

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

Кафедра дерматовенерологии с курсом эндокринологии

Л.В. Никонова

С.В. Тишковский

**ПЕРОРАЛЬНАЯ САХАРОСНИЖАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

Пособие
для студентов лечебного, медико-психологического
факультетов и врачей

2-е издание

Гродно
ГрГМУ
2010

УДК 616.379-008. 64-07-08(07)

ББК 54.15я73

Н63

Рекомендовано Центральным научно-методическим советом УО «ГрГМУ» (протокол № 6 от 22.05.2008).

Авторы: зав. курсом эндокринологии, доц., канд. мед. наук Л.В. Никонова;
ассист. курса эндокринологии, канд. мед. наук С.В. Тишковский.

Рецензент: зав. каф. госпитальной терапии, доц., д-р мед. наук В.М. Пырочкин.

Никонова Л.В.

Н63

Пероральная сахароснижающая терапия сахарного диабета 2 типа : пособие для студентов лечебного, медико-психологического факультетов и врачей / Л.В. Никонова, С.В. Тишковский. – 2-е изд. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – 76 с.

ISBN 978-985-496-596-3

В пособии изложены современные данные о принципе лечения сахарного диабета 2 типа. Дана подробная характеристика основных групп пероральных средств, освещены механизмы их действия.

Данное пособие предназначено для студентов лечебного, медико-психологического факультетов и врачей.

УДК 616.379-008. 64-07-08(07)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-496-596-3

© Никонова Л.В., Тишковский С.В., 2008

© УО «ГрГМУ», 2010

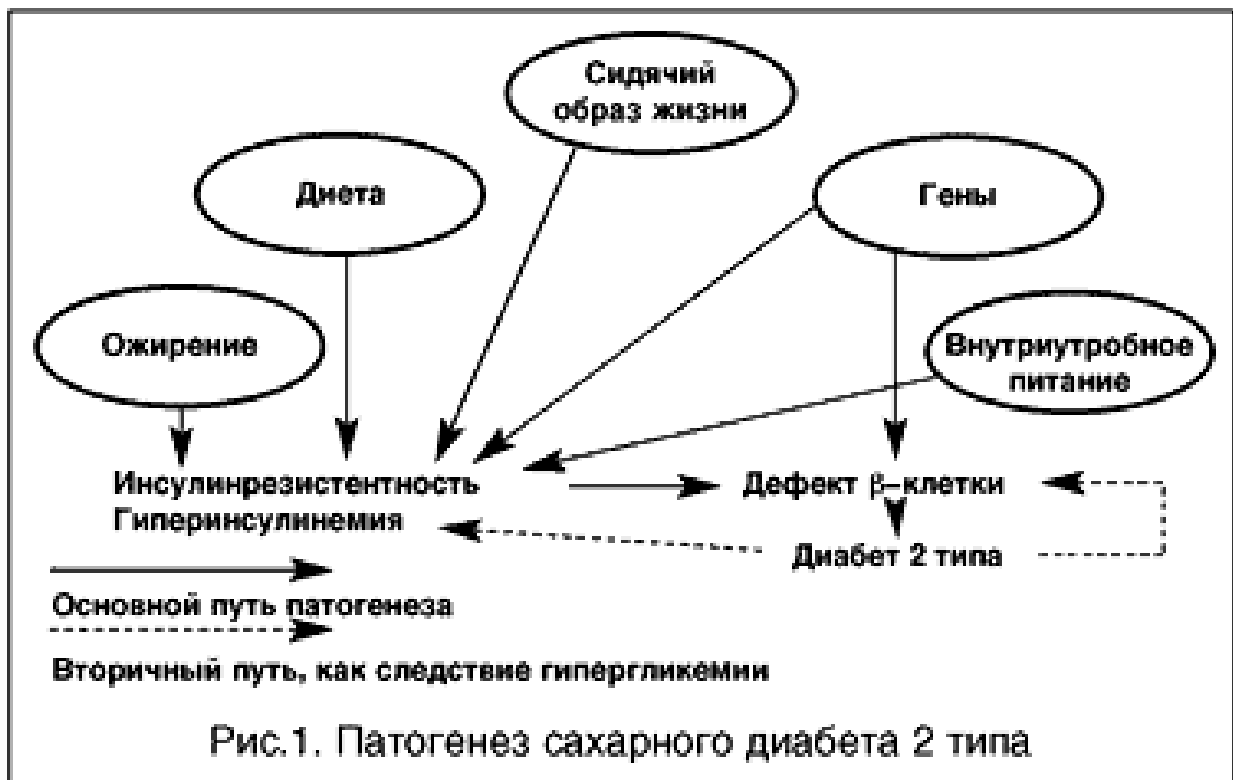
ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является важнейшей медико-социальной проблемой современного общества, которая обусловлена высокой заболеваемостью и распространенностью данной патологии, а также значительной частотой развития хронических осложнений, приводящих к инвалидизации.

Осложнения СД связаны, прежде всего, с поражением сосудов различного калибра – диабетические микро- и макроангиопатии (ретинопатия, нефропатия, инфаркт миокарда, церебральный инсульт, гангрена нижних конечностей и др.), приводящие к значительному уменьшению продолжительности и ухудшению качества жизни пациентов. В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости СД. Так, если в 1994 году в мире насчитывалось 110 миллионов пациентов с СД, то в 2000 году общее число больных составило 175 миллионов, а к 2010 году этот показатель вырастет до 239 миллионов, что позволяет говорить о «глобальной эпидемии диабета», причем, указанная тенденция отмечается как в развитых, так и в развивающихся странах. Большинство больных (90-95%) страдает СД 2 типа. По данным официальной статистики, на начало 2006 года в Республике Беларусь зарегистрировано 153276 больных СД, из них 138656 – СД 2 типа.

Установлено, что в основе развития СД 2 типа лежит относительная инсулиновая недостаточность, которая возникает в результате наличия сочетания двух фундаментальных патофизиологических нарушений – снижения чувствительности периферических тканей к инсулину и ухудшения функционирования инсулярного аппарата β -клеток поджелудочной железы.

В современной литературе признается, что для формирования клинической картины СД 2 типа необходимыми факторами являются как снижение продукции инсулина, так и ухудшение его воздействия на чувствительные ткани. Схематично патогенез СД 2 типа представлен на рис. 1.



Нарушение синтеза инсулина может проявляться нарушением последовательности аминокислот в молекуле инсулина и превращения проинсулина в инсулин. В обоих случаях производимый гормон будет иметь низкую биологическую активность, что приведет к развитию гипергликемии. Секреция инсулина может нарушаться вследствие патологии развития β -клеток при неадекватном внутриутробном и постнатальном питании, при длительно существующей глюкозотоксичности, которая поддерживает секреторные дефекты секреции инсулина, а также в результате генетических дефектов в механизме секреции.

Периферическая инсулинорезистентность проявляется нарушением поглощения глюкозы периферическими тканями, прежде всего, тканями печени, мышечной и жировой тканью. Наиболее важное значение в ее развитии имеют дефекты инсулиновых рецепторов (уменьшение количества и аффинности или сродства к инсулину) и патология транспортеров глюкозы.

Известно, что количество инсулиновых рецепторов снижено при ожирении, СД 2 типа, акромегалии, болезни Иценко-Кушинга, терапии глюкокортикоидами, приеме противозачаточных препаратов.

Хроническая гипергликемия представляет собой не только основной биохимический критерий, выявляемый у больных с диабетом,

но и является основным патогенетическим звеном развития осложненного заболевания. Длительно существующая гипергликемия ведет к дальнейшему ухудшению функционирования β -клеток поджелудочной железы, приводя к ухудшению течения заболевания и формированию «феномена глюкотоксичности».

СД 2 типа может развиваться в любом возрасте, но чаще после 40 лет. Начало постепенное, часто на фоне избыточной массы тела. Симптомы диабета отсутствуют или выражены слабо. Это может объясняться медленным прогрессированием заболевания и вследствие этого адаптацией пациентов к длительно существующей гипергликемии. Определяется достаточный уровень С-пептида, аутоантитела к β -клеткам, продуцирующим инсулин, отсутствуют. Морфологически в дебюте СД 2 типа выявляются нормальные размеры поджелудочной железы, может отмечаться гипертрофия β -клеток. β -клетки содержат большое количество секреторных гранул. В отличие от этого, СД 1 типа является аутоиммунным заболеванием, когда имеется абсолютный дефицит инсулина в результате деструкции β -клеток.

Исходя из этого, проводимая адекватная сахароснижающая терапия позволяет не только снизить показатели гликемии, достичь компенсации СД, но и разорвать «порочный круг», улучшив течение заболевания и существенно снизив риск развития хронических осложнений болезни. При этом при выборе адекватных подходов сахароснижающей терапии следует учитывать этиологические и патогенетические механизмы развития СД. Принимая во внимание патогенетические факторы формирования СД 2 типа, в лечении таких пациентов используются как препараты, усиливающие выброс инсулина β -клетками поджелудочной железы, так и средства, улучшающие воздействие инсулина на периферические ткани.

Важнейшими **целями** в лечении СД являются:

- ликвидация симптомов,
- оптимальный метаболический контроль,
- предотвращение острых осложнений (ком),
- предотвращение хронических осложнений и их прогрессирования,
- достижение возможно более высокого качества жизни,
- доступность для пациентов.

Поставленные цели достигаются с помощью основных принципов лечения:

- обучение и самоконтроль,
- диабетическая диета,
- фитотерапия,
- дозированная физическая нагрузка,
- пероральные сахароснижающие препараты (ПСП),
- комбинированная терапия (ПСП, инсулин),
- инсулинотерапия (монотерапия).

Актуальным остается вопрос о критериях компенсации при СД 2 типа. Согласно рекомендациям Европейской группы по политике в области диабета, риск осложнений оценивается, как показано в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели углеводного обмена (European Diabetes Policy Group, 1998-99)

Показатель	Низкий риск ангиопатии	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
НbA1c, %	<6,5	>6,5	>7,5
Гликемия натощак, ммоль/л (мг%):			
в плазме венозной крови	<6,0 (<110)	>6,0(>110)	>7,0(>125)
в капиллярной крови (самоконтроль)	<5,5 (<100)	>5,5 (>100)	>6,0(>110)
Постпрандиальная гликемия (через 2 ч после еды), ммоль/л (мг%):			
в плазме венозной крови	<7,5 (<135)	>7,5(>135)	>9,0(>160)
в капиллярной крови (самоконтроль)	<7,5(<135)	>7,5(>135)	>9,0 (>160)

Помимо состояния углеводного обмена (таблица 1), необходимо также учитывать степень нарушения липидного обмена (таблица 2) и уровень артериального давления (таблица 3), поскольку после гипергликемии эти факторы являются главными в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета.

Таблица 2 – Показатели липидного обмена (European Diabetes Policy Group, 1998-99)

Показатель в сыворотке крови	Низкий риск ангиопатии	Умеренный риск	Высокий риск
Общий холестерин, ммоль/л / мг%	<4,8 / <185	4,8-6,0 / 185-230	>6,0 / >230
Холестерин ЛНП, ммоль/л / мг%	<3,0 / <115	3,0-4,0 / 115-155	>4,0 / >155
Холестерин ЛВП, ммоль/л / мг%	>1,2 / >46	1,0-1,2 / 39-46	<1,0 / <39
Триглицериды, ммоль/л / мг%	<1,7 / <150	1,7-2,2 / 150-200	>2,2 / >200

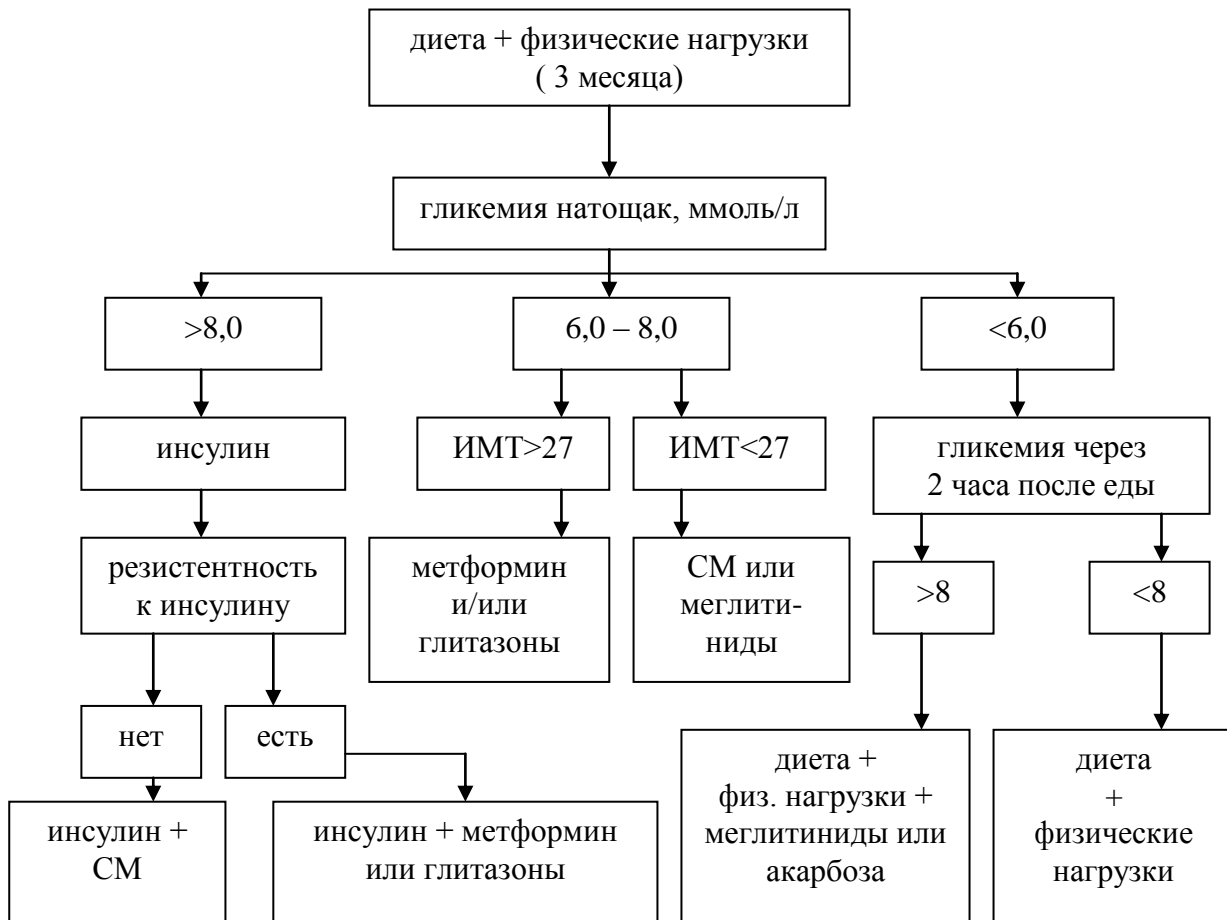
Таблица 3 – Показатели контроля артериального давления

	Низкий риск ангиопатии	Умеренный риск	Высокий риск
Уровень АД, мм рт. ст.	< 130/80	130-140/80-85	> 140/85

На сегодняшний день в клинической практике применяются ПСП следующих классов:

- производные сульфонилмочевины,
- бигуаниды,
- ингибиторы альфа-глюкозидаз,
- прандиальные регуляторы гликемии,
- тиазолидиндионы,
- комбинированные препараты.

