

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И
АМБУЛАТОРНАЯ
МЕДИЦИНА
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ

Д.М.Н. Е.Л. СТРУКОВ

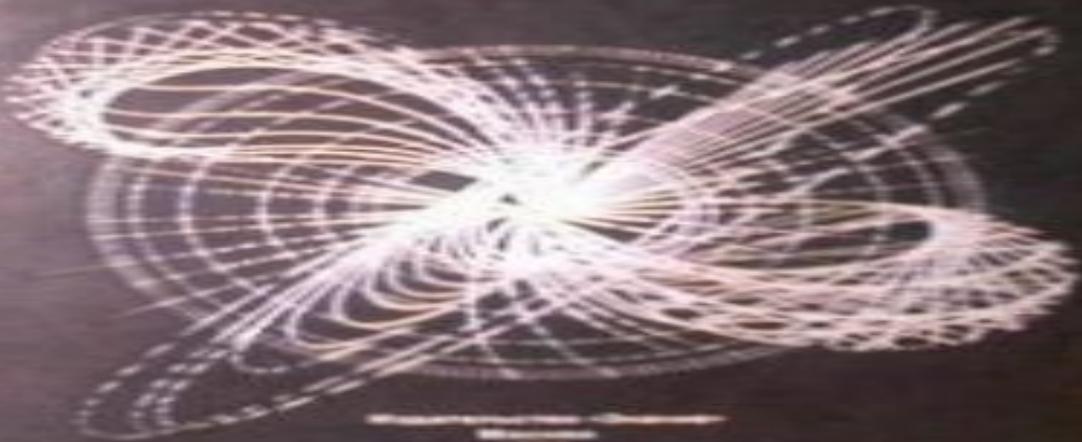
Если максимальная продолжительность жизни зависит от
внешних процессов старения, а средняя продолжительности
главным образом ограничивается болезнями, то по мере
развития медицины и улучшения контроля над болезнями
уменьшается дистанция между средней максимальной
продолжительностью жизни, но последняя не должна
сокращаться, если максимальная продолжительность жизни ка
ким-либо образом связана не только с процессом старения, но и
с другими факторами, связанными со старением болезнями, предотвраще
нием развития этих болезней и т.д.

Прежде чем приступить к разработке биологической модели, необходимо
определить, как работает определенная биологическая система высших
животных, модель должна давать возможность предсказывать по
вторых, предсказать поведение системы в тех случаях, когда
используются априорные данные. Иными



