

Метформин и аналоги метформина



- Бигуаниды — это гипогликемические лекарственные средства, используемые при сахарном диабете.
- В эту группу входит препарат метформин (Авандамет, Багомет, Глюкофаж, Глюконил, Метфогамма, Метформин-Акри, Сиофор 1000, Сиофор 500, Сиофор 850).

Чем заменить Метформин?

- Иногда больные, полагая, что процесс лечения проходит без существенных результатов, интересуются, чем можно заменить Метформин. Метформин аналоги и насколько они действенны в терапии диабета.

Популярные заменители Метформина

- • Глюкофаж;
- Глюконил
- • Сиофор;
- • Метфогамма;
- • Гексал;
- • Форметин.

Все они также содержат аналогичное активное вещество, из чего вытекает закономерный вывод о том, что препараты оказывают схожее влияние на организм, и, соответственно, имеют одинаковые показания, противопоказания к применению и способы приема.

Механизм действия метформина

- ❖ тормозит глюконеогенез в печени
- ❖ уменьшает абсорбцию глюкозы из кишечника
- ❖ усиливает периферическую утилизацию глюкозы
- ❖ повышает чувствительность тканей к инсулину, при этом не оказывает действие на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы
- ❖ не вызывает гипогликемических реакций
- ❖ снижает уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в крови
- ❖ стабилизирует или снижает массу тела
- ❖ оказывает фибринолитическое действие за счет подавления ингибитора активатора плазминогена тканевого типа

Метформин

Кишечник



Жировая
ткань



↑ поглощения и
утилизации
глюкозы

усиление
анаэробного
метаболизма
глюкозы

Печень



Мышцы



↑ поглощения и
утилизации глюкозы
↑ синтеза гликогена

Лактат

↓ глюконеогенеза
↓ распада гликогена
↓ окисления жирных кислот

↑ обмена глюкозы

↓ Гипергликемии



Таблица 5. Титрация дозы метформина

1. Начальная доза составляет 500 мг один или два раза в сутки во время еды (завтрак и/или ужин).
2. Через 5–7 дней, при отсутствии побочных явлений со стороны ЖКТ, доза увеличивается до 850–1000 мг после завтра и после ужина.
3. В случае развития побочных эффектов, дозу препарата следует уменьшить до первоначальной и попытаться увеличить ее через некоторое время.
4. Максимально эффективная доза метформина обычно составляет 850 мг два раза в сутки. Увеличение дозы препарата до 3000 мг в сутки лишь немного улучшает показатели гликемии. Основным ограничением к увеличению дозы препарата обычно является развитие побочных эффектов со стороны ЖКТ

Изменение образа жизни

Метформин

- высокая
- низкий риск
- нейтрально/снижение
- ЖКТ/лактацидоз
- низкая

Если в течение 3–6 мес не удалось достичь целевых показателей HbA_{1c} , переходят на комбинацию из двух препаратов

Метформин+

СМ

- высокая
- умеренный риск
- набор
- гипогликемия
- низкая

Метформин+

ТЗД

- высокая
- низкий риск
- набор
- отечность, СН и переломы
- высокая

Метформин+

Ингибиторы ДПП-4

- средняя
- низкий риск
- нейтрально
- редкие
- высокая

Метформин+

Агонисты к рецепторам ГПП-1

- высокая
- низкий риск
- снижение
- ЖКТ
- высокая

Метформин+

Инсулин (обычно базальный)

- высокая
- высокий риск
- набор
- гипогликемия
- варьирует

Если в течение 3–6 мес не удалось достичь целевых показателей HbA_{1c} , переходят на комбинацию из двух препаратов

Метформин+

СМ+

- ТЗД
- или иДПП-4
- или аГПП-1
- или Инсулин

Метформин+

ТЗД+

- СМ
- или иДПП-4
- или аГПП-1
- или Инсулин

Метформин+

Ингибиторы ДПП-4 +

- СМ
- или ТЗД
- или Инсулин

Метформин+

Агонисты к рецепторам ГПП-1 +

- СМ
- или ТЗД
- или Инсулин

Метформин+

Инсулин (обычно базальный) +

- ТЗД
- или иДПП-4
- или аГПП-1

Если в течение 3–6 мес не удалось достичь целевых показателей HbA_{1c} при использовании схемы с базальным инсулином, переходят на ББИТ в комбинации с 1–2 ППС

Старт сахароснижающей терапии

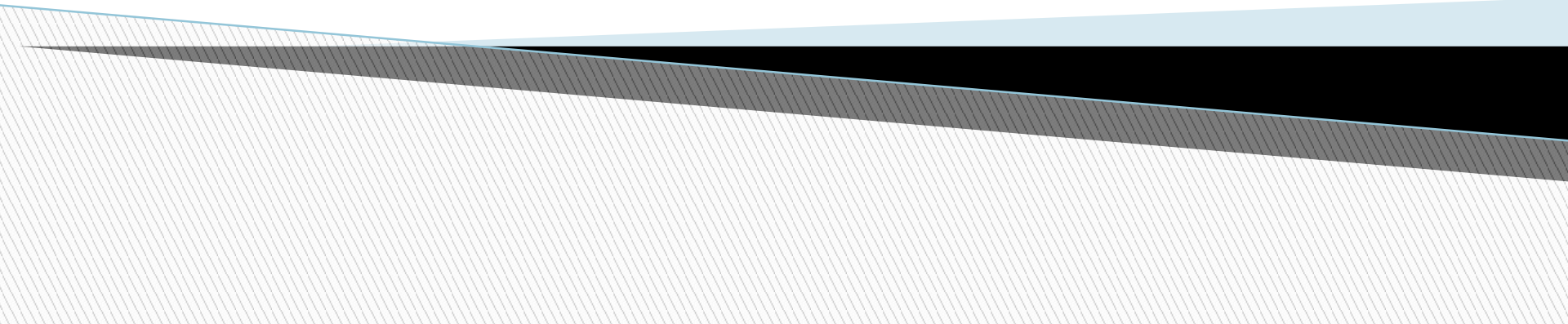
- Эффективность ($\downarrow HbA_{1c}$)
- Гипогликемия
- Вес
- Побочные эффекты
- Стоимость