Все препараты этих групп назначаются на определенных этапах ниже предложенного алгоритма.



ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ I ГЕНЕРАЦИИ

КАРБУТАМИД (БУКАРБАН)

Фармакологическое действие

Пероральное гипогликемическое средство, является производным сульфонилмочевины I генерации. Стимулирует выделение эндогенного инсулина β -клетками островкового аппарата поджелудочной железы. Повышает чувствительность периферических тканей к инсулину.

Показания

СД 2 типа.

Режим дозирования

Устанавливают индивидуально в зависимости от уровня гликемии натощак и постпрандиальной гликемии через 2 ч после еды. В начале лечения – по 500 мг (1 таб.) во время завтрака, затем дозу увеличивают при каждом приеме на 250 мг до достижения суточной дозы 1,5 г. Максимальная суточная доза – 2 г.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота. Со стороны эндокринной системы: дисфункция щитовидной железы, гипогликемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

Прочие: редко – головная боль, агранулоцитоз.

Противопоказания

Диабетическая кома и прекома, СД 1 типа, кетоацидоз, инфекционные заболевания с лихорадкой, недостаточность функции печени и почек, беременность, лактация, повышенная чувствительность к производным сульфонилмочевины и сульфаниламидам.

Беременность и лактация

Противопоказан к применению при беременности. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулин. В период лактации также следует перевести женщину на инсулин.

Особые указания

Лечение следует проводить под контролем картины периферической крови, мочи.

Лекарственное взаимодействие

Действие карбутамида усиливается при одновременном применении с салицилатами, бутадионом, противотуберкулезными препаратами, левомицетином, тетрациклинами, пероральными антикоагулянтами, циклофосфамидом, ингибиторами МАО, бета-адреноблокаторами. Пероральные синтетические прогестины, фенотиазины, симпатомиметики, салуретики, кортикостероиды, тиреоидные гормоны, никотиновая кислота ослабляют действие карбутамида. Под влиянием этанола происходит усиление или уменьшение действия карбутамида.

ТОЛЬБУТАМИД (БУТАМИД, ОРАБЕТ)

Фармакологическое действие

Гипогликемическое средство для приема внутрь, из группы производных сульфонилмочевины I генерации. Стимулирует секрецию инсулина β -клетками островкового аппарата поджелудочной железы, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, тормозит глюконеогенез в печени, липолиз в жировой ткани.

Показания

СД 2 типа без выраженных нарушений микроциркуляции (при неэффективности диетотерапии).

Режим дозирования

Устанавливают индивидуально, в зависимости от уровня глюкозы натощак и через 2 ч после еды. Максимальная суточная доза – 1,5 г (3 таб.). Режим дозирования следует регулировать также в зависимости от состояния пациента. Кратность приема – 2, реже – 3 раза/сут.

Побочное действие

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия различной степени выраженности, вплоть до комы. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, холестатическая желтуха. Со стороны ЦНС: редко – головная боль, слабость, парестезии, депрессии. Дерматологические реакции: кожные аллергические реакции, фотосенсибилизация. Прочие: редко – нарушения кроветворения, непереносимость алкоголя.

Противопоказания

Абсолютные: инсулинома, кетоацидоз, острая порфирия, СД 1 типа, недостаточность кровообращения, дыхательная недостаточность, гангрена, тяжелые микрососудистые расстройства, цирроз печени, беременность, лактация. Относительные: незначительные нарушения функции почек и печени, острые инфекции, оперативные вмешательства.

Особые указания

С осторожностью применяют у пациентов старческого возраста. Лечение следует проводить под контролем содержания глюкозы в крови и в моче, картины периферической крови, печеночных проб.

При развитии гипогликемии в случаях, когда пациент в сознании, глюкозу (или раствор сахара) назначают внутрь. При потере сознания вводят глюкозу в/в или глюкагон п/к, в/в или в/м. После восстановления сознания необходимо дать пациенту пищу, богатую углеводами, во избежание повторного развития гипогликемии.

Лекарственное взаимодействие

С осторожностью применяют в комбинации с салицилатами, бутадионом, антибиотиками широкого спектра действия, кумариновыми производными, бета-адреноблокаторами из-за возможного потенцирования действия тольбутамида. Тиазидные диуретики, ГКС, тиреоидные гормоны, никотиновая кислота, симпатомиметики, фенитоин, изониазид уменьшают действие тольбутамида.

ХЛОПРОПАМИД (ДИАБИНЕЗ)

Фармакологическое действие

Пероральное гипогликемическое средство, производное сульфонилмочевины I генерации. Возможный механизм действия связан со стимуляцией секреции инсулина в присутствии функционирующих β -клеток поджелудочной железы. Снижает скорость продукции глюкозы печенью. Повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. Начало гипогликемического действия отмечается через 1 ч после приема, максимум – через 3-6 ч, продолжительность действия – не менее 24 ч.

Показания

СД 2 типа стабильного течения.

Режим дозирования

Устанавливают индивидуально с учетом показателей гликемии и глюкозурии. Для лечения необходимо подобрать минимальную эффективную дозу, обеспечивающую адекватную коррекцию углеводного обмена. Начальная доза составляет 250 мг/сут (1 таб.); для по-

жилых пациентов – 100-125 мг/сут; длительность применения – 3-5 дней. Затем, в зависимости от эффекта, дозу постепенно или снижают или увеличивают на 50-125 мг с интервалом 3-5 дней. Максимальная доза – 500 мг/сут. Средняя поддерживающая доза – 100-500 мг/сут в зависимости от состояния пациента; частота приема – 1 раз/сут во время завтрака.

После отмены других гипогликемических средств хлорпропамид применяют в дозе 250 мг/сут.

Побочное действие

Возможны гипогликемия различной степени тяжести (вплоть до комы), тошнота, рвота, чувство переполнения в желудке, кожные аллергические реакции (покраснение, крапивница); редко – лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, механическая желтуха.

Противопоказания

СД 1 типа, диабетическая кома и прекома, диабетический кетоацидоз, микроангиопатия, выраженные нарушения функции печени и/или почек, желтуха, тиреотоксикоз, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к хлорпропамиду.

Особые указания

Применяют в случаях, когда правильно подобранная диета и физическая нагрузка не позволяют достичь полной коррекции углеводного обмена.

Не рекомендуется применять при инфекционных заболеваниях, оперативных вмешательствах, серьезных травмах, а также у пациентов старше 65 лет.

С осторожностью применяют у пациентов с болезнью Аддисона.

В процессе курсового лечения необходим систематический контроль функционального состояния сердечно-сосудистой системы, почек и печени, а также регулярный осмотр окулиста. При длительном применении возможно снижение чувствительности к пероральным гипогликемическим средствам.

При добавлении хлорпропамида к ранее проводимому лечению инсулином (в случаях, если суточная доза инсулина не превышала 40 ЕД) дозу инсулина обычно уменьшают на 50%.

Лекарственное взаимодействие

Фенилбутазон, клофибрат, сульфаниламиды длительного действия, ингибиторы МАО, производные кумарина, салицилаты, хлорамфеникол, аллопуринол, пробенецид, пропранолол потенцируют действие хлорпропамида.

Тиазидные диуретики, фуросемид, ГКС, никотиновая кислота, пероральные контрацептивы ослабляют действие хлорпропамида.

Препараты сульфонилмочевины I генерации в настоящее время практически в лечении СД не применяются.

ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ II ГЕНЕРАЦИИ

ГЛИБЕНКЛАМИД (МАНИНИЛ 1,75, МАНИНИЛ 3,5, МАНИНИЛ 5, ГЛИБАМИД, АПО-ГЛИБУРИД, ГЛИБЕКС, БЕТАНАЗ, ГЛИМИДСТАДА)



Фармакологическое действие

Пероральный гипогликемический препарат из группы производных сульфонилмочевины II поколения. Механизм действия основан на панкреатических и экстрапанкреатических эффектах. Панкреатические эффекты связаны с тем, что препарат стимулирует выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы и усиливает инсулиносекреторное

действие глюкозы. Кроме того, глибенкламид повышает чувствительность β -клеток к глюкозозависимому инсулиотропному полипептиду, что позволяет смоделировать более физиологический профиль постпрандиальной гликемии. Экстрапанкреатические эффекты основаны на повышении чувствительности инсулиновых рецепторов периферических тканей к инсулину за счет стимуляции активности тирозинкиназы инсулиновых рецепторов, а также на подавлении глюконеогенеза и гликогенолиза в печени.

Применение глибенкламида в адекватных дозах достоверно снижает риск развития осложнений СД 2 типа, а также смертность, связанную с диабетом. Глибенкламид достоверно снижает агрегацию тромбоцитов, что также позволяет предотвратить сосудистые осложнения диабета. Продолжительность действия препарата составляет более 12 ч.

Глибенкламид в форме микронизированных таблеток представляет собой высокотехнологичную, особым образом измельченную форму глибенкламида, позволяющую получить специфический фармакокинетический и фармакодинамический профили препарата.

В связи с более ранним достижением C_{\max} в плазме, гипогликемический эффект практически соответствует по времени постпрандиальной гипергликемии, что делает действие препарата более физиологичным. Соотношение гипогликемического эффекта для микронизированной и немикронизированной формы составляет 1/2 : 1 или 2/3 : 1.

Фармакокинетика

После приема внутрь глибенкламид быстро и практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность для микронизированной формы составляет 100%. За счет микронизации глибенкламид быстрее абсорбируется из ЖКТ, что позволяет принимать препарат за 5-10 мин до еды.

Связывание с белками плазмы составляет более 95%.

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выводится из организма в основном в виде метаболитов с мочой и с желчью. $T_{1/2}$ составляет около 10 ч.

Показания

СД 2 типа.

Режим дозирования

Режим дозирования устанавливают индивидуально под контролем состояния углеводного обмена (прежде всего, уровня глюкозы в крови). Начальная доза составляет 0,85-1,75 мг, средняя терапевтическая доза – 3,75-10 мг в зависимости от эффективности применяемой лекарственной формы. Препарат принимают 2 раза/сут (утром и вечером) перед едой.

Побочное действие

Со стороны обмена веществ: возможна гипогликемия.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота; в отдельных случаях – холестатическая желтуха, гепатит.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения, гранулоцитопения, эритроцитопения, вплоть до панцитопении; в отдельных случаях – гемолитическая анемия.

Со стороны органа зрения: в начале лечения возможны переходящие нарушения аккомодации.

Аллергические реакции: редко – крапивница, гипертермия, артралгии, протеинурия.

Дерматологические реакции: редко – фоточувствительность.

Противопоказания

СД 1 типа; диабетические прекома и кома; кетоацидоз; тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек; резекция поджелудочной железы; беременность; лактация; повышенная чувствительность к препарату и производным сульфонилмочевины.

Беременность и лактация

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации. Следует учитывать, что во время беременности, родов и в послеродовом периоде потребность в гипогликемической терапии значительно меняется, что требует тщательного контроля показателей углеводного обмена и назначения инсулина.

В экспериментальных исследованиях не было выявлено мутагенного, тератогенного или эмбриотоксического действия препарата, применяемого в средних терапевтических дозах.

Особые указания

Следует с осторожностью назначать препарат больным с тяжелыми интеркуррентными заболеваниями, в случае хирургических операций, травм. В указанных случаях может потребоваться перевод больного на инсулин.

Возможны следующие основные причины возникновения гипогликемических реакций на фоне приема глибенкламида: передозировка, недостаточное количество углеводов в рационе, преждевременное назначение гипогликемических препаратов пациентам, нуж-

дающимся только в диетотерапии, выраженные нарушения функции печени и почек.

Во избежание развития гипогликемии следует применять глибенкламид на фоне сбалансированной низкокалорийной диеты с постепенным подбором дозы при постоянном контроле уровня глюкозы в крови.

При употреблении алкоголя в период лечения возможно как усиление, так и ослабление (особенно при хроническом алкоголизме) гипогликемического действия глибенкламида.

Следует учитывать, что при одновременном применении глибенкламида с бета-адреноблокаторами, клонидином, гуанетидином и резерпином вегетативные симптомы гипогликемии могут быть замаскированы.

Во время подбора дозы препарата, при смене препаратов или при нерегулярном применении глибенкламида снижается скорость психомоторных реакций, в связи с этим пациентам не рекомендуется заниматься потенциально опасными видами деятельности.

Передозировка

Возможно развитие гипогликемии.

Лекарственное взаимодействие

Действие глибенкламида усиливается при одновременном применении с ингибиторами АПФ, анаболическими стероидами, бета-адреноблокаторами, безафибратом, бигуанидами, хлорамфениколом, клофибратом, циметидином, антикоагулянтами непрямого действия, гуанетидином, ингибиторами МАО, миконазолом, ПАСК, пентоксифиллином, фенилбутазоном, фосфамидами, резерпином, салицилатами, сульфонидами, сульфипиразоном, тетрациклинами.

Гипогликемическое действие глибенкламида может быть ослаблено при одновременном применении с ацетазоламидом, тиазидными диуретиками, барбитуратами, хлорпромазином, диазоксидом, ГКС, глюкагоном, гестагенами, эстрогенами, производными никотиновой кислоты, фенотиазинами, фенитоином, гормонами щитовидной железы, симпатомиметиками.

