

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования**

**«Астраханский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

зав. кафедрой внутренних болезней  
педиатрического факультета

д.м.н., профессор  Полунина О.С.

« 1 » сентября 2019 г.

**МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА**

**для студентов**

**практического занятия по теме:**

**«Лечение сахарного диабета.**

**Диета. Инсулинотерапия.**

**Пероральные гипогликемические препараты»**

**УЧЕБНЫЙ ПРЕДМЕТ: Современные аспекты эндокринной патологии  
4 курс, педиатрический факультет**

Актуальность темы: Лечение сахарного диабета (СД) – сложная задача, как для врача, так и для пациента, требующая не только достаточного уровня знаний специалиста и информированности больного, но и тесного их сотрудничества. Именно адекватный контроль над уровнем гликемии, невозможный без тщательно разработанной и неукоснительно соблюдаемой программы лечения, позволяет предотвратить тяжелые осложнения диабета, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов

Цель занятия: Знать цели, задачи и принципы лечения СД 1-го и 2-го типа. Знать механизм действия, фармакокинетику, показания, противопоказания, дозировку препаратов для лечения СД. На основании знаний об этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клинической и лабораторной симптоматики СД, полученных на предыдущем занятии, студент должен уметь разработать индивидуальный план лечения больного СД.

Содержание занятия и распределение работы по времени:

1. Опрос студентов с целью выявления их готовности к занятию – 30 мин.
2. Освещение принципов лечения СД, препаратов для лечения СД – 30 мин.
3. Показательный разбор больного СД с целью обучения студентов, методам лечения у конкретного больного – 80 мин.
4. Самостоятельная работа студентов в палатах с больными – 30 мин.
5. Контроль конечного уровня усвоения учебного материала – 20 мин.
6. Резюме. Задание на следующее занятие – 10 мин.

В начале занятия преподаватель формирует занятия, коротко знакомит студентов с планом занятия, затем проводит контроль исходного уровня знаний студентов, путем ответа студента на 1-2 контрольных вопросов.

Перечень контрольных вопросов (эти же вопросы могут быть использованы в качестве ориентировочных вопросов для самоподготовки студентов к данному занятию):

1. Охарактеризовать цели и задачи лечения больного СД.
2. Какова роль рационального питания и физических нагрузок в лечении СД 1-го и 2-го типов.
3. Принципы лечения СД 1-го типа.
4. Принципы лечения СД 2-го типа?
5. Значение обучения больных СД для контроля над заболеванием .
6. Классификация сахароснижающих препаратов.
7. Классификация инсулинов, их механизм действия и фармакологические эффекты
- 8.. Показания для применения инсулинов, расчет дозы инсулина, режимы инсулинотерапии при СД 1-го и 2-го типов.
9. Побочные эффекты инсулинотерапии.
- 10 Производные сульфонилмочевины (история открытия, классификация, механизм действия и фармакологические эффекты, показания, противопоказания, дозировки, побочные эффекты)
11. Меглитиниды (механизм действия и фармакологические эффекты, показания, противопоказания, дозировки, побочные эффекты).
12. Бигуаниды (механизм действия и фармакологические эффекты, показания, противопоказания, дозировки, побочные эффекты).
13. Тиазолидиндионы (механизм действия и фармакологические эффекты, показания, противопоказания, дозировки, побочные эффекты).

14. Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз (механизм действия и фармакологические эффекты, показания, противопоказания, дозировки, побочные эффекты).

15. Инкретин-миметики (механизм действия и фармакологические эффекты, показания, противопоказания, дозировки, побочные эффекты).

Проведение контроля исходного уровня знаний студентов возможно как в письменной, так и устной форме.

## **ЛЕЧЕНИЕ СД**

Цели лечения СД — сохранение жизни, устранение симптомов заболевания, профилактика острых и хронических осложнений, снижение смертности, лечение сопутствующих заболеваний и улучшение качества жизни. Всем больным СД, у которых собственный инсулин продуцируется в недостаточном количестве (или не продуцируется вовсе), угрожает развитие диабетической комы. Таким больным необходимо немедленно начать и пожизненно проводить инсулинотерапию.

Другая важная цель лечения СД — устранение симптомов заболевания (жажды, полиурии, слабости, похудения).

Цели и приоритеты лечения необходимо определять индивидуально с учётом возраста больных, предполагаемой продолжительности жизни, наличия сопутствующих заболеваний и хронических осложнений СД, способности и желания пациента к самоконтролю и обучению.

Компенсация метаболических нарушений и их контроль — главное условие профилактики поздних осложнений СД.

*Задачи лечения СД (см. подробнее приложение 1):*

- достижение метаболического контроля;
- профилактика гипогликемии;
- профилактика сосудистых осложнений.

*Комплексное лечение СД 1-го типа основано на следующих принципах:*

- инсулинотерапия;
- обучение больного и его самоконтроль;
- диета;
- дозированная физическая нагрузка;
- профилактика и лечение поздних осложнений.

Заместительная инсулинотерапия является единственным методом лечения СД 1-го типа. Питание и физическая активность лишь учитываются для коррекции дозы инсулина.

### **Рациональное питание**

Рациональное питание — краеугольный камень лечения любого типа СД. Назначение соответствующей диеты преследует двойную цель — нормализовать массу тела и поддерживать нормальный уровень глюкозы в плазме крови. Эти цели могут быть достигнуты определением калорийности питания, исключением рафинированных углеводов и соблюдением регулярного приёма пищи. Для исключения резких колебаний уровня глюкозы в плазме крови (что особенно важно при СД 1-го типа) следует исключить из диеты простые (рафинированные) углеводы, а потреблять, в основном, сложные углеводы (хлеб, крупы, картофель, фрукты). При этом необходимо учитывать количество потребляемых углеводов.

Соотношение основных ингредиентов в суточном рационе больного СД 1-го типа не отличается от физиологического. В каждом случае диету составляет врач вместе с больным, учитывая режим труда и отдыха, вкусовые предпочтения, возможные физические нагрузки и семейные привычки.

Принципы рационального питания:

- из повседневного рациона исключают продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (сахар, мёд, кондитерские изделия, варенье, сладкие напитки);

- суточную калорийность составляют:
  - углеводы 55-60%,
  - белки 15-20%,
  - жиры 20-25%;
- ограничение насыщенных жирных кислот до 10%; замещение насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными (соотношение 1:1:1);
- у детей дошкольного возраста употребление насыщенных жиров не ограничено;
- необходима оценка усваиваемых углеводов по системе хлебных единиц (ХЕ) для коррекции дозы инсулина перед едой.

В приложениях 2 представлены ориентировочные расчёты и содержание ХЕ в различных продуктах.

Для усвоения 1 ХЕ (12 г глюкозы) требуется 1-2 ЕД инсулина (в зависимости от индивидуальной чувствительности).

### **Физические нагрузки**

Еще в доинсулиновую эру было доказано, что физическая нагрузка снижает уровень глюкозы в плазме крови. У больных СД 1-го типа физическая нагрузка при определённых обстоятельствах может спровоцировать гипогликемию, тогда как в других случаях — усилить гипергликемию. Это зависит от степени компенсации уровня глюкозы в плазме крови в состоянии покоя, приёма пищи и т.д. Повторные нагрузки могут изменять чувствительность тканей к инсулину. При назначении больному дозированных физических нагрузок необходимо предупредить его о возможном развитии гипогликемии и мерах её профилактики. Кроме того, необходимо учитывать возраст больного, наличие поздних осложнений СД, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. В состоянии декомпенсации физические нагрузки противопоказаны, поскольку могут ухудшить состояние больного.

Рекомендации по режиму физических нагрузок:

- режим физических нагрузок всегда сугубо индивидуален (!);
- физические упражнения повышают чувствительность к инсулину и снижают уровень глюкозы в плазме крови (это может привести к гипогликемии);

Профилактика гипогликемии при кратковременной физической активности (не более 2 часов) – дополнительный прием углеводов:

- измерить гликемию перед и после физической активности и решить, нужно ли дополнительно принять 1-2 ХЕ (медленно усваиваемых углеводов) до и после физической активности.

- при исходном уровне глюкозы плазмы  $> 13$  ммоль/л или если физическая активность имеет место в пределах 2 часов после еды, дополнительный прием ХЕ перед физической активностью не требуется.

- в отсутствии самоконтроля необходимо принять 1-2 ХЕ до и 1-2 ХЕ после физической активности.

Профилактика гипогликемии при длительной физической активности (более 2 часов) – снижение дозы инсулина, поэтому длительные нагрузки должны быть запланированными:

- уменьшить дозу препаратов инсулина короткого и продленного действия, которые будут действовать во время и после физической активности, на 20-50%.

- при очень длительных и/или интенсивных физических нагрузках уменьшить дозу инсулина, который будет действовать ночь после физической активности, иногда – на следующее утро.

- во время и после длительной физической активности дополнительный самоконтроль гликемии 2-3 часа, при необходимости – прием 1-2 ХЕ медленно усваиваемых углеводов (при уровне глюкозы плазмы  $< 7$  ммоль/л) или быстро усваиваемых углеводов (при уровне глюкозы плазмы  $< 5$  ммоль/л).

Во время физической активности нужно иметь при себе углеводы в большем количестве, чем обычно: не менее 4 ХЕ при кратковременной и до 10 ХЕ при длительной физической активности.

Временные противопоказания к физической активности: уровень глюкозы плазмы выше 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или выше 16 ммоль/л даже без кетонурии, гемофтальм, отслойка сетчатки, первые полгода после лазерокоагуляции сетчатки, неконтролируемая артериальная гипертензия, ИБС

### **Инсулинотерапия**

Заместительная инсулинотерапия — единственный метод лечения СД 1-го типа в условиях абсолютного дефицита инсулина. В клинической практике используют разные виды инсулинов. Следует помнить, что в России применяют только генно-инженерные инсулины человека или аналоги инсулина человека. Препараты свиного инсулина и человеческого полусинтетического инсулина в настоящее время запрещены.

Инсулинотерапию всегда назначает врач. Он подбирает вид инсулина и его дозу. При лечении СД 1-го типа используют базис-болюсный принцип инсулинотерапии с разделением инсулина на:

- фоновый или базальный (используются препараты средней продолжительности, длительного и сверхдлительного действия, при помповой инсулинотерапии – препараты ультракороткого действия);
- пищевой, или прандиальный (используются препараты короткого и ультракороткого действия);
- коррекционный – для снижения повышенного уровня гликемии (используются препараты короткого и ультракороткого действия).