Б.М.ДИЛЬМАН

**БОЛЬШИЕ
БИОЛОГИЧЕСКИЕ
ЧАСЫ**



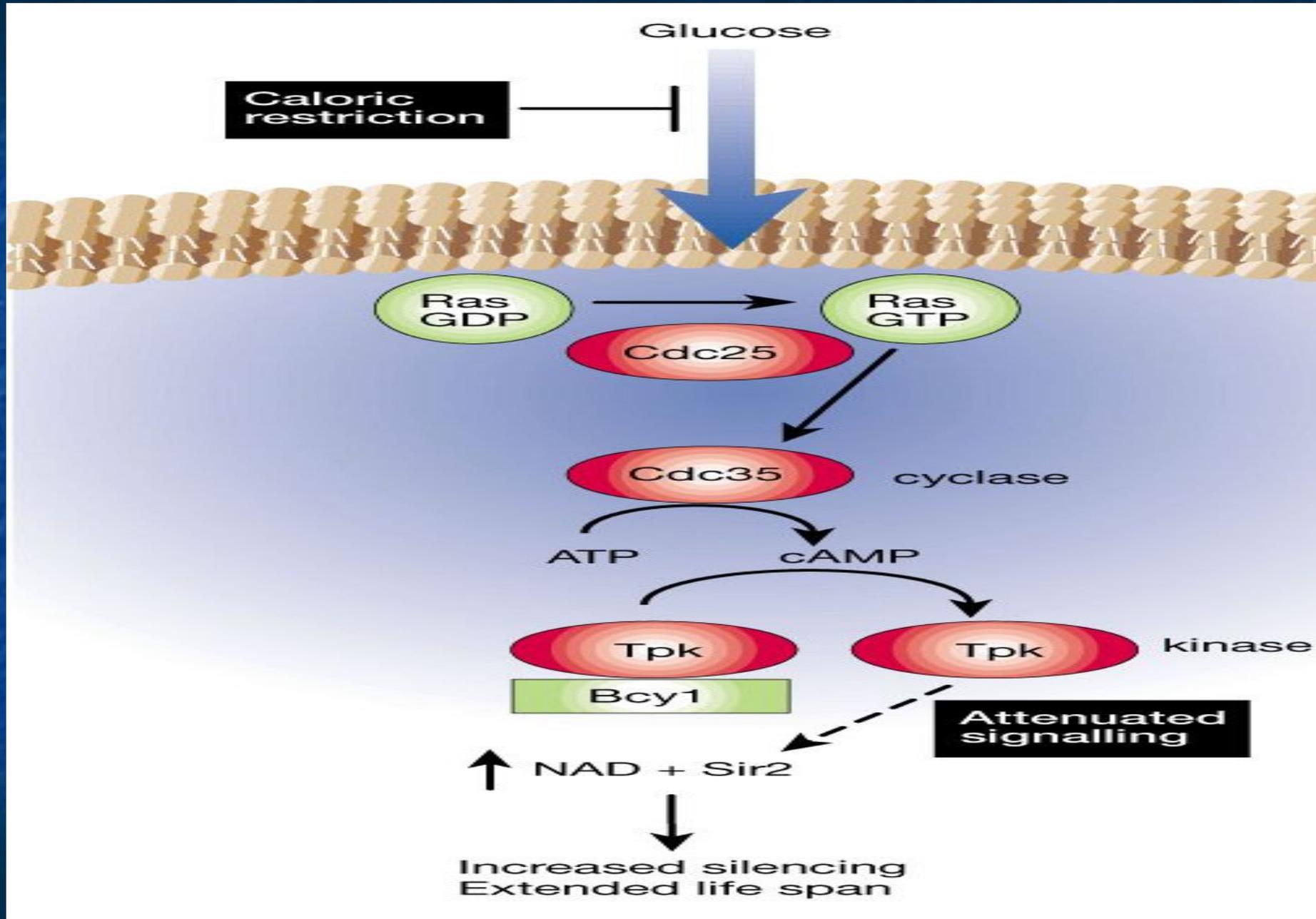
ВОССТАНОВЛЕНИЕ В ИНТЕГРАЛЬНУЮ МЕДИЦИНУ

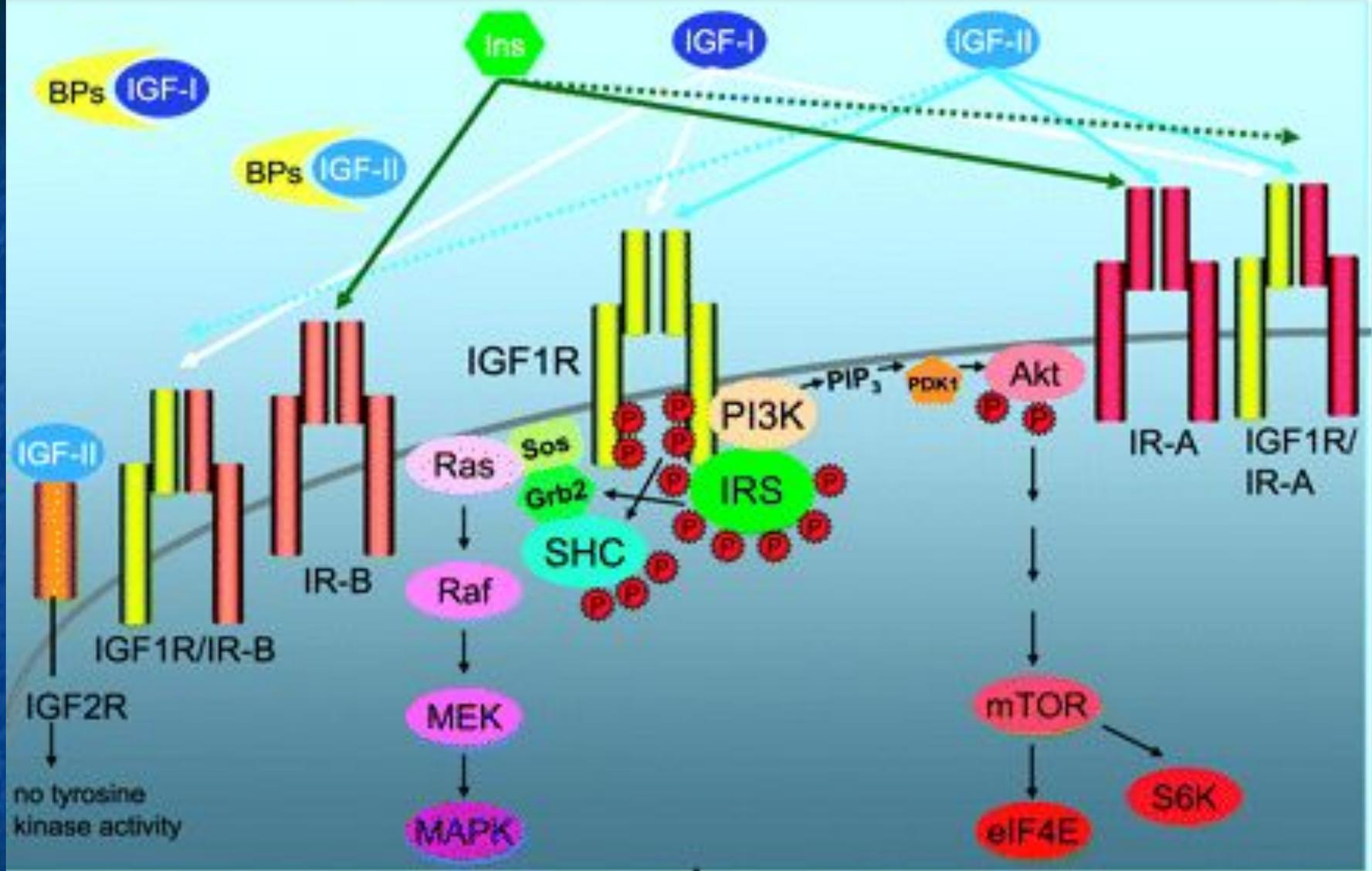
Издательство «Синтез»
Москва
1999



В.М. ДИЛЯГИН

ЧЕТЫРЕ
МОДЕЛИ
МЕДИЦИНЫ





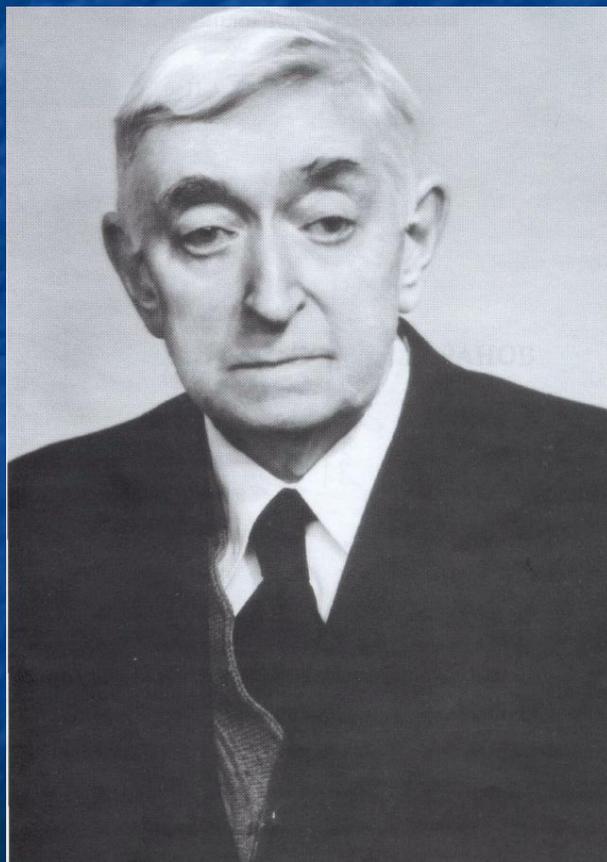
Proliferation

Survival

Metastasis



Академик АМН СССР В.Г.БАРАНОВ



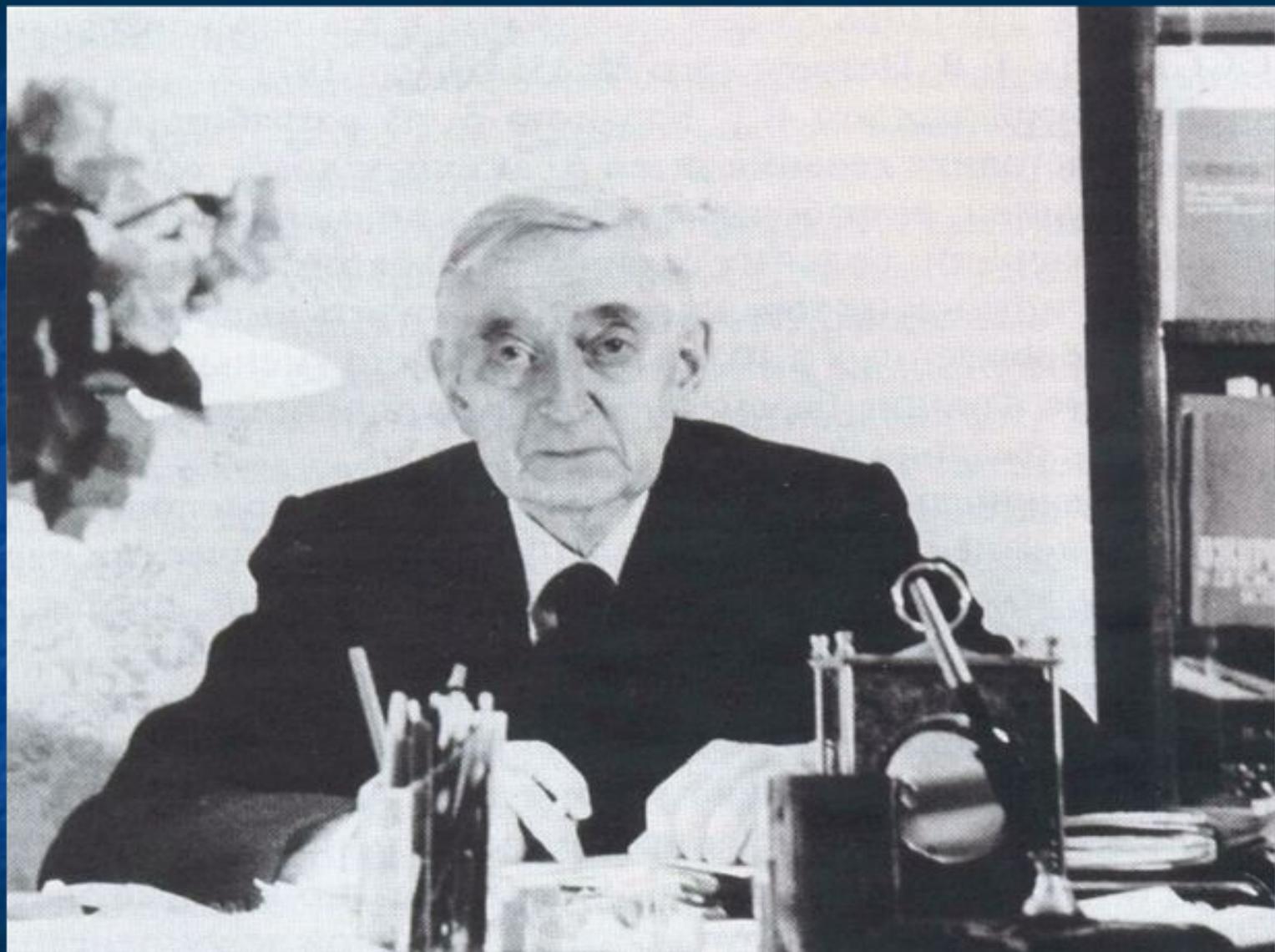


Таблица 1. Цели гликемического контроля при СД 2-го типа

Организация	Гликемия натощак, ммоль/л	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	HbA _{1c} , %
American Diabetes Association [4]	5,0–7,2	<10,0	<7,0
European Diabetes Policy Group [5]	<6,1	<7,5	<6,5
American Association of Clinical Endocrinologists [6]	≤6,1	<7,8	≤6,5
International Diabetes Federation [7]	≤6	<8	<6,5

