8.

Натеглинид метаболизируется в печени с образованием неактивных и трех активных метаболитов, сахароснижающее действие которых в несколько раз меньше, чем у исходного вещества. 70% метаболитов образуются под влиянием CYP2C9, а 30% — CYP3A4.

Элиминация. Глибенкламид выводится с мочой и желчью поровну в виде метаболитов, в процессе образования которых снижается концентрация

препарата в плазме крови. Несмотря на различия $T_{1/2}$ (хуже растворимый обычный глибенкламид имеет больший $T_{1/2}$ за счет растянутого во времени всасывания), более полная абсорбция лучше растворимой микронизированной формы создает такую же продолжительность действия, как и у обычного глибенкламида (24 ч). Суточная длительность действия самого активного препарата из группы ПСМ — недостаток, поскольку создает угрозу длительных и тяжелых гипогликемий.

Гликлазид выводится преимущественно в виде метаболитов, до 70% — с мочой.

Глипизид выводится преимущественно почками (80% в виде метаболитов и 10% в неизменном виде). Небольшая часть (10%) в виде метаболитов выводится через ЖКТ.

Гликвидон — это единственный препарат, относящийся к ПСМ, основная часть которого (95%) выводится через ЖКТ; с мочой удаляется лишь 5% принятой дозы. Уровень его выведения почками остается минимальным даже при регулярном назначении. Не кумулирует в организме.

Глимепирид выводится в метаболизированном виде почками (до 60%) и через ЖКТ. Не кумулирует. $T_{1/2}$ при концентрациях препарата в плазме, соответствующих многократному приему, составляет 5–8 ч. Скорость диссоциации комплекса «препарат—рецептор» в 8–9 раз больше, чем у других ПСМ, что обуславливает его безопасность.

Лишь около 1% репаглинида выводится в неизменном виде с желчью. В основном он удаляется в виде метаболитов: более 90% через ЖКТ и 8% почками, что позволяет применять этот препарат у больных не только легкой, но и умеренной ХПН.

Натеглинид быстро выводится в виде метаболитов (только 16% — в неизменном виде), преимущественно почками: в первые 6 ч почки фильтруют 75% принятой дозы. Около 10% выводится через ЖКТ. Скорость выведения не зависит от дозы.

Группа лекарственных средств, нарушающих кишечное всасывание углеводов *Ингибиторы кишечных α -гликозидаз*

Абсорбция. Абсорбция акарбозы из ЖКТ достигает 35%, из которых 2% — в активной форме).

Биодоступность составляет 1-2% . Наблюдается два пика C_{\max} : через 1-2 ч и через 14-24 ч. Появление второго пика обусловлено, по-видимому, абсорбцией из кишечника метаболитов.

Распределение и связь с белками. Объем распределения составляет 0,39 л/кг.

Биотрансформация. Акарбоза метаболизируется исключительно в ЖКТ, главным образом кишечными бактериями, и в небольшом количестве — пищеварительными ферментами, с образованием не менее 13 соединений. Один метаболит сохраняет способность ингибировать α -гликозидазы.

Выведение. $T_{1/2}$ в фазе распределения (после первого пика) составляет 4 ч, в фазе выведения (после второго пика) — 10 ч. В течение 96 ч 51 % выводится через кишечник в виде продуктов метаболизма (неабсорбированная акарбоза); почками выводится 34% в виде неактивных метаболитов, а также менее 2% — в неизменном виде и в виде активного метаболита.

Показания к применению

Общим показанием к применению ПССП служит сахарный диабет 2-го типа. Однако особенности фармакодинамики отдельных препаратов обуславливают детали их назначения, а иногда и расширение показаний для некоторых ЛС.

Группа сенситайзеров Дополнительное показание к назначению препаратов этой группы — нарушенная толерантность к глюкозе, при которой главная цель их назначения заключается в предупреждении развития сахарного диабета 2-го типа.

Бигуаниды

Метформин показан в первую очередь при утренней гипергликемии и большим сахарным диабетом 2-го типа с избыточной массой тела или ожирением.

Глитазоны

Росиглитазон и пиоглитазон показаны больным с противопоказаниями к метформину или при его неэффективности.

Стимуляторы секреции инсулина

Производные сульфонилмочевины и глиниды как при недостаточной, так и при избыточной (в рамках инсулинорезистентности) секреции инсулина в первую очередь показаны для борьбы с постпрандиальной гипергликемией. Из группы ПСМ вещества с длительным действием и пролонгированные лекарственные формы также показаны для коррекции нарушений базальной секреции.

Группа средств, нарушающих кишечное всасывание углеводов
Ингибиторы кишечных α -гликозидаз Акарбоза — лекарственное средство из группы ПССП, показано:

- при сахарном диабете 2-го типа;
- сахарном диабете 1-го типа (в составе комбинированной терапии);
- нарушенной толерантности к глюкозе (профилактика сахарного диабета 2-го типа).

Противопоказания. Как и для любых других ЛС, общим противопоказанием к применению ПССП служит их непереносимость, включая гиперчувствительность (для ПСМ особую роль играет перекрестная аллергия, а также аллергия к другим ПСМ, сульфаниламидам, сульфониламидным диуретикам).

Все ПССП противопоказаны при комах и прекомах (не исключая гипергликемические), кетоацидозе, гипогликемии, острых заболеваниях, тяжелых инфекциях с высокой лихорадкой, острых патологических процессах, требующих интенсивной терапии или хирургического лечения

(например, при острых нарушениях мозгового кровообращения, сепсисе, остром панкреатите, перитоните и др.), когда показана инсулиноterapia, при беременности и кормлении грудью. За исключением акарбозы, ПССП противопоказаны при классическом сахарном диабете 1-го типа. Лекарственные формы, содержащие в качестве вспомогательного вещества лактозу, противопоказаны при наследственной непереносимости галактозы, лактазной недостаточности Лаппа, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Группа сенситайзеров

Бигуаниды. Метформин противопоказан при гипоксических состояниях любой природы, лактат-ацидозе (в том числе в анамнезе), дегидратации, нарушениях функций печени и почек (включая ситуации с высоким риском развития почечной недостаточности, например при внутрисосудистом использовании рентгеноконтрастных Л С), сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда, гипокалорийной диете (менее 1000 ккал/сут), склонности к злоупотреблению алкоголем, в возрасте до 12 лет.

С осторожностью его применяют у пациентов старше 60 лет или выполняющих тяжелые физические нагрузки (повышенная опасность развития лактат-ацидоза).

Глитазоны. Росиглитазон и пиоглитазон противопоказаны при применении инсулина (сахарный диабет 2-го типа на инсулине), отечном синдроме и высоком риске его развития, гемодиализе, при ХСН любого функционального класса (в том числе компенсированная или острая сердечная недостаточность в анамнезе), остром коронарном синдроме (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда с/без подъема сегмента ST), клинических проявлениях заболеваний печени или повышении уровня аланинаминотрансферазы более чем в 2,5 раза, до 18 лет. С осторожностью глитазоны следует назначать при тяжелой ХПН (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), остеопорозе, одновременном применении ингибиторов или индукторов изофермента CYP2C8.

Стимуляторы секреции инсулина

Производные сульфонилмочевинью Все ПСМ противопоказаны при печеночной и (или) почечной недостаточности, в том числе на диализе (за исключением гликвидона, разрешенного при легкой почечной недостаточности; он противопоказан при острой печеночной порфирии). ПСМ не назначают при лейкопении, агранулоцитозе, апластической и гемолитической анемиях, после резекции поджелудочной железы. Безопасность применения ПСМ у детей не установлена, в связи с чем их не назначают в возрасте до 18 лет¹.

С осторожностью ПСМ применяют у больных, злоупотребляющих алкоголем, выполняющих тяжелые физические нагрузки (угроза гипогликемии), нерегулярно и (или) несбалансированно питающихся, у лиц пожилого возраста, при заболеваниях ССС (в том числе ИБС и атеросклерозе), нарушениях функции щитовидной железы, надпочечниковой или гипофизарной недостаточности, длительном применении глюкокортикоидов, сопутствующем лечении препаратами, изменяющими сахароснижающую активность ПСМ, лихорадочном синдроме, дефиците Г-6-ФД.

Лекарственные формы с замедленным высвобождением требуют осторожности при заболеваниях ЖКТ, приводящих к изменению времени нахождения препарата в кишечнике (запор, диарея). Глибенкламид с осторожностью назначают пациентам с заболеваниями печени (в том числе в анамнезе).

Глинидыю Репаглинид и натеглинид, кроме уже указанных общих противопоказаний, не назначают при неэффективности ПСМ. Безопасность применения глинидов у детей не установлена, в связи с чем их не назначают в возрасте до 18 лет. Назначать глиниды следует с осторожностью при печеночной, почечной, надпочечниковой, гипофизарной недостаточности, лихорадочном синдроме, общем тяжелом состоянии, неполноценном пищевом рационе, злоупотреблении алкоголем, тяжелых физических нагрузках, комбинации с другими сахароснижающими ЛС, пониженном питании, возрасте старше 75 лет. Группа лекарственных средств, нарушающих кишечное всасывание углеводов Ингибиторы кишечных α -гликозидаз Противопоказаниями к назначению акарбозы служат цирроз печени, острые и хронические воспалительные заболевания кишечника, осложненные нарушениями пищеварения и всасывания (в том числе синдром

мальабсорбции, синдром мальдигестии), гастрокардиальный синдром Ремгельда, крупные грыжи брюшной стенки, патология ЖКТ с повышенным газообразованием, язвенный колит, кишечная непроходимость (в том числе частичная) или предрасположенность к ней, стриктуры и язвы кишечника, ХПН (содержание креатинина выше 177 мкмоль/л).

Способ применения, режим дозирования и дозы

Величина дозы ПССП и режим дозирования зависят от возраста пациента, тяжести течения сахарного диабета, уровня гликемии натощак и ее постпрандиального повышения. На дозирование ПССП влияют также их лекарственные формы (обычные или с улучшенными фармакокинетическими свойствами) (табл. 9).

Таблица 9.

Лекарственные формы пероральных сахароснижающих препаратов и режимы дозирования

Препараты		Содержание ЛС в 1 таблетке, мг	Суточная доза, мг	Кратность приема, раз/сут
МНН	Форма			
Метформин	Обычная	250;500;850;1000	500-3000	1-3
	Пролонгированная	500-850	850-1500	1-2
Росиглитазон	-	1;2;3;4;8	2-8	1-2
Пиоглитазон	-	15;30;45	15-45	1
Глибенкламид	Обычная	5	От 2,5 до15 -20	1-3
	Микронизированная	1,75; 3,5	до14	1-2
Гликлазид	Обычная	80	40-320	1-2
	MV	30 и 60	30-120	1
Глипизид	Обычная	5	от2,5 до30(45)	от1до2-4
	GITS	5va10	5-120	1
Гликвидон	-	30	15-180	1-3
Глимепирид	-	1;2;3;4;6	1-6	1
Репаглинид	-	0,5;1;2	0,5-16	3-4
Натеглинид	-	60;120;180	360-720	3-4
Акарбоза	-	50;100	150-300	3

Группа сенситайзеров

Бигуанидыю Метформин назначают во время или сразу после еды (лучше переносится) или вне связи с едой (более высокая активность). Обычно подбор дозы начинают с ужина. Начальная суточная доза составляет 500-850 мг. При отсутствии НЛР с интервалом 5 -7 дней дозу можно увеличивать до оптимальной, которая составляет 1500—2000 мг (500 мг 3 раза или 850-1000 мг 2 раза в сутки). Максимальное насыщение препаратом обычно достигается при суточной дозе 3 г (см. раздел «Фармакокинетика»). Таблетки ретард (850 мг) принимают по одной утром и вечером. Максимальная суточная доза составляет не более 3 г (в три приема), что обусловлено не только угрозой передозировки при дальнейшем ее увеличении, но и наступлением при ней максимального насыщения препаратом, а также отсутствием дальнейшего усиления антигипергликемического эффекта. Максимальный эффект при лечении наступает через несколько недель, и его не следует ожидать слишком рано. При одновременном применении инсулина в дозе менее 40 ЕД/сутрежим дозирования метформина тот же, при этом дозу инсулина можно постепенно снижать (на 4 -8 ЕД/сут через день). При дозе инсулина более 40 ЕД/сут применение метформина и снижение дозы инсулина требуют большой осторожности и проводятся в стационаре.