Цель такого способа введения инсулина — имитация выделения гормона нормальной поджелудочной железой в течение суток. Режим секреции инсулина у здорового человека хорошо изучен. Доказано, что в разное время суток организму необходимо различное количество инсулина. На практике такой режим осуществляют введением инсулина длительного действия (ИДД) (1-2 инъекции) в сочетании с инъекциями инсулина короткого действия (ИКД) (перед основными приёмами пищи).

Дозу инсулина подбирают ориентировочно, но обязательно под контролем уровня глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после еды. Перед завтраком и обедом назначают 2/3 суточной дозы инсулина; перед ужином и сном — по 1/3 суточной дозы. Суточная потребность в инсулине может колебаться в достаточно широких пределах (таблица 1).

Таблица 1.

Суточная потребность в инсулине

Суточная потребность в инсулине, ед/кг массы тела	Дебют СД	«Медовый месяц»	Длительное течение СД	Декомпенсация (кетоацидоз)	Препубертат	Пубертат
	0,5-0,6	<0,4	0,7-0,8	1,0-1,5	0,6-1,0	1,0-2,0

Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии в течении суток и количества углеводов в пище, до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена (приложение 1, 2, 3).

Инсулин вводят с помощью специальных средств. Самое простое и примитивное — пластиковый одноразовый инсулиновый шприц. Однако сегодня представлены и более совершенные средства для введения препаратов инсулина. Все дети, подростки и беременные с СД 1-го типа, больные с ослабленным зрением и ампутацией нижних конечностей вследствие осложнений СД должны быть обеспечены инъекторами инсулина

(шприц-ручками). Имеются инсулиновые помпы (носимые дозаторы инсулина) – устройства для постоянной подкожной инфузии инсулина, в том числе с постоянным мониторингом уровня глюкозы.

Для достижения эффекта инсулинотерапии пациент должен быть хорошо обучен правильной технике выполнения инъекций инсулина, включающей следующее:

- ИКД следует вводить за 20-30 мин до приёма пищи (при необходимости — за 40-60 мин);
- ИУД вводят непосредственно перед приёмом пищи (в крайнем случае, во время или сразу после еды);
- ИКД рекомендуют вводить глубоко в подкожную клетчатку живота (ИСД — в подкожную клетчатку бедер или ягодиц) через широко сжатую кожу под углом 45° или 90° (в том случае, если подкожно-жировой слой толще, чем длина иглы);
- рекомендуют ежедневную смену мест введения инсулина в пределах одной области в целях предупреждения развития липодистрофий;
- вводимый раствор инсулина должен иметь комнатную температуру;
- инсулины продолжительного действия (суспензии) перед введением следует тщательно перемешать.

### ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ

Разработан алгоритм обследования для больных СД 1-го типа. При отсутствии сосудистых осложнений стандартное обследование проводят по схеме, представленной в таблице 2

Таблице 2.

Динамическое наблюдение больных сахарным диабетом 1-го типа

Показатель	Частота обследования
Самоконтроль гликемии (не менее 4 раза в день)	В дебюте заболевания и при декомпенсации - ежедневно!
Гликозилированный гемоглобин HbA1c	1 раз в 3 мес
Биохимический анализ крови: (белок, холестерин, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, К, Na, расчет скорости клубочковой фильтрации)	1 раз в год
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	1 раз в год
Микроальбуминурия	1 раз в год
Контроль АД	При каждом посещении врача, при наличии артериальной гипертензии – самоконтроль 2-3 раза в день
ЭКГ	1 раз в год
Осмотр ног и оценка чувствительности	Не реже 1 раза в год
Осмотр офтальмолога (прямая офтальмоскопия с широким зрачком)	1 раз в год (по показаниям - чаще)
Консультация невропатолога	По показаниям
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в год

При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решают индивидуально.

Обязательный принцип лечения каждого больного СД 1-го типа — обучение и самоконтроль, то есть умение пациента самостоятельно определять и регулировать уровень глюкозы в плазме крови.

## **ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

### **Основные принципы лечения сахарного диабета 2-го типа**

- Модификация образа жизни с помощью организации рационального питания и расширения физических нагрузок.
- Сахароснижающая фармакотерапия.
- Обучение больных.
- Самоконтроль гликемии.
- Раннее лечение осложнений и сопутствующих заболеваний (адекватный контроль АД, липидов крови и т.д.)
- Хирургическое лечение (бариатрия) при морбидном ожирении

### **Показания к госпитализации**

- Выраженная декомпенсация углеводного обмена, требующая перевода на инсулинотерапию.
- Тяжёлый кетоацидоз или кома (кетоацидотическая, гиперосмолярная, гипогликемическая).
- Прогрессирование сосудистых осложнений.
- Обучение больного в «школе сахарного диабета» — госпитализация в дневной стационар.

### **Модификация образа жизни**

Имеются многочисленные данные об эффективности диетотерапии и физической активности в качестве средств профилактики и лечения СД 2-го типа.

### **Рациональное питание**

Рекомендуется постепенно переходить от терминов «диета» или «диетотерапия» к другим, отражающим принадлежность питания, к важнейшим составляющим образа жизни. Примерами могут являться: «рациональное питание», «пищевой план», «питание, ориентированное на терапевтические цели».

Эффективное лечение СД 2-го типа невозможно без правильной организации питания, независимо от того, получает больной дополнительно какие-либо сахароснижающие средства (в том числе, инсулин) или нет. Питание больного СД 2-го типа должно быть направлено на оптимизацию массы тела (для 80-90% больных СД 2-го типа, имеющих избыток массы — её снижение) и предотвращение постпрандиальной (т.е. после приёма пищи) гипергликемии. Многочисленными исследованиями доказано, что у большей части больных умеренное снижение массы тела (на 5-10% от исходной) позволяет достичь устойчивой компенсации углеводного обмена, уменьшить инсулинрезистентность, а также получить положительный эффект в отношении часто сопутствующих АГ и дислипидемии. Достигнуть снижения веса можно только путём ограничения энергетической ценности рациона. Основные принципы питания пониженной энергетической ценности сводятся к следующему. Во-первых, необходимо существенно ограничить высокоэнергетические продукты, богатые жирами, а также: алкоголь, сахар и сладости. Во-вторых, употреблять в меньшем количестве продукты средней энергетической ценности, состоящие преимущественно из белка или крахмала, по сравнению с привычным рационом для данного больного. В-третьих, свободно, без ограничений, употреблять низкоэнергетические продукты: овощи, зелень, некалорийные напитки, компенсируя уменьшившийся объём питания.

Относительно режима питания рекомендуется придерживаться индивидуальных предпочтений. Дробное питание (5-6 раз в день малыми порциями) позволяет избежать сильного чувства голода при уменьшении привычного объёма питания, а также препятствует как постпрандиальной гипергликемии (порция углеводов в каждом приеме пищи должна быть невелика), так и гипогликемиям у больных на медикаментозной сахароснижающей терапии (частый прием небольших количеств углеводов). Для больных, выбирающих трёхразовое питание, важно избегать переедания в вечернее время. В целом питание больных СД 2-го типа должно соответствовать современным рекомендациям по здоровому питанию.

#### **Физические нагрузки**

Физические упражнения рассматриваются как важный метод в структуре комплексной терапии СД 2-го типа. Кроме ускорения снижения веса, физическая активность улучшает чувствительность к инсулину и, как следствие этого, показатели углеводного обмена, а также нормализует липидемию. Если больной получает сахароснижающие препараты, должна соблюдаться осторожность в связи с возможной гипогликемией. Требуется также оценка состояния больного на предмет возможных противопоказаний для определенных видов упражнений (например, ИБС, неконтролируемая АГ, выраженная автономная и/или периферическая нейропатия, препролиферативная или пролиферативная ретинопатия, макулярный отёк).

Рекомендуются аэробные физические упражнения продолжительностью 30-60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю.

#### **Медикаментозное лечение**

- стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного уровня HbA<sub>1c</sub>, выявленного при постановке диагноза
- персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы
- мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA<sub>1c</sub> осуществляется каждые 3 месяца.
- изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности выполняется не позднее чем через 6 месяцев.

#### **Группы сахароснижающих препаратов (приложение 4):**

- препараты сульфанилмочевин (СМ). Стимуляция секреции инсулина.
- меглитиниды . Стимуляция секреции инсулина.
- бигуаниды (метформин). Снижение продукции глюкозы печенью. Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани.
- тиазолинидионы (ТЗД). Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани. Снижение продукции глюкозы печенью.
- ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз. Замедление всасывания углеводов в кишечнике.
- агонисты рецепторов глюкагонподобного пептид -1 ( $\alpha$ ГПП-1). Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью. Замедление опорожнения желудка. Уменьшение потребления пищи. Снижение массы тела.
- ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона. Снижение продукции глюкозы печенью. Не вызывают замедления опорожнения желудка. Нейтральное действие на массу тела.
- ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Снижение реабсорбции глюкозы в почках. Снижение массы тела. Инсулиннезависимый механизм действия.