ГЛИПИЗИД (ГЛИБЕНЕЗ, ГЛИБЕНЕЗ-РЕТАРД, МИНИДИАБ, АНТИДИАБ)

Фармакологическое действие

Пероральное гипогликемическое средство, производное сульфонилмочевины II поколения. Стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, увеличивает высвобождение инсулина. Повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. Обладает гиполипидемическим, фибринолитическим действием, ингибирует агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика

После приема внутрь глипизид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ.

Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбуминами) составляет 98-99%.

Метаболизируется в печени. Менее 10% выводится с мочой и калом в неизмененном виде, около 90% выводится с мочой (80%) и с калом (10%) в виде метаболитов.

Показания

СД 2 типа у пациентов с избыточной или нормальной массой тела при неэффективности диетотерапии.

Режим дозирования

Устанавливают индивидуально, в зависимости от клинической картины заболевания. Начальная доза – 2,5-5 мг (1/2 – 1 таб.) 1 раз/сут за 15-30 мин до завтрака. При необходимости дозу можно постепенно (с некоторым интервалом) увеличивать на 2,5-5 мг/сут. Суточные дозы более 15 мг следует разделять на 2 приема. Максимальные дозы: разовая – 15 мг, суточная – 40 мг.

Побочное действие

Со стороны эндокринной системы: редко – гипогликемия (особенно у пожилых, ослабленных пациентов, при нерегулярном приеме пищи, употреблении алкоголя, нарушении функции печени и почек).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея; крайне редко – токсический гепатит.

Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях – тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд.

Прочие: головная боль.

Противопоказания

СД 1 типа, кетоацидоз, диабетическая прекома и кома, выраженные нарушения функции почек и/или печени, беременность; повышенная чувствительность к производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам.

Беременность и лактация

Глипизид противопоказан при беременности. Не рекомендуется применять в период лактации.

Особые указания

При применении глипизида после инсулина или других гипогликемических средств следует учитывать быстрое поступление глипизида в кровь и в первые 4-5 дней контролировать дозу соответственно гликемическому профилю.

При травмах, тяжелых инфекциях, обширных оперативных вмешательствах требуется перевод больного на инсулинотерапию.

Глипизид не следует применять одновременно с миконазолом.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении с салицилатами, сульфаниламидами, ингибиторами АПФ, приеме алкоголя может развиваться тяжелая гипогликемическая реакция. Одновременное применение бета-адреноблокаторов может маскировать проявления гипогликемии. Тиазидные диуретики, синтетические прогестины, ГКС (в т.ч. при местном применении), хлорпромазин ослабляют действие глипизида.

ГЛИКЛАЗИД (ДИАБЕТОН, ДИАБЕТОН МВ, ГЛЮКОСТАБИЛ, ГЛИДИАБ, ДИАБИНАКС, ГЛИКЛАЗИД-АКОС, ДИАТИКА)

Фармакологическое действие

Пероральный гипогликемический препарат, производное сульфонилмочевины II поколения. Стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, усиливает инсулиносекреторное действие глюкозы, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. Стимулирует активность внутриклеточной мышечной гликогенсинтетазы. Уменьшает интервал от момента приема пищи до начала секреции инсулина. Восстанавливает ранний пик секреции инсулина (в отличие от других производных сульфонилмочевины, которые оказывают воздействие, главным образом, в ходе второй стадии секреции). Снижает постпрандиальное повышение уровня глюкозы.

Улучшает микроциркуляцию, уменьшает адгезию и агрегацию тромбоцитов, нормализует проницаемость сосудов, препятствует развитию микротромбозов и атеросклероза, восстанавливает процесс физиологического пристеночного фибринолиза. Уменьшает чувствительность рецепторов сосудов к адреналину. Замедляет развитие диабетической ретинопатии на непролиферативной стадии. При диабетической нефропатии на фоне длительного применения вызывает достоверное снижение выраженности протеинурии. Применение препарата не приводит к увеличению массы тела, т.к. гликлазид оказывает преимущественное воздействие на ранний пик секреции инсулина и не вызывает гиперинсулинемии; способствует снижению массы тела у пациентов с ожирением при соблюдении соответствующей диеты.

Фармакокинетика

После приема препарата внутрь гликлазид быстро и в высокой степени абсорбируется из ЖКТ. После приема препарата в дозе 80 мг C_{\max} составляет 2,2-8 мкг/мл и достигается примерно через 4 ч, после приема в дозе 40 мг – C_{\max} составляет 2-3 мкг/мл и достигается через 2-3 ч.

Биотрансформируется в печени с образованием 8 метаболитов, при этом количество основного метаболита в крови составляет 2-3%

от принятой дозы. Основной метаболит не оказывает гипогликемического действия, но улучшает микроциркуляцию.

Выводится почками – 70% в виде метаболитов и менее 1% в неизменном виде; с калом – 12% в виде метаболитов. $T_{1/2}$ составляет 8-20 ч.

Показания

СД 2 типа в сочетании с диетотерапией и умеренной физической нагрузкой при неэффективности последних.

Режим дозирования

Устанавливают индивидуально, в зависимости от возраста пациента, клинических проявлений заболевания, уровня гликемии натощак и через 2 ч после еды. Начальная суточная доза составляет 80 мг, средняя суточная доза – 160 мг. Максимальная доза – 320 мг/сут. Таблетки принимают внутрь 2 раза/сут (утром и вечером) за 30-60 минут до еды.

Побочное действие

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, чувство тяжести в эпигастрии, анорексия (выраженность снижается при приеме препарата во время еды); нарушения функции печени (холестатическая желтуха, повышение активности печеночных трансаминаз).

Со стороны системы кроветворения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения.

Аллергические реакции: зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь.

Противопоказания

СД 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; гиперосмолярная кома; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; хирургические вмешательства, обширные ожоги, травмы и другие состояния, требующие проведения инсулинотерапии; кишечная непроходимость, парез желудка; состояния, сопровождающиеся нарушением всасыва-

ния пищи, развитием гипогликемии (инфекционные заболевания); лейкопения; беременность; лактация; повышенная чувствительность к препарату.

С осторожностью назначают гликлазид при лихорадочном синдроме, хроническом алкоголизме и заболеваниях щитовидной железы с нарушением ее функции (необходимо более тщательное наблюдение и подбор дозы).

Беременность и лактация

Гликлазид противопоказан к применению при беременности и в период лактации. Пациентки должны быть информированы о том, что при наступлении беременности следует прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.

Особые указания

Лечение гликлазидом проводят в сочетании с низкокалорийной диетой с малым содержанием углеводов. Необходимо регулярно контролировать содержание глюкозы в крови натощак и после приема пищи.

В случае хирургических вмешательств или при декомпенсации диабета необходимо учитывать возможность применения препаратов инсулина.

Необходимо предупредить пациентов о повышенном риске возникновения гипогликемии при одновременном приеме НПВС, а также при несвоевременном приеме пищи.

На фоне применения гликлазида не следует употреблять алкоголь, т.к. при этом возможно развитие дисулифирамоподобного синдрома (боли в животе, тошнота, рвота, головная боль) и повышается вероятность развития гипогликемии.

Необходима коррекция дозы препарата при физическом или эмоциональном перенапряжении, изменении режима питания.

Особо чувствительны к действию гипогликемических препаратов лица пожилого возраста; пациенты, не получающие сбалансированного питания; ослабленные больные; пациенты с гипофизарно-надпочечниковой недостаточностью.

В начале лечения, во время подбора дозы больным, склонным к развитию гипогликемии, не рекомендуется заниматься деятельно-

стью, требующей повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: возможна гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы.

Лекарственное взаимодействие

При совместном применении гипогликемическое действие гликлазида усиливают ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл), блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов (циметидин), противогрибковые препараты (миконазол, флуконазол), НПВС (фенилбутазон, индометацин, диклофенак), фибраты (кофибрат, безафибрат), противотуберкулезные препараты (этионамид), салицилаты, непрямые антикоагулянты кумаринового ряда, анаболические стероиды, бета-адреноблокаторы, циклофосфамид, хлорамфеникол, ингибиторы МАО, сульфаниламиды пролонгированного действия, фенфлурамин, флуоксетин, пентоксифиллин, гуанетидин, теофиллин, препараты, блокирующие канальцевую секрецию, резерпин, бромокриптин, дизопирамид, пиридоксин, аллопуринол, этанол и этанолсодержащие препараты, а также другие гипогликемические препараты (акарбоза, бигуаниды, инсулин).

При совместном применении гипогликемическое действие гликлазида ослабляют барбитураты, ГКС, симпатомиметики (эпинефрин, клонидин, ритодрин, сальбутамол, тербуталин), фенитоин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид), тиазидные диуретики, хлорталидон, фуросемид, триамтарен, аспарагиназа, баклофен, даназол, диазоксид, изо니아зид, морфин, глюкагон, рифампицин, гормоны щитовидной железы, соли лития, никотиновая кислота (при применении в высоких дозах), хлорпромазин, эстрогены и содержащие их пероральные контрацептивы.

Гликлазид увеличивает риск появления желудочковой экстрасистолы на фоне приема сердечных гликозидов.

Бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин могут маскировать клинические проявления гипогликемии.

ДИАБЕТОН МВ



Гликлазид 30 мг, таб. с модифицированным высвобождением.

Фармакологическое действие

Пероральный гипогликемический препарат из группы производных сульфонилмочевины II поколения, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью.

Диабетон МВ снижает уровень глюкозы в крови, стимулируя секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса. После 2 лет лечения сохраняется повышение уровня постпрандиального инсулина и секреция С-пептида.

При СД 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи и введением глюкозы.

Было продемонстрировано, что Диабетон МВ повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. В мышечной ткани влияние инсулина на поглощение глюкозы, оцененное во время эугликемической гиперинсулиновой пробы существенно повышалось (+35%), что было обусловлено улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину. Эти изменения существенно улучшают возможность контроля диабета. Данный эффект Диабетона МВ главным образом заключается в том, что он способствует действию инсулина на мышечную гликогенсинтетазу. Диабетон МВ снижает образование глюкозы в печени, нормализуя показатели уровня глюкозы натощак.

Помимо влияния на углеводный обмен, Диабетон МВ оказывает влияние на микроциркуляцию. Препарат снижает риск тромбозов мелких сосудов, влияя на два механизма, которые могут быть вовлечены в развитие осложнений при сахарном диабете: на частичное ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов и снижение концен-

трации факторов активации тромбоцитов (бета-тромбоглобулина, тромбоксана В₂), а также на восстановление фибринолитической активности сосудистого эндотелия и повышение активности тканевого активатора плазминогена.

Контролируемые клинические испытания на больных сахарным диабетом подтвердили антиоксидантные свойства Диабетона МВ, ранее продемонстрированные в клинических фармакологических исследованиях: снижение уровня липидных пероксидов в плазме, возрастание активности эритроцитарной супероксиддисмутазы.

Фармакокинетика

После приема препарата внутрь Диабетон МВ полностью абсорбируется из ЖКТ. Концентрация гликлазида в плазме прогрессивно возрастает, выходя на плато через 6-12 ч после приема. Прием пищи не влияет на степень абсорбции. Индивидуальная вариабельность относительно низка. Взаимосвязь между принятой дозой и концентрацией препарата в плазме представляет собой линейную зависимость от времени. Одна ежедневная доза Диабетона МВ обеспечивает эффективную концентрацию препарата в плазме в течение более 24 ч. Связывание с белками плазмы составляет 95%.

Препарат метаболизируется преимущественно в печени. Образующиеся при этом метаболиты не обладают фармакологической активностью.

$T_{1/2}$ составляет около 16 ч. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, менее 1% – с мочой в неизменном виде.

У лиц пожилого возраста не наблюдали никаких существенных клинических изменений фармакокинетических параметров.

Показания

СД 2 типа в сочетании с диетотерапией и физической нагрузкой при неэффективности последних.

Режим дозирования

Препарат предназначен только для взрослых (в т.ч. для пациентов 65 лет и старше). Рекомендуемая начальная доза составляет 30 мг.

Подбор дозы следует проводить в соответствии с уровнем глюкозы в крови после начала лечения. Каждое следующее изменение дозы может быть предпринято после, как минимум, 2-недельного периода.

При поддерживающей терапии ежедневный прием одной дозы обеспечивает эффективный контроль уровня глюкозы в крови. Ежедневная доза препарата может варьировать от 30 мг до 120 мг (1-4 таб.) 1 раз/сут. Максимальная суточная доза – 120 мг.

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут во время завтрака. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием.

Для пациентов, ранее не получавших лечения, начальная доза составляет 30 мг. Затем дозу подбирают индивидуально до достижения необходимого терапевтического эффекта.

Переход с другого гипогликемического препарата на Диабетон МВ не требует какого-либо переходного периода времени. Если больной до этого получал терапию производными сульфонилмочевины с длительным $T_{1/2}$ (например, хлорпропамид), то в течение 1-2 недель необходимо проведение тщательного наблюдения (контроль уровня гликемии) во избежание развития гипогликемии как следствия остаточных эффектов предыдущей терапии.

Диабетон МВ может применяться в сочетании с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином.

Пациентам с нарушениями функции почек от слабой до умеренной степени тяжести (клубочковый кровоток (КК) от 15 до 80 мл/мин) препарат назначают в соответствии с приведенным выше режимом дозирования.

Побочное действие

Со стороны эндокринной системы: возможна гипогликемия.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко – тошнота, рвота, боли в животе, диспепсия, запоры, диарея (обычно обратимые), повышение активности АСТ, АЛТ, ЩФ в плазме крови; в отдельных случаях – желтуха.

Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях – тромбоцитопения, агранулоцитоз или лейкопения, анемия (обычно обратимого характера).

Аллергические реакции: редко – зуд, крапивница (в легкой и обратимой форме), макуло-папулезная сыпь.

После отмены препарата данные симптомы, как правило, исчезают.

Противопоказания

СД 1 типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; беременность; грудное вскармливание; совместный прием с миконазолом; повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим производным сульфонилмочевины; детский возраст до 18 лет.

Не рекомендован совместный прием с флуконазолом и даназолом.

Беременность и лактация

Диабетон МВ противопоказан к применению при беременности и в период лактации. Недостаточно клинических данных, позволяющих оценить риск появления возможных пороков и фетотоксических эффектов, обусловленных применением препарата при беременности. Поэтому применение Диабетона МВ у этой категории пациентов противопоказано.