Глитазоны. Росиглитазон назначают вне зависимости от приема пищи в начальной дозе 2 -4 мг/сут. При необходимости ее можно увеличить до 8 мг, но в связи с тем, что полный клинический эффект достигается через 8—12 нед, это допустимо не ранее, чем через 6 -8 нед лечения. Кратность приема — 1—2 раза в сутки. При комбинированном применении с ПСМ повышение дозы росиглитазона до 8 мг/сут должно проводиться с осторожностью, после тщательной оценки риска задержки жидкости.

Пиоглитазон назначают 1 раз в сутки, независимо от приема пищи, в начальной дозе 15 или 30 мг; при необходимости ее ступенчато повышают до 45 мг. Глитазоны можно сочетать с ПСМ, метформином.

Стимуляторы секреции инсулина

Производные сульфонилмочевины

Глибенкламид принимают за 20—30 мин до еды в суточных дозах 2,5-10 мг и до 15-20 мг (обычная форма) или 1,75-14 мг (микронизированная форма). Превышение указанных максимальных доз нецелесообразно, поскольку выраженность гипогликемизирующего эффекта не увеличивается. Начальная разовая доза составляет обычно 1,75 мг (у пожилых — 1,25 мг/сут); при необходимости суточную дозу повышают каждые 5—6 дней на 2,5 мг до достижения компенсации. При двухразовом назначении соотношение утренней и вечерней доз обычно составляет 1:1 или 2:1. 3,5 мг микронизированной формы соответствуют примерно 5 мг обычной.

Гликлазид в России в настоящее время применяют в основном в новой форме с модифицированным высвобождением. Почти 100% биодоступность позволяет снизить дозу до 30-120 мг/сут. Благодаря 24-часовому действию препарат принимают 1 раз в сутки, перед завтраком. Начальная доза составляет 30 мг. Каждое следующее изменение дозы может быть выполнено после как минимум двухнедельного периода.

Глипизид в быстродействующей (обычной) форме назначают за 30 мин до еды: при начальной суточной дозе 2,5—5 мг — перед завтраком. Если эффект отсутствует, дозу постепенно увеличивают на 2,5—5 мг (при заболеваниях печени, почек и у пожилых — на 2,5 мг). Максимальная разовая доза составляет 15 мг, суточная доза — 45 мг. Кратность приема при суточной дозе менее 15 мг — 1 раз, а от 15 мг и выше — 2-4 раза в сутки. Начальная суточная доза медленнодействующей формы (ГИТС) — 5 мг, во время завтрака. Таблетки следует проглатывать целиком, их нельзя делить на части.

Гликвидон принимают во время еды или в начале приема пищи. Начальная суточная доза составляет 15—30 мг, средняя — 45 мг. Лучший эффект достигается при приеме 2—3 раза в сутки, однако при дозах до 60 мг возможен и однократный прием.

Глимепирид принимают не разжевывая, с достаточным количеством жидкости, перед обильным завтраком, 1 раз в сутки. Начальная доза составляет 1 мг. При необходимости ее можно постепенно (на 1 мг каждые 1—2 нед) увеличивать до максимальной — 6 мг.

Глиниды. Репаглинид принимают за 15 мин до всех основных приемов пищи (2 -4 раза). Таким образом, препарат позволяет больному гибко подходить к режиму питания. В случае пропуска приема пищи (например, обеда) прием препарата также пропускается. Это очень важно, так как, в отличие от лечения ПСМ, отсутствует риск развития гипогликемии. Если пациент ранее не получал ПССП или уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) не превышает 8%, начальная разовая доза составляет 0,5 мг. Если применялись ПССП, дозу увеличивают до 1 мг, а если содержание HbA_{1c} превышает 8% — до 2 мг. Максимальная суточная доза составляет 16 мг. Если на фоне применения репаглинида уменьшается постпрандиальная гликемия, а гликемия натощак остается повышенной, его можно успешно комбинировать с метформином, инсулином средней продолжительности действия или длительно действующими аналогами человеческого инсулина перед сном.

Натеглинид принимают непосредственно перед основными приемами пищи: интервал между приемом препарата и едой не должен превышать 30 мин. При монотерапии рекомендуемая доза составляет 120 мг 3 раза в сутки (перед завтраком, обедом и ужином). Если не удастся достичь желаемого эффекта, разовую дозу увеличивают до 180 мг.

Группа лекарственных средств, нарушающих кишечное всасывание углеводов

Ингибиторы кишечных α -гликозидаз. Акарбозу используют непосредственно перед едой или с первой порцией пищи. Таблетки принимают, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости. Лечение сахарного диабета начинают с разовой дозы 50 мг 1 раз в сутки. Затем кратность приема постепенно доводят до 3 раз. Когда больной привыкает к трехкратному приему препарата в низких разовых дозах, их, в зависимости от

уровня гликемии, начинают последовательно повышать с 4—8-недельными интервалами до 100 мг 3 раза в сутки. У взрослых с массой тела менее 60 кг максимальная суточная доза составляет 150 мг, более 60 кг — 300 мг. Для профилактики развития сахарного диабета при нарушенной толерантности к глюкозе начальная доза составляет 50 мг 1 раз в сутки с увеличением дозы до 100 мг (дозу увеличивают в течение 3 мес).

Нежелательные лекарственные реакции НЛР, вызываемые ПССП, наиболее часто обусловлены тем, что эти ЛС обладают небольшой терапевтической широтой. Кроме того, вероятность их возникновения повышается при поражении печени и почек, гипоальбуминемии, а также в зависимости от индивидуальных особенностей биотрансформации ЛС.

Группа сенситайзеров

Бигуаниды. Метформин. *Со стороны системы пищеварения:* в начале приема у 20% больных могут наблюдаться метеоризм, неприятные ощущения или боль в животе, диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, «металлический» привкус во рту. Выраженность этих явлений уменьшается при снижении дозы. При назначении препарата в минимальной дозе с постепенным ее увеличением они выражены слабее, но у 5% больных наблюдается непереносимость даже низких доз.

Со стороны обмена веществ, в отдельных случаях (0,03 на 1000 больных в год) развивается лактат-ацидоз, угроза которого повышается при различных острых состояниях и почечной недостаточности; при длительном применении — нарушение всасывания витамина В₁₂ с развитием гиповитаминоза В₁₂. *Со стороны органов кроветворения:* в отдельных случаях развивается мегалобластная анемия (В₁₂-дефицитная).

Аллергические реакции: кожная сыпь.

Глитазоны

Росиглитазон

Со стороны ССС часто развивается ишемия миокарда.

Со стороны обмена веществ и водного баланса: часто отмечаются нарушения липидного профиля (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, дислипидемия); часто наблюдается задержка жидкости, чем обычно объясняют появление периферических отеков, снижение уровня гемоглобина и гематокрита (гемодиллюция), а также редкие случаи развития ХСН или отека легких и макулярного отека; часто регистрируется повышение массы тела, что можно объяснить как накоплением жировой ткани, так и задержкой жидкости в организме². Со стороны костной системы: часто возникают переломы.

Со стороны печени и системы пищеварения', часто возникают повышение аппетита, запор; редко наблюдаются нарушения функций печени, повышение активности печеночных ферментов. Со стороны иммунной системы: очень редко развиваются анафилактические реакции, ангионевротический отек, кожные аллергические реакции (крапивница, кожный зуд, кожная сыпь).

Пиоглитазон

Со стороны обмена веществ и водного баланса: часто наблюдается задержка жидкости, чем обычно объясняют появление периферических отеков, снижение уровня гемоглобина и гематокрита (гемодиллюцию); также редки случаи развития ХСН или отека легких и макулярного отека; часто регистрируемое повышение массы тела можно объяснить как накоплением жировой ткани, так и задержкой жидкости в организме. Со стороны нервной системы и органов чувств: часто возникают гиперестезии и нарушение зрения; нечасто — бессонница. Со стороны костной системы: часто возникают переломы. Со стороны дыхательной системы и ЛОР-органов: часто развиваются инфекции верхних дыхательных путей; нечасто — синуситы.

Группа стимуляторов секреции инсулина

Производные сульфонилмочевины

Таблица 10.

Наиболее клинически значимые нежелательные лекарственные реакции, вызываемые производными сульфонилмочевины (на основе Harmel A. Peters & Mathur R., 2004, в модификации)

Частые	Редкие
Метаболические: гипогликемия; повышение массы тела	Кожные реакции (могут сопровождаться зудом): фотодерматоз; сыпь петехиальная или похожая на красный плоский лишай; полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла); экзема; эритродермия
Желудочно-кишечные нарушения: потеря аппетита; отрыжка; изжога; тошнота, изредка — рвота; ощущение тяжести в эпигастрии; метеоризм; абдоминальные боли; диарея или запор	Гематологические нарушения: тромбоцитопения; лейкопения; агранулоцитоз; апластическая анемия; панцитопения; гемолитическая анемия; порфирия (как острая печеночная, так и поздняя кожная)
Кожные реакции: кореподобная сыпь; пятнисто-папулезная сыпь; крапивница; дисульфирамоподобная реакция	Гепатотоксические эффекты: транзиторное повышение активности печеночных ферментов; гепатит; внутрипеченочный холестаз (холестатическая желтуха); печеночная недостаточность

При применении любого ПСМ существует больший или меньший риск возникновения гипогликемии, однако это осложнение скорее нежелательная лекарственная реакция, а результат абсолютной или относительной передозировки, поскольку развивается в случаях неадекватности принятой дозы питания или физических нагрузок.

Необходимо подчеркнуть, что аллергические реакции могут не ограничиваться изменениями кожи и слизистых оболочек, включая

макулопапулезные и буллезные высыпания, но поражать и другие системы, приводя к артралгии, лихорадке, васкулиту, протеинурии, отеку Квинке, одышке, анафилаксии. Возможны также токсико-аллергические поражения кожи и слизистых оболочек в виде синдромов Стивенса Джонсона и Лайелла. Все ПСМ, увеличивая секрецию инсулина, способны провоцировать повышение массы тела. Среди желудочно-кишечных нарушений, кроме перечисленных выше, можно упомянуть относительно нечастый «металлический» привкус во рту. Гепатотоксические эффекты требуют немедленной отмены препарата, поскольку могут привести к жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При этом повышение активности печеночных ферментов, пока не сформировался токсический гепатит и не развился внутрипеченочный холестаз, носит обратимый характер.