Таблица 3

Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

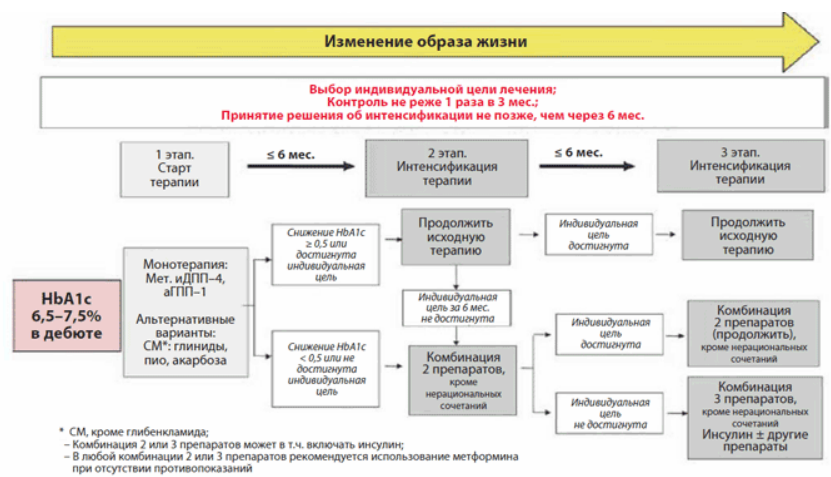


Группа препаратов	Снижение HbA1c на монотерапии	Преимущества	Недостатки	Примечания
<b>Средства, влияющие на инсулинорезистентность</b>				
Бигуаниды – метформин – меформин пролонгированного действия	1,0–2,0 %	– низкий риск гипогликемии – не влияет на массу тела – улучшает липидный профиль – доступен в фиксированных комбинациях (с СМ, и ДПП-4) – снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа и ожирением – снижает риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ – потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с СМ) – низкая цена	– желудочно-кишечный дискомфорт – риск развития лактат ацидоза (редко) – риск развития дефицита витамина В12 при длительном применении	Противопоказан при СКФ < 45 мл/мин /1,73 м <sup>2</sup> , при печеночной недостаточности; остром коронарном синдроме; заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; алкоголизме; ацидозе любого генеза; беременности и лактации. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.
Тиазолидиндионы – пиоглитазон – росиглитазон	0,5–1,4 %	– снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон) – низкий риск гипогликемии – улучшение липидного спектра крови – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток – снижают риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ	– прибавка массы тела – периферические отеки – увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин – медленное начало действия – высокая цена	Противопоказаны при заболеваниях печени; отеках любого генеза; сердечной недостаточности любого функционального класса; остром коронарном синдроме; ИБС в сочетании с приемом нитратов; кетоацидозе; в комбинации с инсулином (за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности); при беременности и лактации.
<b>Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)</b>				
Препараты сульфонилмочевины – гликлазид – гликлазид МВ – глимепирид – гликвидон – глипизид – глипизид ретард – глибенкламид	1,0–2,0 %	– быстрое достижение сахароснижающего эффекта – опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений – нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ) – низкая цена	– риск гипогликемии – быстрое развитие резистентности – прибавка массы тела – нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином	Противопоказаны при почечной (кроме гликлазида, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.
<b>Средства с инкретиновой активностью</b>				
Ингибиторы ДПП-4 – ситаглиптин –	0,5–1,0 %	– низкий риск гипогликемий – не влияют на массу тела – доступны в фиксированных	– потенциальный риск панкреатитов (не подтвержден)	Возможно применение на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением

вилдаглиптин – саксаглиптин – линаглиптин – алоглиптин – гозоглиптин		комбинациях с метформином – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	– высокая цена	дозы (линаглиптин без снижения дозы). С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина), сердечной недостаточности; противопоказаны при кетоацидозе; беременности и лактации.
Агонисты рецепторов ГПП-1 – эксенатид – эксенатид пролонгированного действия – лираглутид – ликсисенатид – дулаглутид	0,8–1,8 %	– низкий риск гипогликемии – снижение массы тела – снижение АД – снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными ССЗ (лираглутид#) – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	– желудочно-кишечный дискомфорт – формирование антител (преимущественно на эксенатиде) – потенциальный риск панкреатита (не подтвержден) – инъекционная форма введения – высокая цена	Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.
Средства, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике				
Ингибиторы альфа-глюкозидаз – акарбоза	0,5–0,8 %	– не влияют на массу тела – низкий риск гипогликемии – снижают риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ	– желудочно-кишечный дискомфорт – низкая эффективность – прием 3 раза в сутки	Противопоказан при заболеваниях ЖКТ; почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.
Средства, ингибирующие реабсорбцию глюкозы в почках				
Ингибиторы НГЛТ-2 – дапаглифлозин – эмпаглифлозин – канаглифлозин	0,8-0,9%	– низкий риск гипогликемии – снижение массы тела – эффект не зависит от наличия инсулина в крови – умеренное снижение АД – снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу ХСН у лиц с подтвержденными ССЗ (эмпаглифлозин#)	– риск урогенитальных инфекций – риск гиповолемии – риск кетоацидоза – высокая цена	Противопоказаны при кетоацидозе, беременности, лактации, снижении СКФ: < 60 мл/мин /1,73 м <sup>2</sup> (дапаглифлозин) < 45 мл/мин /1,73 м <sup>2</sup> (эмпаглифлозин и канаглифлозин). Требуется осторожность при назначении: – в пожилом возрасте (см. инструкцию к применению) – при хронических урогенитальных инфекциях – при приеме мочегонных средств Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.
# исследования сердечно-сосудистой безопасности продолжаются				

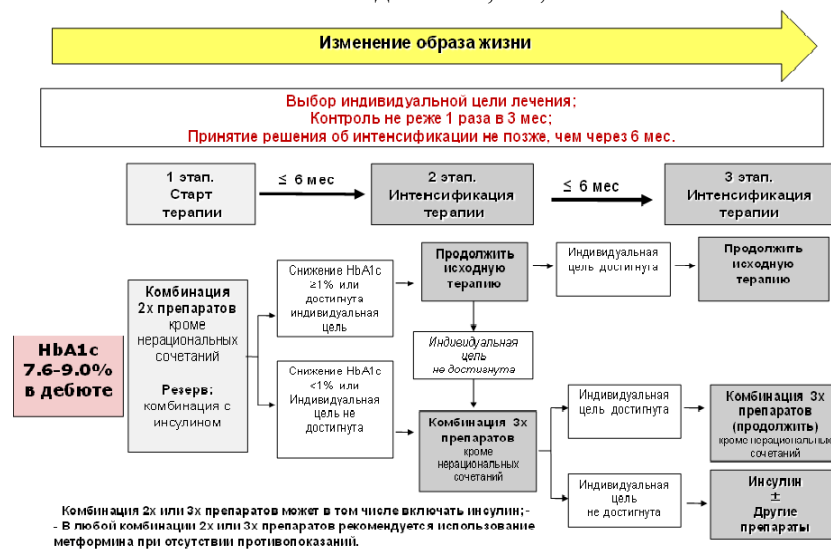
Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте

## НbA1c в дебюте 6,5–7,5%



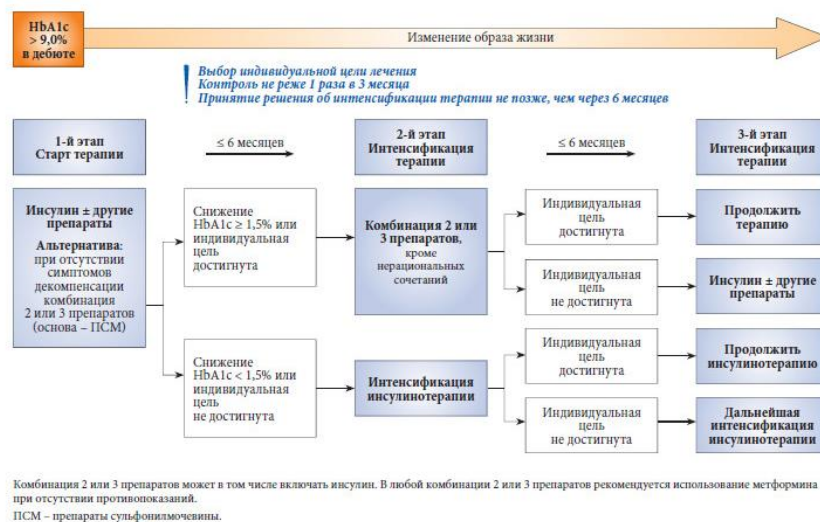
**Комментарий:** в этой клинической ситуации начинать лечение можно с монотерапии. Метформин назначается как препарат первого ряда. При непереносимости (или противопоказаниях к метформину) могут быть назначены в качестве монотерапии средства с минимальным риском гипогликемий (иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2); при наличии ожирения и артериальной гипертензии предпочтительны аГПП-1 и иНГЛТ-2 в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического АД. иНГЛТ-2 оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов. Эффективным считается темп снижения НbA1c  $> 0,5$  % за 6 мес. наблюдения.

## НbA1c в дебюте 7,6–9,0%



**Комментарий.** В данной ситуации начинать лечение рекомендуется с комбинации 2 сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни. Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий. Кроме того, с целью персонализации терапии при выборе различных комбинаций сахароснижающих препаратов необходимо учитывать доминирующую клиническую проблему. Эффективным считается темп снижения НbA1c  $> 1,0$  % за 6 мес. наблюдения.

## НbA1c в дебюте $> 9,0\%$



**Комментарий.** Данная ситуация характеризует наличие выраженной глюкозотоксичности, для снятия которой необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с ПССП), в дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии. Если в «дебюте» заболевания определяется уровень HbA1c более 9 %, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта – комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии. Эффективным считается темп снижения HbA1c  $\geq 1,5\%$  за 6 мес. наблюдения.

#### Нерациональные комбинации сахароснижающих препаратов

- СМ +Глинид
- аГПП-1 + иДПП-4
- Два препарата СМ
- ТЗД + инсулин
- Инсулин короткого действия + иДПП-4, или аГПП-1, или Глинид, или СМ

Таблица 4.

Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Подтвержденные сердечно-сосудистые заболевания <sup>1+</sup> (кроме сердечной недостаточности)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин<sup>2</sup>)</li> <li>• аГПП-1 (лираглутид)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин</li> <li>• СМ</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• аГПП-1</li> <li>• иНГЛТ-2<sup>3</sup></li> <li>• ТЗД</li> <li>• акарбоза</li> <li>• инсулины</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• СМ (глибенкламид)</li> </ul>
Сердечная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин<sup>2</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• аГПП-1</li> <li>• иНГЛТ-2<sup>3</sup></li> <li>• акарбоза</li> <li>• инсулины</li> </ul> <p>(осторожность на</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• СМ (глибенкламид)</li> <li>• ТЗД</li> <li>• иДПП-4 (саксаглиптин)</li> </ul>

		старте)	
ХБП С 1-3а (СКФ $\geq$ 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иНГЛТ-2 (эмпа-глифлозин<sup>2</sup>) (гликлазид МВ)</li> <li>• аГПП-1 (лираглутид)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• СМ</li> <li>• метформин</li> <li>• СМ</li> <li>• ТЗД</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• аГПП-1</li> <li>• иНГЛТ-2<sup>3</sup> (дапаглифлозин не рекомендован при СКФ &lt; 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>• инсулины</li> <li>• акарбоза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• СМ (глибенкламид при СКФ &lt; 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> </ul>
ХБП С 3б-5 (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )		<ul style="list-style-type: none"> <li>• иДПП-4</li> <li>• инсулины</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• СМ (глибенкламид)</li> <li>• метформин</li> <li>• иНГЛТ-2</li> <li>• аГПП-1 (при СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>• ТЗД</li> <li>• акарбоза</li> <li>• иДПП-4 (гозоглиптин)</li> </ul>
Ожирение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин</li> <li>• аГПП-1</li> <li>• иНГЛТ-2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иДПП-4</li> <li>• акарбоза</li> </ul>	<p>Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• СМ</li> <li>• ТЗД</li> <li>• инсулины</li> </ul>

1 Имеется ввиду наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного или нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

2 По данным исследования EMPA-REG OUTCOME.