Комбинация двух препаратов

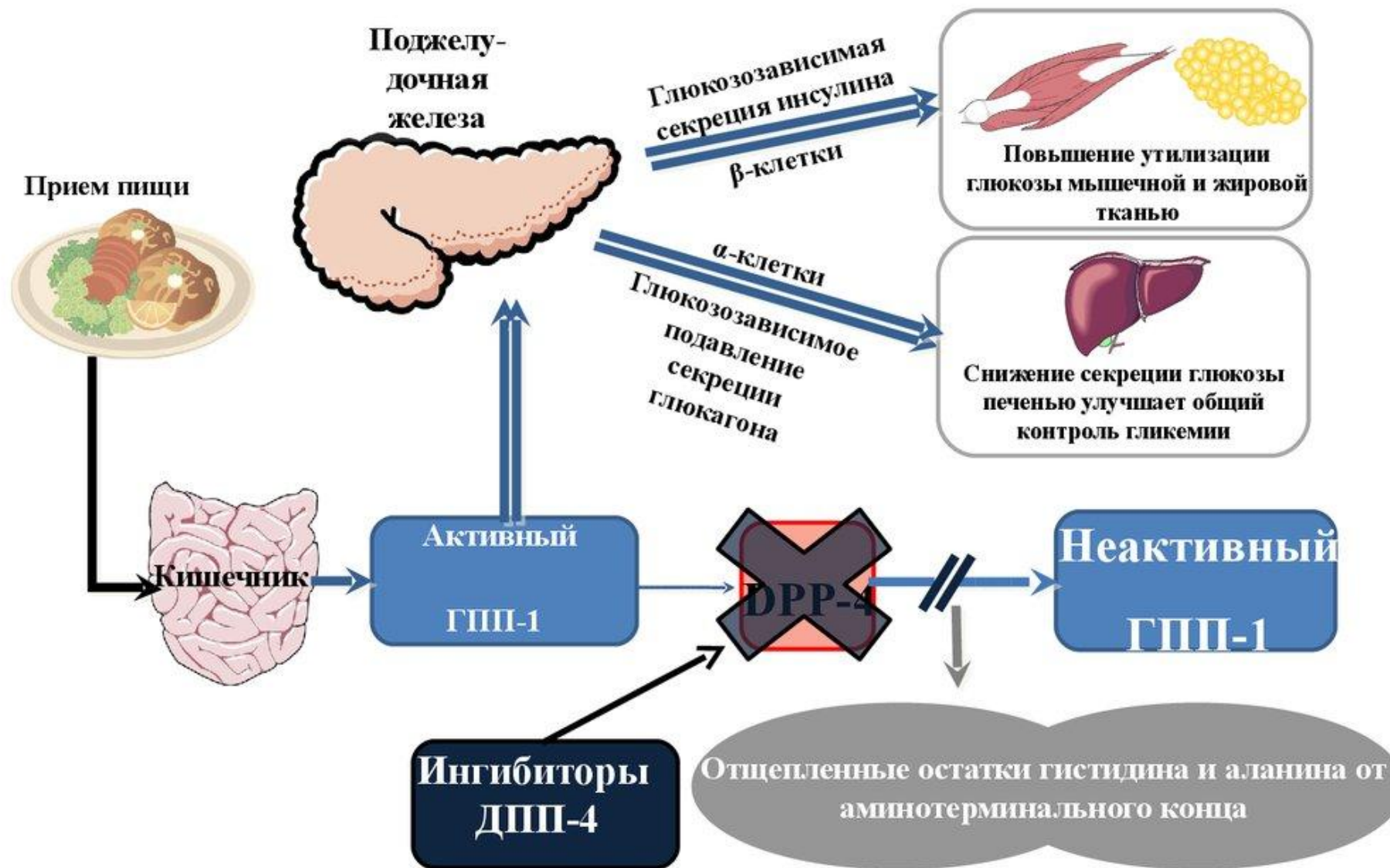
- Эффективность ($\downarrow HbA_{1c}$)
- Гипогликемия
- Вес
- Побочные эффекты
- Стоимость