Когда беременность наступила на фоне приема препарата, нет показаний для ее прерывания. В таких случаях препарат следует отменить и продолжить терапию только препаратами инсулина под тщательным контролем всех лабораторных показателей углеводного обмена. Также рекомендуется проведение неонатального мониторинга содержания глюкозы в плазме крови.

Особые указания

При назначении Диабетона МВ следует учитывать, что вследствие приема производных сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия, причем, в некоторых случаях – в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и введения глюкозы в течение нескольких дней.

Во избежание развития гипогликемии необходимы тщательный отбор больных и индивидуальный подбор доз, а также предоставление пациенту полной информации о предлагаемом лечении.

При применении гипогликемических препаратов у пациентов пожилого возраста, лиц, постоянно не получающих достаточного питания, с ослабленным общим состоянием, у пациентов с надпочечниковой или гипофизарной недостаточностью риск развития гипогликемии повышен.

Симптомы гипогликемии трудно распознать у лиц пожилого возраста и у пациентов, получающих терапию бета-адреноблокаторами. Действие бета-адреноблокаторов маскирует некоторые симптомы гипогликемии (например, такие как сердцебиение и тахикардия). Большинство некардиоселективных бета-адреноблокаторов повышают частоту возникновения и выраженность гипогликемии.

Диабетон МВ может быть назначен только пациентам, получающим регулярное питание, обязательно включающее завтрак и обеспечивающее достаточное поступление углеводов. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, после продолжительных или энергичных физических упражнений, после употребления алкоголя или во время приема нескольких гипогликемических препаратов.

При появлении симптомов холестатической желтухи необходимо прервать лечение. После отмены Диабетона МВ данные симптомы, как правило, исчезают.

У больных с печеночной или тяжелой почечной недостаточностью могут изменяться фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства гликлазида. Печеночная недостаточность также может способствовать снижению уровня глюкогена. Указанные эффекты повышают риск развития гипогликемических состояний. Состояние гипогликемии, развивающееся у таких больных, может быть достаточно длительным, требующим немедленного проведения соответствующей терапии.

При повышенной температуре тела, остром инфекционном заболевании, травме или хирургическом вмешательстве следует отменить Диабетон МВ и назначить инсулин.

Эффективность Диабетона МВ (как и других пероральных противодиабетических препаратов, снижающих уровень глюкозы крови

до желаемого уровня) у многих больных имеет тенденцию снижаться после продолжительного периода времени. Данное ослабление эффективности препарата может быть обусловлено прогрессирующим сахарного диабета или снижением ответа на препарат. Этот феномен известен как вторичная лекарственная резистентность, которую необходимо отличать от первичной, когда лекарственный препарат выписывается впервые и не дает ожидаемого эффекта.

Прежде чем диагностировать у больного вторичную недостаточность лекарственной терапии, необходимо оценить адекватность подбора дозы и соблюдение больным предписанной диеты.

При необходимости одновременного применения Диабетона МВ и лекарственных средств, влияющих на фармакологические свойства гликлазида, пациент должен быть предупрежден о необходимости регулярного самоконтроля лабораторных показателей углеводного обмена. При необходимости следует заново подобрать дозы гипогликемического средства и затем повторить подбор после отмены сопутствующей терапии.

На фоне терапии Диабетоном МВ необходимо отказаться от употребления алкоголя или медицинских препаратов, в состав которых входит этанол.

Необходимо проинформировать больного и членов его семьи о риске развития гипогликемии, ее симптомах и условиях, способствующих ее развитию. Также необходимо объяснить, что такое первичная и вторичная лекарственная резистентность. Больного необходимо проинформировать о потенциальном риске и преимуществах предлагаемого лечения, рассказать ему о других видах терапии. Больному необходимо разъяснить важность последовательного соблюдения диеты, необходимость регулярных физических упражнений и регулярного мониторинга показателей уровня глюкозы в крови и моче.

При переходе с применения препарата Диабетона на прием препарата Диабетона МВ следует учитывать, что 1 таб. Диабетона МВ 30 мг соответствует 1 таб. Диабетона 80 мг.

Необходимо регулярно определять уровень глюкозы в крови и содержание глюкозы в моче. Также могут быть информативными тесты на определение гликолизированного гемоглобина.

Больные должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и соблюдать осторожность во время управления автомобилем или

выполнения работы, требующей высокой скорости психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: гипогликемия, в тяжелых случаях – сопровождающаяся комой, судорогами и другими неврологическими нарушениями.

Лекарственное взаимодействие

Одновременное применение Диабетона МВ с миконазолом (для системного применения) усиливает возможное развитие гипогликемии, вплоть до коматозного состояния (такое сочетание противопоказано).

Сочетанное применение Диабетона МВ с фенилбутазоном (для системного применения) не рекомендуется в связи с тем, что фенилбутазон усиливает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины (т.к. замещает их связи с белками плазмы и/или замедляет их выведение из организма).

При одновременном применении с Диабетонам МВ этанол и этанолсодержащие препараты усиливают гипогликемию, ингибируя компенсаторные реакции, и могут способствовать развитию гипогликемической комы (эта комбинация не рекомендуется).

Одновременное применение бета-адреноблокаторов маскирует некоторые симптомы гипогликемии, например, такие как сердцебиение и тахикардию. Большинство некардиоселективных бета-адреноблокаторов повышают частоту и выраженность гипогликемии (пациент должен быть предупрежден о необходимости тщательного самоконтроля уровня глюкозы в крови, особенно в начальной стадии терапии).

Совместное применение Диабетона МВ с флуконазолом увеличивает продолжительность $T_{1/2}$ производных сульфонилмочевины и повышает риск развития гипогликемии (при необходимости следует провести коррекцию дозы Диабетона МВ).

Одновременное применение ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл) может усугублять гипогликемический эффект Диабетона МВ (по одной из гипотез происходит улучшение толерантности к глюкозе

с последующим снижением потребности в инсулине). Состояния гипогликемии отмечаются редко.

При одновременном применении с даназолом возможно снижение эффективности Диабетона МВ (пациент должен быть предупрежден о необходимости тщательного самоконтроля уровня глюкозы в крови и в моче; возможно, потребуются коррекция режима дозирования Диабетона МВ во время терапии даназолом и после ее прекращения).

Совместное применение Диабетона МВ с хлорпромазином в высоких дозах (более 100 мг/сут) может привести к повышению уровня глюкозы в плазме крови за счет снижения высвобождения инсулина (может потребоваться коррекция дозы Диабетона МВ во время терапии нейролептиком и после ее прекращения).

При одновременном применении ГКС (для системного, наружного и местного применения) и тетракозактид повышают уровень глюкозы в крови с возможным развитием кетоацидоза.

При одновременном применении Диабетона МВ с прогестагенами следует учитывать диабетогенный эффект прогестагенов в высоких дозах.

При совместном применении ритодрин, сальбутамол, тербуталин (для в/в введения) повышают уровень глюкозы в плазме крови, что может потребовать коррекции дозы Диабетона МВ или перевода пациента на инсулин.

При невозможности избежать применения вышеперечисленных сочетаний необходимо проинформировать больного о возможных осложнениях и важности контроля уровня глюкозы в крови и моче.

ГЛИКВИДОН (ГЛЮРЕНОРМ)



Фармакологическое действие

Гипогликемический препарат, производное сульфонилмочевины II поколения. Глюренорм стимулирует продукцию инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Фармакокинетика

Гликвидон быстро и практически полностью абсорбируется из ЖКТ. После приема внутрь Стах в плазме крови достигается через 2-3 ч.

Гликвидон полностью метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. T_{1/2} составляет около 1.5 ч. 95% принятой дозы выводится в виде метаболитов с желчью и калом, 5% – с мочой. Гликвидон не кумулирует в организме.

При нарушении функции почек метаболизм и выведение гликвидона не меняются. При выраженных нарушениях функции печени метаболизм гликвидона меняется незначительно и часть водорастворимых метаболитов выводится с мочой. При выраженном холестазае кумуляции не наблюдается, но может несколько увеличиваться T_{1/2}.

Показания

СД 2 типа у пациентов среднего и пожилого возраста (при неэффективности диетотерапии).

Режим дозирования

Назначают внутрь в начальной дозе 15 мг (1/2 таб.). Препарат принимают во время завтрака. При необходимости дозу постепенно повышают до 120 мг/сут. Дальнейшее увеличение дозы обычно не приводит к усилению эффекта.

При замене перорального гипогликемического препарата со сходным механизмом действия начальную дозу определяют в зависимости от течения заболевания на момент назначения препарата. Следует учитывать, что 30 мг Глюренорма приблизительно соответствуют 1 г толбутамида. Начальная доза обычно составляет 15-30 мг. Если суточная доза Глюренорма не превышает 60 мг, она может быть назначена в 1 прием во время завтрака, однако лучший эффект достигается при назначении препарата 2-3 раза/сут. Глюренорм следует принимать во время еды: в начале приема пищи.

Побочное действие

Редко: гипогликемические реакции, кожные аллергические реакции, нарушения кроветворения, расстройства со стороны ЖКТ.

Противопоказания

СД 1 типа; диабетическая кома и прекома; диабет, осложненный ацидозом и кетоацидозом; беременность; лактация; повышенная чувствительность к сульфаниламидам.

Беременность и лактация

Глюренорм противопоказан к применению при беременности. Пациентки должны быть информированы о том, что при наступлении беременности следует прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.

Особые указания

Глюренорм является одним из препаратов первого выбора при лечении СД 2 типа, особенно у пожилых пациентов, у больных с нарушениями функции почек и/или печени и у больных с сопутствующей сосудистой патологией.

При умеренных нарушениях функции печени и/или почек препарат может применяться без коррекции дозы. При тяжелых нарушениях функции печени и/или почек препарат следует назначать с осторожностью. Пациент должен быть информирован о необходимости тщательного соблюдения режима приема препарата. В период лечения следует продолжать соблюдать лечебную диету.

При развитии гипогликемии употребление сахара, конфет или сладких напитков помогает предотвратить начинающуюся гипогликемическую реакцию. Пациента следует информировать, что в случае сохраняющегося гипогликемического состояния следует немедленно обратиться к врачу.

Следует учитывать, что при физической нагрузке, стрессовых состояниях усиливается гипогликемическое действие Глюренорма.

В случае развития аллергических реакций следует прекратить прием Глюренорма, заменив его другим гипогликемическим препаратом или инсулином.

В период подбора дозы следует избегать занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

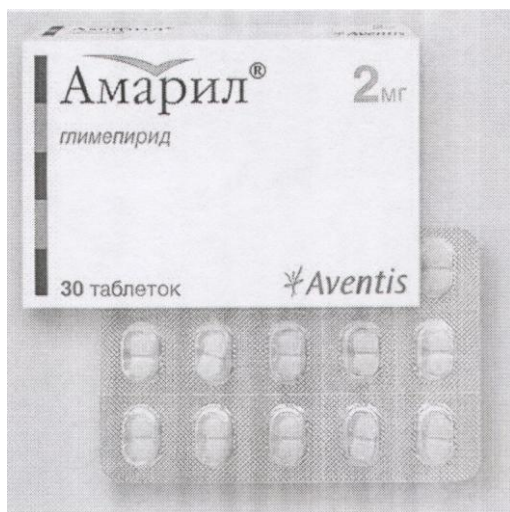
Симптомы: гипогликемия, расстройства со стороны ЖКТ.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении Глюренорма с салицилатами, сульфаниламидами, производными фенилбутазона, противотуберкулезными препаратами, хлорамфениколом, тетрациклинами, производными кумарина, циклофосаамидами, ингибиторами МАО и бета-адреноблокаторами отмечается усиление гипогликемического действия.

При одновременном применении Глюренорма и хлорпромазина, симпатомиметиков, кортикостероидов, тиреоидных гормонов, пероральных гормональных контрацептивов и препаратов, содержащих никотиновую кислоту, отмечается уменьшение гипогликемического действия.

ГЛИМЕПИРИД (АМАРИЛ)



Фармакологическое действие

Пероральный гипогликемический препарат – производное сульфонилмочевины первично пролонгированного действия. Стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы (панкреатическое действие), повышает чувствительность периферических тканей (мышечной и жировой) к инсулину (экстрапанкреатическое действие).

Производные сульфонилмочевины регулируют секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, расположенных в цитоплазматической мембране β -клеток поджелудочной железы. Закрывая калиевые каналы, они вызывают деполяризацию β -клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток. Глимепирид с высокой замещающей скоростью соединяется и отсоединяется от белка β -клеток

поджелудочной железы, который ассоциируется с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, но отличается от обычного места связывания традиционных производных сульфонилмочевины. Указанный процесс приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза, при этом количество секретируемого инсулина значительно меньше, чем при действии традиционных производных сульфонилмочевины. Наименьшее стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии. Кроме того, препарат оказывает экстрапанкреатическое действие, которое включает в себя уменьшение инсулинорезистентности, меньшее воздействие на сердечно-сосудистую систему, антиатерогенное, антиагрегантное, антиоксидантное действие.

Усиление утилизации глюкозы из крови периферическими тканями (мышечной и жировой) происходит с помощью специальных транспортных белков, расположенных в клеточных мембранах. Транспорт глюкозы в эти ткани при инсулиннезависимом сахарном диабете является ограниченным по скорости этапом утилизации глюкозы. Амарил очень быстро увеличивает количество и активность транспортных белков, что приводит к увеличению усвоения глюкозы периферическими тканями.

Амарил оказывает более слабое ингибирующее влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцитов. При приеме Амарила сохраняется способность метаболической адаптации миокарда к ишемии.

Амарил увеличивает активность гликозил-фосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы С, с которой в изолированных мышечных и жировых клетках могут коррелировать вызываемые препаратом липогенез и гликогенез.

Амарил ингибирует продукцию глюкозы в печени путем увеличения внутриклеточных концентраций фруктозо-2,6-бисфосфата, который, в свою очередь, ингибирует глюконеогенез.

Амарил избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан А₂, который способствует агрегации тромбоцитов, таким образом оказывая анти-тромботическое действие.