3 Исследования сердечно-сосудистых и почечных аспектов безопасности других препаратов класса иНГЛТ-2 продолжаются.

### **Инсулинотерапия**

Число больных СД 2-го типа, требующих лечения инсулином, неуклонно возрастает, уже давно превысив количество больных СД 1-го типа. Следует отметить, что перевод на инсулин больных СД 2-го типа часто осуществляется слишком поздно, а нормальный метаболический статус достигается далеко не всегда особенно при большой длительности заболевания. В ряде случаев инсулин должен назначаться очень рано, если не вообще с самого начала заболевания.

Показания к назначению инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа:

- у лиц с впервые выявленным СД 2 тип а– при уровне HbA1c > 9 % и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации (возможно временное назначение инсулинотерапии);

- у лиц с анамнезом СД 2 типа – при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций;
- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- при кетоацидозе;
- при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Перед плановым переводом больного на инсулинотерапию необходимо: обучить пациента методам самоконтроля; предупредить о возможности гипогликемии, информировать о ее симптомах и методах устранения и профилактики; пересмотреть принципы питания.

Таблица 5

Общие рекомендации по выбору режима инсулинотерапии при СД 2 типа

Образ жизни	Течение заболевания	Выбор режима инсулинотерапии
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Пациент неохотно обсуждает необходимость начала инсулинотерапии / проявляет готовность использовать наиболее простой режим инсулинотерапии</li> <li>- Размеренный образ жизни</li> <li>- Низкая физическая активность</li> <li>- Живет один</li> <li>- Не может справиться с интенсивным режимом инсулинотерапии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций</li> <li>• Уровень HbA1c выше целевого на 1,0 – 1,5 %</li> <li>• Гипергликемия натощак</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день +ПССП / аГПП-1</li> <li>• Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 1-2 раза в день + ПССП / аГПП-1</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций</li> <li>• Уровень HbA1c выше целевого более, чем на 1,5 %</li> <li>• Гипергликемия натощак и после еды</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия 1-2 раза в день ±ПССП*</li> <li>• Готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) 1-2 раза в день ± ПССП*</li> <li>• Готовая комбинация аналога инсулина сверхдлительного действия и аналога инсулина ультракороткого действия 1-2 раза в день ± ПССП*</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Активный образ жизни</li> <li>- Физические нагрузки, занятия спортом</li> <li>- Мотивация к самоконтролю</li> <li>- Способность справиться с требованиями к режиму инсулинотерапии и частоте инъекций</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций</li> <li>• Уровень HbA1c выше целевого более, чем на 1,5 %</li> <li>• Гипергликемия натощак и после еды</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*</li> <li>• Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2 -3 раза в день + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП *</li> </ul>

\* кроме нерациональных комбинаций

Показания для интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа:

- отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3–6 мес.;
- дальнейшее титрование дозы в одной инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии);
- режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии.

Таблица 6

Возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа

Режим	Схема
Базис-болюсный режим	- Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП* - Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2 -3 раза в день + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина	- Готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП* - Готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Режим многократных инъекций перед едой	- Аналог инсулина ультракороткого действия или инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Режим базал плюс	- Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия 1 раз в день перед приемом пищи, содержащим наибольшее количество углеводов ± ПССП*

\* кроме нерациональных комбинаций

Дозы инсулина индивидуальны, увеличение проводится постепенно, до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. Ограничений в дозе инсулина не существует.

### Оценка эффективности лечения

Как и при СД 1-го типа, лечение должно оцениваться в основном по концентрации глюкозы в крови (у пожилых больных — глюкозы в моче), в том числе измеряемой самим больным в домашних условиях. Определение уровня гликированного гемоглобина HbA1c может быть достаточно 1 раза в 4 мес. Современные цели лечения СД 2-го типа в отношении контроля гликемии выглядят следующим образом (таблица 7).

Таблица 7.

Мониторинг больных сахарным диабетом 2 типа без осложнений

Показатель	Частота обследования
Самоконтроль гликемии	В дебюте заболевания и при декомпенсации –ежедневно несколько раз! В дальнейшем в зависимости от вида сахароснижающей терапии: – на интенсифицированной инсулинотерапии: не менее 4 раз ежедневно;

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– на пероральной сахароснижающей терапии и/или агонистах рецепторов ГПП-1 и/или базальном инсулине: не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю;</li> <li>– на готовых смесях инсулина: не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю;</li> <li>– на диетотерапии: 1 раз в неделю в разное время суток</li> </ul>
HbA1c	1 раз в 3 месяца
Непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови (СГМ)	По показаниям
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	2 раза в год
Микроальбуминурия	2 раза в год
Биохимический анализ крови (белок, общий холестерин, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, калий, натрий, расчет СКФ)	Не менее 1 раза в год (при отсутствии изменений)
Контроль АД	При каждом посещении врача. При наличии артериальной гипертонии – самоконтроль 2-3 раза в день
ЭКГ	1 раз в год
ЭКГ (с нагрузочными тестами при наличии > 2 факторов риска)	1 раз в год
Консультация кардиолога	1 раз в год
Осмотр ног	При каждом посещении врача
Оценка чувствительности стоп	Не реже 1 раза в год, по показаниям – чаще
Проверка техники и осмотр мест инъекций инсулина	Не реже 1 раза в 6 мес.
Осмотр офтальмолога (офтальмоскопия с широким зрачком)	1 раз в год, по показаниям – чаще
Консультация невролога	По показаниям
Рентгенография грудной клетки	1 раз в год

### **Обучение больных**

Даже при максимально полном применении арсенала современных медикаментозных и технических средств эффективность лечения СД низка, если отсутствует компонент активного и грамотного участия пациента в терапевтическом процессе.

Результаты лечения диабета в большой мере зависят от поведения больного, так как именно он изо дня в день реализует план контрольных и лечебных мероприятий, назначенных врачом. Известно, что 95% всей диабетологической помощи больные оказывают себе самостоятельно. Следование терапевтическому режиму при СД является трудной задачей. Технически сложные контрольные и лечебные мероприятия (инсулинотерапия, самоконтроль гликемии и т.д.), проводятся больным на повседневной основе и существенным образом затрагивают образ жизни (питание, физическая активность). Практика лечения диабета требует от больного многих специальных знаний и навыков, а также умения принимать решения медицинского характера. Например, как



спланировать прием пищи, если больной вне дома, сколько инсулина вводить в конкретной ситуации, как купировать гипогликемию и т.д.

Для освоения таких умений необходима специальная подготовка с участием медицинских профессионалов — терапевтическое обучение больных.

Обучение проводится по структурированным программам отдельно для следующих категорий больных:

- больные СД 1-го типа;
- больные СД 2-го типа на диете и пероральных препаратах;
- больные СД 2-го типа, получающие инсулин;
- дети и подростки, больные СД, и их родственники;
- беременные, больные СД.
- больных СД на помповой инсулинотерапии.

Важнейшей особенностью ведения больных СД является смещение акцента с традиционного «курсового» лечения больного в стационаре на длительное амбулаторное наблюдение. Пациент не может постоянно находиться под непосредственным медицинским контролем, он выполняет врачебные рекомендации самостоятельно. В данной ситуации обучение становится тем базисом, без которого эффективный контроль заболевания невозможен, причем рамки обучения расширяются и, помимо традиционной «школы», охватывают всю систему поликлинического ведения больного.

Содержание обучающих программ должно соответствовать принятым стандартам диагностики и лечения СД, а их структура – учитывать основные принципы педагогики. Программы подразумевают строго практическую направленность и доступность для восприятия. Обязательные разделы обучающих программ: общие сведения о СД; питание; физическая активность; самоконтроль гликемии; сахароснижающие препараты; инсулинотерапия (подробно для больных, получающих инсулин); гипогликемия; поздние осложнения СД; контрольные обследования при СД.

Большая часть времени в процессе обучения должна быть посвящена практической отработке навыков, необходимых для самостоятельного управления заболеванием. Прежде всего это касается самоконтроля глюкозы крови, техники инъекций инсулина, правил коррекции доз инсулина, ухода за ногами, самостоятельного измерения АД.

Обучение может проводиться как в индивидуальном порядке, так и в группах больных. Оптимальное количество больных в группе – 5–7. Индивидуальное обучение может проводиться с любым пациентом. Кроме того, оно показано некоторым особым категориям больных: с впервые выявленным СД 1 типа, с выраженными стадиями осложнений СД, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и/или существенными ограничениями в физической и умственной деятельности. Индивидуальное обучение также может быть целесообразно у детей и беременных женщин с СД. В ряде случаев к процессу обучения желательно привлекать родственников больных или их доверенных лиц.

### **Самоконтроль гликемии**

Самоконтроль гликемии в настоящее время рассматривается как важная часть эффективного лечения СД 2-го типа. Это неотъемлемый компонент терапии у больных, получающих инсулинотерапию. Рекомендуемая частота самоконтроля для больных на многократных инъекциях инсулина — не менее 3 раз в день. Для других терапевтических категорий частота самоконтроля должна определяться в соответствии с актуальными терапевтическими целями и индивидуальными потребностями больных. В наибольшей мере нуждаются в самоконтроле гликемии пациенты с недавно выявленным диабетом, больные, ведущие неупорядоченный образ жизни или склонные к частым гипогликемиям, а также лица с повышенной мотивацией на достижение жесткого контроля уровня гликемии.