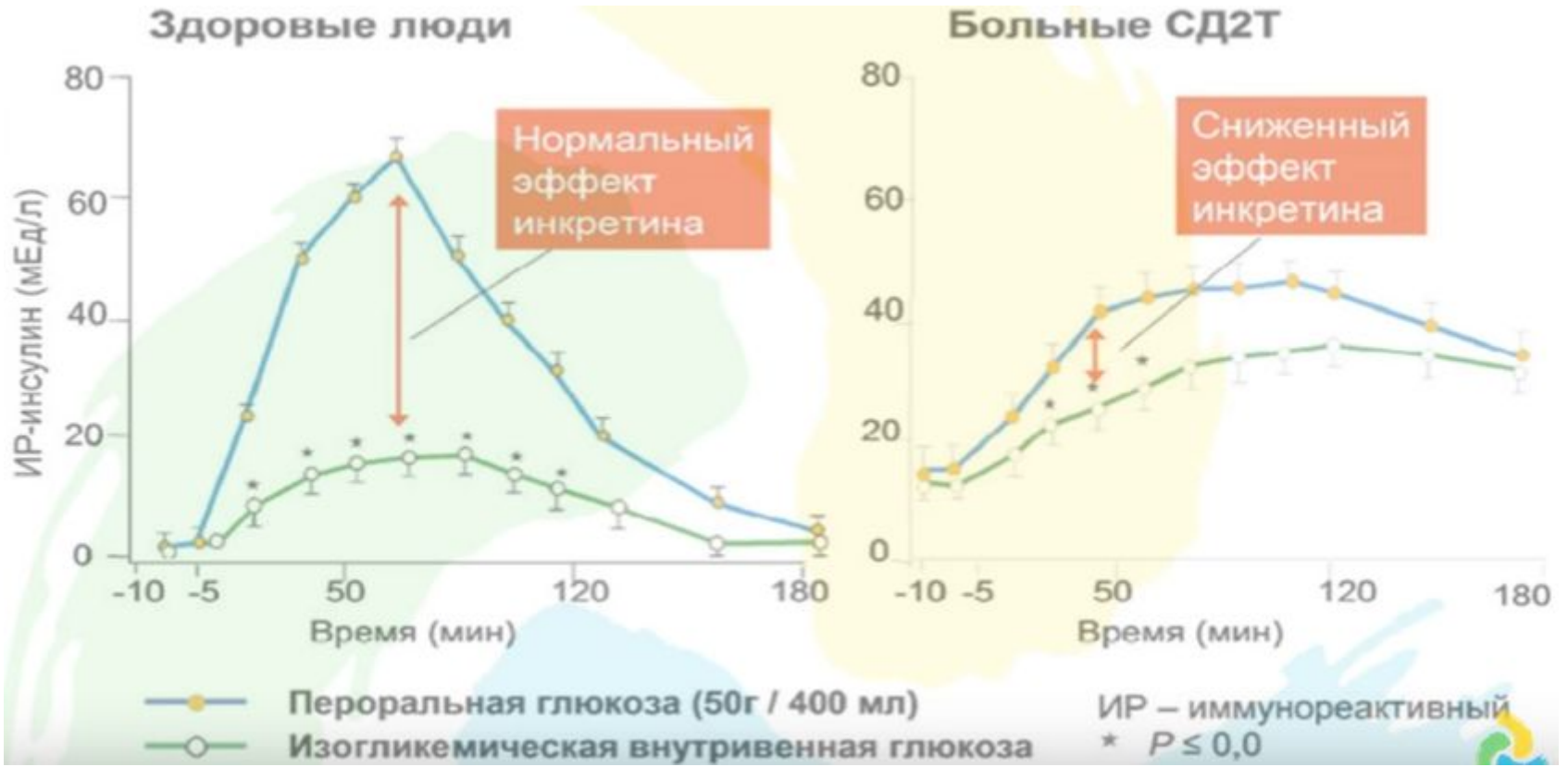
Комбинация трех препаратов

Ингибиторы Дипептидилпептидазы- 4



Ингибиторы DPP-4: механизм действия





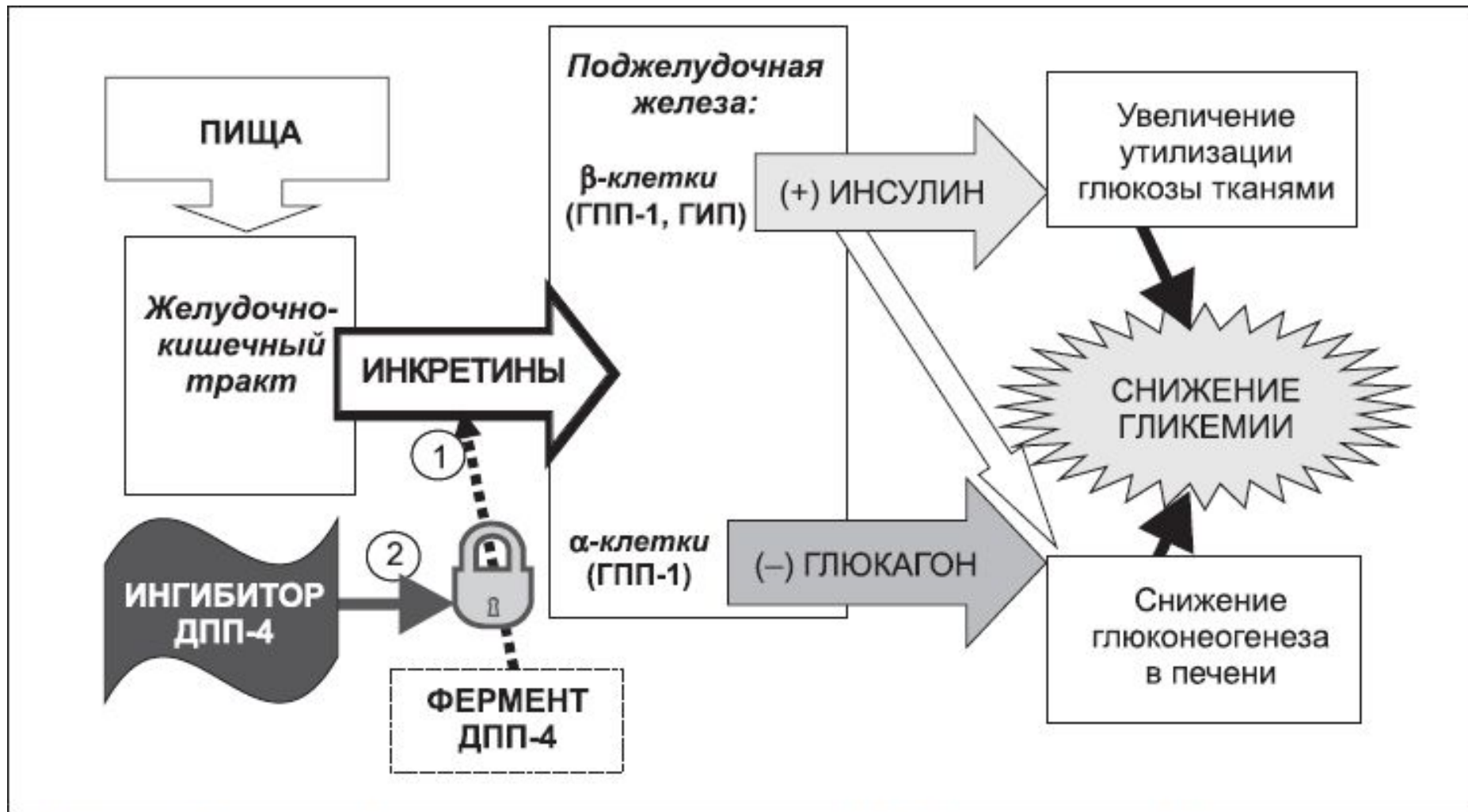


Рисунок 1. Схема действия инкретинов и ингибиторов ДПП-4: ① – фермент ДПП-4 превращает активные инкретины в неактивные метаболиты; ② – ингибитор ДПП-4 препятствует инактивации инкретинов

Препараты ДПП-4

Ситаглиптин	Янувия	100	100	24 ч.
Вилдаглиптин	Галвус	50	100	24 ч.
Саксаглиптин	Онглиза	2,5	10	24 ч.
Линаглиптин	Тражента	5	5	24 ч.

Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа

I шаг

II шаг

III шаг

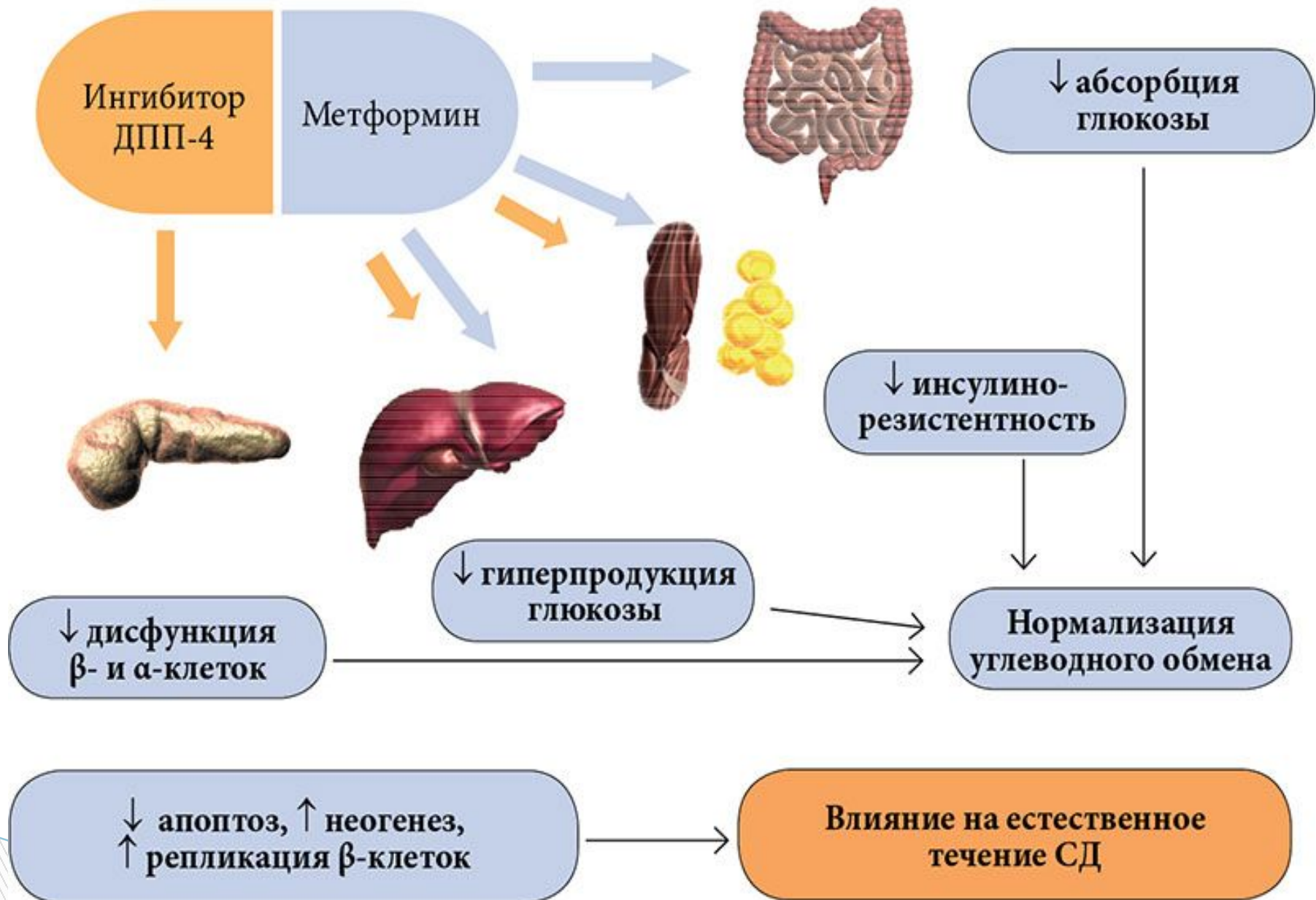
Изменение образа жизни

HbA1c
6,5 - 7,5 %

МФ
или
иДПП-4
или
аГПП-1,
или СМ*
или
глиниды,
или
иSGLT2
или
ТЗД
или
ингибиторы
 α -глюкозидазы

МФ + иДПП-4
или
МФ + аГПП-1
или
МФ + иSGLT2
или
МФ + СМ*
или
МФ + глиниды
или
МФ +
ингибиторы α -
глюкозидазы

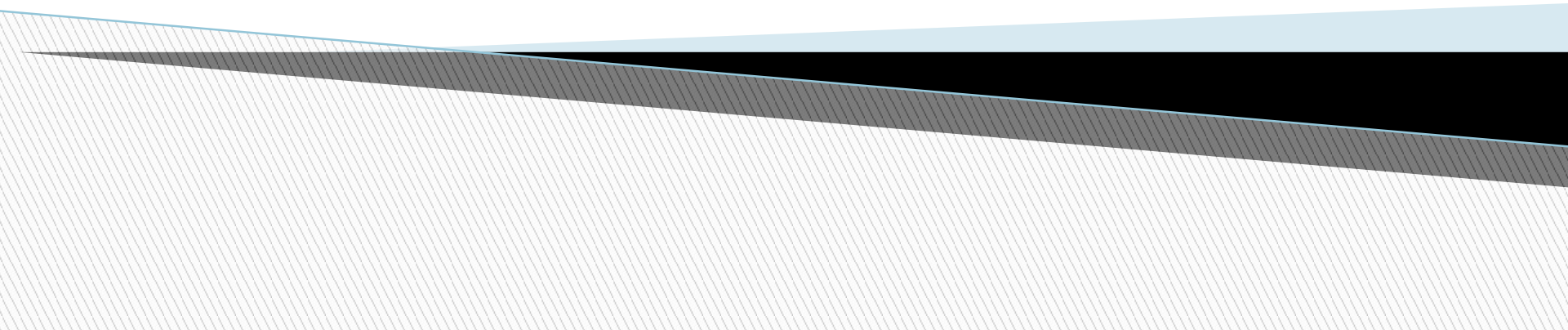
3-ий ПСП
или инсулин



ДПП-4 и Тиазолидиндионы

- ДПП-4 может приниматься как альтернатива ТЗД = снижает HbA1c на 0,9%
- В сравнении с ТЗД препараты ДПП-4 не повышает вес. В одном исследовании разница в весе составила 2,8кг – при применении ТЗД вес повысился в среднем на 1,6-1,7кг, при ДПП-4 снижение в веса было на 0,3-1,1 кг.
- ДПП-4 не вызывает периферических отеков, остеопороза, можно назначать пациентам из группы ССР.

ИНГИБИТОРЫ АЛЬФА- ГЛЮКОЗИДАЗЫ



Механизм действия:



кишечный фермент альфа-глюкозидаза



расщепление

ди-, олиго- и полисахариды



Моносахариды



Всасывание в киш



Повышение
глюкозы в
крови

Акарбоза замедляет ферментативное превращение ди-, олиго- и полисахаридов в моносахариды

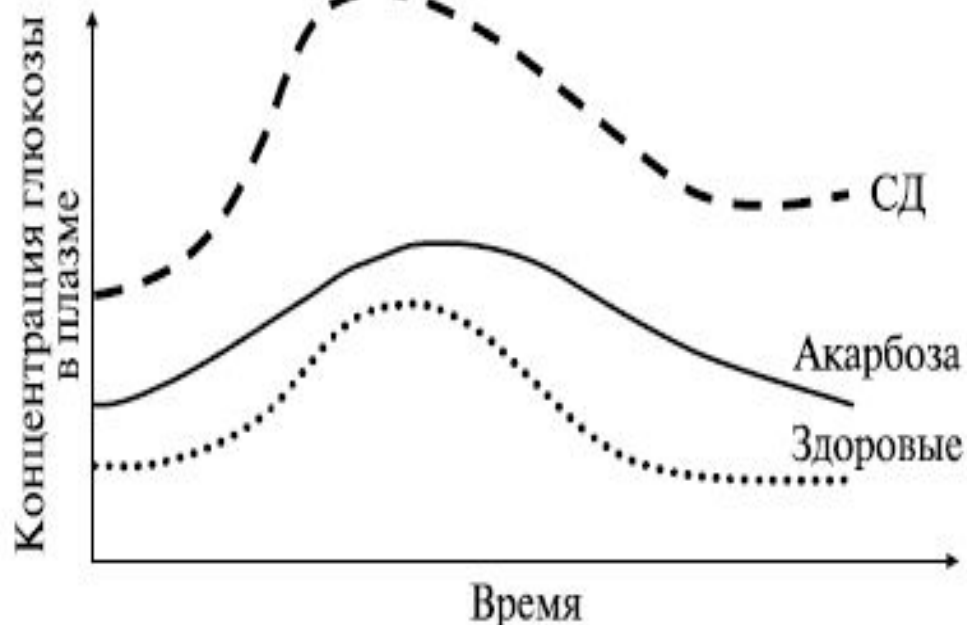
- Замедление всасывания глюкозы



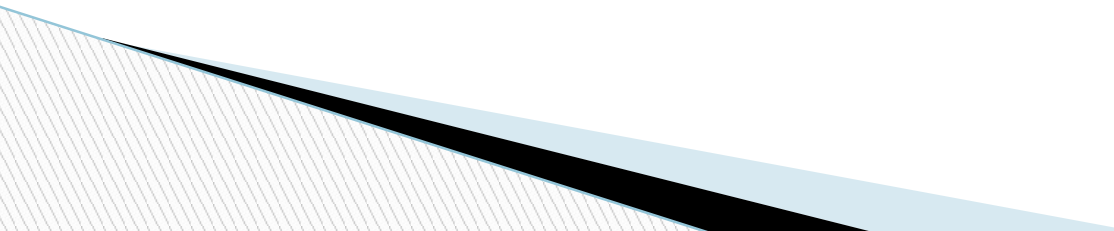
- В единицу времени в крови появляется меньшее количество глюкозы
- Глюкоза крови быстрее метаболизируется и не аккумулируется
- Имеющийся инсулин транспортирует в клетки меньшие количества глюкозы быстрее и в большей степени