Глиниды

Как и другие стимуляторы секреции инсулина, репаглинид и натеглинид могут вызвать гипогликемию при нарушении режима дозирования или неадекватных диете и физических нагрузках, хотя вероятность этого существенно ниже, чем при приеме ПСМ.

Относительно часто наблюдаются диспепсические явления: тошнота, абдоминальные боли; очень редко — диарея или запор, рвота.

Гепатотоксические эффекты — повышение активности печеночных ферментов — встречаются в отдельных случаях.

Как и при применении любых других ЛС, возможно развитие аллергических реакций: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Группа лекарственных средств, нарушающих кишечное всасывание углеводов

Ингибиторы кишечных α -гликозидаз

Со стороны системы пищеварения, боли в эпигастрии, метеоризм, тошнота, диарея; редко — кишечная непроходимость.

Со стороны печени: редко — повышение активности печеночных ферментов (при приеме в суточной дозе 150-300 мг), желтуха, гепатит (в единичных случаях — фульминантный, с летальным исходом).

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции в виде кожной сыпи, гиперемии кожи, крапивницы. Прочие-, редко — периферические отеки.

Передозировка

Группа сенситайзеров

Бигуаниды

Метформин при передозировке вызывает развитие лактат-ацидоза различной степени тяжести, вплоть до комы. *Лечение.* На догоспитальном этапе — внутривенная инфузия изотонического раствора натрия хлорида в дозе 1 л за первый час. В реанимационном отделении проводят лабораторно-инструментальный мониторинг. Уменьшение продукции лактата достигается внутривенным введением 2 -5 ЕД инсулина короткого действия каждый час и по 100-125 мл/ч 5% раствора декстрозы. При острой передозировке внутрь (в том числе и через зонд) вводят активированный уголь или другой сорбент. Введение натрия гидрокарбоната допустимо только при рН ниже 7,0 и в количестве не более 100 мл 4% раствора (возможность парадоксального усиления внутриклеточного ацидоза!).

Глитазоны

Убедительных данных по передозировке росиглитазона и пиоглитазона нет. В случае развития передозировки рекомендуют проводить симптоматическое лечение. Глитазоны в высокой степени связываются с белками крови и поэтому не выводятся при гемодиализе.

Группа стимуляторов секреции инсулина

Производные сульфонилмочевины и глиниды При передозировке стимуляторов секреции инсулина возникают гипогликемические состояния различной степени тяжести, вплоть до гипогликемической комы.

Группа лекарственных средств, нарушающих кишечное всасывание углеводов

Ингибиторы α -гликозидаз

Передозировка акарбозы проявляется признаками кишечной диспепсии: диареей, метеоризмом. Для купирования симптомов передозировки следует на 4 -6 ч исключить из рациона продукты и напитки, содержащие углеводы.

Лекарственное взаимодействие

При совместном применении ПССП различных механизмов действия или ПССП и инсулина угроза развития гипогликемии возрастает вследствие потенцирования их гипогликемизирующего действия.

Гипогликемизирующий эффект ПССП усиливают и другие ЛС, за счет разных механизмов способствующие снижению глюкозы крови: ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл), блокаторы рецепторов к ангиотензину II, НПВС, салицилаты, фибраты, анаболические стероиды, (β -адреноблокаторы, ингибиторы MAO, флуоксетин, анорексигенные ЛС, циклофосфамид, хлорамфеникол, резерпин, гуанетидин®, дизопирамид®, пентоксифиллин, тетрациклины, теofilлин, бромкриптин, пиридоксин, аллопуринол.

Гипогликемизирующий эффект ПССП существенно снижают тиазидные и другие диуретики, глюкокортикоиды (при системном, внутрисуставном и наружном применении), октреотид, глюкагон, гормоны щитовидной железы, эстрогены, в том числе гормональные контрацептивы, соли лития, хлорпромазин, фенотиазины и другие нейролептики, фенитоин, никотиновая кислота в больших дозах, адреномиметики, блокаторы медленных кальциевых каналов, diaзоксид®, изониазид и другие ЛС, вызывающие гипергликемию.

Группа сенситайзеров

Бигуаниды

Фармакокинетическое взаимодействие. Циметидин, ранитидин, триамтерен, амилорид®, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин®, хинин, ванкомицин, цефалексин, конкурентно ингибируя транспортные системы в почечных канальцах, при длительном применении могут тормозить секрецию

метформина (снижают почечный клиренс), что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови, возрастанию гипогликемизирующего эффекта и повышению риска развития лактат-ацидоза.

Фармакодинамическое и фармакологическое взаимодействие. При совместном применении метформина со стимуляторами секреции инсулина следует снижать дозу последних, что, уменьшая риск гипогликемии, сохраняет резервную функцию β -клеток поджелудочной железы.

Совместное применение с внутрисосудистыми рентгеноконтрастными ЛС, при введении которых существует риск развития ОПН, увеличивает угрозу возникновения лактат-ацидоза.

Глитазоны

Фармакокинетическое взаимодействие. Ингибиторы изофермента CYP2C8 (например, гемфиброзил®) способствуют увеличению концентрации росиглитазона и пиоглитазона в плазме крови, что повышает риск развития дозозависимых НЛР. В этом случае необходим контроль уровня гликемии и может потребоваться снижение дозы ПССП. Индукторы изофермента CYP2C8, такие, как рифампицин (а также фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного), способствуют снижению концентрации глитазонов в плазме крови, что может повлиять на сахароснижающую активность этих препаратов. При этом необходим контроль уровня гликемии, а в ряде случаев требуется повышение дозы.

Фармакодинамическое и фармакологическое взаимодействие. НПВС и диазоксид® повышают риск развития отеков вследствие задержки жидкости как НПВС и диазоксидом®, так и глитазонами.

Группа стимуляторов секреции инсулина

Производные сульфонилмочевины

Фармакокинетическое взаимодействие. Ингибиторы соответствующих изоферментов цитохрома P450: блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (циметидин), некоторые НПВС1 как во время их системного применения, так и после отмены, противотуберкулезные ЛС (изониазид, этионамид),

противогрибковые препараты из группыконазолов(миконазол, флуконазол) как при системном введении, так и при использовании геля на слизистой оболочке полости рта способствуют повышению концентрации соответствующих ПСМ в плазме крови и увеличению их гипогликемизирующей активности. Индукторы соответствующих изоферментов цитохрома Р450 (рифампицин, барбитураты) способствуют снижению концентрации соответствующих ПСМ в плазме крови и уменьшению их гипогликемизирующей активности.

Конкурируя за белки крови, концентрацию ПСМ в плазме крови также повышают сульфаниламиды² длительного действия, производные салициловой кислоты, фибраты. Глибенкламид, гликлазид и глимепирид (незначительно), конкурируя с варфарином за СYP2C9 и белки крови, повышают концентрации в плазме крови и активность друг друга. При этом может потребоваться коррекция доз.

Глиниды

Фармакокинетическое взаимодействие. ЛС, ингибирующие СYP2C8 и СYP3A4 или анион-транспортирующий белок OATP1B11 (гемфиброзил®, триметоприм, кларитромицин, противогрибковые препараты из группыконазолов, циклоспорин), могут усиливать и (или) пролонгировать гипогликемизирующее действие репаглинида.

Рифампицин оказывает фазное воздействие на метаболизм репаглинида в зависимости от длительности применения и последовательности назначения этих ЛС.

Индукторы СYP2C8 (барбитураты, карбамазепин и др.) могут ослаблять гипогликемизирующее действие репаглинида.

Группа ингибиторов кишечных α -гликозидаз

При развитии гипогликемии на фоне совместного применения акарбозы с ПСМ или инсулином использование пищевого сахара нецелесообразно, поскольку данный ингибитор кишечных α -гликозидаз медленно расщепляется на фруктозу и глюкозу, а потому не пригоден для быстрого устранения

гипогликемии. Акарбоза может уменьшать концентрации дигоксина и вальпроевой кислоты в плазме крови при одновременном применении. Колестирамин® способен усиливать действие акарбозы.

Одновременное применение с неомицином может привести к усилению как гипогликемизирующего действия акарбозы, так и ее диспепсических НЛР.

Энтеросорбенты (активированный уголь, пищеварительные ферменты, включая препараты панкреатина) способны снижать гипогликемизирующее действие акарбозы. С ветрогонными ЛС (диметикон / симетикон) реакций взаимодействия не наблюдается.

Взаимодействие с алкоголем

Этанол усиливает гипогликемию, тормозя компенсаторные реакции, что на фоне применения ПССП может способствовать развитию гипогликемической комы.

Употребление алкоголя при применении метформина увеличивает риск развития лактат-ацидоза. Употребление алкоголя вместе с ЛС, относящимися к ПСМ, может вызывать дисульфирамоподобную реакцию («антабусоподобная реакция», или «тетурамоподобный эффект»). Эта реакция была наиболее выраженной при использовании ПСМ I поколения, но и у современных препаратов она представляет собой тяжелое осложнение, угрожающее жизни пациента.

Взаимодействие с пищей

Фармакокинетика натеглинида не зависит от состава пищи (содержания белков, жиров или углеводов), однако его C_{\max} значительно снижается при применении данного препарата за 10 мин до приема жидкой пищи.

Употребление сахарозы и богатых сахарами пищевых продуктов на фоне приема акарбозы увеличивает выраженность и частоту развития симптомов кишечной диспепсии вплоть до диареи.

Инкретиноактивные средства

Инкретины — это энтерогормоны пептидной природы, образующиеся в тонкой кишке в ответ на прием пищи и стимулирующие секрецию инсулина.

Они выделяются в кровь в течение суток, но их уровень увеличивается при попадании в кишечник глюкозы и других нутриентов.

К инкретинам относятся глюкагонподобный пептид (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИПЗ). ГИПЗ продуцируется К-клетками, преимущественно расположенными в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и дистального отдела тощей кишки; ГПП-1 — L-клетками подвздошной кишки.

Основная физиологическая функция инкретинов заключается в глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. У здоровых людей так называемый «инкретиновый эффект» составляет до 60% постпрандиальной секреции инсулина, а у больных сахарным диабетом 2-го типа он может быть существенно ослаблен. Действие инкретинов опосредуется через их собственные рецепторы. Рецепторы ГПП-1 представлены в организме наиболее широко и расположены в различных органах: в островках поджелудочной железы, в печени, желудке, а также в почках, щитовидной железе, легких, головном мозге, скелетных мышцах и сердце.

Инкретины вызывают следующие эффекты:

- глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина² (ГПП-1 и ГИПЗ);
- утилизацию глюкозы без угрозы гипогликемии (ГПП-1 и ГИПЗ);
- глюкозозависимое торможение секреции глюкагона (ГПП-1);
- замедление эвакуации пищи из желудка и всасывания глюкозы (ГПП-1);
- снижение аппетита и массы тела за счет торможения моторики желудка и центрального анорексигенного эффекта (ГПП-1);
- обеспечение пульсового режима постпрандиальной секреции инсулина (1 раз в 10-15 мин) за счет ритмичного (5 -7 раз в час) выделения (ГПП-1);
- накопление гликогена в клетках печени, скелетных мышц, сердца (ГПП-1);
- непосредственную или опосредованную нормализацию липидного обмена и липидного спектра (ГПП-1);

- защиту миокарда от ишемического и (или) реперфузионного повреждения (ГПП-1);
- восстановление нарушенных сократимости и диастолической функции левого желудочка (ГПП-1);
- антигипертензивный эффект (ГПП-1);
- протективное воздействие на костную ткань.