Амарил повышает уровень эндогенного альфа-токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что способствует снижению выраженности окислительного стресса в

организме больного, который постоянно присутствует при сахарном диабете.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры сходны у пациентов разного пола и различных возрастных групп. При сравнении данных, полученных при однократном и многократном (2 раза/сут) приеме глимепирида, не обнаруживалось значимого различия в фармакокинетике препарата, а интраиндивидуальная изменчивость фармакокинетических параметров была очень низкой. Значимое накопление препарата отсутствовало.

При многократном приеме препарата внутрь в суточной дозе 4 мг C_{\max} в сыворотке крови достигается примерно через 2,5 часа. Глимепирид обладает абсолютной биодоступностью. Прием пищи не оказывает значительного влияния на абсорбцию, за исключением незначительного замедления скорости абсорбции.

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер. Плохо проникает через ГЭБ.

Глимепирид биотрансформируется в организме на 2 метаболита, образующиеся, по всей вероятности, в результате метаболизма глимепирида в печени и обнаруживаемые как в моче, так и в кале, представляют собой гидроксильированное и карбоксилированное производное глимепирида.

$T_{1/2}$ при плазменных концентрациях препарата в сыворотке, соответствующих многократному режиму дозирования, составляет 5-8 ч. После приема глимепирида в высоких дозах $T_{1/2}$ увеличивается.

У пациентов с нарушениями функции почек (с низким КК) наблюдалась тенденция к увеличению клиренса глимепирида и к снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что, по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением препарата вследствие более низкого связывания его с белками. Таким образом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции глимепирида.

Показания

СД 2 типа в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или инсулином.

Режим дозирования

Начальную и поддерживающую дозу устанавливают индивидуально, на основании результатов регулярного контроля уровня глюкозы в крови и в моче. В начале лечения назначают Амарил по 1 мг 1 раз/сут. При необходимости суточная доза может быть постепенно увеличена (с интервалами 1-2 недели) и в следующем порядке: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг Амарила в сутки. Максимальная суточная доза – 6 мг.

Время и кратность приема препарата врач определяет с учетом образа жизни больного. Суточную дозу назначают в 1 прием, как правило, перед или во время обильного завтрака или, если суточная доза не была принята, непосредственно перед или во время первого обильного приема пищи. Лечение длительное.

При недостаточной стабилизации концентрации глюкозы в крови у больных, принимающих метформин, может быть начата сопутствующая терапия Амарилом. При сохранении дозы метформина на прежнем уровне лечение Амарилом начинается с минимальной дозы 1 мг, а затем его доза постепенно увеличивается в зависимости от желаемого уровня гликемического контроля, вплоть до максимальной суточной дозы 6 мг.

В случае, когда не удастся достигнуть нормализации концентрации глюкозы в крови приемом максимальной дозы Амарила в монотерапии или в комбинации максимальной дозой метформина, возможна комбинация глимепирида с инсулином. В данном случае последняя, назначенная больному доза Амарила, остается неизменной. При этом лечение инсулином начинается с минимальной дозы, с возможным последующим постепенным увеличением дозы инсулина под контролем концентрации глюкозы в крови. Комбинированное лечение требует обязательного врачебного контроля. При поддержании длительного контроля гликемии данная комбинированная терапия может снизить потребность в инсулине почти на 40%.

Не существует точного соотношения между дозами Амарила и других пероральных гипогликемических препаратов. При переводе с таких препаратов на Амарил начальная суточная доза последнего должна составлять 1 мг (даже в том случае, если больного переводят на Амарил с максимальной дозы другого перорального гипогликемического препарата). Любое повышение дозы Амарила следует прово-

дить поэтапно с учетом ответа на глимепирид в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Необходимо принимать во внимание используемую дозу и продолжительность эффекта предшествующего гипогликемического средства. В некоторых случаях, особенно при приеме гипогликемических препаратов с большим периодом полувыведения (например, хлорпропамид) может возникнуть необходимость во временном (в течение нескольких дней) прекращении лечения во избежание аддитивного эффекта, повышающего риск развития гипогликемии.

В исключительных случаях, если пациенты с СД 2 типа получают инсулинотерапию, то при компенсации заболевания и при сохранной секреторной функции β -клеток поджелудочной железы, им может быть показан перевод на Амарил. Перевод должен проводиться под тщательным наблюдением врача. При этом перевод больного на Амарил начинают с минимальной дозы глимепирида 1 мг.

Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 1/2 стакана). Очень важно не пропускать приема пищи после приема Амарила.

Побочное действие

Со стороны обмена веществ: гипогликемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, ощущение тяжести или дискомфорта в эпигастрии, боль в животе, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, холестаза, желтуха, гепатит (вплоть до развития печеночной недостаточности).

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения (от умеренной до тяжелой), лейкопения, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая или апластическая анемия.

Со стороны органа зрения: во время лечения (особенно в начале лечения) могут наблюдаться преходящие нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови.

Аллергические реакции: зуд, крапивница, кожная сыпь; редко – диспноэ, падение АД, анафилактический шок, аллергический васкулит, фотосенсибилизация. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами.

Прочие: гипонатриемия.

Противопоказания

СД 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома; тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек (в т.ч. больные, находящиеся на гемодиализе); беременность; лактация; повышенная чувствительность к глимепириду или другим компонентам препарата, другим производным сульфонилмочевины и сульфаниламидным препаратам.

Беременность и лактация

Амарил противопоказан к применению при беременности. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулин.

Установлено, что глимепирид выделяется с грудным молоком. В период лактации следует перевести женщину на инсулин или прекратить грудное вскармливание.

Особые указания

Следует обращать особое внимание на состояния, требующие перевода больного на инсулинотерапию: обширные ожоги, тяжелая множественная травма, обширные хирургические вмешательства, нарушения всасывания пищи и лекарственных средств в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника).

В стрессовых ситуациях (при травме, хирургическом вмешательстве, инфекционных заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой) может возникнуть необходимость во временном переводе больного на инсулин.

Следует учитывать, что у пациентов с недостаточно контролируемым СД 2 типа при применении в монотерапии максимальных доз метформина наблюдается значительное улучшение метаболического контроля при присоединении к лечению глимепирида.

Следует учитывать, что у пациентов с недостаточно контролируемым СД 2 типа при приеме максимальных доз глимепирида и метформина может быть начата комбинированная терапия глимепирида с инсулином. При использовании этой комбинации наблюдается значительное улучшение метаболического контроля. В первые недели

лечения при нерегулярном приеме пищи или пропуске приема пищи может повыситься риск развития гипогликемии, что требует особо строгого наблюдения за больным. К факторам, способствующим развитию гипогликемии, относятся нежелание или (особенно в пожилом возрасте) недостаточная способность больного к сотрудничеству с врачом; нерегулярное, неполноценное питание, пропуск приемов пищи, голодание, изменения привычной диеты; употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропуском приема пищи; дисбаланс между физической нагрузкой и приемом углеводов; нарушения функции почек; тяжелые нарушения функции печени; передозировка Амарила; некомпенсированные сопутствующие заболевания эндокринной системы, воздействующие на углеводный обмен (в т.ч. нарушения функции щитовидной железы, гипофизарная недостаточность или недостаточность коры надпочечников); одновременный прием других лекарственных средств.

Следует учитывать, что симптомы гипогликемии могут быть сглажены или совсем отсутствовать у пожилых пациентов, пациентов с НЦД или получающих одновременное лечение бета-адреноблокаторами, клонидином, резерпином, гуанетидином или другими симпатолитиками.

Дозы Амарила определяются уровнем глюкозы в крови. Амарил следует принимать в назначенных дозах и в назначенное время. Пропуск приема препарата никогда нельзя исправлять посредством последующего приема более высокой дозы. Больной должен незамедлительно информировать врача в случае приема слишком высокой дозы препарата.

При достижении компенсации СД 2 типа повышается чувствительность к инсулину, в связи с этим в процессе лечения может снизиться потребность в глимепириде. Во избежание развития гипогликемии необходимо своевременно снизить дозу или отменить Амарил. Коррекцию дозы также следует проводить при изменении массы тела пациента или при изменении его образа жизни, либо при появлении других факторов, способствующих развитию гипо- или гипергликемии.

Адекватная диета, регулярные физические упражнения и, при необходимости, снижение массы тела имеют такое же важное значение для достижения оптимального контроля уровня глюкозы в крови, как и регулярный прием глимепирида.

При переходе на Амарил с другого препарата необходимо принимать во внимание степень и продолжительность эффекта предшествующего гипогликемического препарата. Может возникнуть необходимость во временном прекращении лечения во избежание аддитивного эффекта.

Если у пациента развилась гипогликемическая реакция при приеме глимепирида в дозе 1 мг/сут, это указывает на то, что у пациента нормализация уровня глюкозы в крови может достигаться с помощью одной диеты.

В начале лечения, при переходе с одного гипогликемического препарата на другой или при нерегулярном приеме глимепирида может отмечаться обусловленное гипо- или гипергликемией снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций больного. Поэтому в таких ситуациях следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: после приема большой дозы глимепирида возможно развитие гипогликемии продолжительностью 12-72 ч, которая может повториться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови.

Лекарственное взаимодействие

Усиление гипогликемического действия Амарила может наблюдаться при одновременном применении с инсулином или другими гипогликемическими препаратами, ингибиторами АПФ, аллопуринолом, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, хлорамфениколом, производными кумарина, цикло-, тро- и изофосфамидом, фенфлурамином, фенираמידолом, фибратами, флуоксетином, гуанетидином, ингибиторами МАО, миконазолом, пентоксифиллином (при парентеральном введении в высоких дозах), фенилбутазоном, азапропазоном, оксифенбутазоном, пробенецидом, хинолонами, салицилатами, сульфипиразоном, сульфаниламидами длительного действия, тетрациклинами, тритоквалином.

Ослабление гипогликемического действия Амарила возможно при одновременном применении с ацетазоламидом, барбитуратами, глюкокортикостероидами, диазоксидом, салуретиками, тиазидными диуретиками, эпинефрином (адреналином) и другими симпатомиметиками, глюкагоном, слабительными средствами (при длительном применении), никотиновой кислотой (в высоких дозах) и ее производными, эстрогенами и прогестагенами, фенотиразином, фенитоином, рифампицином, гормонами щитовидной железы, солями лития, хлорпромазином.

При одновременном применении блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов, клонидин и резерпин способны как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие Амарила.

На фоне приема Амарила может наблюдаться усиление или ослабление действия производных кумарина.

Однократное или хроническое употребление этанола может как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

БИГУАНИДЫ

В настоящее время используется МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИД (СИОФОР, ГЛЮКОФАЖ, ДИАНОРМЕТ, ФОРМИН ПЛИВА, ГЛИМИНФОР, МЕТФОГАММА).



СИОФОР

Фармакологическое действие

Гипогликемический препарат из группы бигуанидов. Механизм действия метформина связан с его способностью подавлять глюконеогенез, а также образование свободных жирных кислот и окисление жиров.

Метформин не влияет на количество инсулина в крови, но изменяет его фармадинамику за счет снижения соотношения связанного инсулина к свободному и повышения соотношения инсулина к проинсулину.

Важным звеном в механизме действия метформина является стимуляция усвоения глюкозы мышцами и жировой тканью.

Метформин усиливает кровоток в печени и ускоряет процесс превращения глюкозы в гликоген. Кроме того, метформин вызывает легкий анорексигенный эффект, что помогает больным в соблюдении диеты и замедляет процесс всасывания углеводов в кишечнике. Снижает уровень триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП. Метформин улучшает фибринолитические свойства крови за счет подавления ингибитора активатора плазминогена тканевого типа.

Фармакокинетика

После приема внутрь Стах в плазме крови достигается примерно через 2 ч. Через 6 ч всасывание заканчивается и концентрация препарата в крови постепенно снижается.

Метформин практически не связывается с белками плазмы. Стах определяется в кишечнике, слюнных железах, печени и почках.

Выводится почками. $T_{1/2}$ в среднем составляет 1,5-4,5 ч. При нарушении функции почек возможна кумуляция препарата.

Показания

СД 2 типа, особенно в сочетании с ожирением при неэффективности диетотерапии.

Режим дозирования

Дозу препарата устанавливают индивидуально, в зависимости от уровня глюкозы в крови. Терапию следует проводить с постепенным увеличением дозы, начиная с 0,5-1 г (1-2 таб.) Сиофора 500 или 0,85 г (1 таб.) Сиофора 850. Затем, в зависимости от уровня глюкозы, в крови дозу препарата увеличивают с интервалом в 1 неделю до средней суточной дозы 1,5 г (3 таб.) Сиофора 500 или 1,7 г (2 таб.) Сиофора 850. Максимальная суточная доза Сиофора 500 – 3 г (6 таб.), Сиофора 850 – 2,55 г (3 таб.).

Препарат следует принимать во время приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Если суточная доза препарата составляет более 1 таб., ее надо разделить на 2-3 приема. Длительность применения Сиофора определяется врачом.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, металлический вкус во рту, тошнота, рвота, анорексия (побочные эффекты уменьшаются при постепенном увеличении дозы; прекращение курса лечения и снижение дозы не требуется).

Со стороны системы кроветворения: в единичных случаях – развитие мегалобластной анемии.

Прочие: редко – кожные аллергические реакции.

Противопоказания

СД 1 типа; полное прекращение собственной секреции инсулина в организме при СД 2 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; нарушения функции печени и/или почек; инфаркт миокарда; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелые заболевания легких с дыхательной недостаточностью; тяжелые инфекционные заболевания; операции, травмы; катаболические состояния (состояния с усиленными процессами распада, например, при опухолевых заболеваниях); гипоксические состояния; хронический алкоголизм; молочнокислый ацидоз (в т.ч. в анамнезе); беременность; лактация; соблюдение диеты с ограничением калорийности пищи (менее 1000 ккал/сут); повышенная чувствительность к метформину или другим компонентам препарата.

Беременность и лактация

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Особые указания

С осторожностью следует назначать Сиофор пациентам старше 65 лет. Перед назначением препарата, а также через каждые 6 мес необходимо контролировать функции печени и почек. Необходимо контролировать уровень лактата в крови не менее 2 раз в год.

Сиофор следует заменить другим гипогликемическим препаратом (например, инсулином) за 2 дня до рентгенологического исследования с в/в введением контрастных веществ, а также за 2 дня до операции под наркозом и продолжить еще в течение 2 дней после данного обследования или операции.