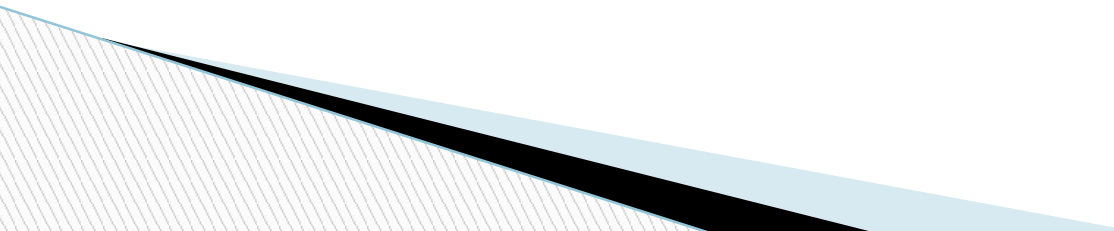
- Количество глюкозы в крови и выраженность пика меньше



Доза

- Начальная доза составляет 50 мг 3 раза/сут. При недостаточной эффективности лечения после 4-8 недель терапии доза может быть увеличена до 200 мг 3 раза/сут.
 - Средняя суточная доза - 300 мг.
 - Максимальная суточная доза - 600 мг.
- 

Производные сульфонилмочевины (ПСМ)



Производные сульфонилмочевины (ПСМ) – группа лекарств, предназначенные для лечения сахарного диабета. Помимо гипогликемического оказывают гипохолестеринемическое действие.

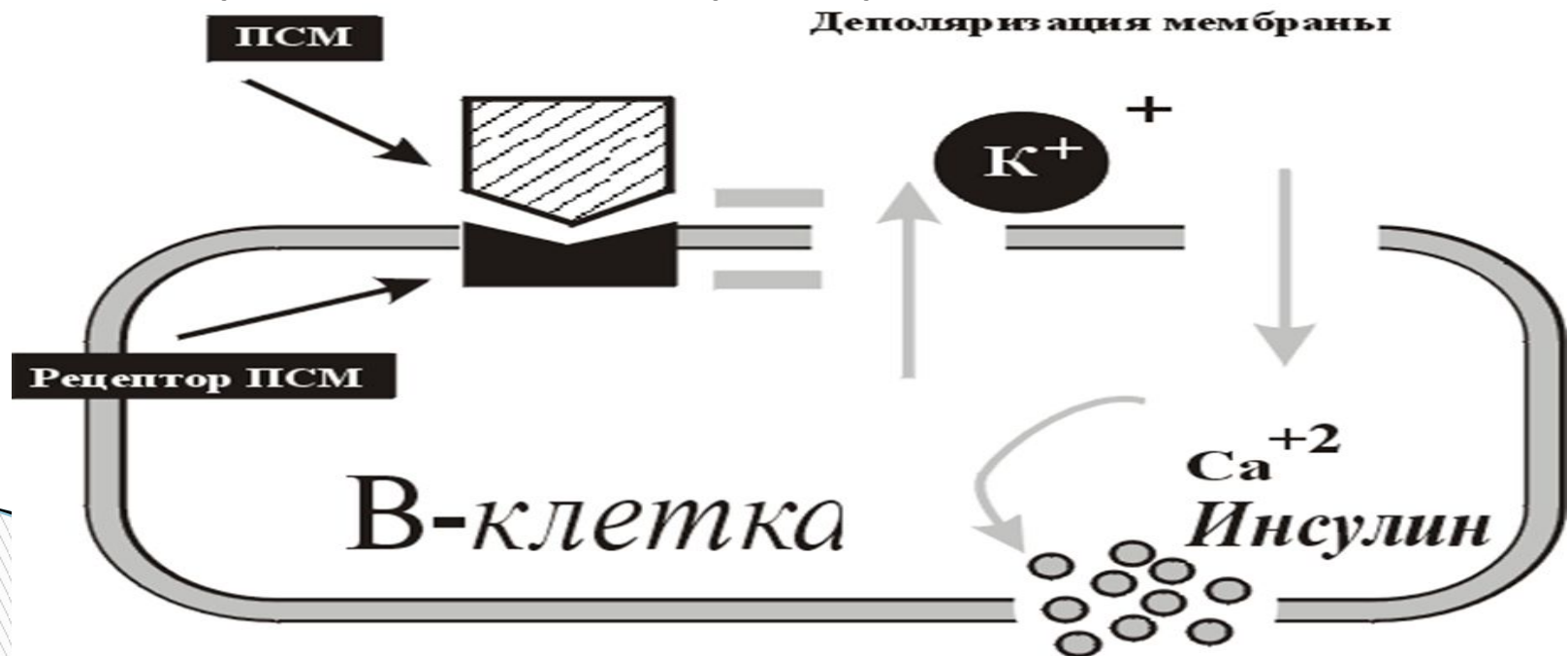
- ▣ *Производные сульфонилмочевины I поколения* – хлорпропамид, толбутамид (бутамид) назначаются в относительно больших дозах, действуют коротко.
- ▣ *Производные сульфонилмочевины II поколения* – глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глипизид – назначаются в значительно меньших дозах, действуют более продолжительно; их побочные эффекты выражены в меньшей степени. Однако в связи с длительным действием (12–24 ч) эти препараты более опасны в плане возможности гипогликемии. В настоящее время применяют в основном производные сульфонилмочевины II поколения. Назначают производные сульфонилмочевины внутрь за 30 мин до еды.
- ▣ *Производные сульфонилмочевины III поколения* – глимепирид (амарил), диабетон МВ.

Международное название	Коммерческое наименование	Доза в 1 табл. (мг)	Суточная доза (мг)	Длительность действия
1.Гликлазид	Диабетон МР Гли Диа МВ Гликлада Гликлазид Гликлазид МВ Глидиаб Диабеталонг Диабинакс Глидиаб МВ Диабефарм	60 80 120	120 320	24 ч., 1 раз в сут. 14-16 ч., 1-3 раза
2.Глимепирид	Амарил Антарис Гетрил Глемаз Гепирид Глимерил Глимегамма Глибетик	1, 2, 3, 4	8	24 ч.