Таблица 2. Критерии компенсации углеводного обмена при СД 1 и 2-го типов (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД, Москва, 2006)

Показатель	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbA _{1c} , %	<7,0	7,0–7,5	>7,5
ёСамоконтроль глюкозы в капиллярной крови, ммоль/л			
гликемия натощак	5,0–6,0	6,1–6,5	>6,5
постпрандиальная гликемия (2 ч после еды)	7,5–8,0	8,1–9,0	>9,0
гликемия перед сном	6,0–7,0	7,1–7,5	>7,5

ИНСУЛИНЫ

Инсулины короткого действия (начало действия обычно через 30-60 мин; максимум действия через 2-4 ч; продолжительность действия до 6-8 ч):

- ☛ инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] (Актрапид НМ, Генсулин Р, Ринсулин Р, Хумулин Регуляр);
- ☛ инсулин растворимый [человеческий полусинтетический] (Биогулин Р, Хумодар Р);
- ☛ инсулин растворимый [свиной монокомпонентный] (Актрапид МС, Монодар, Моносуинсулин МК).

Инсулины ультракороткого действия (гипогликемический эффект развивается через 10-20 мин после п/к введения, пик действия достигается в среднем через 1-3 ч, длительность действия составляет 3-5 ч):

- ☛ инсулин лизпро (Хумалог);
- ☛ инсулин аспарт (НовоРапид Пенфилл, НовоРапид ФлексПен);
- ☛ инсулин глизин (Апидра).

Препараты инсулина комбинированного действия (бифазные препараты) (гипогликемический эффект начинается через 30 мин после п/к введения, достигает максимума через 2-8 ч и продолжается до 18-20 ч):

- ☛ инсулин двухфазный [человеческий полусинтетический] (Биогулин 70/30, Хумодар К25);
- ☛ инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный] (Гансулин 30Р, Генсулин М 30, Инсуман Комб 25 ГТ, Микстард 30 НМ, Хумулин М3);
- ☛ инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс 30 Пенфилл, НовоМикс 30 ФлексПен).

Инсулины длительного действия (начало через 4-8 ч; пик спустя 8-18 ч; общая продолжительность 20-30 ч):

Препараты инсулина пролонгированного действия включают в себя препараты средней продолжительности действия и препараты длительного действия.

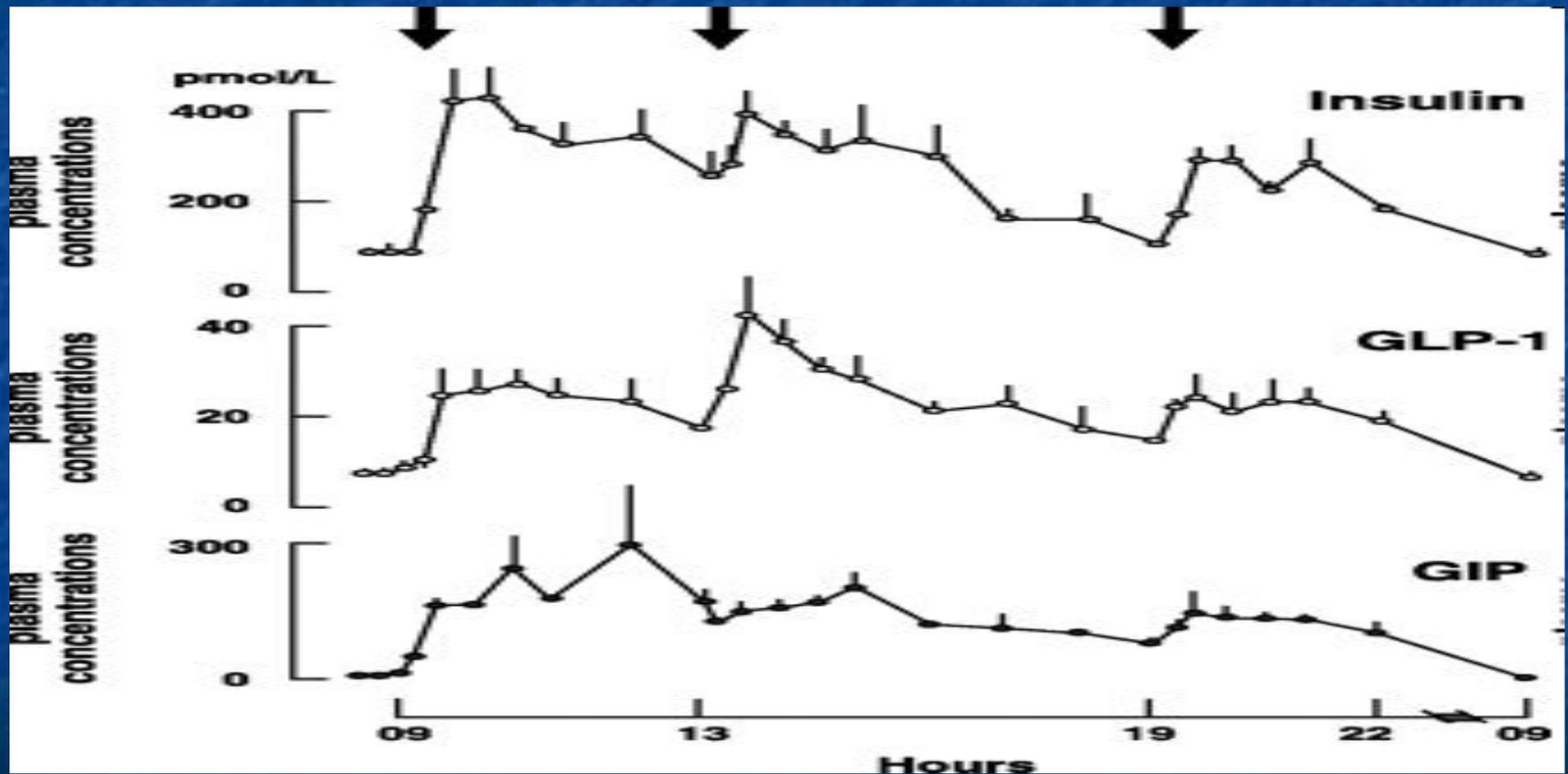
Инсулины средней длительности действия (начало через 1,5-2 ч; пик спустя 3-12 ч; продолжительность 8-12 ч):