В крайне редких случаях (при передозировке препарата, при наличии сопутствующих заболеваний, при алкоголизме) может развиваться молочнокислый ацидоз.

Результаты клинических исследований, направленных на изучение гипотензивного эффекта метформина, свидетельствуют о том, что препарат влияет на суточный профиль АД у больных с клиническими проявлениями метаболического (инсулинорезистентного) син-

дрома X. Гипотензивный эффект метформина, скорее всего, непосредственно связан со снижением инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, играющими важную роль в активности симпатoadреналовой системы.

При применении Сиофора не рекомендуется заниматься видами деятельности, требующей концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций из-за риска развития гипогликемии.

Передозировка

Симптомы: молочнокислый ацидоз (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, выраженная слабость, боли в мышцах, учащенное дыхание, спутанность и потеря сознания); возможно развитие гипогликемии.

Лекарственное взаимодействие

Усиление гипогликемического действия Сиофора возможно при одновременном приеме с другими гипогликемическими препаратами (производные сульфонилмочевины, инсулин), салицилатами (в т.ч. ацетилсалициловой кислоты), ингибиторами МАО, окситетрациклином, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами.

Снижение гипогликемического действия препарата возможно при одновременном приеме глюкокортикоидов, пероральных контрацептивов, гормонов щитовидной железы, производных фенотиазина, диуретиков, производных никотиновой кислоты, симпатомиметиков.

При назначении Сиофора на фоне применения непрямых антикоагулянтов – производных кумарина – необходимо тщательно контролировать показатели свертываемости крови. Прием циметидина может усилить риск развития молочнокислого ацидоза. При одновременном применении с этанолом возрастает риск развития тяжелых побочных реакций (гипогликемия, молочнокислый ацидоз).

ИНГИБИТОРЫ АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗ

АКАРБОЗА (ГЛЮКОБАЙ, МИГЛИТОЛ)

ГЛЮКОБАЙ

Фармакологическое действие



Гипогликемический препарат Акарбоза является псевдотетрасахаридом микробного происхождения. Механизм действия акарбозы основан на ингибировании кишечного фермента альфа-глюкозидазы, расщепляющей ди-, олиго- и полисахариды. В результате подавления активности фермента происходит дозозависимое удлинение времени

всасывания углеводов, а, следовательно, и глюкозы, которая образуется при расщеплении углеводов. Таким образом, акарбоза замедляет поступление глюкозы в кровотоки и уменьшает концентрацию глюкозы в крови после приема пищи. Регулируя всасывание глюкозы из кишечника, препарат уменьшает ее суточные колебания в плазме крови и приводит к снижению ее среднего уровня.

Фармакокинетика

Абсорбция акарбозы из ЖКТ незначительна. После приема Глюкобая внутрь наблюдается 2 пика. Стах акарбозы в плазме крови – через 1-2 ч и через 14-24 ч. Появление второго пика обусловлено абсорбцией метаболитов из кишечника. Биодоступность при приеме внутрь составляет 1-2%.

Препарат выводится в виде метаболитов почками (35%) и через кишечник (51%).

Показания

СД 2 типа при неэффективности диетотерапии или при недостаточной эффективности гипогликемических препаратов на фоне низкокалорийной диеты (в виде монотерапии или с другими гипоглике-

мическими препаратами); СД 1 типа – в составе комбинированной терапии с инсулином.

Режим дозирования

Эффективная доза препарата подбирается индивидуально для каждого пациента.

При комбинированной терапии в сочетании с низкокалорийной диетой у больных сахарным диабетом 2 типа начальная доза составляет 50 мг 3 раза/сут. Далее дозу следует повысить до 100 мг 3 раза/сут. Увеличение дозы препарата рекомендуется производить с интервалом 1-2 нед. Средняя суточная доза Глюкобая составляет 300 мг (2 таб. по 50 мг или 1 таб. 100 мг 3 раза/сут).

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

Таблетки Глюкобая следует принимать целиком, не разжевывая, с небольшим количеством воды, непосредственно перед едой или разжевывая с первой порцией пищи. Продолжительность лечения Глюкобаем не ограничена. У пожилых пациентов (старше 65 лет) изменения дозы или режима дозирования не требуется. У пациентов с нарушением функции печени изменения режима дозирования также не требуется.

Побочное действие

Со стороны системы пищеварения: часто – метеоризм, диарея, боли в эпигастрии; иногда – тошнота; редко – повышение уровня печеночных ферментов (в 3 раза), исчезающее после отмены препарата, непроходимость кишечника, желтуха и/или гепатит и связанные с ними повреждения печени.

Аллергические реакции: редко – сыпь, гиперемия, экзантема, крапивница.

Противопоказания

Диабетический кетоацидоз; хронические заболевания ЖКТ, протекающие с выраженными нарушениями пищеварения и всасыва-

ния; состояния, которые могут сопровождаться метеоризмом (синдром Ремхельда, грыжи больших размеров любой локализации, нарушение проходимости кишечника, язвенная болезнь); выраженные нарушения функции почек (КК<25 мл/мин); беременность; лактация; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к акарбозе или любому из компонентов препарата.

Беременность и лактация

Глюкобай не следует применять при беременности, поскольку не существует достоверной информации по применению препарата у беременных женщин.

Глюкобай не рекомендуется применять в период лактации. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Особые указания

С осторожностью следует назначать Глюкобай при циррозе печени, язвенном колите, стриктурах и язвах кишечника, инфекционных заболеваниях, травмах, лихорадочных состояниях, а также в пред- и послеоперационном периоде.

Во время лечения следует регулярно контролировать уровень глюкозы, гликозилированного гемоглобина; а при применении Глюкобая в течение 6 мес. и более – активность печеночных трансаминаз в плазме крови.

При лечении препаратом Глюкобай следует строго соблюдать рекомендованную диету. При несоблюдении назначенной диеты побочные эффекты со стороны ЖКТ могут усиливаться. Если, несмотря на строгое соблюдение диеты, эти симптомы усиливаются, следует кратковременно или длительно снизить дозу препарата.

Употребление на фоне приема Глюкобая продуктов, содержащих пищевой сахар, часто вызывает дискомфорт со стороны ЖКТ или даже диарею.

При развитии острой гипогликемии во время терапии Глюкобаем следует иметь в виду, что под воздействием Глюкобая расщепление пищевого сахара на фруктозу и глюкозу происходит медленнее, поэтому он не пригоден для быстрого купирования острой гипогли-

кемии. В этом случае вместо пищевого сахара следует применять глюкозу.

В амбулаторной карте пациента с сахарным диабетом должна быть сделана отметка о лечении препаратом Глюкобай.

Применение Глюкобая не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Передозировка

Симптомы: в случае приема Глюкобая вместе с продуктами и/или напитками, содержащими углеводы (олиго-, ди- и полисахариды), превышение рекомендуемой суточной дозы может привести к развитию симптомов передозировки в виде метеоризма и диареи. При приеме Глюкобая в избыточных дозах, независимо от приема пищи, можно ожидать развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Лечение: следует на 4-6 ч исключить из рациона питания продукты и напитки, содержащие углеводы.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении Глюкобая с препаратами сульфонилмочевины, метформином или инсулином возможно усиление их гипогликемического действия, вплоть до развития гипогликемической комы. В этом случае показана коррекция дозы.

Холестирамин, желудочно-кишечные адсорбенты и препараты, содержащие пищеварительные ферменты, могут влиять на эффективность Глюкобая, поэтому их совместного применения следует избегать. При применении Глюкобая с симетиконом и диметиконом реакций взаимодействия не отмечалось.

Тиазидные диуретики, ГКС, фенотиазины, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы медленных кальциевых каналов, изониазид и другие средства, вызывающие гипергликемию, значительно снижают активность Глюкобая.

В редких случаях Глюкобай может изменять биодоступность дигоксина, что может потребовать коррекции дозы дигоксина.

ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ

НАТЕГЛИНИД (СТАРЛИКС)



Фармакологическое действие

Пероральный гипогликемический препарат, производное фенилаланина. Натеглинид представляет собой производное аминокислоты фенилаланина, отличающееся по своим химическим и фармакологическим свойствам от других противодиабетических средств. Препарат восстанавливает раннюю сек-

рецию инсулина, что приводит к уменьшению постпрандиальной концентрации глюкозы в крови и HbA1c.

Ранняя секреция инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой – это жизненно важный механизм, обеспечивающий поддержание нормального уровня глюкозы в крови. При СД 2 типа наблюдается нарушение/отсутствие этой фазы секреции инсулина. Под влиянием натеглинида, принятого до еды, происходит восстановление ранней (или первой) фазы секреции инсулина. Механизм этого явления заключается в быстром и обратимом взаимодействии препарата с K^+ -АТФ–зависимыми каналами β –клеток поджелудочной железы. Селективность натеглинида в отношении K^+ -АТФ–зависимых каналов β –клеток поджелудочной железы в 300 раз превосходит таковую в отношении каналов сердца и сосудов.

Натеглинид, в отличие от других пероральных гипогликемических средств, вызывает выраженную секрецию инсулина в пределах первых 15 мин после приема пищи, благодаря чему сглаживаются постпрандиальные колебания ("пики") концентрации глюкозы в крови. В последующие 3-4 ч уровень инсулина возвращается к исходным значениям, таким образом удается избежать развития постпрандиальной гиперинсулинемии, которая может приводить к отсроченной гипогликемии.

Секреция инсулина β –клетками поджелудочной железы, вызванная натеглинидом, зависит от уровня концентрации глюкозы в крови, то есть, по мере снижения концентрации глюкозы уменьшает-

ся секреция инсулина. Наоборот, одновременный прием пищи или инфузия раствора глюкозы приводит к выраженному повышению секреции инсулина. Способность Старликса при низких концентрациях глюкозы в крови незначительно влиять на секрецию инсулина является дополнительным фактором, предупреждающим развитие гипогликемии, например, в случаях пропуска приема пищи.

Фармакокинетика

При приеме таблетки до еды натеглинид быстро абсорбируется из ЖКТ. Время достижения C_{max} составляет менее 1 ч. Биодоступность препарата около 72%.

Натеглинид в значительной степени метаболизируется в печени с участием микросомальных изоферментов цитохрома P450. Образующиеся в результате реакций гидроксилирования 3 основных метаболита натеглинида имеют в несколько раз меньшую, по сравнению с исходным веществом, фармакологическую активность.

Натеглинид выводится из организма довольно быстро – в течение первых 6 ч после приема внутрь с мочой выводится около 75% принятой дозы. Выведение осуществляется преимущественно с мочой (примерно 83% от дозы), в основном в виде метаболитов. Около 10% выводится с калом. В изученном диапазоне доз (до 240 мг 3 раза/сут) кумуляции не отмечено. $T_{1/2}$ составляет 1,5 ч.

Рекомендуется применять Старликс до еды.

Показания

СД 2 типа – при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок.

Старликс можно применять как в виде монотерапии, так и в комбинации с гипогликемическими препаратами с другим механизмом действия, например, метформином.

Режим дозирования

Старликс следует принимать перед едой. Промежуток времени между приемом препарата и приемом пищи не должен превышать 30 мин. Как правило, препарат принимают непосредственно перед едой.

При применении Старликса в качестве монотерапии рекомендуемая доза составляет 120 мг 3 раза/сут (перед завтраком, обедом и ужином). Если при таком режиме дозирования не удастся достичь желаемого эффекта, разовую дозу можно увеличить до 180 мг. Коррекция режима дозирования проводится на основании регулярно определяемых показателей HbA1c. Учитывая, что главное терапевтическое воздействие Старликса заключается в снижении прандиальной концентрации глюкозы в крови (именно эта концентрация определяет значение показателя HbA1c), для оценки терапевтической эффективности препарата можно также использовать такой показатель как концентрация глюкозы в крови через 1-2 ч после еды.

Пациентам, получающим монотерапию Старликсом и нуждающимся в присоединении другого гипогликемического препарата, дополнительно может быть назначен метформин. Наоборот, пациентам, уже получающим терапию метформином, в качестве дополнительного средства может быть назначен Старликс в дозе 120 мг 3 раза/сут (перед приемами пищи). Если на фоне лечения метформином значение HbA1c приближается к желаемому (менее 7,5%), доза Старликса может быть меньше – по 60 мг 3 раза/сут.

Не выявлено каких-либо различий в показателях эффективности и безопасности Старликса у пациентов пожилого возраста и общей популяцией. Кроме того, возраст больных не влиял на фармакокинетические параметры Старликса. Поэтому для пациентов пожилого возраста специальной коррекции режима дозирования не требуется.

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени коррекция режима дозирования не требуется. Не рекомендуется применять препарат у больных с тяжелыми нарушениями функции печени, поскольку пока отсутствуют данные клинических исследований. У пациентов с нарушениями функции почек разной степени тяжести (в т.ч. находящихся на гемодиализе) коррекция режима дозирования не требуется.

Побочное действие

Со стороны обмена веществ: после назначения натеглинида, как и при применении других гипогликемических препаратов, были отмечены симптомы, предположительно свидетельствующие о развитии гипогликемии.

Прочие: редко – повышение уровней печеночных ферментов в крови (обычно слабо выраженное и преходящее); реакции повышенной чувствительности (сыпь, зуд, крапивница).

В группе больных, получавших Старликс, и группе больных, получавших плацебо, с одинаковой частотой были отмечены такие нежелательные явления, как боли в животе, диспепсия, диарея, головная боль, инфекции дыхательных путей.

Противопоказания

СД 1 типа; диабетический кетоацидоз; выраженные нарушения функции печени (в связи с отсутствием данных клинических исследований для данной популяции пациентов); беременность; лактация; детский возраст (в связи с отсутствием данных клинических исследований для данной возрастной группы пациентов); повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Беременность и лактация

Опыт применения Старликса при беременности в настоящее время отсутствует, поэтому оценить его безопасность не представляется возможным. Применять препарат при беременности не следует.

В доклинических исследованиях было показано, что натеглинид выделяется с грудным молоком. Хотя в настоящее время нет данных о том, выделяется ли натеглинид с грудным молоком у человека, его не следует назначать кормящим матерям из-за риска развития гипогликемии у младенца в случае, если какое-либо, даже небольшое, количество препарата выделяется с грудным молоком.