Международное название	Коммерческое наименование	Доза в 1 табл. (мг)	Суточная доза (мг)	Длительность действия
3.Глибенкламид	Манинил Гламид Глибетон Эглюкон	5; 3,5 1,75	20	18-20 ч., 1-3 раза
Гликвидон	Глюренорм	30	120	10-12 ч., 1-4 раза
Глипизид	Минидиаб, Глибенез, Глюкотрол, Глидиазинамид, Мелизид, Менодиаб, Миндиаб, Минибетик, Минодиаб	5	20	10-12 ч., 1-4 раза

Механизм действия

Основной мишенью препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) являются В-клетки панкреатических островков. ПСМ связываются на мембране В-клеток со специфическими рецепторами. Это приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов и деполяризации клеточной мембраны, что в свою очередь способствует открытию кальциевых каналов. Поступление кальция внутрь В-клеток приводит к их дегрануляции и выбросу инсулина в кровь.



**Пероральные
сахароснижающие
препараты:
Тиазолидиндионы**



Тиазолидиндионы

являются высокоаффинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом типа гамма (PPAR- γ). «Глитазоны» были впервые предложены в качестве препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа (СД 2) в 1996 г.

Механизм действия

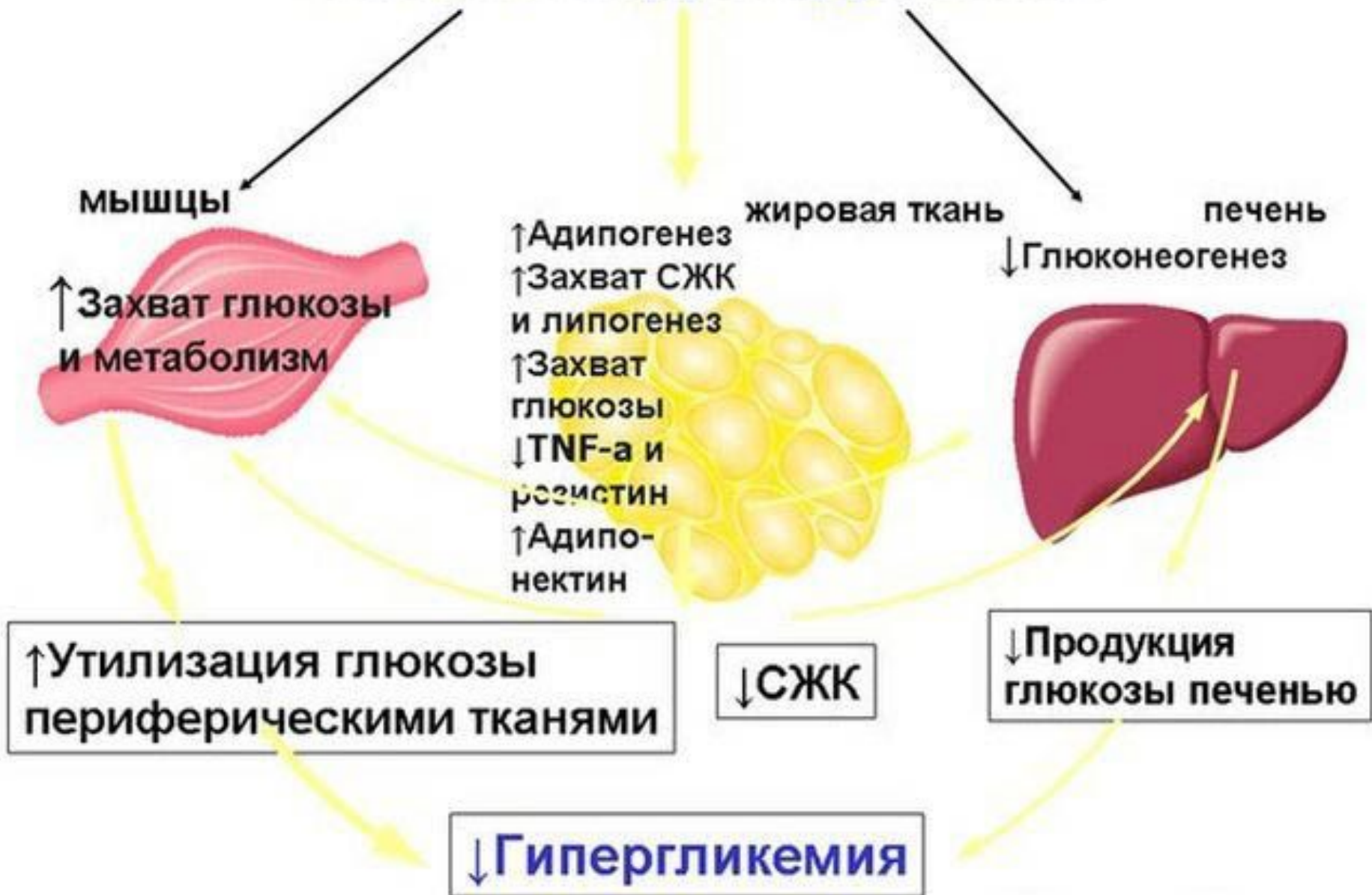
Тиазолидиндионы усиливают действие инсулина в скелетных мышцах, жировой ткани и в печени.

Механизм действия тиазолидиндионов заключается в способности этих препаратов взаимодействовать с определенным недавно идентифицированным классом ядерных рецепторов PPAR γ (активируемый пролифератором пероксисом рецептор- γ), играющим основную роль в регуляции дифференцировки адипоцитов и обмена липидов.

Механизм действия

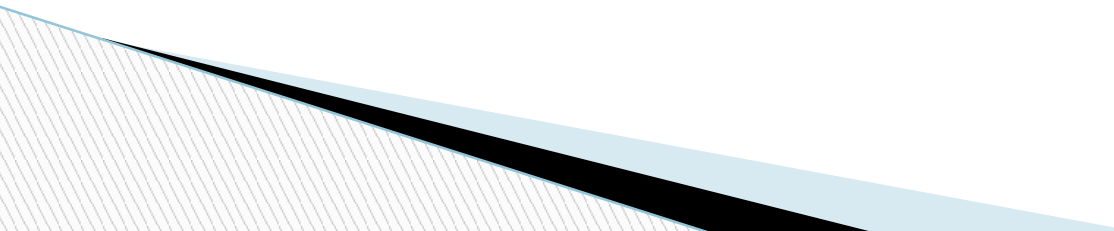
Снижение инсулинорезистентности на фоне тиазолидиндионов происходит за счет повышения синтеза транспортеров глюкозы. При этом увеличивается транспорт глюкозы внутрь адипоцитов и миоцитов, где активируются процессы синтеза гликогена и гликолиза.

Тиазолидиндионы



существует три поколения тиазолидиндионов:

- препарат «первого поколения» — троглитазон (показал выраженное гепатотоксическое и кардиотоксическое действие, в связи с чем был запрещен к применению);
- препарат «второго поколения» — пиоглитазон;
- препарат «третьего поколения» — розиглитазон.