Самоконтроль позволяет больному оценивать изменения гликемии в реальном времени и обеспечивает обратную связь, необходимую для своевременной коррекции факторов образа жизни, а подчас и медикаментозной терапии (например, адаптация дозы ИКД перед едой). Результаты самоконтроля используются врачом для оценки эффективности и безопасности терапии, определения актуальных целей в обучении больных и т.д. Самоконтроль возможен только в тех случаях, когда пациент готов к его систематическому проведению, ведению записей в дневнике, способен понять значение результатов измерений гликемии и соответствующим образом изменять свое поведение.

## САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

### Инсулины

Инсулин был выделен в 1922 г. канадскими учёными Фредериком Бантингом, Джоном Маклеодом и Чарльзом Бестом, и уже год спустя первые двое получили за это открытие Нобелевскую премию по физиологии и медицине. История сохранила и имя первого пациента, которому инсулин спас жизнь, — 14-летний подросток Леонард Томпсон.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Инсулины классифицируют по происхождению (человеческий, свиной и бычий инсулины, а также аналоги человеческого инсулина) и продолжительности действия. Различия в структуре между инсулинами различных млекопитающих обусловлены всего несколькими аминокислотами.

Человеческий инсулин получают двумя способами: полусинтетическим (путём ферментно-химической замены аминокислоты в свином инсулине) и биосинтетическим (с помощью генно-инженерных технологий).

Генно-инженерный человеческий инсулин в настоящий момент — средство выбора для проведения инсулинотерапии.

Таблица 8.

Характеристика препаратов инсулина

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия	Действие		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро	Хумалог	через 5-15 мин.	через 1-2 ч.	4-5 ч.
	Инсулин аспарт	Ново Рапид			
	Инсулин глулизин	Апидра			
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	Актрапид НМ Хумулин Регуляр Инсуман Рапид ГТ Биосулин Р Инсуран Р Генсулин Р Ринсулин Р Росинсулин Р Хумадор Р 100 Рек Возулим Р Моноинсулин ЧР	через 20-30 мин.	через 2-4 ч.	5-6 ч.
Средней продолжительности действия	Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный	Протафан НМ Хумулин НПХ Инсуман Базал ГТ Биосулин Н Инсуран НПХ Генсулин Н Ринсулин НПХ	через 2 ч.	через 6-10 ч.	12=16 ч.

		Росинсулин С Хумадор Б 100 Рек Возулим Н Протамин-инсулин ЧС			
Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин галаргин	Лантус Туджеро	через 1-2 ч.	не выражен	до 29 ч. до 36 ч.
	Инсулин детемир	Левемир			до 24 ч.
Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	Тресиба	через 30-90 мин.	отсутствует	более 42 ч.
Готовые смеси инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов	Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный	Хумулин М3 Инсуман Комб 25 ГТ Биосулин 30/70 Генсулин М30 Росинсулин М микс 30/70 Хумадор К25 100 Рек Возулим 30/70	Такие же, как у инсулинов короткого действия и НПХ инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно		
Готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминированных аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин лизпро двухфазный	Хумалог микс 25 Хумалог микс 50	Такие же, как у аналогов инсулина ультракороткого действия и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно		
	Инсулин аспарт двухфазный	Ново Микс 30			
Готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин деглудек+инсулин аспарт в соотношении 70/30	Райзодег	Такие же, как у аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия, т.е. в комбинации они действуют раздельно		

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Инсулин — гормон полипептидной природы, состоит из 51 аминокислотного остатка — две цепочки аминокислот, соединённых двумя дисульфидными мостиками. В физиологических условиях  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы секретируют проинсулин, который после отщепления С-пептида превращается в активный инсулин. Секрецию эндогенного инсулина активирует увеличение гликемии, действие инкретинов, стимуляция блуждающего нерва и влияние других факторов.

Инсулин начинает действовать при связывании со своим мембранным рецептором на поверхности клеток-мишеней. Рецептор инсулина относят к группе гликопротеиновых рецепторов. Рецептор состоит из двух доменов:  $\alpha$ -субъединицы (с ней связывается инсулин) и  $\beta$ -субъединицы (выполняет трансдукцию сигнала). В состав  $\beta$ -субъединицы входит тирозинкиназа, которая при связывании  $\alpha$ -субъединицы с инсулином выполняет аутофосфорилирование рецептора. Фосфорилированный рецептор в свою очередь запускает процессы фосфорилирования других протеинов внутри клетки, что в конечном итоге обуславливает многочисленные эффекты инсулина.

Важнейший эффект инсулина — снижение гликемии за счёт стимуляции поглощения (утилизации) периферическими тканями глюкозы, а также подавление глюконеогенеза и гликогенолиза.

Инсулин воздействует на функции практически всех органов и тканей организма, однако наиболее важные «мишени» для его действия — печень, мышечная и жировая ткани.

- Влияние инсулина на печень:

- активация синтеза гликогена и подавление гликогенолиза;
- подавление кетогенеза (образования кетонных тел из жирных кислот и аминокислот);
- подавление глюконеогенеза;
- активация синтеза триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

• Влияние инсулина на мышечную ткань:

- активация синтеза белков (за счёт увеличения транспорта аминокислот внутрь тканей и возрастания количества активных рибосом);
- активация синтеза гликогена (за счёт увеличения транспорта глюкозы внутрь клеток и активации гликоген-синтазы совместно с подавлением гликоген-фосфоорилазы).

• Влияние инсулина на жировую ткань: угнетение липолиза и стимуляция липогенеза (что приводит к снижению концентрации свободных жирных кислот в плазме крови).

### **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

Препараты инсулина обычно вводят подкожно, хотя ИКД можно при необходимости (в urgentных ситуациях, во время оперативных вмешательств и т.д.) вводить внутримышечно и внутривенно. Скорость всасывания инсулина в кровь из места подкожного введения играет ключевую роль в фармакокинетике ЛС и зависит от ряда факторов:

- типа инсулина;
- места инъекции;
- скорости местного кровотока;
- местной мышечной активности;
- дозы введённого инсулина.

Кроме того, при неправильной технике выполнения инъекции пациенты могут ввести себе инсулин не подкожно, а внутримышечно, что приводит к значительно более быстрому всасыванию. Очевидно, что от скорости всасывания зависит время начала действия, а также длительность действия препаратов инсулина.

Быстрее всех всасываются ИУД. По сравнению с обычным инсулином скорость их всасывания почти в 3 раза выше. ИУД (в отличие от ИКД) можно вводить непосредственно перед едой (или при необходимости сразу после еды), а не за 15-30 мин до еды.

Из препаратов ИСД в основном используют изофан-инсулины, которые содержат протамин (белок, получаемый из рыбьих молок). Протамин замедляет всасывание инсулина из места введения. Важно отметить, что изофан-инсулины содержат инсулин и протамин в эквивалентных количествах; это позволяет смешивать их с ИКД в любых пропорциях без изменения скорости абсорбции из единого подкожного депо для каждого ЛС в отдельности.

Новые ИДД (гларгин и детемир) выгодно отличаются от более старых (инсулинацинк кристаллического суспензия) особой кинетикой всасывания, которая позволяет избежать пиков концентрации ЛС в крови. Тем самым возможно поддерживать равномерную физиологичную базальную инсулинемию. Обычно инсулин гларгин вводят 1 раз в день, а детемир — 1-2 раза в день.

Факторы, влияющие на фармакокинетику препаратов инсулина:

- доза инсулина (чем больше доза, тем медленнее всасывание и дольше действие);
- место инъекции (скорость всасывания возрастает следующим образом: бедро < плечо < живот);
- путь введения (при внутримышечном введении всасывание быстрее, чем при подкожном, но длительность действия короче);
- наличие липодистрофий или липом;
- локальная температура (скорость всасывания значительно возрастает при её повышении);

- мышечная работа или массаж (увеличивают скорость всасывания).

Обычно инсулин вводят под кожу живота, плеча или бедра. Следует отметить, что при инъекции в бедро всасывается лишь 75% инсулина по сравнению с инъекцией под кожу живота. В связи с этим рекомендуют ИУД и ИКД вводить под кожу живота, а ИСД и ИДД — в плечо или бедро.

При подкожном введении большой дозы ИУД и ИКД всасывание также замедляется, поэтому в таких случаях лучше сделать сразу две инъекции в два разных места.

Значительная часть поступившего в кровоток инсулина подвергается протеолитическому распаду в печени (около 80%), меньшее количество — в почках, лишь незначительная часть метаболизируют клетки мышечной и жировой ткани.

### Расчёт ориентировочной суточной потребности в инсулине при сахарном диабете 1-го типа

-Дебют диабета (первые 1-2 года) 0,5-0,6 единиц/кг массы тела

-«Медовый» месяц 0,1-0,2 единиц/кг массы тела

-Длительный диабет (более 5 лет) 0,7-1,0 единиц/кг массы тела

-Декомпенсация (кетоацидоз) 1,5-2,0 единиц/кг массы тела

-Пубертат 1,0-2,0 единиц/кг массы тела

\* Для каждого пациента потребность в инсулине определяют индивидуально.

Коррекцию дозы инсулина осуществляют ежедневно на основании данных самоконтроля гликемии в течение суток.

Ориентировочное распределение дозы инсулина: перед завтраком и обедом — 2/3 суточной дозы; перед ужином и сном — 1/3 суточной дозы.

### Расчёт ориентировочной болюсной потребности в инсулине при сахарном диабете 1-го типа

Завтрак 1,5-2 ед. ИКД/ИУД перед приемом пищи на 1 хлебную единицу.

Обед 0,8-1,2 ед. ИКД/ИУД перед приемом пищи на 1 хлебную единицу.

Ужин 1-1,5 ед. ИКД/ИУД перед приемом пищи на 1 хлебную единицу.

При наличии гипергликемии перед приёмом пищи (>6,5 ммоль/л) дозу инсулина повышают для коррекции уровня гликемии (из расчёта, что 1 ЕД инсулина снижает уровень глюкозы крови на 2 ммоль/л)

Таблица 9.

Рекомендуемые режимы инсулинотерапии при сахарном диабете 1-го типа

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИСД
ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИСД
ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД) + ИСД	-
ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД)	ИСД
ИКД (ИУД) + ИДД*	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	-
ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИДД*

\* В настоящее время в качестве ИДД используют, главным образом, гларгин и детемир.