- ☛ инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] (Биосулин Н, Гансулин Н, Генсулин Н, Инсуман Базал ГТ, Инсуран НПХ, Протафан НМ, Ринсулин НПХ, Хумулин НПХ);
- ☛ инсулин-изофан [человеческий полусинтетический] (Биогулин Н, Хумодар Б);
- ☛ инсулин-изофан [свиной монокомпонентный] (Монодар

Инсулин	Производитель	Начало действия	Пик действия, ч	Время действия, ч
Инсулины ультракороткого действия				
Хумалог	Эли Лили	0-15 мин	1	3,5-4
НовоРапид	Ново Нордиск	10-20 мин	1-3	3-5
Инсулины короткого действия				
Хумулин регуляр	Эли Лили	0,5-1 ч	1-3	6-8
Актрапид НМ	Ново Нордиск	0,5-1 ч	1-3	6-8
Инсуман рапид	Санофи-Авентис	0,5 ч	1-4	7-9
Инсулины средней продолжительности действия				
Хумулин НПХ	Эли Лили	1-2 ч	4-12	17-22
Протафан НМ	Ново Нордиск	1-2 ч	4-12	До 24
Инсуман базал	Санофи-Авентис	1 ч	3-4	11-20
Инсулины длительного действия				
Лантус	Санофи-Авентис	1 ч	Нет	24
Левемир	Ново Нордиск	2 ч	Нет	20 ч при дозе $\geq 0,4$ ед/кг

Название	Начало действия	Пик активности	длительность
Быстрого действия (Хумалог)	10 минут	1,5 часа	5-7 часов
Короткого действия (Хумулин Р)	20 минут	3-4 часа	8-12 часов
Средней продолжительности действия (Хумулин НПХ)	1,5-2 часа	4-6 часов	18-24 часов
Средней продолжительности действия (Хумулин Л)	1,5-2 часа	11-13 часов	24-36 часов
Длительного действия (Хумулин У)	4 часа	12-16 часов	2-3 месяца
Комбинация Хумалог Микс 75/25 (75% Хумулин НПЛ* + 25% Хумалог)	10 минут	1,5-2 часа	16-24 часов
Комбинация Хумулин 70/30 (70% Хумулин НПХ + 30% Хумулин Р)	0-1 час	3-13 часов	18-24 часов
Комбинация Хумулин 50/50 (50% Хумулин НПХ + 50% Хумулин Р)	0-1 час	2-6 часов	16-24 часов

Plasma concentrations of insulin, GLP-1 (total), and gastric inhibitory peptide (GIP; total) during the day time in healthy subjects



В настоящее время применяются 6 классов пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП или ОССП), которые представлены ниже:

В настоящее время применяются 6 классов пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП или ОССП), которые представлены в таблице:

- | Класс | Механизм действия |
|---|---|
| 1. Препараты сульфонилмочевины | Стимуляция бета-клеток, усиление секреции инсулина |
| 2. Бигуаниды | Повышение чувствительности тканей (в основном, печени) к инсулину |
| 3. Меглитиниды («глиниды») | Стимуляция бета-клеток, усиление секреции инсулина |
| 4. Тиазолидиндионы | Повышение чувствительности тканей (в основном мышечной и жировой) к инсулину |
| 5. Ингибиторы альфа-глюкозидазы | Действие в тонкой кишке, торможение расщепления олигосахаридов до глюкозы |
| 6. Ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV) | Стимуляция секреции инсулина, подавление секреции глюкагона, в экспериментальных моделях – увеличение массы функционирующих бета-клеток |

- Стимуляторы секреции инсулина (классы 1, 3 и 6), называемые также инсулиновыми секретагогами, оказывают наиболее «жесткое» сахароснижающее действие из всех классов.
- Классы 1 и 3 при передозировке способны вызвать гипогликемию – в отличие от классов 2, 4 и 5, которые не могут снизить уровень гликемии ниже нормы (некоторые даже назначаются пациентам без сахарного диабета).
- Препараты, повышающие чувствительность к инсулину (классы 2 и 4) называют инсулиновыми сенситайзерами.