Согласно некоторым данным, ГИП угнетает липолитический эффект глюкагона и уменьшает выброс глюкозы из печени.

Кроме того, в эксперименте на животных было показано, что инкретины (ГПП-1) тормозят апоптоз β -клеток поджелудочной железы, способствуя увеличению их пула¹. ГПП-1 сохраняет способность стимулировать секрецию инсулина у больных сахарным диабетом 2-го типа, однако его образование L-клетками подвздошной кишки у них снижена. Наоборот, хотя секреция ГИП у больных сахарным диабетом 2-го типа сохранена, его стимулирующее влияние на секреторную функцию β -клеток резко снижено. Латентный период секреции ГПП-1 после еды составляет от 5 - 0 до 15-30 мин.

Инкретины метаболизируются ДПП-4² и нейтральными эндопептидазами. Поскольку период полужизни ГПП-1 и ГИП очень короткий (1—2 мин и около 5 мин соответственно), использовать их в качестве ЛС в нативном виде невозможно. Препараты группы инкретиноактивных средств представляют собой вещества, которые, не будучи человеческими инкретинами, либо непосредственно стимулируют рецепторы наиболее физиологически активного ГПП-1, либо повышают активность эндогенных инкретинов.

Классификация

Поскольку ингибиторы ДПП-4 применяются внутрь, их формально можно было бы отнести к ПССП, но по механизму действия они объединены вместе с вводимыми парентерально агонистами рецепторов ГПП-1 в группу инкретиноактивных ЛС (табл. 11).

Таблица 11.

Классификация инкретиноактивных средств

Классы	Препараты		Основной механизм действия
	МНН	Торговые названия	
Агонисты рецепторов ГПП-1 (миметик и /аналоги ГПП-1)	Эксенатид, лираглутид	Баета виктоза	Прямая стимуляция рецепторов ГПП-1 (имитация действия ГПП-1)
Ингибиторы ДПП -4	Ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин	Янувия, галвус, онглиза, тражента	Опосредованная через пролонгацию действия (удлинение жизни) эндогенного ГПП-1 стимуляция рецепторов ГПП-

Агонисты рецепторов ГПП-1, подобно эндогенному ГПП-1, обладают прямым стимулирующим влиянием на эти рецепторы. Первый из них — эксенатид, представляет собой амидопептид из 39 аминокислотных остатков. Его впервые выделили из секрета слюнных желез ящерицы — Аризонского ядозуба (*Heloderma suspectum*)\ в настоящее время препарат производится путем биосинтеза. Аминокислотная последовательность эксенатида лишь на 53% гомологична человеческому ГПП-1, поэтому он обладает антигенными свойствами. Вторым препаратом этого класса — лираглутид, получен методом генной инженерии и является ацилированным аналогом человеческого ГПП-1, гомологичным последнему на 97%. Относительный недостаток препаратов этого класса — необходимость парентерального применения, поскольку, будучи пептидами, они при приеме внутрь гидролизуются пищеварительными протеолитическими ферментами.

Ингибиторы ДПП -4 способствуют возрастанию активности эндогенных инкретинов. В настоящее время синтезирован ряд препаратов этого класса. Они обладают различной селективностью, аффинностью, обратимостью и стабильностью связи с ферментом, а также сложностью в производстве. Разнообразие эффектов ингибиторов ДПП-4 обусловлено обилием у этого

фермента функций и субстратов (см. выше), а также неоднородностью его распределения в различных органах. В результате ингибирование ДПП-4 вызывает еще ряд эффектов, не связанных с углеводным обменом, клиническое значение которых в настоящее время служит предметом дискуссий. Это психотропный (анксиолитический и антидепрессивный), иммуносупрессивный, противораковый эффекты, а также торможение проникновения ВИЧ в Т-клетки.

Агонисты рецепторов ГПП-1 (его миметики или аналоги)

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Связываясь с расположенными на клеточных мембранах рецепторами ГПП-1, агонисты активируют их, в результате чего препараты данного класса вызывают эффекты, аналогичные действию ГПП-1:

- снижают (нормализуют) содержание глюкозы в крови, препятствуя в первую очередь постпрандиальной гипергликемии;
- глюкозозависимо стимулируют секрецию инсулина (как первую, так и вторую фазы). Иначе говоря, подобно эндогенному ГПП-1, они стимулируют секрецию инсулина (β-клетками только при гликемии, превышающей 3,8 -4 ммоль/л, прекращая свое действие при ее снижении до этого же уровня, что минимизирует риск развития медикаментозной гипогликемии (см. также влияние на секрецию глюкагона);
- глюкозозависимо тормозят неадекватно повышенную секрецию глюкагона без угрозы гипогликемии, поскольку подавление его секреции прекращается при снижении уровня глюкозы крови менее 3,8—4 ммоль/л, и нормальный глюкагоновый ответ на гипогликемию сохраняется;
- замедляют опорожнение желудка (что среди прочего уменьшает скорость всасывания глюкозы);
- уменьшают аппетит и, снижая количество потребляемой пищи, способствуют снижению избыточной массы тела;
- нормализуют липидный обмен;

• возможно, обеспечивают пролиферацию и неогенез β -клеток поджелудочной железы, подавляя апоптоз и увеличивая их массу (согласно экспериментальным данным).

Кроме того, есть данные о наличии у лираглутида прямого кардиопротективного действия. В ходе ряда исследований было показано, что 26-недельный курс применения лираглутида предупреждает прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени — вызывает снижение активности печеночных ферментов и уменьшение степени фиброза.

Фармакокинетика

Агонисты рецепторов ГПП-1, устойчивые к влиянию пептидаз, гидролизующих ГПП-1, обладают более длительным действием, что и лежит в основе их применения. В таблице 12 приводятся сравнительные данные по фармакокинетическим показателям эксенатида и лираглутида.

Таблица 12.

Фармакокинетические показатели агонистов рецепторов глюкагон оподобного пептида-1

Показатели	Эксенатид	Лираглутид
T_{max}	При дозе 1 мг	8-12 ч
C_{max}	2,1 ч	0,6 мг
AUC	211 пг/мл	35 нг/мл
	подкожно	подкожно
	1036 пг×ч/мл	960 нг×час/мл
Биодоступность	Нет данных	
Время удержания уровня концентрации	Измеряемые концентрации крови — около 10 ч	Стационарный уровень сохраняется не менее 24 ч
Связь с белками	Нет	С альбумином более 98%
Объем распределения	28,3 л	13 л
Метаболизм	В организме не метаболизируется	Подобно эндогенным белкам; без активных метаболитов
Элиминация	За счет клубочковой фильтрации с последующей протеолитической деградацией	В неизменном виде 6% выводится с мочой, 5% — через ЖКТ
Cl	9,1 л/ч	1,2 л/ч
$T_{1/2}$	2-4 ч	Около 13 ч
Длительность действия	Превышает 12 ч	Более 24ч

Абсорбция

Эксенатид быстро всасывается из подкожной клетчатки. При увеличении дозы с 5 до 10 мкг наблюдается возрастание AUC с менее выраженным повышением C_{max} . Значения AUC и C_{max} различаются при введении препарата в разное время суток.

Лираглутид, благодаря наличию в молекуле ацильной группы (см выше), абсорбируется в кровь из подкожной клетчатки постепенно, и его концентрация достигает максимума через 8—12 ч (по некоторым данным — до 15). В отличие от эксенатида, у лираглутида от дозы пропорционально зависит не только AUC, но и C_{max} . Абсорбция эксенатида и лираглутида мало меняется в зависимости от зоны подкожного введения (область живота, бедро или плечо).

Распределение и связь с белками. Оба препарата характеризуются относительно небольшим объемом распределения. Только менее 2% лираглутида свободно циркулирует в крови, тогда как остальная его часть связана с альбумином и высвобождается постепенно, обеспечивая постоянную концентрацию в течение 24 ч, длительное действие и возможность вводить препарат 1 раз в сутки. Величина дозы не влияет на объем распределения. Эксенатид после подкожной инъекции определяется в крови примерно в течение 10 ч.

Биотрансформация. Эксенатид не метаболизируется в организме, чем обусловлено сохранение его концентрации в течение почти полусуток, поэтому препарат необходимо вводить 2 раза в сутки.

Лираглутид, будучи почти полной копией эндогенного полипептида, подобно большинству белков постепенно метаболизируется пептидазами вне зависимости от конкретного органа и без образования активных метаболитов.

Элиминация. Эксенатид практически полностью фильтруется в неизменном виде почками, после чего гидролизует. Освобождение организма от лираглутида происходит за счет метаболизма. Его выделение в

неизменном виде незначительно. Как и объем распределения, скорость выведения и клиренс не зависят от дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. При слабом и умеренном снижении функций почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) выведение эксенатида значимо не меняется, и корректировать дозу препарата не нужно. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на диализе, наблюдается десятикратное снижение клиренса эксенатида.

Нарушение функций печени не влияет на концентрацию эксенатида в крови. При снижении функций почек вплоть до ХПН, а также при нарушении работы печени наблюдается снижение AUC лираглутида, что тем не менее не требует коррекции дозы, хотя применять препарат в этих случаях рекомендуют с осторожностью. Пожилой возраст, пол, расовая и этническая принадлежность на фармакокинетические характеристики эксенатида и лираглутида не влияют.

Не наблюдается заметной корреляции между индексом массы тела (ИМТ) и фармакокинетическими характеристиками эксенатида. Коррекция дозы с учетом ИМТ не требуется.

Особенности фармакокинетики эксенатида и лираглутида у детей не изучены.

Показания к применению. Эксенатид и лираглутид показаны при сахарном диабете 2-го типа как в составе комбинированного лечения, так и в виде монотерапии, особенно:

- при избыточной массе тела или ожирении и невозможности достигнуть индивидуализированных целей компенсации углеводного обмена (HbA_{1c} у разных групп больных от >6,5 до >8,0%) на фоне ПССП;
- высоком риске гипогликемии;
- попытке избежать или отодвинуть начало инсулинотерапии в случаях, когда основной целью лечения является снижение массы тела; условием для

назначения этих препаратов служит отсутствие выраженной декомпенсации сахарного диабета (HbA1c <8-8,5%).

У эксенатида имеется еще одно собственное показание к назначению:

• преимущественно постпрандиальный характер гипергликемии, не поддающейся коррекции с помощью ПССП. Дополнительные показания к применению лираглутида связаны с длительностью его действия, составляющей не менее 24 ч, отсутствием необходимости двукратного введения и независимостью применения от времени дня и приема пищи:

- отсутствие у пациента возможности строго соблюдать режим питания;
- согласие пациента лишь на одну инъекцию в сутки.