Разработка аналогов инсулина имела целью повысить качество жизни пациентов. ИУД помогли решить проблему, с которой сталкивались пациенты при интенсивной инсулинотерапии — при использовании ИКД для расчёта необходимой дозы нужно было уже за полчаса до еды точно знать, сколько углеводов пациент примет. Ещё труднее было рассчитать дозу, если пациент — маленький ребёнок, который мог совсем отказаться от еды. В силу очень короткой продолжительности действия ИУД (около 3-4 ч) вероятность развития гипогликемии до следующего приёма пищи невелика. Использование ИУД перед основным вечерним приёмом пищи также снижает риск развития ночной гипогликемии. И в то же время (по причине малой продолжительности действия) ИУД лучше не принимать пациентам, у которых промежуток между приёмами пищи превышает 4 ч. Если ЛС принимают перед едой с большим содержанием жиров, растёт вероятность развития постпрандиальной гипогликемии, так как жиры удлиняют время пищеварения в желудке.

Всего одна инъекция в сутки ИДД гларгина лучше имитирует физиологическую базальную секрецию инсулина по сравнению с традиционными ИДД. При введении гларгина на ночь реже возникает ночная гипогликемия и утренняя гипергликемия перед завтраком. Однако на фоне гларгина не снижается частота развития гипогликемии в течение дня, и в целом гларгин не имеет значительных преимуществ при достижении компенсации СД по сравнению с ИСД.

**При беременности** лечение нарушений углеводного обмена представляет собой отдельную проблему. Пероральные сахароснижающие препараты не рекомендованы к использованию у беременных женщин, поэтому инсулин — единственное сахароснижающее средство в данной ситуации.

**Гестационный СД (ГСД)**, впервые возникший во время беременности, сначала компенсируют с помощью диетотерапии. При неэффективности диетических мероприятий необходимо назначить инсулинотерапию, причём идеальный вариант — интенсивная схема. При наличии у беременной СД в анамнезе (любого типа) интенсивная инсулинотерапия — метод выбора, так как только она способна предотвратить неблагоприятное воздействие гипергликемии на организм матери и ребенка.

Традиционно введение инсулина осуществляют с помощью инсулиновых **шприцев** (используют флаконы с концентрацией инсулина 100 ЕД/мл).

Всё большее распространение приобретают **шприц-ручки**, в которых применяют картриджи («Pen Fill») по 3 мл (с концентрацией инсулина 100 ЕД/мл).

Для непрерывного подкожного введения инсулина при невозможности компенсации заболевания с помощью многократных инъекций в течение суток используют **инсулиновые помпы**.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Противопоказание к введению инсулина — гипогликемия у пациента. Кроме того, при наличии у пациента аллергии на данный препарат инсулина или аналог инсулина, а также на любой компонент ЛС (консервант и т.д.) необходимо использовать другой препарат инсулина, желателен генно-инженерный человеческий инсулин.

### **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

**Гипогликемия** — наиболее частый побочный эффект инсулина. Как правило, её развитие связано с введением слишком большой дозы или с незапланированным воздействием различных факторов, уменьшающих потребность организма в инсулине. Например, при традиционной инсулинотерапии гипогликемия может развиваться, если пациент пропустит плановый приём пищи. Чаще приступ гипогликемии провоцируют ошибки при подсчёте или введении дозы инсулина (например, внутримышечно, а не подкожно), недостаток углеводов в пище, длительный промежуток времени между приёмами пищи, интенсивные физические упражнения, употребление большого количества алкоголя и др.

Нередко гипогликемия развивается у пациентов с впервые выявленным СД 1-го типа вскоре после достижения компенсации. Потребность в инсулине в этот период

существенно снижается (фаза «медового месяца»), в связи с чем дозу инсулина целесообразно уменьшить ещё до выписки из стационара. Гипогликемия чаще развивается на фоне некоторых заболеваний (надпочечниковой недостаточности, гипопитуитаризма и синдрома мальабсорбции).

При умеренных физических нагрузках продолжительностью более одного часа и интенсивном спорте необходимо снижение дозы инсулина, действующего во время и в последующие 6-12 ч после физической нагрузки на 20-50%.

**Увеличение массы тела** — другой частый побочный эффект препаратов инсулина. Ему способствует устранение глюкозурии, увеличение реальной калорийности пищи, повышение аппетита и стимуляция липогенеза под действием инсулина. При соблюдении принципов рационального питания данного побочного эффекта можно избежать.

**Аллергические реакции.** С широким распространением генно-инженерных препаратов человеческого инсулина их частота значительно сократилась, хотя изредка эти побочные эффекты всё же встречаются. При развитии подобных реакций на препараты свиного инсулина следует заменить их препаратами человеческого инсулина. При наличии аллергии на человеческий инсулин (например, появление на коже в месте введения красных зудящих пятен) используют десенсибилизацию, блокаторы H<sub>1</sub>-истаминовых рецепторов, а в тяжёлых случаях — глюкокортикостероиды.

**Местные реакции** в ответ на введение инсулина проявляются в виде различных вариантов липодистрофии — липоатрофии и липогипертрофии.

- **Липоатрофия** в настоящее время практически не встречается.

- **Липогипертрофия** может развиваться в том числе и при использовании высокоочищенных препаратов человеческого инсулина. Липогипертрофия для некоторых пациентов — косметическая проблема, также из-за неё меняется кинетика всасывания инсулина. В связи с этим для предупреждения её развития рекомендуют постоянно менять места инъекций в пределах одной области (живот, бедро или плечо). Расстояние между двумя проколами должно составлять не менее 1 см.

**Преходящие отёки ног**, возникающие в связи с задержкой в организме натрия, часто появляются в течение первых недель инсулинотерапии.

**Абсцессы** в местах инъекций инсулина появляются крайне редко. На месте инъекции кожа должна быть чистой, но дезинфицировать её специальными средствами перед инъекциями инсулина не надо.

**Нарушение зрения** вскоре после начала инсулинотерапии отмечают многие больные. Это осложнение связано с изменением рефракции хрусталика и самостоятельно проходит через 2-3 нед, о чём следует предупредить пациентов.

**Побочные эффекты ингаляционного инсулина** — лёгочный фиброз, лёгочная гипертензия, сокращение объёма лёгких или диффузионной способности, образование антител к инсулину.

ИУД и ИКД, а также инсулин гларгин — прозрачные растворы, ИСД и двухфазные инсулины — суспензии, следовательно, непрозрачны на вид, при стоянии расслаиваются с образованием осадка, поэтому перед набором в шприц ампулу необходимо взболтать.

Как и другие недавно разработанные ЛС, аналоги инсулина с осторожностью назначают при беременности, хотя достоверных данных о неблагоприятном воздействии не имеется. В настоящее время инсулин лизпро по риску применения во время беременности относят к классу В, а инсулин аспарт и инсулин гларгин — к классу С, их использование во время беременности продолжают обсуждать.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Многие ЛС вызывают уменьшение концентрации глюкозы, способствуя гипогликемическому действию инсулина. Среди них наибольшее клиническое значение (наряду с пероральными сахароснижающими препаратами) имеют β-адреноблокаторы и этанол.

- $\beta$ -Адреноблокаторы препятствуют действию катехоламинов на  $\beta$ -адренорецепторы, в том числе они подавляют активирующее влияние катехоламинов на гликогенолиз и глюконеогенез. Кроме того  $\beta$ -адреноблокаторы могут ослаблять ранние адренергические симптомы снижения уровня глюкозы крови, тем самым нарушая своевременное распознавание пациентом гипогликемии.

- Влияние этанола на метаболизм углеводов обусловлено его ингибирующим действием на глюконеогенез в печени. В связи с этим злоупотребление алкогольными напитками на фоне инсулинотерапии чревато высоким риском развития тяжёлых гипогликемических состояний.

Ряд ЛС вызывает повышение уровня гликемии у здоровых людей и нарушает контроль заболевания у пациентов с СД. В частности, выраженным гипергликемическим действием обладают глюкокортикоидные средства.

## **Производные сульфонилмочевины**

Первые ПСМ были открыты во многом благодаря случайности. В 1942г. М. Janbon и соавт. обнаружили, что сульфаниламиды, использовавшиеся для лечения тифа, вызывают гипогликемию, а А. Loubatieres подтвердил обнаруженные свойства ПСМ на экспериментальных животных. И лишь в 50-е гг. были созданы первые ПСМ, которые можно было применять для лечения СД 2-го типа — сначала карбутамид (Германия, 1955), а затем толбутамид (США, 1956). Именно толбутамид первым среди ПСМ получил широкое распространение в клинической практике и заложил основу для разработки новых ЛС этой группы. В 1984 г. появились два ПСМ второго поколения — глибенкламид и глипизид.

На сегодняшний день в мире насчитывают более 20 различных ПСМ.

Выделяют ПСМ

- первого поколения (карбутамид®, толбутамид, хлорпропамид, толазамид®)
- второго поколения

-гликвидон

-гликлазид,

- глибенкламид,

- глипизид,

- глимепирид.

ПСМ первого поколения в настоящее время практически не применяют, так как ПСМ второго поколения превосходят их по выраженности гипогликемического действия и реже вызывают побочные эффекты.

### **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

Механизм действия ПСМ связан с их влиянием на  $\beta$ -клетки островков поджелудочной железы. На мембране  $\beta$ -клеток ПСМ связываются со специфическими сульфонилмочевинными рецепторами (SUR) — компонентами аденозинтрифосфат-(АТФ)-зависимых  $K^+$ -каналов.

При активации сульфонилмочевинных рецепторов  $\beta$ -клеток происходит закрытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов и деполяризация мембран  $\beta$ -клеток. Из-за деполяризации клеточных мембран происходит открытие  $Ca^{2+}$ -каналов, и ионы кальция начинают поступать внутрь  $\beta$ -клеток. Это ведёт к высвобождению запасов инсулина из внутриклеточных депо и выбросу инсулина в кровь.

ПСМ повышают чувствительность  $\beta$ -клеток к глюкозе крови, поэтому их применение оправдано только у пациентов с функционирующими  $\beta$ -клетками.