Краткая характеристика препаратов

- 1. Препараты сульфонилмочевины - глибенкламид (манинил), глимепирид (амарил), гликлазид (диабетон), гликвидон (глюренорм). Стимулируют секрецию инсулина (связываясь с сульфаниламидными рецепторами бета-клеток). Этот класс ОССП был разработан первым (в 1950-х), представители его достаточно дешевы и являются одними из наиболее применяемых. В настоящее время применяется 2-е поколение препаратов сульфонилмочевины. Препараты 1-го поколения (хлорпропамид, толбутамид и др.) в России не используются, хотя до сих пор применяются в США и других странах.
- В целом препараты сульфонилмочевины снижают уровень HbA1c на 1.5-2%.

- 2.Бигуаниды. В настоящее время из этого класса используется исключительно метформин, т.к. другие препараты этой группы несут высокий риск развития лактацидоза. Механизм действия - активация транспорта глюкозы в клетки «в обход» инсулиновых рецепторов (за счет прямой активации глюкозных транспортеров в мембранах клеток).
- Метформин (сиофор, глюкофаж, формин) обладает «мягким» и плавным сахароснижающим действием (но при этом снижает HbA1c на 1.5-1.8%), не снижает уровень гликемии ниже нормы при монотерапии (хотя, естественно, усиливает действие других ОССП и может в этом случае повышать частоту гипогликемий), снижает инсулинорезистентность, способствует уменьшению гиперлипидемии.
- Не должен применяться в течение 48 часов до и после рентгеноконтрастных исследований (риск контраст-индуцированной ОПН).

БИГУАНИДЫ

Прямые и непрямые кардиопротективные эффекты метформина

Прямые эффекты

Снижение гипергликемии (25–30%)
Ослабление инсулинемии
Улучшение диастолической функции миокарда
Снижение уровня общего холестерина, триглицеридов (10–20%)
Снижение уровня ХС ЛПОНП (10%)
Снижение уровня ХС ЛПНП (10%)
Повышение уровня ХС ЛПВП (10–20%)
Подавление окислительного стресса

Непрямые эффекты

Снижение пролиферации ГМК
Улучшение релаксации сосудов
Усиление капиллярного кровотока
Снижение проницаемости сосудов
Снижение неоангиогенеза
Подавление активности ингибитора активатора плазминогена-1
Повышение уровня тканевого активатора плазминогена
Снижение агрегации и адгезии тромбоцитов

Примечание. ГМК – гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

- 3. Меглитиниды. Представители – репаглинид (новоноорм) и натеглинид (старликс). Стимулируют бета-клетки, но действуют на рецепторы, отличные от сульфонилмочевинных. Выраженное, но короткое (3-4 ч) сахароснижающее действие. Снижают уровень HbA1c на 1.5-2%, но оказывают незначительное влияние на гликемию натошак из-за короткого действия.

- 4. Тиазолидиндионы. Представители – пиоглитазон (актос) и росиглитазон (авандиа) Действуют аналогично бигуанидам (активируя глюкозные транспортеры другого типа в мембранах клеток), но имеют другие ткани-мишени (поэтому могут применяться совместно с метформином).
- Как и для метформина, характерно «мягкое» и плавное сахароснижающее действие (снижают HbA1c на 0.7-1.9%), снижение инсулинорезистентности и уменьшение гиперлипидемии.
- В 2007 году появились данные о повышении риска инфаркта миокарда у пациентов, получающих росиглитазон. Однако эти данные признаны требующими дополнительной проверки, в связи с чем применение препарата не прекращено.

- 5. Ингибиторы альфа-глюкозидазы.
Единственный представитель в России – акарбоза (глюкобай). Благодаря своему механизму действия, уменьшает подъем гликемии после еды. Сахароснижающее действие слабое (снижает HbA1c на 0.5-0.7%).

- 6. Ингибиторы ДПП-IV. Новый класс сахароснижающих препаратов. Его представителем является ситаглиптин (янувия). Препарат ингибирует фермент, расщепляющий глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), повышая тем самым его уровень в крови. ГПП-1 относится к семейству инкретинов и оказывает комплекс эффектов на островковый аппарат поджелудочной железы. Среди этих эффектов - стимуляция секреции инсулина, подавление секреции глюкагона. В экспериментальных моделях выявлено увеличение массы функционирующих бета-клеток (это свойство препарата будет крайне полезным, если оно подтвердится в клинических условиях). Еще одно преимущество ингибиторов ГПП-1 – отсутствие прибавки веса на фоне лечения.

Рациональные комбинации препаратов

- Целесообразно сочетание препаратов с разным механизмом действия – обычно стимулирующего секрецию инсулина (секретагога) и повышающего чувствительность к нему (сенситайзера). Примеры таких комбинаций:
 - метформин + препарат сульфонилмочевины
 - тиазолидиндион + препарат сульфонилмочевины
 - метформин + меглитинид
 - тиазолидиндион + меглитинид
- Все классы препаратов хорошо сочетаются с акарбозой.