Особые указания

При применении Старликса для лечения больных СД 2 типа следует соблюдать меры предосторожности в отношении возникновения гипогликемии. Риск развития гипогликемии на фоне приема Старликса (как и других гипогликемических препаратов) выше у пациентов пожилого возраста, со сниженной массой тела, при наличии надпочечниковой или гипофизарной недостаточности. Снижение концентрации глюкозы в крови может быть спровоцировано приемом

алкоголя, усиленной физической нагрузкой, а также одновременным приемом другого гипогликемического препарата.

Одновременный прием бета-адреноблокаторов может маскировать проявления гипогликемии.

Пациентам, работающим с механизмами и управляющим автотранспортом, следует предпринимать особые меры предосторожности для профилактики гипогликемии.

Передозировка

Случаи передозировки Старликса до настоящего времени не описаны.

Симптомы: исходя из знаний о механизме действия препарата, можно предположить, что основным следствием передозировки будет гипогликемия с клиническими проявлениями различной тяжести.

Лекарственное взаимодействие

В исследованиях *in vitro* было показано, что натеглинид в значительной степени метаболизируется изоферментами цитохрома P450. В целом, натеглинид не обладает сколько-нибудь существенным потенциалом для клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

При одновременном назначении Старликса и таких препаратов как варфарин, диклофенак, троглитазон и дигоксин коррекция доз не требуется. Также не было выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий Старликса с другими пероральными противодиабетическими препаратами, такими как метформин и глибенкламид.

Поскольку натеглинид имеет высокое связывание с белками плазмы, в опытах *in vitro* было изучено его взаимодействие с рядом высокосвязывающихся с белками препаратов, такими как фуросемид, пропранолол, каптоприл, нитроглицерин, правастатин, варфарин, фенитоин, ацетилсалициловая кислота, глибенкламид и метформин. Показано, что эти препараты не влияют на связь натеглинида с белками плазмы. Аналогичным образом натеглинид не вытесняет из связи с белком пропранолол, глибенкламид, нитроглицерин, варфарин, фенитоин и ацетилсалициловую кислоту.

Следует учитывать, что некоторые препараты влияют на метаболизм глюкозы, поэтому при их одновременном назначении с гипогликемическими препаратами, и в т.ч. Старликсом, возможны изменения концентрации глюкозы и требуется врачебное наблюдение. Гипогликемическое действие может усиливаться при одновременном назначении с НПВС, салицилатами, ингибиторами МАО, неселективными бета-адреноблокаторами. Напротив, гипогликемическое действие может быть ослаблено при одновременном назначении тиазидных диуретиков, глюкокортикоидов, симпатомиметиков, препаратов тиреоидных гормонов.

РЕПАГЛИНИД (НОВОНОРМ)

Фармакологическое действие

Пероральное гипогликемическое средство. Быстро снижает уровень глюкозы в крови путем стимуляции высвобождения инсулина из функционирующих β -клеток поджелудочной железы. Механизм действия связан со способностью блокировать K^+ -АТФ-зависимые каналы в мембранах β -клеток за счет воздействия на специфические рецепторы, что приводит к деполяризации клеток и открытию кальциевых каналов. В результате повышенный приток кальция индуцирует секрецию инсулина β -клетками. После приема репаглинида инсулинотропный ответ на прием пищи наблюдается в течение 30 мин, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. В периоды между приемами пищи не отмечается повышения концентрации инсулина. У больных с СД 2 типа при приеме репаглинида в дозах от 500 мкг до 4 мг отмечается дозозависимое снижение уровня глюкозы в крови.

Фармакокинетика

После приема внутрь репаглинид быстро абсорбируется из ЖКТ, при этом C_{max} достигается через 1 ч после приема, затем уровень репаглинида в плазме быстро снижается и через 4 ч становится очень низким. Не было отмечено клинически значимых различий фармакокинетических параметров репаглинида при его приеме непосредственно перед приемом пищи, за 15 и 30 мин до еды или натощак. Связывание с белками плазмы составляет более 90%.

Репаглинид и его метаболиты выводятся преимущественно с желчью, менее 8% – с мочой (в виде метаболитов), менее 1% – с калом (в неизмененном виде). $T_{1/2}$ составляет около 1 ч.

Показания

СД 2 типа.

Режим дозирования

Режим дозирования устанавливают индивидуально, подбирая дозу с целью оптимизации уровня глюкозы. Рекомендуемая начальная доза составляет 500 мкг. Повышение дозы необходимо проводить не ранее, чем через 1-2 недели постоянного приема в зависимости от лабораторных показателей углеводного обмена. Максимальные дозы: разовая – 4 мг, суточная – 16 мг. После применения другого гипогликемического препарата рекомендуемая начальная доза составляет 1 мг.

Принимают перед каждым основным приемом пищи. Оптимальное время приема препарата – за 15 мин до приема пищи, но можно принимать за 30 мин до еды или непосредственно перед едой.

Побочное действие

Со стороны обмена веществ: влияние на углеводный обмен – гипогликемические состояния.

Со стороны пищеварительной системы: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, запор; в отдельных случаях – повышение активности печеночных ферментов.

Аллергические реакции: зуд, эритема, крапивница.

Противопоказания

СД 1 типа, диабетический кетоацидоз (в т.ч. с коматозным состоянием), тяжелые нарушения функции почек, тяжелые нарушения функции печени, беременность (в т.ч. планируемая), лактация, повышенная чувствительность к репаглиниду.

Беременность и лактация

Применение при беременности и в период лактации противопоказано.

В экспериментальных исследованиях установлено, что тератогенное действие отсутствует; однако при применении в высоких дозах у крыс на последней стадии беременности наблюдались эмбриотоксичность, нарушение развития конечностей у плода.

Реваглинид выделяется с грудным молоком.

Особые указания

При заболеваниях печени или почек, обширных оперативных вмешательствах, недавно перенесенного заболевания или инфекции возможно уменьшение эффективности реваглинида.

У ослабленных больных или у пациентов пониженного питания реваглинид следует принимать в минимальных начальной и поддерживающей дозах. Для предупреждения гипогликемических реакций у этой категории пациентов дозу следует подбирать с осторожностью.

Возникающие гипогликемические состояния обычно являются реакциями средней степени тяжести и легко купируются приемом углеводов. При тяжелых состояниях может возникнуть необходимость в/в введения глюкозы. Вероятность развития таких реакций зависит от дозы, особенностей питания, интенсивности физических нагрузок, стресса. Следует учитывать, что бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

В период лечения пациентам следует воздерживаться от употребления алкоголя, т.к. этанол может усиливать и продлевать гипогликемический эффект реваглинида.

На фоне применения реваглинида следует оценить целесообразность вождения автомобиля или занятий другими потенциально опасными видами деятельности.

Лекарственное взаимодействие

Усиление гипогликемического эффекта реваглинида возможно при одновременном применении ингибиторов МАО, неселективных

бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, салицилатов, НПВС, октреотида, анаболических стероидов, этанола.

Уменьшение гипогликемического эффекта репаглинида возможно при одновременном применении гормональных контрацептивов для приема внутрь, тиазидных диуретиков, ГКС, даназола, тиреоидных гормонов, симпатомиметиков (при назначении или отмене этих препаратов необходимо тщательно контролировать состояние углеводного обмена).

При одновременном применении репаглинида с препаратами, которые в основном выводятся с желчью, следует учитывать возможность потенциального взаимодействия между ними.

Фармакокинетическое взаимодействие

Кетоконазол, интраконазол, эритромицин, флуконазол, мибефрадил приводят к повышению уровня репаглинида в плазме. Рифампицин, фенитоин могут снижать концентрацию репаглинида в плазме. Поскольку степень индукции не установлена, одновременное применение репаглинида с этими препаратами противопоказано.

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ

ПИОГЛИТАЗОН (АКТОС)



Фармакологическое действие

Пероральный гипогликемический препарат, производное тиазолидиндионного ряда. Является мощным и высокоселективным агонистом гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-гамма). PPAR-гамма рецепторы обнаруживаются в жировой, мышечной тканях и в печени. Ак-

тивация ядерных рецепторов PPAR-гамма модулирует транскрипцию ряда генов, чувствительных к инсулину, участвующих в контроле уровня глюкозы и в метаболизме липидов. Актос снижает инсулинорезистентность в периферических тканях и в печени, в результате этого происходит увеличение расхода инсулинозависимой глюкозы и снижение выброса глюкозы из печени. В отличие от препаратов сульфонилмочевины, пиоглитазон не стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы.

При СД 2 типа уменьшение инсулинорезистентности под действием препарата Актос вызывает снижение концентрации глюкозы в крови, снижение уровня инсулина в плазме и HbA1c. В монотерапии и в сочетании с препаратами сульфонилмочевины, метформином или инсулином препарат улучшает контроль уровня сахара в крови.

При СД 2 типа с нарушением липидного обмена на фоне лечения препаратом отмечается снижение уровня триглицеридов и увеличение уровня ЛПВП. При этом уровень ЛПНП и общего холестерина у таких пациентов не меняется.

Фармакокинетика

После приема внутрь натощак пиоглитазон обнаруживается в плазме крови через 30 мин. С_{max} в плазме достигается через 2 ч. При приеме пищи наблюдалось незначительное увеличение времени достижения С_{max} до 3-4 ч, но степень всасывания не изменялась.

Пиоглитазон в значительной степени связывается с белками сыворотки крови человека (>99%), в основном с альбумином; в меньшей степени – с другими белками сыворотки. Метаболиты пиоглитазона также в значительной степени связываются с альбумином сыворотки (>98%).

Пиоглитазон интенсивно метаболизируется в печени в результате реакций гидроксилирования и окисления с образованием метаболитов.

Метаболизм пиоглитазона в печени происходит при участии основных изоферментов цитохрома P450.

$T_{1/2}$ неизмененного пиоглитазона составляет 3-7 ч, общего пиоглитазона (пиоглитазон и активные метаболиты) – 16-24 ч. После приема внутрь около 15%-30% дозы пиоглитазона обнаруживается в моче. Печенью выводится ничтожно малое количество пиоглитазона, в основном, в форме метаболитов и их конъюгатов. Считается, что при приеме внутрь большая часть дозы выделяется с желчью как в неизменной форме, так и в форме метаболитов и выводится из организма с калом. Концентрации пиоглитазона и активных метаболитов в сыворотке крови остаются на достаточно высоком уровне через 24 ч после однократного введения суточной дозы.

Показания

СД 2 типа:

- в качестве дополнительного средства к диетотерапии и физическим упражнениям;
- для проведения монотерапии или в составе комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины, метформином или инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и назначения монотерапии одним из указанных выше препаратов.

Режим дозирования

Дозу устанавливают индивидуально. Актос назначают внутрь 1 раз/сут независимо от приема пищи.

Для лечения СД 2 типа при монотерапии Актос назначают в дозе 15 мг или 30 мг 1 раз/сут. При необходимости доза может быть по-

степенно увеличена до максимальной, составляющей 45 мг/сут. При неэффективности монотерапии следует предусмотреть возможность проведения комбинированной терапии.

При комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины Актос назначают в дозе 15 мг или 30 мг 1 раз/сут. В начале лечения препаратом Актос дозу производного сульфонилмочевины можно оставить без изменения, при развитии гипогликемии дозу последнего необходимо уменьшить.

В комбинации с метформином Актос назначают в дозе 15 мг или 30 мг 1 раз/сут. В начале лечения препаратом Актос дозу метформина можно оставить без изменения. Риск развития гипогликемии при данной комбинации незначителен, поэтому необходимость в коррекции дозы метформина маловероятна.

В комбинации с инсулином Актос назначают в дозе 15 мг или 30 мг 1 раз/сут. В начале лечения препаратом Актос дозу инсулина можно оставить без изменения. При развитии гипогликемии и снижении концентрации глюкозы в плазме до уровня менее 100 мг/дл дозу инсулина можно уменьшить на 10%-25%. Дальнейшую коррекцию дозы инсулина следует проводить индивидуально с учетом уровня гликемии.

При комбинированной терапии максимальная доза препарата Актос составляет 30 мг/сут. У больных с почечной недостаточностью коррекция дозы Актос не требуется.

Побочное действие

Со стороны обмена веществ: возможно развитие гипогликемии.

Со стороны системы кроветворения: 1-1,6% – анемия; 2-4% – снижение гемоглобина и гематокрита. Эти изменения в основном наблюдались через 4-12 недель после начала лечения, оставались относительно постоянными и не были связаны с какими-либо клинически значимыми гематологическими эффектами.

Со стороны лабораторных показателей: зарегистрированы случаи повышения АЛТ ≥ 3 раза (0,25%), которые были обратимыми и не связанными с применением препарата Актос; отмечались редкие случаи временного повышения уровня креатинфосфокиназы, которые не имели никаких клинических последствий, и взаимосвязь которых с приемом препарата Актос не установлена; средние значения билиру-

бина, АСТ, АЛТ и ЩФ снижались в конце лечения по сравнению с аналогичными показателями до начала лечения.

Противопоказания

СД 1 типа, диабетический кетоацидоз; беременность; лактация; установленная повышенная чувствительность к пиоглитазону или к одному из компонентов препарата.

Беременность и лактация

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения Актоса при беременности не проводилось. Поскольку имеющаяся в настоящее время информация убедительно свидетельствует о том, что повышенный уровень гликемии при беременности связан с увеличением частоты возникновения врожденных аномалий, а также с увеличением частоты развития патологии в неонатальном периоде и с увеличением смертности, при беременности рекомендуется применять инсулин.

Неизвестно, выделяется ли пиоглитазон с грудным молоком, поэтому при необходимости применения Актоса в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Особые указания

В комплекс мер для лечения СД 2 типа помимо приема препарата Актос необходимо включить рекомендованную диетотерапию и физические упражнения. Это важно не только в начале терапии СД 2 типа, но также и для поддержания эффективности лекарственной терапии.

Эффективность лечения препаратом предпочтительнее оценивать по уровню HbA_{1c} , который является наиболее адекватным показателем контроля гликемии в течение длительного времени, по сравнению с определением только уровня гликемии натощак. Лечение препаратом Актос рекомендуется проводить в течение времени, достаточного для оценки изменения уровня HbA_{1c} (3 месяца), если при этом не наблюдается ухудшения контроля гликемии.