Фармакокинетические параметры Тиазолидиндионов

ЛС	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, ч	Путь элиминации, %
Пиоглитазон	Нет данных	99	3-7 (16-24)	24	Печеночный - 70-85
Росиглитазон	99	99,8	3-4	12-24	Почечный - 64

Инсулины



Инсулины ультракороткого действия(аналоги инсулина человека)

Хумалог (лизпро)



▣ Начало действия – 0-15 мин

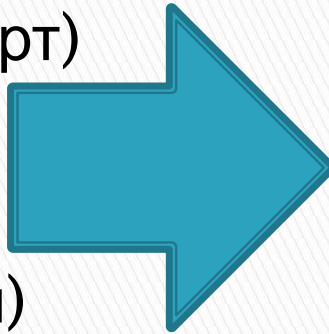
Новорапид (аспарт)



▣ Пик действия- 30мин, 1 час

Апидра (глулизин)

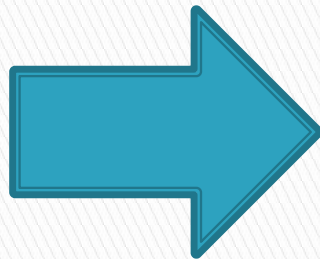
▣ Длительность действия-3-4 часа



Смеси чистых и протаминированных ультракоротких аналогов

инсулина

- ▣ Хумалог Микс 50
- ▣ Хумалог Микс 25
- ▣ Новомикс 30



- ▣ Компоненты смеси действуют отдельно

**Сахароснижающие
препараты нового поколения
инкретины — ГПП-1**



Как действуют препараты инкретина

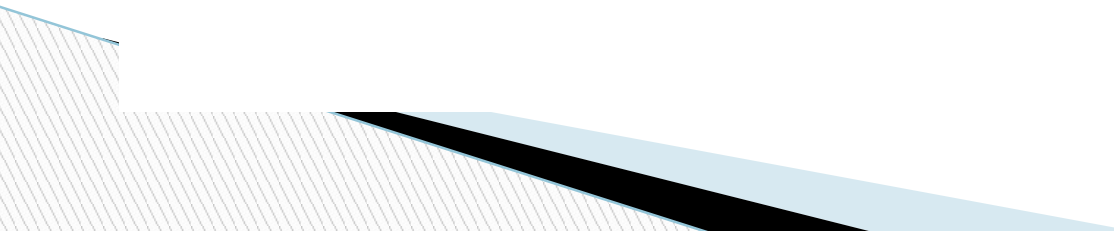
- ГПП-1 имеют схожесть с естественным гормоном инкретина ГПП-1 и стимулируют поджелудочную железу вырабатывать инсулин, когда это необходимо организму. Кроме того, они останавливают высвобождение глюкозы из печени, и дальнейшее замедление проникновения глюкозы из желудка в кровь. Тем самым, контролируют стабильный уровень глюкозы в крови.
- Помимо контроля гликемии, препараты инкретина замедляют опорожнение желудка, поэтому мы чувствуем себя сытыми длительное время. Инкретиновые препараты имеют дополнительное большое преимущество — действуют на центральную нервную систему и, таким образом, ослабляют аппетит и эффективно способствуют уменьшению веса тела.

ГПП-1



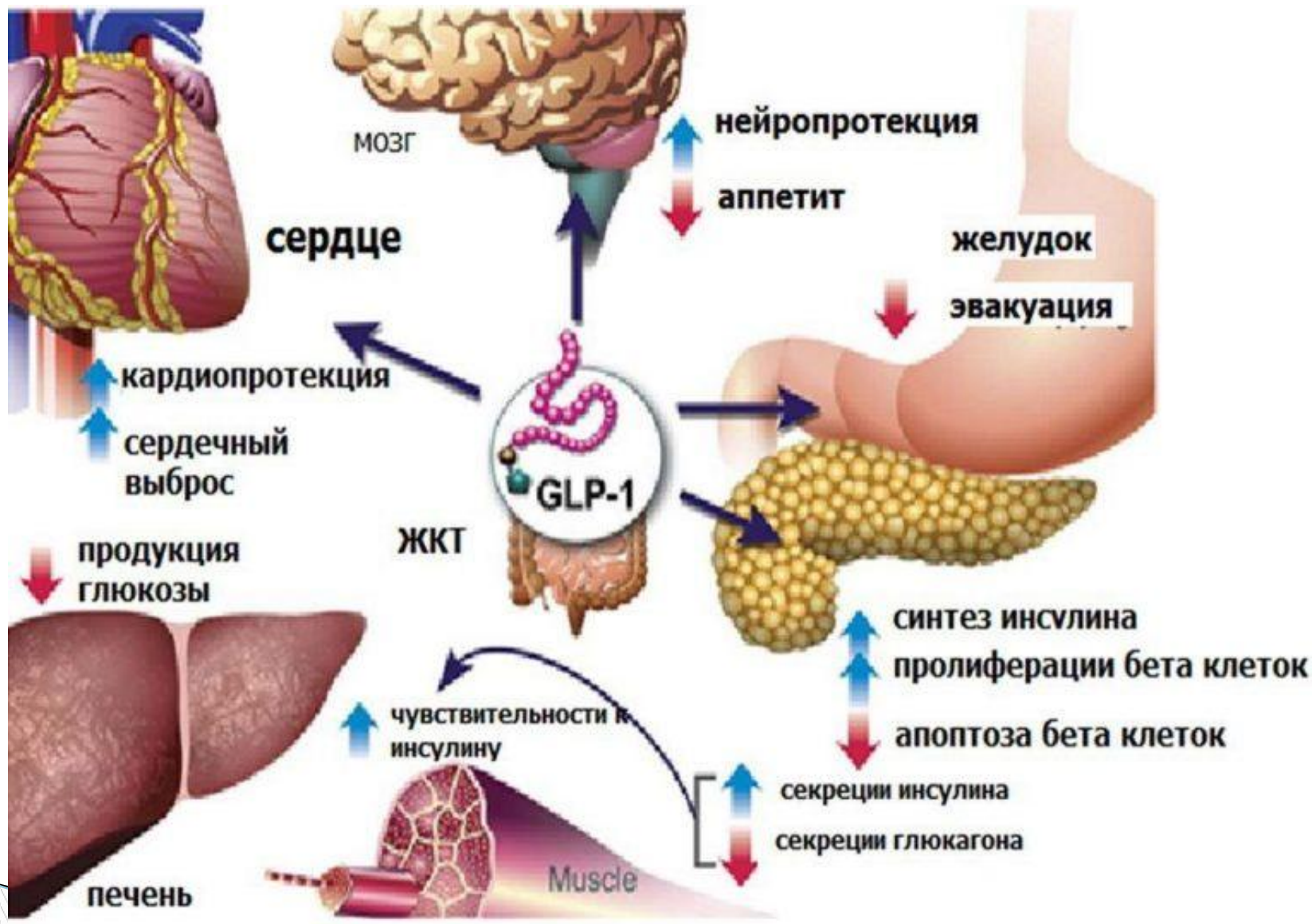
↓
Опорожнение желудка
↓
Кислотная секреция

↓
Насыщение
↓
Потребление энергии



Механизм действия

- Лираглутид представляет собой аналог человеческого ГПП-1, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*, имеющий 97% гомологичности с человеческим ГПП-1, который связывается и активирует рецепторы ГПП-1 у человека. Рецептор ГПП-1 служит мишенью для нативного ГПП-1 — эндогенного гормона инкретина, вызывающего стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина в бета-клетках поджелудочной железы. В отличие от нативного ГПП-1, фармакокинетический и фармакодинамический профили лираглутида позволяют вводить его пациентам 1 раз в сутки.