Противопоказания. Кроме непереносимости, включая гиперчувствительность, для обоих препаратов противопоказаниями служат:

- сахарный диабет 1-го типа;
- диабетический кетоацидоз;
- диабетический парез желудка и другие варианты гастростаза вследствие тяжелых заболеваний ЖКТ;

- панкреатит (хронический или острый), в том числе в анамнезе;
- беременность;
- кормление грудью;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

Эксенатид противопоказан также при тяжелой ХПН (клиренс креатинина или СКФ менее 30 мл/мин, или диализ).

Способ применения, режим дозирования и дозы. Эксенатид вводят подкожно в бедро, область живота или плечо 2 раза в сутки за 4560 мин до утреннего и вечернего приема пищи⁴. Начальная разовая доза составляет 5 мкг. При необходимости (что определяется по степени достижения терапевтического эффекта) и при условии удовлетворительной переносимости разовую дозу через 1 мес лечения можно увеличить до 10 мкг. Если при первой дозе пациент испытывает желудочно-кишечный дискомфорт, возможно однократное введение 5 мкг с последующим увеличением дозы через 2 нед.

Лираглутид вводят подкожно в бедро, область живота или плечо 1 раз в день в любое время суток, независимо от приема пищи. Начальная доза составляет 0,6 мг. Через 1 нед ее необходимо увеличить до 1,2 мг. При отсутствии достаточного эффекта (не достигаются целевые уровни гликемии) суточную дозу можно увеличить до 1,8 мг.

Нежелательные лекарственные реакции. При применении эксенатида наиболее часто встречаются тошнота, рвота, диарея, реже — другие диспепсические явления (боли в животе, запор, вздутие живота и метеоризм, отрыжка, которая может быть одним из проявлений развившегося на фоне лечения гастроэзофагеального рефлюкса), головная боль, головокружение, ощущение дрожи во всем теле, гипергидроз, общая слабость, снижение аппетита. Могут наблюдаться нарушения вкуса, сонливость, общая дегидратация (вызванная рвотой и (или) диареей), кожные сыпь и зуд, ангионевротический отек. Крайне редко развиваются анафилактические реакции. Возможна кожная реакция в месте инъекции. Желудочно-кишечные НЛР дозозависимы и обычно регрессируют при временном снижении дозы или в процессе лечения. К настоящему времени отмечено 36 случаев острого панкреатита, связанного с применением эксенатида.

Примерно у половины больных, получающих эксенатид, к нему образуются антитела, что, однако, не влияет на его эффективность, частоту и тип НЛР.

Есть сведения об увеличении времени свертывания крови, однако клиническое значение этот эффект приобретает только при одновременном применении с варфарином.

Как и при применении эксенатида, при использовании лираглутида наиболее часто встречаются тошнота, рвота, диарея или запор (желудочно-кишечные НЛР, в частности тошнота, не зависят от дозы и могут со временем регрессировать — обычно в течение 12 нед). Также могут возникать головная боль, головокружение. Нередко наблюдаются инфекционно-простудные заболевания верхних дыхательных путей, синуситы, назофарингиты, а также

грипп и инфекции мочевыводящей системы. Несколько реже возникают боли в спине и развивается артериальная гипертензия, примерно с такой же частотой возникает гипербилирубинемия. В месте инъекции возможна кожная реакция.

Антитела к лираглутиду образуются примерно в 6 раз реже, чем к эксенатиду. Существует мнение, что, как и при применении последнего, они не влияют на эффективность, частоту и тип НЛР.

Передозировка. При передозировке эксенатида и лираглутида возникают сильные тошнота, рвота (тяжелые желудочно-кишечные НЛР), возможна гипогликемия.

Лечение симптоматическое, включающее внутривенное введение растворов декстрозы для борьбы с гипогликемией.

Лекарственное взаимодействие. В преобладающем большинстве случаев лекарственное взаимодействие агонистов рецепторов ГПП-1 фармакокинетическое. Оно происходит исключительно в фазу абсорбции и не связано с метаболизмом изоферментами цитохрома P450, с конкуренцией за транспортеры или белки сыворотки крови, а также не касается выведения. Замедляя эвакуацию из желудка и, соответственно, тормозя пассаж по ЖКТ принимаемых внутрь ЛС, эксенатид и лираглутид нарушают их всасывание. В результате у них под влиянием агонистов рецепторов ГПП -1 удлиняется время достижения C_{max} , а C_{max} и AUC могут как снижаться, так и не меняться, хотя иногда и увеличиваются.

При совместном назначении с эксенатидом или лираглутидом удлиняется время достижения C_{max} и снижается C_{max} таких препаратов, как дигоксин, статины, парацетамол, этинилэстрадиол. На фоне обоих препаратов удлиняется время достижения C_{max} лизиноприла, но C_{max} этого ингибитора АПФ уменьшается только на фоне лираглутида; эксенатид удлиняет время достижения C_{max} варфарина, а лираглутид увеличивает максимальную концентрацию гризеофульвина. Принципиально важно, что между изменением времени достижения F_{max} и C_{max} , с одной стороны, и AUC, с другой — прямая связь отсутствует: при снижении C_{max} и (или) удлинении

времени ее достижения AUC может и уменьшаться, и не меняться. Более того, далеко не всегда изменения фармакокинетических показателей имеют клиническую значимость. Например, снижение на фоне применения эксенатида AUC и C_{\max} ловастатина (на 40 и 28% соответственно) и удлинение времени достижения C (примерно на 4 ч) не ухудшает влияние этого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы на липидный профиль. С другой стороны, некоторое время считалось, что изменения AUC варфарина при его комбинации с эксенатидом клинически не существенны (не влияют на величину МНО), несмотря на значимое удлинение времени достижения C_{\max} . Однако сейчас появились сообщения о случаях уменьшения свертываемости крови при таком сочетании ЛС, иногда сопровождавшихся кровотечениями (одно из побочных эффектов эксенатида заключается в снижении свертываемости крови).

Фармакологическое взаимодействие агонистов рецепторов ГПП-1 возникает при их совместном применении с другими гипогликемизирующими ЛС. Их сочетание с ПСМ увеличивает угрозу гипогликемии, в связи с чем может потребоваться снижение дозы последних. Напротив, при добавлении агонистов рецепторов ГПП-1 к бигуанидам, тиазолидиндионам или их сочетанию риск гипогликемии не увеличивается, и исходные дозы этих ЛС изменять не нужно. Сочетание с другими сахароснижающими средствами (инсулинами, глинидами и ингибиторами α -гликозидаз) не изучено.

Несмотря на то что специальных исследований по фармакокинетическому взаимодействию лираглутида с другими ЛС проведено не было, существование веществ, добавление которых к его раствору может вызвать деградацию полипептидной цепи, свидетельствует о возможности такого взаимодействия, во избежание которого препарат нельзя смешивать с другими ЛС.

Особые указания. Препараты не предназначены для внутривенного или внутримышечного введения.

Пациентов следует информировать о том, что при снижении аппетита и (или) массы тела режим дозирования корректировать не нужно.

Хотя пожилой возраст не влияет на фармакокинетику эксенатида и лираглутида и таким пациентам коррекция дозы не требуется, нельзя исключить, что у некоторых людей старших возрастных групп может наблюдаться повышенная чувствительность к препаратам, что требует их применения с осторожностью.

Если пациент, получающий эксенатид, нуждается в пероральном ЛС, требующем быстрого всасывания, действие которого зависит от его пороговой концентрации или ПК (например, пероральный контрацептив, противомикробное средство или петлевой диуретик фуросемид), то этот препарат следует принимать не менее чем за 1 ч до введения эксенатида; если же препараты необходимо принимать с едой, то это следует делать во время тех приемов пищи, когда эксенатид не вводится.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)

Отдельные глиптины ингибируют ДПП -4 с разной степенью селективности и обратимости. Они не являются пептидами, и их можно назначать внутрь.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

В физиологических условиях фермент ДПП -4 гидролизует эндогенные инкретины с образованием неактивных метаболитов. Глиптины, связываясь с ДПП -4 и ингибируя ее, замедляют деградацию и удлиняют срок жизни ГПП-1 и ГИП, способствуют их накоплению в крови, увеличению концентрации активных форм инкретинов в плазме крови как в постпрандиальных, так и в базальных условиях, возрастанию продолжительности действия и выраженности эффекта. Эти препараты позволяют преодолеть некоторые недостатки клинического применения аналогов ГПП-1, прежде всего необходимость инъекционного введения.

Ингибиторы ДПП-4, повышая уровень эндогенных гормонов семейства инкретинов в 2—3 раза, ГПП-1 и ГИП при сахарном диабете 2-го типа обладают следующими эффектами:

- усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, увеличивая чувствительность β -клеток поджелудочной железы к глюкозе при ее нормальной или повышенной концентрации в крови;

- обеспечивают постпрандиальную секрецию инсулина, сохраняя ее пульсовой характер;

- улучшают глюкозозависимую регуляцию секреции глюкагона, увеличивая за счет повышения концентрации ГПП-1 чувствительность α -клеток поджелудочной железы к глюкозе; это препятствует развитию патологической глюкагонемии во время еды и обеспечивает уменьшение инсулинорезистентности;

- способствуют нормализации уровня как постпрандиальной, так и базальной гликемии и снижают уровень HbA_{1c};

- уменьшают амплитуду перепадов гликемии преимущественно за счет возрастания уровня ГПП-1 в период между приемами пищи;

- увеличивают отношение инсулин / глюкагон на фоне гипергликемии, что подавляет продукцию глюкозы печенью и усиливает накопление в клетках печени и других тканях гликогена;

- увеличивают массу β -клеток и уменьшают гипертрофию α -клеток поджелудочной железы (по результатам экспериментов на животных).

Кроме того, на фоне применения вилдаглиптина, в отличие от прочих ингибиторов ДПП -4, отмечается снижение уровня липидов в плазме крови, однако этот эффект не связан с его влиянием на ГПП-1 или ГИП и улучшением функции β -клеток поджелудочной железы.

Препараты данного класса клинически не значимо снижают массу тела и обладают низкой способностью вызывать гипогликемию.

Фармакокинетика. Ингибиторы ДПП -4 схожи по одним параметрам и различаются по другим (табл. 13, 14). В первую очередь это обусловлено

различиями в аффинитете ЛС к ДПП-4. Так, например, высокое сродство линаглиптина к ферменту и малая скорость диссоциации комплекса «ЛС-мишень» обуславливают нелинейность кинетики этого препарата уже в терапевтическом диапазоне доз.

Таблица 13.

Степень ингибирования дипептидилпептидазы -4 четырьмя препаратами класса глиптинов

Условия определения	Процент ингибирования ДПП -4			
	Ситаглиптин (100mg)	Вилдаглиптин (50mg)	Саксаглиптин (5mg)	Линаглиптин (5mg)
Максимум	Примерно 97%	Примерно 85%	Примерно 80%	>80%
Через 12—24 ч после приема	>80% (24ч)	>80% (12ч)	Примерно 70% (24 ч)	

Абсорбция. Всасываются из ЖКТ быстро, на что прием жирной пищи клинически значимо не влияет. Биодоступность колеблется в широких пределах: от 87% у ситаглиптина до 30% у линаглиптина. При этом у саксаглиптина всасывается не менее 75% принятой дозы, и уже при первом прохождении через печень начинает образовываться активный метаболит, *Стах* которого достигается через 4 ч.