Не следует назначать препарат при наличии клинических проявлений заболевания печени в активной фазе или при увеличении активности АЛТ в 2,5 раза выше верхней границы нормы. При умеренно повышенной активности ферментов печени (АЛТ менее чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы) до начала лечения или во время лечения препаратом Актос больных необходимо обследовать для определения причины повышения показателей. При умеренном повышении активности ферментов печени следует с осторожностью начинать или продолжать лечение препаратом Актос. В этом случае рекомендуется более частый контроль клинической картины и проведение исследования уровня активности печеночных ферментов.

В случае увеличения активности трансаминаз в сыворотке крови (АЛТ в $> 2,5$ раза выше верхней границы нормы) на фоне лечения препаратом Актос контроль функции печени следует проводить чаще и до тех пор, пока уровень не вернется к норме или к показателям, которые наблюдались до проведения лечения. Если активность АЛТ в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, то повторный тест по определению активности АЛТ следует провести как можно быстрее. Если активность АЛТ остается на уровне в 3 раза $>$ верхней границы нормы, лечение препаратом Актос следует прекратить.

В период лечения при подозрении на развитие нарушений функции печени (появление тошноты, рвоты, болей в животе, усталости, отсутствии аппетита, темной мочи) следует определить показатели функциональных тестов печени. Решение вопроса о продолжении терапии препаратом Актос следует принимать на основании клинических данных с учетом лабораторных показателей. В случае возникновения желтухи лечение препаратом следует прекратить.

При изучении функции печени у пациентов, принимавших Актос, не было получено доказательств того, что препарат оказывает гепатотоксическое действие или вызывает повышение активности АЛТ.

С осторожностью следует назначать Актос больным с отеками.

Развитие анемии, снижение гемоглобина и уменьшение гематокрита могут быть связаны с увеличением объема плазмы и не связаны с какими-либо клинически значимыми гематологическими эффектами.

Передозировка

Был зарегистрирован один случай передозировки препаратом Актос (прием 120 мг/сут). При этом не отмечалось каких-либо специфических клинических симптомов.

Лечение: проведение симптоматической терапии в зависимости от клинических проявлений.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном приеме препарата Актос (45 мг/сут) и глипизида (5 мг/сут) в течение 7 дней не наблюдалось изменений равновесного состояния фармакокинетики глипизида. Однократный прием метформина (1000 мг) на фоне 7-дневного приема Актоса в дозе 45 мг/сут не вызывал изменений фармакокинетики метформина.

При одновременном приеме препарата Актос (45 мг/сут) и дигоксина (0,25 мг/сут) в течение 7 дней не наблюдалось изменений равновесного состояния фармакокинетики дигоксина.

При одновременном применении препарата Актос (45 мг/сут) и варфарина в течение 7 дней не наблюдалось изменений равновесного состояния фармакокинетики варфарина. Кроме того, Актос не оказывал выраженного влияния на протромбиновое время у больных, которым проводилось длительное лечение варфарином.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ГЛИБОМЕТ

(глибенкламид 2,5 мг + метформина гидрохлорид 400 мг)

Фармакологическое действие



Пероральный гипогликемический препарат комбинированного состава. Входящий в состав препарата глибенкламид усиливает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину за счет стимуляции активности тирозинкиназы инсулиновых рецепторов, подавляет глюконеогенез и гликогенолиз в печени.

Метформин снижает инсулинорезистентность тканей за счет повышения периферической утилизации глюкозы и увеличения потребления глюкозы клетками. Снижает печеночный глюконеогенез. Снижает абсорбцию и утилизацию глюкозы слизистой оболочкой кишечника. Кроме того, снижает массу тела и препятствует ее повышению, нормализует липидный обмен, усиливает процессы фибринолиза.

Препарат эффективен при инсулиннезависимом сахарном диабете в качестве первичной комбинированной терапии при неэффективности диетотерапии, поздней диагностике сахарного диабета, при изначально агрессивном течении диабета.

Препарат также эффективен при инсулиннезависимом сахарном диабете в качестве вторичной комбинированной терапии при неэффективности монотерапии в высоких дозах, у лиц с сохраненной секрецией инсулина при вторичной резистентности к производным сульфонилмочевины или к метформину.

Препарат ГлибOMET, являясь рациональной комбинацией двух активных веществ, оптимально сочетает их свойства. В то же время такая комбинация позволяет достигнуть требуемого гипогликемического эффекта при меньшей дозе каждого компонента и снизить риск развития побочных эффектов (по сравнению с монотерапией), что по-

зволяет применять препарат при относительных противопоказаниях к пероральной сахароснижающей терапии.

Фармакокинетика

Данные о фармакокинетике препарата Глибомет не предоставлены.

Показания

СД 2 типа при неэффективности диетотерапии или монотерапии пероральными гипогликемическими препаратами.

Режим дозирования

Режим дозирования и продолжительность лечения устанавливают индивидуально в зависимости от состояния углеводного обмена больного и от уровня глюкозы в крови.

Начальная доза составляет, как правило, 1-3 таб./сут с дальнейшим постепенным подбором эффективной дозы до достижения стойкой компенсации заболевания.

Оптимальным режимом считается прием препарата 2 раза/сут (утром и вечером) во время еды. Максимальная суточная доза составляет 5 таб.

Побочное действие

Со стороны обмена веществ: возможна гипогликемия, повышение уровня лактата в крови.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота; в отдельных случаях – холестатическая желтуха, гепатит.

Со стороны системы кроветворения: редко – снижение количества тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов; в отдельных случаях – гемолитическая или мегалобластная анемия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, слабость; редко – парезы, нарушения чувствительности.

Аллергические реакции: редко – крапивница, повышение температуры тела, боли в суставах, появление белка в моче.

Дерматологические реакции: редко – фотосенсибилизация.

Противопоказания

СД 1 типа; гипогликемия; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; наличие в анамнезе лактацидоза; тяжелые заболевания, сопровождающиеся нарушениями функции печени и/или почек; беременность; лактация; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Беременность и лактация

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Особые указания

При появлении симптомов лактацидоза (рвота, боли в животе, общая слабость, мышечные судороги) следует прекратить прием препарата и провести соответствующую терапию. Больной должен быть предупрежден, что во время приема препарата очень важно соблюдать диету и проводить самоконтроль уровня глюкозы в крови.

Передозировка

Симптомы: возможно усиление описанных побочных эффектов.

Лечение: при необходимости проводят симптоматическую терапию.

Лекарственное взаимодействие

Гипогликемический эффект препарата Глибомет может усиливаться при одновременном приеме дикумарола и его производных, бета-адреноблокаторов, циметидина, окситетрациклина, аллопуринола, ингибиторов МАО, сульфаниламидов, фенилбутазона и его производных, хлорамфеникола, пробенецида, салицилатов, миконазола

(для приема внутрь), сульфипиразона и этанола в больших количествах.

Действие Глибомета может снижаться при одновременном применении с адреналином, ГКС, пероральными контрацептивами, гормонами щитовидной железы, тиазидными диуретиками и барбитуратами.

При одновременном применении с Глибометом может усиливаться действие антикоагулянтов.

Одновременный прием Глибомета с циметидином может усилить риск развития лактацидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organisation: "The world Health Report 1998. Life in 21st Century – a Vision for ALL" Geneva: World Health Organisation, 1998.
2. Hsueh WA, Law RE: "Cardiovascular risk continuum: Implication of insulin resistance and diabetes". *Am J Med* (1998) 105:4s-14s
3. O'Brien R.C., Luo M. 1997. The effects of gliclazide and other sulfonylureas on Low-density lipoprotein oxidation in vitro. *Metabolism*. 46(Suppl 1):22-25.
4. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии. // *Сах. диабет.* – 2001. – №2. – с.41-47.
5. Coutinho M, Gerstein HV, Wang Y, Yusuf S 1999: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes care* 22: 233-240.
6. DeFronzo RA 1997 Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 5: 177-269
7. Reaven GM 2000 Insulin resistance and its consequences: type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeRoith D, Taylor SL, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 604-615
8. Kahn CR 1994 Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 43: 1066-1084.
9. Hollenbeck C, reaven GM 1987 Variation in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 64; 1169-1173.
10. Reaven GM, Brand RJ, Chen ID, Mathur AK, Goldfine ID 1993 Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 42:1324-1332
11. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD 1988 Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patient with NIDDM. *Diabetes* 37: 1020-1024.
12. DeFronzo RA 1997 Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 5: 177-269
13. Froguel P, Velho G 2001 Genetic determinants of type 2 diabetes. *Recent Prog Horm Res* 56:91-105
14. Kahn CR, Vicent D, Doria A 1996: Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus. *Annu. Rev. Med.* 47: 509-531
15. Almind K, Doria A, Kahn CR 2001 Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nat Med* 7: 277-279.
16. Taylor SL, Accili D 2000 Mutations in the genes encoding the receptor and insulin receptor substrate –1. in: LeRoith D, Taylor SL, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 681-691

17. UK Prospective Diabetes Study Group 1998 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853.
18. Saltiel V, Olefsky K *Diabetes* 1996; 45: 1662-1669
19. Young PW, Buckle DR, Cantello BC, et al Identification of high-affinity binding sites for the insulin sensitizer rosiglitazone (BRL-49653) in rodent and human adipocytes using a radiolabeled ligand for peroxisomal proliferator-activated receptor gamma. *J. of Pharm. And Exep Therap.* 1998; 284: 751-759.
20. Kahn C. R., Chen L., Cohen S.E. Intracellular mechanism of action of Thiazolidinediones// *J/ Clin Invest*, 2000, 106: 1305-1397
21. Young PW, Cawthorne MA, Coyle PJ, et al. Repeat treatment of obese mice with BRL49653, a new potent insulin sensitizer, enhances insulin action in white adipocytes. Association with increased insulin binding and cell-surface GLUT4 as measured by photoaffinity labeling. *Diabetes* 1995; 44:1087-1092
22. Oakes ND, Kennedy CJ, Jenkins AB, et al. A new antidiabetic agent, BRL 49653, reduces lipid availability and improves insulin action and glucoregulation in the rat. *Diabetes* 1994; 43: 1203-1210
23. Miyazaki Y, Matsuda M, Mahankali A, et al. Mechanisms of glucose-lowering effect by rosiglitazone in patient with 2 type diabetes. *Diabetes* 2001; 50 (Supplement 2):A126
24. Rieusset J, Auwerx J, Vidal H. Regulation of gene expression by activation of the peroxisome proliferator-activated receptor ? with rosiglitazone (BRL 49653) in human adipocytes// *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1999; 265: 2665-271
25. Smith SA, Cawthorne MA, Coyle PJ, et al. BRL 49563 normalises glycaemic control in Zucker fa/fa rats by improving hepatic and tissue sensitivity to insulin. *Diabetologia* 1993; 36 (Supplement 1): A184
26. Smith S, Boam DS, Cawthorne MA, et al Rosiglitazone improves insulin sensitivity and reduces hyperexpression of insulin and amylin mRNAs in pancreatic islets. *Diabetes* 1998; (Supplement 1):A94
27. Kreider M, Miller E & Patel J. Rosiglitazone is safe and well tolerated as monotherapy of combination therapy in patient with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes* 1999; 48 (Supplement 1):A117
28. Owen S, Charbonell B, Lonqvist F, et al. Rosiglitazone is an effective alternative to glibenclamide as first-line therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1999; (Supplement 1):A231
29. Fonseca VA, Biswas N & Salzman A. Once-daily rosiglitazone (RSG) in combination with metformin (MET) effectively reduces hyperglycemia in patient with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (Supplement 1): A100
30. Gomis R, Jones NP, Vallance SE, et al. Low-dose rosiglitazone provides additional glycaemic control when combined with sulphonylureas in 2 type diabetes (T2D). *Diabetes* 1999; 48 (Supplement 1) A63
31. Raskin P, Dole JF & Rappaport EB. Rosiglitazone improves glycaemic control in poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes (T2D) *Diabetes* 1999; 48 (Supplement 1) A94.

32. Bakris GL. Microalbuminuria: What is it? Why is important? What should be done about it? *Journal of Clinical Hypertension* 2001; 3:39 – 102.
33. Bakris G, Weston WM, Rappaport EB, et al. Rosiglitazone produces long-term reductions in urinary albumin excretion in type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42 (Supplement 1) :A230/
34. Baerji M, Lebovitz HE & Dugbartey M. Rosiglitazone selectively increases subcutaneous but not visceral adipose tissue mass in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2001; 50 (Supplement 2) A90
35. Kelley D.E., McKolanis T.M., Kelley C.A, Comparative effects of rosiglitazone and metformin on fatty and visceral adiposity in type 2 diabetes mellitus// *Diabetes*. 2002; 51 (Suppl. 2):A53.
36. SmithKline Beecham. Avandia prescribing information. 2001
37. Salzman A & Patel J. Rosiglitazone therapy is not associated with hepatotoxicity. *Diabetes* 1999; 48 (Supplement 1): A95

Содержание

Введение.....	3
ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ I ГЕНЕРАЦИИ	10
Карбутамид (букарбан).....	10
Тольбутамид (бутамид, орабет).....	11
Хлорпропамид (диабинез).....	13
ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ II ГЕНЕРАЦИИ.....	16
Глибенкламид (манинил 1,75, манинил 3,5, манинил 5, глибамид, апо-глибурид, глибекс, бетаназ, глимидстада)	16
Глипизид (глибенез, глибенез-ретард, минидиаб, антидиаб)	20
Гликлазид (диабетон, диабетон мв, глюкостабил, глидиаб, диабинакс, гликлазид-акос, диатика).....	22
Диабетон МВ	26
Гликвидон (глюренорм)	33
Глимепирид (амарил).....	36
БИГУАНИДЫ.....	45
Сиофор.....	45
ИНГИБИТОРЫ АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗ.....	49
Акарбоза (глюкобай, миглитол)	49
Глюкобай.....	49
ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ.....	53
Натеглинид (старликс).....	53
Репаглинид (новоном)	58
ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ.....	62
Пиоглитазон (актос).....	62
КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.....	68
Глибомет	68
Литература	72

Для заметок

Учебное издание

Никонова Лола Васильевна
Тишковский Сергей Владимирович

ПЕРОРАЛЬНАЯ САХАРОСНИЖАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Пособие
2-е издание

Ответственный за выпуск В.А.Снежицкий

Компьютерная верстка А.В.Яроцкая
Корректор Л.С.Засельская

Подписано в печать 18.02.2010. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 4,4. Уч.-изд. л. 2,9. Тираж **200** экз. Заказ **38 п.**

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.