При правильно подобранном режиме приёма основная часть стимулированного выброса инсулина происходит после приёма пищи, когда уровень глюкозы крови закономерно повышается. Наибольшим средством к АТФ-зависимым  $K^+$ -каналам Р-



клеток обладает глибенкламид, поэтому он имеет наиболее выраженный сахароснижающий эффект среди всех ПСМ.

Экстрапанкреатические эффекты ПСМ не имеют большого клинического значения, поскольку не играют существенной роли в лечебном воздействии ЛС данной группы. Тем не менее некоторые ПСМ (особенно глимепирид) в небольшой степени увеличивают количество рецепторов инсулина и транспортёров глюкозы в мышечной и жировой тканях, за счёт чего уменьшается инсулинорезистентность.

ПСМ стимулируют высвобождение соматостатина, тем самым они в некоторой степени подавляют секрецию глюкагона.

#### **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

В крови значительная часть ПСМ (90-99%) связывается с белками плазмы. Действовать ПСМ начинают спустя 2-3 ч после приёма (микронизированная форма глибенкламида — через 1 ч). Несмотря на короткие периоды полувыведения, длительность действия ПСМ существенно больше, так что большинство ЛС принимают 1-2 раза в день. С одной стороны, это объясняет склонность ПСМ к распределению и кумуляции в организме, а с другой — формирование активных метаболитов. Глипизид выводится несколько быстрее остальных ПСМ, поэтому его необходимо принимать 3-4 раза в сутки, в связи с чем была разработана его новая форма — замедленного высвобождения. Она имеет осмотическую оболочку, пропускающую жидкость внутрь таблетки с постепенным высвобождением активного вещества. Эта форма глипизида получила название «гастроинтестинальная терапевтическая система», её необходимо принимать лишь 1 раз в сутки.

Все ПСМ метаболизируют в печени, иногда с формированием активных метаболитов (глибенкламид, глимепирид). Выведение ПСМ осуществляется, как правило, через почки, но гликвидон на 95% элиминируется с жёлчью через кишечник, поэтому при наличии у пациента почечной недостаточности из всех ПСМ предпочтительнее это ЛС.

#### **ПОКАЗАНИЯ**

ЛС, повышающие секрецию инсулина, уже почти 50 лет с успехом применяют для лечения больных СД 2-го типа. Несмотря на наличие у большинства больных СД 2-го типа гиперинсулинемии, для преодоления имеющейся инсулинорезистентности собственного инсулина недостаточно и необходимо медикаментозно увеличивать концентрацию гормона в крови. Хорошая компенсация СД с помощью ПСМ предупреждает и замедляет прогрессирование поздних осложнений заболевания.

Лечение с помощью ПСМ рекомендуют начинать с более слабых ЛС (например, с гликлазида или глимепирид), а при неэффективности переходить на более сильные ПСМ (глибенкламид).

**ПСМ второго поколения** назначают начиная с минимальных доз; при необходимости дозу постепенно увеличивают (с интервалом в 1-2 нед). У пожилых больных следует применять ЛС с наименьшей продолжительностью действия, учитывая высокий риск гипогликемических состояний у данной категории пациентов.

ПСМ применяют как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином. Следует помнить, что назначать два разных ПСМ одновременно нельзя. Монотерапия ПСМ показана больным СД 2-го типа с нормальной массой тела и сниженным уровнем С-пептида, т.е. с преобладанием недостаточной секреции инсулина.

**Комбинированная терапия.** В качестве комбинированной терапии наиболее часто совместно назначают ПСМ и метформин, как правило, больным с избыточной массой тела, у которых монотерапия метформином не принесла успеха. При достижении стойкой компенсации заболевания следует попробовать снизить дозу ПСМ и вернуться к монотерапии метформином. Необходимо избегать назначения слишком высоких доз ПСМ, поскольку, с одной стороны, растёт риск развития гипогликемических состояний, а с другой — постоянная гиперстимуляция  $\beta$ -клеток приводит к их истощению.

Медикаментозно же вызываемая постоянная гиперинсулинемия только усиливает периферическую инсулинорезистентность; иными словами, формируется резистентность к действию ПСМ. Тогда пациента переводят на инсулинотерапию. Иногда это временная мера, и через несколько месяцев, когда чувствительность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы к ПСМ восстановится, можно постепенно заменить инсулин на ПСМ. При неэффективности комбинации ПСМ и метформина или при наличии противопоказаний к назначению метформина можно использовать комбинацию ПСМ и тиазолидиндионов.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Противопоказания к назначению ЛС, повышающих секрецию инсулина, включают СД 1-го типа, беременность, лактацию, тяжёлую почечную или печёночную недостаточности.

В настоящее время большинство ПСМ по риску применения во время беременности относят к классу С; использование их у беременных женщин не рекомендуют, вместо них проводят инсулинотерапию.

Пожилым людям в связи с повышенным риском развития у них гипогликемии не рекомендуют назначать длительно действующие ПСМ. Вместо них лучше использовать короткодействующие ЛС (гликлазид, гликвидон).

### **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Пациенты обычно хорошо переносят ПСМ, но возможны и побочные эффекты.

**Гипогликемия** — наиболее частый побочный эффект ЛС описываемой группы (особенно длительно действующих ЛС, таких, как хлорпропамид и Глибенкламид).

Риск развития тяжёлой гипогликемии составляет не более 1-3% для ПСМ второго поколения. Он существенно выше у лиц пожилого возраста, что объясняется большей встречаемостью в этом возрасте факторов, провоцирующих гипогликемию. К

таким факторам относят:

- почечную недостаточность (ведёт к кумуляции ПСМ);
- печёночную недостаточность (нарушение метаболизма ПСМ, снижение глюконеогенеза);
- приём некоторых медикаментов, малого количества пищи;
- употребление алкоголя;
- случайный приём большего количества таблеток.

**Увеличение массы тела** за счёт увеличения секреции эндогенного инсулина на фоне приёма ПСМ отмечают чаще. Увеличения массы тела можно избежать при соблюдении гипокалорийной диеты.

**Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы.** ПСМ первого поколения увеличивали риск смерти больных от сердечно-сосудистой патологии. Это связано с тем, что ПСМ блокируют АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы в миокарде и коронарных сосудах, что нарушает дилатацию сосудов; ухудшается левожелудочковая функция и, как результат, формируется более обширная зона некроза.

Следовательно, при развитии у больного любого сердечно-сосудистого осложнения необходимо заменить лечение ПСМ на инсулинотерапию.

**Побочные эффекты со стороны ЖКТ** включают тошноту, рвоту, диарею, анорексию и даже холестатическую желтуху, но частота их возникновения довольно низкая.

**Аллергические реакции** на введение ПСМ также редки: кожную сыпь наблюдают менее чем у 1% пациентов.

Крайне редко ПСМ вызывают лейко- и тромбоцитопении, агранулоцитоз, апластическую и гемолитическую анемию.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

ЛС (в частности,  $\beta$ -адреноблокаторы и этанол), обладающие гипогликемическим действием, при совместном приёме с ПСМ способны провоцировать развитие гипогликемических состояний.

Некоторые ЛС вытесняют ПСМ из связи с белками плазмы, за счёт чего повышается концентрация свободного ПСМ в крови и возрастает его влияние на  $\beta$ -клетки. К таким ЛС относят другие ПСМ (например, тиазидные диуретики), клофибрат, производные салициловой кислоты, варфарин.

Если дозу ПСМ подбирают на фоне приёма средств с гипергликемизирующим действием, то резкая отмена последних может вызвать развитие гипогликемии.

## Меглитиниды

Меглитиниды (производные бензойной кислоты) применяют для лечения СД 2-го типа с 1997 г. Первым ЛС стал репаглинид, а чуть позже был зарегистрирован натеглинид (производное D-фенилаланина).

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Механизм действия меглитинидов, как и ПСМ, тесно связан с их действием на АТФ-зависимые  $K^+$ каналы, но пока окончательно не установлено, опосредовано ли действие меглитинидов сульфонилмочевинными рецепторами SUR-1 или они имеют иную точку приложения. Под действием меглитинидов закрываются  $K^+$ каналы и по описанному выше механизму возрастает чувствительность  $\beta$ -клеток к стимуляции глюкозой, что увеличивает секрецию инсулина в ответ на повышение уровня гликемии. Важная особенность меглитинидов заключается в том, что они восстанавливают раннюю фазу секреции инсулина, а вследствие короткого периода действия не развивается длительная гиперинсулинемия.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

Особенность фармакокинетики меглитинидов и большое их преимущество — способность всасываться в ЖКТ за очень короткое время. Эти ЛС начинают действовать через несколько минут после приёма, но продолжительность их действия гораздо меньше, чем ПСМ, — всего около одного часа, поэтому меглитиниды принимают при каждом приёме пищи.

Метаболизм меглитинидов осуществляет печень, а выводятся они преимущественно через кишечник, что позволяет использовать их при лечении больных СД 2-го типа с умеренным нарушением функции почек.

## ПОКАЗАНИЯ

Особенности механизма действия и фармакокинетики позволили меглитинидам занять отдельную нишу в лечении СД 2-го типа. Благодаря этим особенностям группа получила своё второе название — **прандиальные регуляторы гликемии**. Действительно, по сравнению с ПСМ меглитиниды больше снижают постпрандиальный уровень гликемии, но в меньшей степени уменьшают уровень гликемии натощак. Меглитиниды принимают либо непосредственно перед едой, либо во время еды, либо спустя несколько минут после еды. Уровень инсулина возвращается к исходному через 3 ч после приёма меглитинидов, что имитирует физиологическую секрецию инсулина на приём пищи и позволяет снизить вероятность гипогликемии в промежутках между едой. Таким образом, эти ЛС позволяют больному более гибко подходить к соблюдению режима питания. В случае пропуска приёма пищи приём ЛС также пропускают, что важно для относительно молодых пациентов, ведущих активный образ жизни, так как при лечении ПСМ в этом случае возникал бы риск гипогликемии. Учитывая высокую стоимость ЛС, наиболее рациональным выглядит их назначение в комбинации с метформином тем больным, у которых монотерапия метформином не позволила получить удовлетворительную

компенсацию заболевания, особенно если повышен постпрандиальный уровень гликемии. В то же время меглитиниды могут быть использованы также в качестве монотерапии (эффективность соответствует таковой для ПСМ) или в комбинации с тиазолидиндионами.