У ситаглиптина значения AUC зависят от дозы, у вилдаглиптина они дозозависимы в пределах терапевтического диапазона доз как AUC, так и C_{max} , а у саксаглиптина пропорционально увеличению дозы изменяются C_{max} и AUC не только исходного вещества, но и его основного метаболита. Что касается линаглиптина, то при увеличении его дозы значения C_{max} и AUC хоть и возрастают, но не пропорционально увеличению дозы.

Таблица 14.

Фармакокинетические показатели ингибиторов дипептидилпептидазы-4

Показатели Саксаглиптин (5 мг) и	Ситаглиптин (100 мг)	Вилдаглиптин (50 мг)	Саксаглиптин (5 мг) и его активный метаболит	Линалиптин
T _{max}	1-4 ч	1,75 час	2-4 час	1,5 ч
C _{max}	497 нг/мл	245 нг/мл	24-47 нг/мл	3,3 нг/мл
AUC	4458 нг×ч/мл	1030 нг×ч/мл	78 ва 214 нг×ч/мл	108,2 нг×ч/мл
Биодоступность	87%	85%	Нет данных	30%
Связь с белками	38%	9,3%	Несущественная	От 99% до 70-80% (зависит от концентрации)
Объем распределения	198 л	71 л	Нет данных	1110 л (дозозависим)
Метаболизм	16% метаболизируются изоферментами и CYP3A4 и CYP2C8 с образованием 6 неактивных метаболитов	69% метаболизируется без участия изоферментов цитохрома P450; активных метаболитов нет	Изоферментами цитохрома P450 подсемейства 3A1 с образованием основного активного метаболита	Незначительная часть дозы – изоферментом CYP3A4 с образованием одного неактивного метаболита
Элиминация	В течение 1 нед 87% (79% в неизменном виде) выводятся с мочой; 13% - через ЖКТ	85% с мочой (23% в неизменном виде); 15% - через ЖКТ	При дозе 50 мг: 75% с мочой (24% в неизменном виде; 36% в виде основного активного метаболита); 22% - через ЖКТ	За 4 дня после приема 80% выводится через ЖКТ; только 5% - через почки (при клиренсе креатинина около 70 мл/мин)
Почечный клиренс	350 мл/мин 21 л/ч	250 мл/мин	230 мл/мин и 120 мл/мин	70 мл/мин
T _{1/2}	До 12,4 ч	Около 3 ч	2,5 ч и 3,1 ч	Более 100 ч
Начало действия	30 мин	30 мин	Нет данных	30 мин
Длительность действия	24 ч	Более 24 ч	24 ч	Более 24 ч

Распределение и связь с белками. Средний объем распределения ситаглиптина в 198 л достигается после приема однократной дозы 100 мг в устойчивом состоянии. Распределение вилдаглиптина предположительно носит экстраваскулярный характер, а объем распределения составляет 71 л. Общий объем распределения линаглиптина в устойчивом состоянии при возрастании дозы с 0,5 до 10 мг увеличивается от 380 до 1540 л (при дозе 5 мг — 1110 л), а объем распределения несвязанного с ДПП-4 вещества — 402 л.

Связывание, с белками крови трех из четырех J1C невелико (что обуславливает малую вероятность лекарственного взаимодействия на уровне конкуренции за белок): у ситаглиптина связывается немногим больше 1/3, у вилдаглиптина незначительная часть, а у саксаглиптина связь вообще отсутствует. Зато у линаглиптина связь с белками обратно пропорциональна величине свободной фракции: при низких концентрациях свободного вещества, когда связывание ДПП-4 с препаратом далека от насыщения, связь с другими белками крови (но не с ДПП-4) составляет 99%, при более высокой степени насыщения фермента ингибитором она оказывается только на уровне 75-89%, а при достижении полного насыщения фермента — 70—80%; свободная фракция в этом случае возрастает до 20—30%. C_{ss} в плазме крови достигается после 3 дней приема линаглиптина по 5 мг/сут.

Биотрансформация. Ситаглиптин в незначительном количестве метаболизируется до 6 неактивных метаболитов изоферментом CYP3A4 с вкладом CYP2C8.

Основной механизм освобождения организма от вилдаглиптина заключается в биотрансформации, которой подвергаются почти 70% принятой дозы. В метаболизме не участвуют изоферменты цитохрома P450. Препарат не является субстратом, ингибитором или индуктором изоферментов цитохрома P450. Главный путь биотрансформации — гидролитические реакции, в результате которых образуется основной (57% дозы) фармакологически неактивный метаболит LAU151. По данным экспериментальных исследований, в гидролизе вилдаглиптина участвует ДПП-4.

Саксаглиптин метаболизируется в первую очередь при участии изоферментов цитохрома P450 подсемейства 3A (см. примечание к табл. 27.14) — CYP3A4 и CYP3A5 — с образованием основного активного метаболита (5 гидроксисаксаглиптина), ингибирующего ДПП-4 в 2 раза слабее, чем исходное вещество. Ингибирование или индукция CYP3A4/5 способны изменять фармакокинетику саксаглиптина и его активного метаболита (см. раздел «Лекарственное взаимодействие»).

У линаглиптина метаболизируется незначительная часть дозы, при этом с помощью изофермента CYP3A4 образуется один основной неактивный метаболит (около 10% исходного вещества с системным действием), что мало влияет на выведение препарата.

Элиминация. Полное выведение ситаглиптина из организма осуществляется в течение 1 нед. Основная его часть (79%) выводится в неизменном виде с мочой путем активной канальцевой секреции; всего почками удаляется 87% препарата. Через кишечник выводится только 13% ситаглиптина. В виде метаболитов в общей сложности элиминируется 16% препарата. Ситаглиптин служит субстратом для транспортера органических анионов человека третьего типа (hOAT-3) и Р-гликопротеина, которые и могут осуществлять его выведение почками, однако клинических подтверждений этому пока нет¹. Терминальный $T_{1/2}$ одинаков при однократном приеме и в устойчивом состоянии, составляя 11,8 и 12,4 ч соответственно. В клинических исследованиях значимой зависимости фармакокинетических параметров ситаглиптина от возраста, пола, этнической принадлежности и ИМТ выявлено не было.

Большая часть вилдаглиптина (около 85% дозы) выводится почками, причем в неизменном виде лишь 23%. 15% дозы удаляется через кишечник. Средний терминальный $T_{1/2}$ достигает лишь 3 ч, однократная доза действует более 24 ч. Полагают, что несоответствие между продолжительным эффектом вилдаглиптина и коротким $T_{1/2}$ объясняется результатом длительной связи препарата с ферментом и продолжительным ингибированием ДПП-4. Пол,

возраст, этническая принадлежность и ИМТ на фармакокинетику вилдаглиптина клинически значимого влияния не оказывают.

Саксаглиптин удаляется из организма как почечным, так и печеночным путем. После разовой дозы 50 мг с мочой выделяются 75% препарата, в которые входят 24% неизмененного вещества и 36% основного активного метаболита. Средний почечный клиренс саксаглиптина (около 230 мл/мин) превышает среднюю СКФ (примерно 120 мл/мин), что позволяет говорить об определенной роли активной канальцевой секреции в выведении исходного вещества. Сопоставимость почечного клиренса 5-гидроксисаксаглиптина и СКФ свидетельствует о том, что основным метаболит саксаглиптина выводится главным образом путем клубочковой фильтрации. Зависимость клиренса препарата, как и его основного метаболита, от дозы и длительности лечения при приеме 1 раз в сутки не выявлена. 22% принятой дозы, обнаруживаемые в кале, выводятся с желчью и (или) представляют собой препарат, не абсорбированный из ЖКТ. Средние терминальные $T_{1/2}$ саксаглиптина и его основного метаболита после однократного приема 5 мг препарата составляют 2,5 и 3,1 ч соответственно, а среднее значение периода полураспада ДПП-4 достигает 26,9 ч, при этом подавление фермента продолжается в течение, по крайней мере, 24 ч после приема саксаглиптина, что обусловлено его высоким сродством к ДПП-4 и длительным связыванием с ней. При длительном приеме саксаглиптина 1 раз в сутки заметной кумуляции самого препарата и его основного метаболита не наблюдается.

Линаглиптин при приеме внутрь выводится в основном в неизмененном виде (84,7%) с желчью и кишечником. Почечная экскреция неизмененного исходного соединения низкая (не многим более 5,4%), но дозозависима (от 2,7% при приеме 0,5 мг до 23% при приеме 10 мг). Выведение линаглиптина из организма — это достаточно длительный процесс. За 4 дня после приема внутрь суммарно выводится приблизительно 85% дозы: около 80% через ЖКТ и 5% с мочой. Почечный клиренс клинического значения не имеет в связи с его очень низким уровнем. Общий клиренс невелик (медленное выведение

препарата), но возрастает с дозой с 2,5 до 14,3 л/ч, а клиренс несвязанного с ДПП-4 препарата достигает 26,9 л/ч. Препарат служит субстратом для Р гликопротеина. Терминальный $T_{1/2}$ длительный — более 100 ч, что в основном обусловлено устойчивым связыванием линаглиптина с ДПП-4, что, однако, благодаря обратимости связи, это не приводит к кумуляции. Эффективный $T_{1/2}$, в устойчивом состоянии (после многократного приема дозы 5 мг/сут) достигающий 12 ч, обеспечивает суточную продолжительность действия ЛС.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. Концентрация ситаглиптина в плазме крови у пациентов с ХПН легкой степени (клиренс креатинина — 50-80 мл/мин) не изменяется, при умеренной ХПН (клиренс креатинина — 30-50 мл/мин) отмечается двукратное увеличение АUC, а при тяжелой и терминальной стадии ХПН (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) АUC увеличена в 4 раза. В случаях снижения клиренса креатинина менее 50 мл/мин необходима коррекция дозы.

У пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функций почек и с терминальной ХПН (на гемодиализе) наблюдается повышение C_{max} вилдаглиптина на 8-66% и АUC на 32-134%, не коррелирующее с тяжестью нарушений; увеличение АUC неактивного метаболита LAY151 в 1,6—6,7 раза зависит от тяжести нарушений. $T_{1/2}$ при ХПН не изменяется.

АUC саксаглиптина и его активного метаболита увеличивается при легкой ХПН в 1,2 и 1,7 раза соответственно, что клинически незначимо и не требует коррекции дозы. При возрастании стадии ХПН до умеренной или тяжелой, включая терминальную на гемодиализе, АUC увеличивается в 2,1 и 4,5 раза соответственно. Для этих пациентов дозу саксаглиптина необходимо снизить до 2,5 мг/сут (см. разделы «Способ применения, режим дозирования и дозы» и «Особые указания»).

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлда-Пью) при приеме 100 мг ситаглиптина АUC и C_{max} оказываются увеличенными на 21 и 13% соответственно, что не имеет клинического

значения. При более тяжелом поражении печени (оценка по шкале Чайлда—Пью превышает 9 баллов) клинические исследования не проводились.

Величина биодоступности вилдаглиптина не коррелирует со степенью тяжести нарушений работы печени. Так, после однократного применения препарата при легкой степени печеночной недостаточности (5—6 баллов по шкале Чайлда—Пью) биодоступность оказывается сниженной на 20%, а при умеренной степени — только на 8%. Что касается тяжелой печеночной недостаточности, то при оценке в 12 баллов по шкале Чайлда—Пью биодоступность повышается на 22%.