- Выпускаются и лекарства, состоящие из 2-х препаратов: например, глибомет (2.5 мг глибенкламида + 400 мг метформина) или
- глюкованс (2.5 или 5 мг глибенкламида + 500 мг метформина).
- Целесообразно и сочетание метформина с тиазолидиндионом (действуют на инсулинорезистентность, но разными путями) и такое сочетание рекомендуется Американской Диабетической Ассоциацией в качестве 2-й ступени лечения ОССП – при неэффективности монотерапии метформином. Выпускается и готовая комбинация - авандамет
- (2 мг розиглитазона + 500 мг метформина или 4 мг + 1000 мг соответственно

Таблица 3. Различные классы препаратов для лечения СД 2-го типа и основные механизмы их действия

Вещество	Механизм действия
Инсулин	Стимуляция рецептора инсулина и утилизация глюкозы
Производные сульфонилмочевины	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды	Подавление глюконеогенеза в печени и повышение чувствительности к инсулину периферических тканей
Агонисты PPAR	Повышение чувствительности к инсулину в мышцах, снижение липотоксичности и модуляция адипоцитокинов
Ингибиторы α -глюкозидаз	Уменьшение всасывания глюкозы в кишечнике
Меглитиниды	Стимуляция секреции инсулина
Аналоги GLP-1	Стимуляция (глюкозозависимая) секреции инсулина и подавление выброса глюкагона
Ингибиторы DPP-IV*	Стимуляция (глюкозозависимая) секреции инсулина и подавление выброса глюкагона через увеличение эндогенного GLP-1
Аналоги амилина*	Подавление выброса глюкагона и замедление опорожнения желудка

* Не зарегистрированы в России.

Пероральные сахароснижающие препараты (ПСП)

Препараты сульфонилмочевины (СМ):

гликлазид (Диабетон, Диабетон МВ);

гликвидон (Глюренорм);глибенкламид (Манинил 5, Манинил 3, 5, Манинил 1, 75);

глипизид (Глибенез-ретард);

глимепирид (Амарил).

Меглитиниды и производные фенилаланина:

репаглинид (Новонорм);

натеглинид (Старликс).

Бигуаниды

метформин (Сиофор, Метформин ВМС).

Тиазолидиндионы:

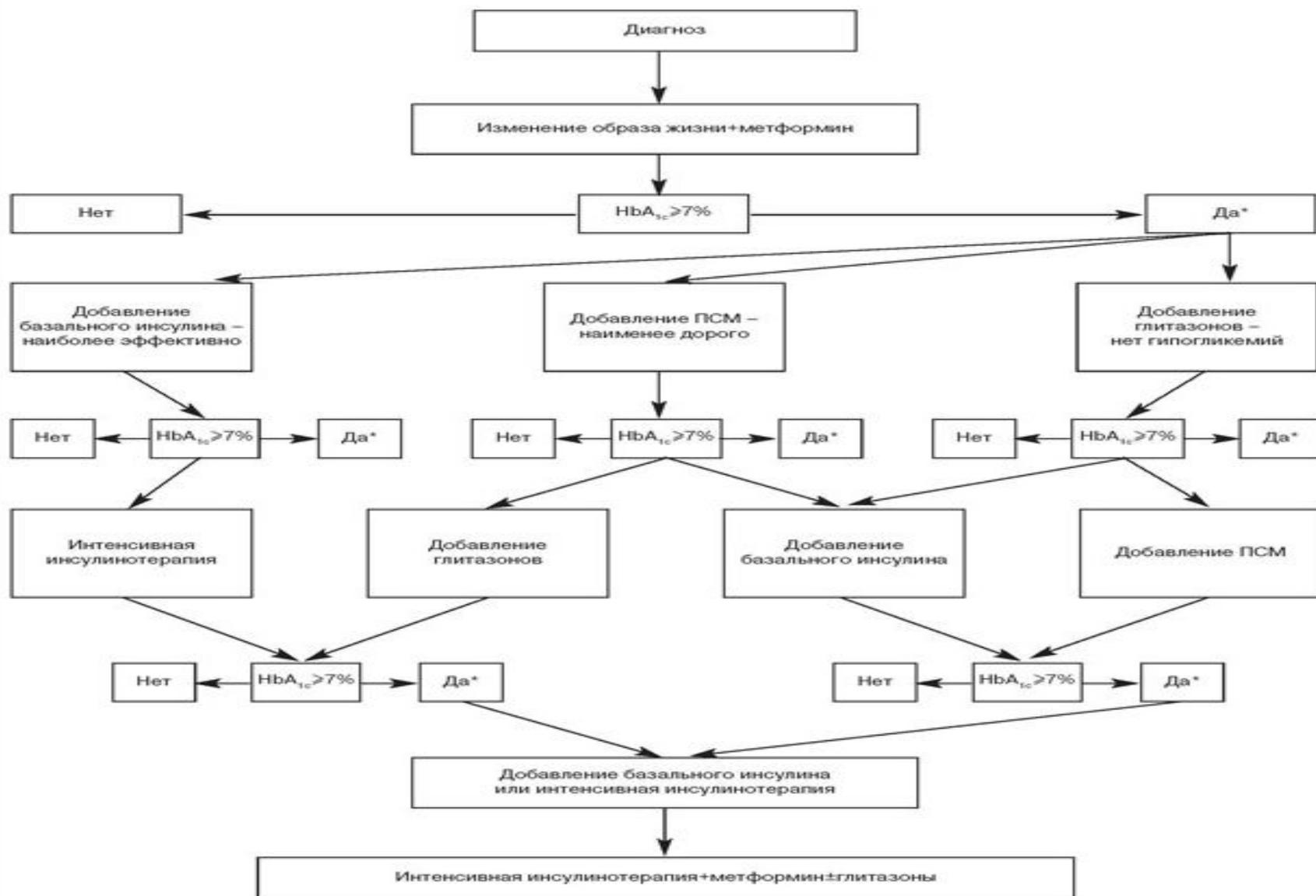
пиоглитазон (Актос);

розиглитазон (Авандиа).