- Под действием лираглутида происходит глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы. В то же время, под действием лираглутида происходит глюкозозависимое подавление излишне высокой секреции глюкагона. Таким образом, при повышении концентрации глюкозы крови происходит стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона. С другой стороны, во время гипогликемии лираглутид снижает секрецию инсулина, но не подавляет секрецию глюкагона. Механизм снижения уровня гликемии включает также небольшую задержку опорожнения желудка. Лираглутид снижает массу тела и уменьшает жировую ткань при помощи механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода и снижение расхода энергии.

- ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления калорий, а рецепторы ГПП-1 расположены в нескольких областях головного мозга, участвующих в процессах регуляции аппетита.
- Диагностика *in vitro* показала, что лираглутид является мощным фактором специфической стимуляции пролиферации бета-клеток поджелудочной железы и предупреждает гибель бета-клеток (апоптоз), индуцируемую цитокинами и свободными жирными кислотами. *In vivo* лираглутид повышает биосинтез инсулина и увеличивает массу бета-клеток у экспериментальных животных моделей с сахарным диабетом. Когда концентрация глюкозы нормализуется, лираглутид перестает увеличивать массу бета-клеток поджелудочной железы.

Рис. 2. Регуляторные функции инкреторных гормонов



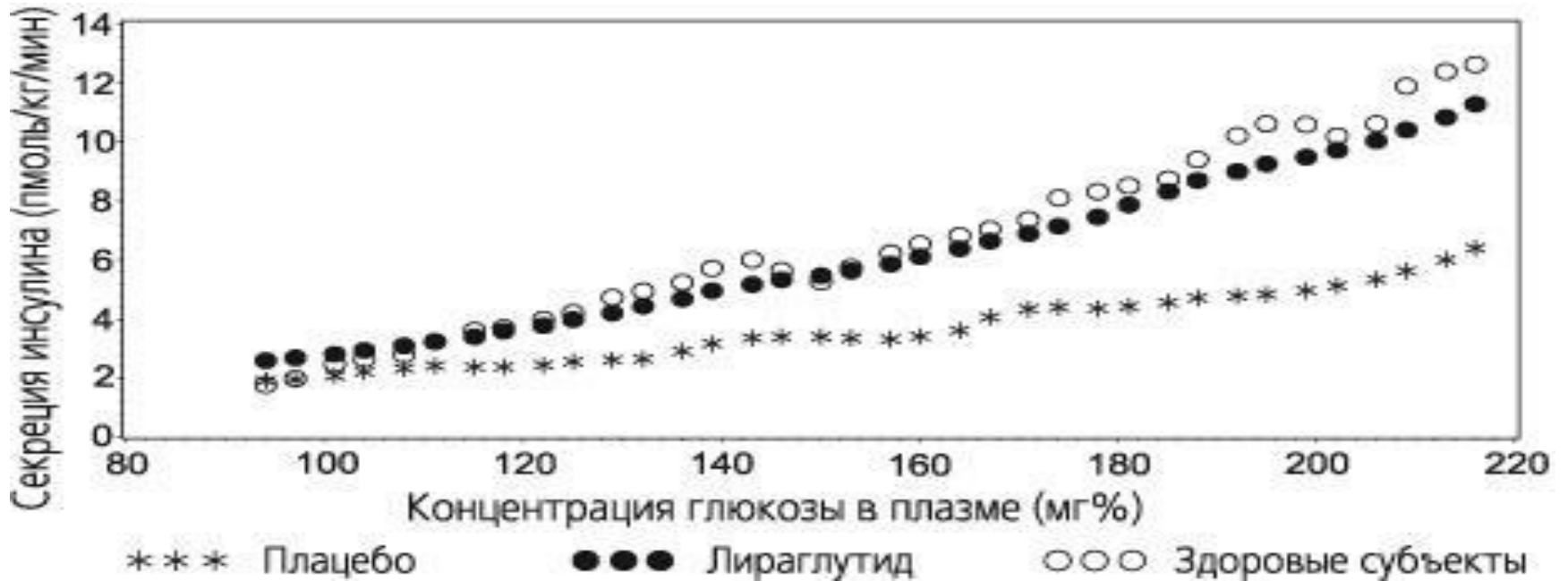
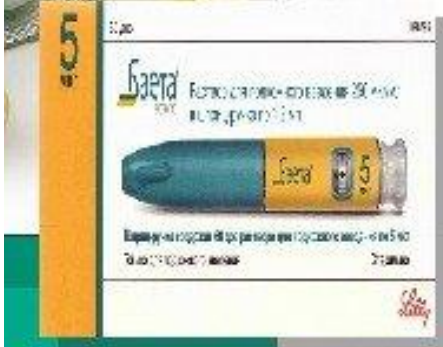


Рисунок 1. Средняя скорость секреции инсулина (ССИ) в сравнении с концентрацией глюкозы после введения однократной дозы 7,5 мкг/кг (»0,66 мг) или плацебо у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (N=10) и у не получавших терапию здоровых субъектов (N=10) во время поэтапной инфузии глюкозы (исследование 2063)

III. Агонисты рецепторов

ГПП-1: эксенатид, лираглутид, ликсисенатид

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: повышают глюкозозависимую секрецию инсулина



Преимущества	Недостатки	Противопоказани я
<ul style="list-style-type: none">• Низкий риск гипогликемии• Не повышают массу тела• Снижают АД• потенциальный протективный эффект в отношении бета-клеток	<ul style="list-style-type: none">• ЖК-дискомфорт• Формирование антител(эксенатид)• Риск панкреатита(не подтв)• Инъекционная форма введения	<ul style="list-style-type: none">• СД 1 типа• Кетоацидоз• Тяжелая почечная нед-ть• Тяжелые заболевания ЖКТ• Беременность/лактация• Возраст до 18 лет• Острый панкреатит

Снижение HbA1c на монотерапии 0,8-1,8%

Список сахароснижающих препаратов

Название

действующего
вещества

Торговое название

Способ применения
— Инъекции

Экзенатид

Баета

Два раза в день

Экзенатид

Budureon

Раз в неделю

Лираглутид

Victoza

один раз в день

Ликсинатидин

Lixumia

один раз в день

Албиглутид

Eperzan

Раз в неделю



Once-weekly
Tanzeum™
(albiglutide) for injection



Инсулин деглудек + Лираглутид