Клинически значимых изменений параметров фармакокинетики саксаглиптина и его основного метаболита при легких, умеренных или тяжелых нарушениях работы печени не выявлено: C_{max} исходного вещества и его AUC возрастают на 8 и 77% соответственно, а C_{max} и AUC активного метаболита снижаются на 59 и 33% соответственно, что не требует коррекции режима дозирования.

У пациентов 65-80 лет концентрация ситаглиптина в плазме крови повышена на 19% (клинически незначимо). Биодоступность вилдаглиптина у пациентов старше 70 лет повышена на 32%, а C_{max} — на 18%, что клинически незначимо и не влияет на ингибирование ДПП-4. Существенных изменений параметров фармакокинетики саксаглиптина у пациентов 65-80 лет не выявлено.

При нарушениях функций почек или печени, а также у пожилых пациентов корректировать дозу линаглиптина не нужно.

Показания к применению

Сахарный диабет 2-го типа:

- в качестве монотерапии как дополнение к диете и физическим нагрузкам (при недостаточной эффективности только диеты и физических упражнений, непереносимости метформина или противопоказаниях к его применению, не препятствующих назначению ингибиторов ДПП-4);

- в составе комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионами, ПСМ или инсулинами (последнее только для ситаглиптина и вилдаглиптина):

- двухкомпонентной (один ПССП или инсулин + ингибитор ДПП-4);
- трехкомпонентной (два сахароснижающих ЛТС + ингибитор ДПП-4).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата.

- Сахарный диабет 1-го типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).
- Беременность и кормление грудью.

- Врожденная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозогалактозная мальабсорбция — для ЛТС, содержащих в качестве дополнительного вещества лактозу (вилдаглиптин, саксаглиптин).

- Тяжелые поражения печени (активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в 2,5 раза и более превышают верхнюю границу нормы) — для вилдаглиптина.

Ингибиторы ДПП-4 назначают с осторожностью (за исключением линаглиптина) при умеренных или тяжелых нарушениях функций почек, в том числе при терминальной стадии ХПН на гемодиализе, когда требуется коррекция режима дозирования (см. разделы «Фармакокинетика в особых клинических случаях» и «Способ применения, режим дозирования и дозы»). При назначении саксаглиптина пациентам пожилого возраста или совместно с ПСМ необходима осторожность.

Способ применения, режим дозирования и дозы

Все ингибиторы ДПП-4 принимают внутрь в любое время дня (за исключением вилдаглиптина), независимо от еды.

Ситаглиптин принимают по 100 мг 1 раз в сутки как в качестве монотерапии, так и в комбинированной терапии. При клиренсе креатинина 30

50 мл/мин (креатинине плазмы 1,7—3 мг/дл у мужчин и 1,5-2,5 мг/дл у женщин) дозу снижают до 50 мг. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин (креатинине плазмы более 3 мг/дл у мужчин и более 2,5 мг/дл у женщин), включая терминальную стадию ХПН на гемодиализе, назначают по 25 мг, независимо от времени проведения гемодиализа.

Вилдаглиптин в монотерапии или любой двухкомпонентной терапии (кроме сочетания с ПСМ) принимают по 50 мг 1 раз в сутки (утром) или по 50 мг 2 раза в сутки (утром и вечером); в двухкомпонентной терапии с ПСМ — по 50 мг 1 раз в сутки (эффективность дозы 100 мг/сут сходна с таковой у 50 мг); при более тяжелом течении сахарного диабета, когда к уже получаемому инсулину требуется добавление вилдаглиптина, его суточная доза составляет 100 мг. При легких нарушениях функций печени и почек коррекция режима дозирования не требуется.

Саксаглиптин в монотерапии или комбинированной терапии принимают по 5 мг 1 раз в сутки. При легкой ХПН (клиренс креатинина более 50 мл/мин) коррекция дозы не нужна. При клиренсе креатинина менее 50 мл/мин, включая терминальную стадию ХПН на гемодиализе, дозу уменьшают до 2,5 мг. Препарат следует принимать по окончании сеанса гемодиализа. При одновременном использовании с мощными ингибиторами изоферментов цитохрома P450 подсемейства 3A — CYP3A4/5 дозу необходимо уменьшить до 2,5 мг 1 раз в сутки. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется, однако следует учитывать, что у больных этой категории повышена вероятность снижения функций почек.

Линаглиптин принимают по 5 мг 1 раз в сутки.

Нежелательные лекарственные реакции

Ситаглиптин

На фоне применения препарата не отмечалось клинически значимых изменений жизненных показателей и электрокардиограммы (включая интервал Q-T).

- Со стороны пищеварительной системы: диарея, боли в животе, тошнота.

- Со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей — назофарингит.

- Со стороны нервной системы: головная боль.

- Со стороны костно-суставной системы: артралгия.

- Со стороны лабораторных показателей:

— гиперурикемия;

— небольшое снижение активности общей щелочной фосфатаз в плазме крови, частично связанное с некоторым уменьшением ее костной фракции;

— небольшое увеличение количества лейкоцитов в периферической крови (за счет нейтрофилов).

Вилдаглиптин

- Со стороны печени: нарушение функций, включая гепатит бессимптомного течения (превышение верхней границы нормы активности аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в 3 раза и более), которые в большинстве случаев разрешились самостоятельно, без осложнений после отмены препарата.

- Со стороны пищеварительной системы: запор.

- Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль.

- Со стороны ССС: периферические отеки.

- Системные реакции: ангионевротические отеки (как правило, купировались в ходе продолжения применения препарата), крапивница, периферические отеки.

Саксаглиптин

- Со стороны иммунитета:

— инфекции: верхних дыхательных путей; синуситы; мочевыводящих путей; гастроэнтериты;

— реакции гиперчувствительности.

- Со стороны пищеварительной системы: рвота.

- Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение.

- Со стороны лабораторных показателей: небольшое снижение процентного содержания лимфоцитов в периферической крови при их стабильном абсолютном количестве.

Линаглиптин

- Со стороны иммунитета:
 - инфекции: назофарингит; кашель;
 - реакции гиперчувствительности.
- Со стороны пищеварительной системы: панкреатит.
- Со стороны нервной системы: головокружение.

Передозировка

Ситаглиптин

Симптомы: могут развиваться незначительные изменения интервала $Q - T$.

Лечение: удаление неабсорбированного препарата из ЖКТ, мониторинг показателей жизнедеятельности (в первую очередь ЭКГ), по показаниям — симптоматическое лечение, при клинической необходимости — гемодиализ; поскольку ситаглиптин слабо диализируется (в течение 3-4 часового сеанса удаляется 13,5% дозы), следует проводить пролонгированный диализ.

Вилдаглиптин

Симптомы передозировки носят, по крайней мере, двухступенчатые проявления, в зависимости от дозы:

- при дозе 400 мг/сут может наблюдаться миалгия, редко — легкие, транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное увеличение концентрации липазы (в 2 раза выше верхней границы нормы);
- при увеличении дозы препарата до 600 мг/сут возможно присоединение отеков конечностей, сопровождающихся парестезиями и повышением концентрации креатинфосфокиназы в плазме крови, активности аланинаминотрансферазы, С-реактивного белка и миоглобина.

Все симптомы передозировки купируются после прекращения приема препарата.

Лечение: прекращение применения препарата; выведение препарата с помощью гемодиализа маловероятно, однако этим методом может быть удален основной гидролизный метаболит вилдаглиптина LAУ151.

Саксаглиптин и линаглиптин

Симптомы: при длительном применении саксаглиптина в дозах, до 80 раз превышающих рекомендуемые, и однократном приеме линаглиптина в дозе, в 120 раз превышающей рекомендуемую, НЛР не описаны.

Лечение: если тем не менее вероятность передозировки возникнет, следует прекратить прием препарата и использовать обычные меры дезинтоксикации (например, удаление из ЖКТ неабсорбированного препарата), а также проводить клинический контроль и симптоматическое лечение. Саксаглиптин и его основной активный метаболит относительно слабо выводятся с помощью диализа (в течение 4-часового сеанса удаляется 23% дозы).

Лекарственное взаимодействие

Фармакокинетическое взаимодействие.

Ситаглиптин. Популяционный фармакокинетический анализ лиц, получавших широкий спектр сопутствующих ЛС, не выявил клинически значимых воздействий этих препаратов на фармакокинетику ситаглиптина.

Ситаглиптин не ингибирует изоферменты CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C9, а также, вероятно, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 и CYP2B6 и не индуцирует CYP3A4, поэтому не оказывает клинически значимого действия на фармакокинетику метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, гормональных контрацептивов. Ситаглиптин клинически незначимо увеличивает AUC дигоксина (на 11%) и его максимальную концентрацию (на 18%), что не требует коррекции дозы при их совместном применении.

Увеличение AUC и C_{max} ситаглиптина (на 29 и 68% соответственно) при совместном применении с мощным ингибитором Р-гликопротеина циклоспорином не считается клинически значимым и не требует коррекции

дозы (это относится и к совместному применению с другим ингибитором Р гликопротеина — кетоконазолом).

Вилдаглиптин. Не будучи субстратом, ингибитором или индуктором изоферментов цитохрома Р450, препарат обладает низким потенциалом фармакокинетического взаимодействия на уровне биотрансформации; он не влияет на метаболизм ЛС, являющихся субстратами изоферментов СYP1A2, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1 и СYP3A4/5.

Клинически значимых взаимодействий с ПССП (метформин, глибенкламид, пиоглитазон) или обладающих малой терапевтической широтой (амлодипин, дигоксин, рамиприл, симвастатин, валсартан, варфарин) не установлено.

Саксаглиптин. Риск клинически значимых взаимодействий с другими ЛС невелик.

Саксаглиптин и его основной метаболит не ингибируют изоферменты СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4 и не индуцируют изоферменты СYP1A2, СYP2B6, СYP2C9 и СYP3A4.

Метаболизируется саксаглиптин преимущественно с вовлечением изоферментов цитохрома Р450 подсемейства 3А. Совместное применение с индукторами этих изоферментов, такими, как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин, могут приводить к уменьшению концентрации саксаглиптина в плазме крови и увеличению концентрации его основного метаболита. При одновременном применении с такими мощными ингибиторами изоферментов подсемейства 3А, как противовирусные ЛС, применяющиеся для лечения ВИЧ-инфекции (например, ритонавир), противогрибковые препараты из группыконазолов, антибиотики группы макролидов (klarитромицин, телитромицин), антидепрессант нефазодон, саксаглиптин, назначают в половинной дозе (2,5 мг/сут).

На фармакокинетические показатели саксаглиптина и его основного метаболита значимо не влияют метформин, глибенкламид, пиоглитазон, дигоксин, симвастатин, дилтиазем, кетоконазол, омепразол, комбинация

алюминия гидроксида, магния гидроксида и симетикона, а также фамотидин. Саксаглиптин значительно не изменяет фармакокинетические показатели метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема и кетоконазола.