Ингибиторы α -глюкозидазы

акарбоза (Глюкобай)

Алгоритм лечения СД типа 2 (консенсус Европейской ассоциации по изучению диабета и Американской диабетической ассоциации).



* Проверять каждые 3 мес до достижения $HbA_{1c} < 7\%$, затем по крайней мере каждые 6 мес.

ГРУППА ПРЕПАРАТОВ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Препараты сульфонилмочевины

Стимуляция секреции инсулина

Меглитиниды и производные фенилаланина

Стимуляция секреции инсулина

Бигуаниды

Снижение продукции глюкозы печеные >>>

Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой тканей

Тиазолидиндионы (глитазоны)

Снижение

инсулинорезистентности мышечной и жировой тканей

Снижение продукции глюкозы печенью

Ингибиторы α -глюкозидазы

Снижение всасывания глюкозы в кишечнике

Характеристика доз и приема пероральных сахароснижающих препаратов

	Сут.доза	Приемы	Длит.действия
■ ПСМ			
■ Глибенкламид	5-20	1-2	12-24
■ Глибенкламид			
■ Микронизир	1,75-12	1-2	12-24
■ Гликлазид	80-320	1-2	10-20
■ Гликлазид МВ	30-120		1 24
■ Глипизид	5-20	1-2	12-24
■ Глипизид GiTS	5-20		24
■ Глимепирид	1-8	1	16-24
■ Гликвидон	30-120	1-3	6-8
■ МЕГЛИТИНИДЫ			
■ Репаглинид	0,5-16	3-4	4-6
■ Натеглинид	120-480	3-4	3-4
■ БИГУАНИДЫ			
■ Метформин	500-2500	2-3	8-12
■ ГЛИТАЗОНЫ			
■ Пиоглитазон		15-45	1 16-24
■ Розиглитазон		2-8 1-2	12-24
■ ИНГИБИТОРЫ α -ГЛИКОЗИДАЗЫ			
■ Акарбоза	150-300	3	6-8

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИЕМУ ПРЕПАРАТОВ

■ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

■ ПОКАЗАНИЯ

- СД 2 типа - при неэффективности диеты и физических нагрузок с преобладанием недостаточной секреции инсулина

■ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- СД 1 типа кетоацидоз
- беременность и лактация
- патология печени и почек*

- Примечание. * при патологии почек разрешено применение гликвидона, гликлазида, репаглинида.

- **МЕГЛИТИНИДЫ (Новонорм, Старликс)**
- **ПОКАЗАНИЯ**
- СД 2 типа - при неэффективности диеты и физических нагрузок с преобладанием недостаточной секреции инсулина и выраженной гипергликемией после еды
- **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**
- СД 1 типа
- кетоацидоз
- беременность и лактация
- патология печени и почек

- **БИГУАНИДЫ (метформин)**
- **ПОКАЗАНИЯ**
- СД 2 типа - при неэффективности диеты и физических нагрузок с преобладанием инсулинорезистентности (с ожирением) и гипергликемией натощак
- **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**
- СД 1 типа
- кетоацидоз
- беременность и лактация
- патология печени и почек
- сердечная недостаточность
- анемия
- алкоголизм
- пожилой возраст

- ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ (Актос, Авандия)
- ПОКАЗАНИЯ
- СД 2 типа -при неэффективности диеты и физических нагрузок с преобладанием инсулинорезистентности
- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- СД 1 типа
- кетоацидоз
- беременность и лактация
- патология печени (повышение АЛТ >2, 5 раза)
- тяжелая сердечная недостаточность

- ИНГИБИТОРЫ - ГЛЮКОЗИДАЗЫ

- ПОКАЗАНИЯ

- СД 2 типа - при неэффективности диеты и физических нагрузок с преобладанием гипергликемии после еды

- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- СД 1 типа
- кетоацидоз
- беременность и лактация
- заболевания желудочнокишечного тракта

КОМБИНАЦИИ ПЕРОРАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

- РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ:
- сульфонилмочевина + бигуаниды;
- сульфонилмочевина + тиазолидиндионы;
- сульфонилмочевина + акарбоза;
- меглитиниды + бигуаниды;
- меглитиниды + тиазолидиндионы;
- бигуаниды + тиазолидиндионы.
- НЕДОПУСТИМЫЕ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ:
- комбинация различных препаратов сульфонилмочевины;
- сульфонилмочевина + меглитиниды.

ИНГИБИТОРЫ дипептидилпептидазы-4 (ДПП4) Галвус 50 мг № 28 таб

Вилдаглиптин

- представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4). Быстрое и полное ингибирование активности ДПП-4 ($> 90\%$) вызывает повышение как базальной, так и стимулированной приемом пищи секреции глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) из кишечника в системный кровоток в течение всего дня. Увеличивая уровни ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает повышение чувствительности β -клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина. При применении вилдаглиптина в дозе 50-100 мг / у больных с сахарным диабетом 2 типа отмечается улучшение функции β -клеток поджелудочной железы.

БАЕТА® (ВУЕТТА)

- Клинико-фармакологическая группа:
Гипогликемический препарат. Агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида
- Форма выпуска, состав и упаковка
- Вводится подкожно 2 р в день за 1 ч до еды
- Раствор для п/к введения бесцветный, прозрачный. 1 мл
- эксенатид 250 мкг
- Доза 5 или 10 мкг Баета картридж 0,25 мг/мл-1,2 мл 5 100.00 руб