Линаглиптин. Препарат служит субстратом изофермента CYP3A4 и слабым конкурентом других субстратов этого изофермента. Он также является субстратом для P-гликопротеина. Ритонавир, мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, увеличивает в 2 раза AUC линаглиптина и в 3 раза максимальную концентрацию, а рифампицин, их индуктор, может снижать значения AUC и C_{max} (на 40 и 44% соответственно) и примерно на 30% уменьшать ингибирование базальной активности ДПП-4.

Не будучи ингибитором или индуктором CYP2C9, CYP2C8 и P-гликопротеина, а также в минимальной степени ингибируя CYP3A4, линаглиптин обладает низкой способностью к фармакокинетическому взаимодействию с субстратами для перечисленных изоферментов и транспортера: дигоксином, варфарином, метформином, пиоглитазоном, ПСМ, симвастатином, гормональными контрацептивами. При совместном назначении линаглиптина даже с таким чувствительным субстратом для CYP3A4, как симвастатин, изменение доз нецелесообразно.

Фармакодинамическое и фармакологическое взаимодействие. При совместном назначении ингибиторов ДПП-4 с другими сахароснижающими средствами отмечены те же НЛР, что и при лечении одними глиптинами (см. раздел «Нежелательные лекарственные реакции») или другими гипогликемизирующими средствами.

Взаимодействие с алкоголем, ингредиентами табачного дыма, пищей

Данные о влиянии алкоголя, курения, диетического питания, приема растительных препаратов на лечение ингибиторами ДПП-4 отсутствуют.

Особые указания

Перед назначением ситаглиптина или саксаглиптина и в ходе лечения следует оценивать функции почек.

Перед назначением вилдаглиптина и 1 раз в 3 мес на протяжении первого года лечения следует определять биохимические показатели функций печени (изменения функций могут быть клинически немymi!). Если в процессе применения препарата возрастает активность аминотрансфераз в крови, для подтверждения результата исследование надо повторить. При превышении верхней границы нормы активности аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы в 3 раза препарат следует отменить. Определение биохимических показателей функций печени надо проводить регулярно до их нормализации. При развитии желтухи или других признаков нарушения функций печени прием препарата следует немедленно прекратить и после нормализации показателей не возобновлять.

Ангионевротические отеки при применении вилдаглиптина наиболее часто встречаются при его комбинировании с ингибиторами АПФ, они умеренно выражены и исчезают при продолжении лечения.

При необходимости применения инсулина ситаглиптин или вилдаглиптин можно назначать вместе с инсулином, но не вместо него. Совместное применение с инсулином саксаглиптина или линаглиптина не изучено.

Поскольку ПСМ способны вызвать гипогликемию, при их сочетании с ингибиторами ДПП-4 для снижения риска гипогликемии может потребоваться уменьшение дозы ПСМ.

Несмотря на отсутствие данных о снижении эффективности и безопасности ингибиторов ДПП-4 у пациентов старших возрастных групп, сохраняется вероятность повышенной индивидуальной чувствительности к ним у некоторых лиц этого контингента, что требует особой осторожности.

Если у больного наблюдалась серьезная реакция гиперчувствительности на один из ингибиторов ДПП-4, то назначать ему другой препарат этой группы не следует.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не изучено, однако следует учитывать, что на фоне приема

препаратов данного класса может развиваться головокружение, поэтому от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, целесообразно воздержаться.

Если прием препарата пропущен, принять пропущенную дозу следует сразу, как только пациент об этом вспомнит, но применение двойной дозы в один день не допустимо.

Контроль эффективности и безопасности сахароснижающих лекарственных средств

Поскольку краеугольным камнем лечения сахарного диабета является достижение состояния стабильной компенсации, стратегическая оценка эффективности сахароснижающих ЛС основана на анализе достижения целевых уровней HbA1c (табл. 15). Уровень HbA1c определяют 1 раз в 3 мес (поскольку он зависит от колебаний гликемии за этот срок). Остальные показатели оперативно отражают эффективность, причем аппетит, масса тела и в первую очередь концентрация глюкозы крови также служат критериями безопасности.

Таблица 15.

Целевые уровни HbA1c у больных различных контингентов с сахарным диабетом

Характер течения сахарного диабета	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и (или) ожидаемая продолжительность жизни <5 лет
Нет тяжелых осложнений и (или) риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые осложнения и (или) риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Несмотря на то что содержание HbA1c и уровень пре- и постпрандиальной гликемии определенным образом соответствуют (табл. 27.16), количество HbA1c тесно связано со среднесуточными значениями глюкозы плазмы крови, а не с отдельными колебаниями. Поэтому, помимо контроля уровня HbA1c, необходимо регулярное измерение гликемии натощак перед едой и через 2 ч после приема пищи. При этом оптимальным методом мониторинга гликемии служит самоконтроль.

Таблица 16.

Соотношение уровня HbA1c и гликемии

HbA1c,* %	Уровень глюкозы в плазме, ммоль/л	
	Натощак или перед едой	Через 2 ч после еды
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

*В норме уровень HbA1c составляет 4-6%

В дебюте сахарного диабета и при декомпенсации концентрацию глюкозы крови определяют ежедневно по несколько раз. В дальнейшем при сахарном диабете 1-го типа контроль эффективности и безопасности инсулина требует измерения гликемии не реже 3 раз в день, а при сахарном диабете 2-го типа — в зависимости от вида сахароснижающего лечения:

- на интенсифицированной инсулинотерапии — как при сахарном диабете 1-го типа;
- на ПССП и (или) базальном инсулине — не менее 1 раза в день в разное время суток + 1 гликемический профиль в неделю;
- при применении ПССП и (или) инкретиноактивных средств контроль гликемии проводят реже, и его режим подбирают индивидуально, в зависимости от показателей гликемии и вида сахароснижающего воздействия: — в период подбора лечения требуется ежедневный многократный контроль уровня глюкозы в крови;

— после стойкого достижения целевого уровня гликемии³ ее контроль можно проводить эпизодически, с соблюдением изложенных выше общих принципов + гликемические профили (при интеркуррентных заболеваниях, стрессе, нарушениях диеты и режима, ухудшении самочувствия необходимо ужесточение контроля);

- более строгий контроль необходим при применении ПСМ, особенно глибенкламида или комбинации сахароснижающих ЛС с глибенкламидом.

При кетоацидозе эффективность инсулина оценивают по кетонурии.

При сахарном диабете об эффективности сахароснижающих средств свидетельствует динамика симптомов заболевания: жажды и сухости во рту, полиурии.

Отсутствие симптомов гипогликемии служит клинической характеристикой безопасности сахароснижающих средств.

Для своевременного выявления местных реакций на подкожное введение инсулина нужно осматривать зоны инъекций 1 раз в 6 мес.

Безопасность отдельных сахароснижающих средств обеспечивается ранним выявлением их НЛР.

При лечении и профилактике гипергликемии, не связанной с сахарным диабетом (как правило, речь идет о ятрогенных влияниях, например инфузиях больших объемов декстрозы), контроль эффективности и безопасности инсулинов короткого и ультракороткого действия (исключительно применяемых в этих случаях сахароснижающих ЛС) осуществляют по уровню концентрации глюкозы в плазме крови.

Принципы выбора сахароснижающих лекарственных средств

Инсулины являются препаратами выбора:

- при сахарном диабете 1-го типа;
- наличии прогностически неблагоприятных признаков сахарного диабета 2-го типа, его тяжелом осложненном течении и недостаточной эффективности адекватного лечения;
- состоянии декомпенсации;

- кетоацидозе и склонности к нему;
- лактатацидозе;
- прекоме и коме;
- тяжелых сопутствующих и острых заболеваниях, в том числе требующих интенсивной терапии;
- предоперационной подготовке;
- беременности и кормлении грудью.

При сахарном диабете 1 -го типа в большинстве случаев на фоне препаратов длительного или средней продолжительности действия перед приемом пищи применяют инсулины короткого и ультракороткого действия, которые используются также и для снижения повышенного уровня гликемии.

Для детей, подростков и пациентов с высоким риском сосудистых осложнений препаратами первого ряда являются генно-инженерные аналоги человеческого инсулина ультракороткого и длительного действия.

Если при сахарном диабете 2-го типа не показан инсулин, то выбор сахароснижающих средств, их количества и сочетаний проводят на основании уровня HbA1c (6,5-7,5; 7,6-9,0 или более 9,0%), а внутри этих диапазонов — в зависимости от наличия избыточности массы тела, инсулинорезистентности, от степени изменения секреции инсулина (β -клетками поджелудочной железы) и реакции на предшествующее лечение.

При выборе сахароснижающих средств для комбинированной терапии (включая инсулин) не следует назначать их **нерациональные сочетания**, к которым относятся:

- ПСМ + глинид;
- два препарата из группы ПСМ;
- агонист ГПП-1 + ингибитор ДПП-4;
- ингибитор ДПП-4 + глинид;
- инсулин + тиазолидиндион;
- инсулин короткого действия + ингибитор ДПП-4 или эксенатид, или глинид, или ПСМ.

ТЕСТЫ:

1. Пациентам с тяжелой диабетической нефропатией из группы препаратов сульфонилмочевины предпочтительно назначать:

- а) диабетон;
- б) манинил;
- в) гликвидон;
- г) гликлазид;
- д) амарил.

2. При лечении препаратами группы бигуанидов возможно развитие НЛР, кроме:

- а) фотосенсибилизации;
- б) диспепсических явлений;
- в) повышения щелочной фосфатазы и холестаза;
- г) нейропатии;
- д) лейкопении.

3. Симптомокомплекс сахарного диабета I типа включает следующие признаки, кроме:

- а) полиурия;
- б) полидипсия;
- в) полифагия;
- г) похудание;
- д) ожирение.

4. Риск возникновения гипогликемии резко возрастает при одновременном назначении манинилла и:

- а) нифедипина;
- б) верапамила;
- в) кордарона;
- г) анаприлина;
- д) преднизолона.

5. Ослабление гипогликемического эффекта препаратов группы сульфонилмочевины возможно при одновременном назначении:

- а) НПВС;
- б) ингибиторов МАО;
- в) ГКС;
- г) тетрациклиновых антибиотиков;
- д) β -адреноблокаторов.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ:

ЗАДАЧА № 1.

Больная С., 67 лет, поступила в терапевтическое отделение с жалобами на сухость во рту, жажду, зуд в промежности, боли в животе, преимущественно в правом подреберье. В анамнезе: около 6 лет - сахарным диабетом. Принимает манинил (глибенкламид) по 5 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды и сиофор (метформин) по 500 мг 1 раз в сутки во время ужина. В течение последних 10 дней по рекомендации невропатолога принимает пирацетам и никотиновую кислоту. При осмотре: пациентка повышенного питания, кожные покровы сухие, АД 160/90 мм рт. ст., ЧСС 82. Глюкоза крови 21,5 ммоль/л, HbA1c 7,9%, повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) более чем 2 раза от верхней границы нормы, кетоацидоз.

1. Поставьте диагноз.
2. Предложите тактику фармакотерапии.
3. Укажите причины развития данного состояния.
4. Объясните причины повышения печеночных трансаминаз.

ЛИТЕРАТУРА:

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.

Интернет-источники: www.tma.uz, www.ziyonet.uz, medinfo.ru,



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Объем – 3,9 п.л. Тираж – 20. Формат 60x84. 1/16. Заказ №2327 -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