**Репаглинид** более эффективно снижает уровень HbA1c по сравнению с натеглинидом. Репаглинид назначают в суточной дозе 0,5-16 мг, а **натеглинид** — в суточной дозе 120-480 мг. Принимают препараты 3-4 раза в сутки.

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Противопоказания к назначению меглитинидов следующие:

- СД 1-го типа;
- беременность;
- лактация;
- тяжёлая почечная или печёночная недостаточность.

#### **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Пациенты обычно хорошо переносят меглитиниды, но возможны побочные эффекты:

- гипогликемия (при нарушении режима дозирования и неадекватном питании);
- тошнота;
- артралгии;
- боли в спине.

#### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Меглитиниды следует с осторожностью использовать с препаратами, обладающими гипогликемическим действием. Репаглинид не рекомендуют комбинировать с гемфиброзилом, так как последний значительно усиливает действие данного препарата. Также действие меглитинидов существенно возрастает при совместном использовании с некоторыми хинолонами.

### **Бигуаниды**

История применения бигуанидов в медицине уходит корнями в Средние века, когда в Европе для лечения СД использовалась *Galega officinalis*, или французская лилия, содержащая гуанидин — вещество, которое и оказывало определённое целебное действие. В чистом виде гуанидин слишком токсичен. В 1918-1920 гг. были разработаны первые ЛС — производные гуанидина, получившие название бигуаниды, один из которых использовали недолгое время в клинической практике, но вскоре запретили из-за токсического влияния на печень.

В 1957-1958 гг. вслед за внедрением первых ПСМ были предложены современные бигуаниды: фенформин (фенэтилбигуанид), метформин (N,N-диметилбигуанид) и буформин (L-бутилбигуанид).

В настоящее время во всех странах мира из группы бигуанидов применяют только метформин.

#### **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

Механизм действия метформина (в отличие от ПСМ и меглитинидов) не связан с увеличением секреции инсулина. Метформин не изменяет и даже снижает базальный уровень секреции инсулина. Связываясь с фосфолипидами клеточных мембран (возможно, активируя цАМФ-протеинкиназу), он вызывает ряд эффектов:

- снижает продукцию глюкозы в печени;
- увеличивает поглощение глюкозы периферическими тканями (преимущественно скелетными мышцами). В связи с этим эффект метформина можно охарактеризовать не как гипогликемический, а как антигипергликемический.

В итоге под действием метформина происходит уменьшение инсулинорезистентности/

- снижает концентрацию свободных жирных кислот в плазме крови и улучшает другие показатели липидного спектра (в частности, снижает уровень триглицеридов);
- замедляет всасывание глюкозы в тонком кишечнике и в некоторой степени снижает аппетит (анорексигенное действие);
- активирует фибринолиз и снижает агрегационные свойства тромбоцитов путём подавления активности ингибитора активатора тканевого плазминогена 1.

Последние два эффекта имеют небольшое клиническое значение.

### **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

Всасывание метформина в основном происходит в тонком кишечнике, при смешивании с пищей процесс всасывания замедляется. В плазме крови метформин практически не связывается с белками. Период полувыведения у метформина относительно небольшой — всего 1,5-4 ч. Метформин не метаболизирует в печени, а выводится с мочой в неизменённом виде.

### **ПОКАЗАНИЯ**

Метформин (при отсутствии противопоказаний) рекомендуют назначать всем больным с впервые выявленным СД 2-го типа в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам, вне зависимости от массы тела пациентов. Высокая эффективность метформина была неоднократно доказана во многих крупных исследованиях, в том числе в исследовании UKPDS, которое показало, что строгая компенсация СД с помощью метформина предупреждает и замедляет прогрессирование поздних осложнений заболевания у больных СД 2-го типа и увеличивает продолжительность жизни больных. Монотерапия метформином снижает уровень HbA1c примерно на 1,5%, что говорит об одинаковой эффективности ПСМ и метформина. В то же время (в отличие от ПСМ) метформин не вызывает гипогликемии и увеличения массы тела.

### **Принципы титрации дозы метформина:**

- стартовая доза — по 500 мг 1-2 раза в сутки во время еды утром и/или вечером;
- через 5-7 сут при отсутствии побочных эффектов со стороны ЖКТ — по 850-1000 мг 2 раза в сутки утром и вечером;
- при появлении побочных эффектов со стороны ЖКТ снижают дозу до начальной и пробуют увеличить её позднее;
- максимальная эффективная доза обычно составляет 850 мг 2 раза в сутки, дальнейшее увеличение дозы до 3г/сут незначительно увеличивает эффективность препарата.

Наиболее часто этот препарат комбинируют с ПСМ второго поколения, если невозможно достичь компенсации СД с помощью монотерапии метформином. Кроме того, у больных СД 2-го типа с ожирением, получающих инсулинотерапию, метформин иногда дополнительно назначают с целью снизить инсулинорезистентность и предотвратить дальнейшее увеличение массы тела пациента.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Общие противопоказания к использованию всех ЛС, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину:

- СД 1-го типа;
- беременность;
- лактация.

Помимо этого, противопоказания к назначению метформина — все предрасполагающие к развитию лактат-ацидоза факторы:

- ХПН (уровень креатинина крови выше 130 мкмоль/л);
- сердечная недостаточность;
- заболевания печени;
- злоупотребление алкоголем;
- лактат-ацидоз в анамнезе;

- тяжёлое состояние, сопровождающееся гипоксией и/или ацидозом (шок любого генеза, острый инфаркт миокарда, инсульт, сепсис, дыхательная недостаточность, выраженная анемия; тяжёлое инфекционное заболевание, гангрена);

- оперативное вмешательство;
- возраст старше 80 лет.

Поскольку метформин за счёт снижения инсулинорезистентности способствует наступлению овуляции у женщин с бесплодием, вызванным СПКЯ, при назначении ЛС рекомендуют использовать средства контрацепции, если женщина не планирует беременность.

В настоящее время по риску применения во время беременности метформин относят к классу В. Он не показан для лечения ГСД. Если женщина принимала этот препарат до наступления беременности, вместо него следует назначить инсулинотерапию.

### **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Метформин, в отличие от ПСМ и препаратов инсулина, не вызывает гипогликемию.

**Неприятные ощущения со стороны ЖКТ** в начале лечения метформином предъявляют около 10-20% пациентов:

- снижение аппетита;
- металлический привкус во рту;
- тошнота;
- дискомфорт в эпигастральной области;
- метеоризм и диарея.

Симптомы диспепсии можно объяснить замедлением всасывания глюкозы в кишечнике, что приводит к усилению процессов брожения. К счастью, у большинства пациентов подобная симптоматика быстро проходит. Во избежание развития жалоб со стороны ЖКТ лечение метформином следует начинать с малых доз, а его приём осуществлять вместе с пищей.

**Метформин нарушает всасывание витамина В12**, поэтому при длительном приёме препарата у некоторых больных уменьшается концентрация витамина В12 в сыворотке крови, хотя В12-мегалобластная анемия вследствие использования метформина развивается исключительно редко. Всасывание комплекса, состоящего из витамина В12 и внутреннего фактора Касла, — кальций-зависимый процесс, поэтому для улучшения всасывания при снижении концентрации витамина В12 в крови следует назначить внутрь препараты кальция. Контроль уровня витамина В12 в крови рекомендуют проводить каждые 2-3 года.

**Лактат-ацидоз** — опасное для жизни состояние, вызванное накоплением лактата в организме (возникает при концентрации лактата в плазме выше 4 мэкв/л).

Это наиболее грозный побочный эффект метформина, он возникает при:

- при повышении продукции лактата (гипоксические состояния, D-лактатацидоз);
- при нарушении утилизации лактата (гипоперфузия тканей, печёночная недостаточность, алкоголизм).

При применении бигуанидов возрастает вероятность развития лактат-ацидоза, поскольку бигуаниды, с одной стороны, стимулируют продукцию лактата в мышцах, а с другой — подавляют глюконеогенез в печени (лактат наряду с аланином относят к основным субстратам этого процесса). Летальность при истинном бигуанид-индуцированном лактат-ацидозе может достигать 50%.

Вероятность лактат-ацидоза у больных СД 2-го типа при приёме обычных доз метформина не выше, чем при приёме других пероральных сахароснижающих препаратов. Таким образом, на фоне метформина в большинстве случаев возникает не метформин-индуцированный, а метформин-ассоциированный лактат-ацидоз, связанный в первую очередь с каким-либо соматическим заболеванием. Вот почему перед назначением

метформина необходимо внимательно обследовать пациента, чтобы не допустить приём этого ЛС лицами, имеющими противопоказания.

На фоне приёма метформина рекомендуют определять уровень лактата в крови 2 раза в год, хотя на практике такой частый контроль у большинства пациентов не оправдан. Повышение уровня лактата в крови нередко отмечают при выраженной физической активности, а также вследствие нарушения условий забора и преаналитической подготовки проб (например, использование жгута, длительное хранение образца крови в тепле). При внезапном появлении болей в мышцах на фоне приёма метформина его следует немедленно отменить и измерить уровень лактата в крови.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Хотя метформин сам по себе не вызывает гипогликемии, при совместном его использовании с ПСМ и инсулином риск развития гипогликемии возрастает.

Циметидин конкурентно ингибирует секрецию метформина в канальцах почек, поэтому почечный клиренс метформина при совместном приёме циметидина замедляется. При этом усиливается антигипергликемическое действие метформина; следовательно, при комбинированной терапии вместе с ПСМ или инсулином риск гипогликемии возрастает ещё больше.

Вводимые внутривенно контрастные вещества при проведении артериографии могут вызывать острую почечную недостаточность с олигурией у пациентов с начальной стадией поражения почек. Для предотвращения развития на этом фоне лактат-ацидоза следует отменить метформин за 48 ч до ангиографии и возобновить приём ЛС только через 48 ч после окончания процедуры.

## **Тиазолидиндионы**

С 1997 г. в клиническую практику вошли тиазолидиндионы (глитазоны), в основе химической структуры которых лежит тиазолидиновое кольцо. Тиазолидиндионы — высокоаффинные агонисты ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом PPAR- $\gamma$  (название этого класса рецепторов связано с тем, что активация некоторых PPAR приводит к существенному увеличению числа пероксисом в печени). Первым ЛС, допущенным к использованию в клинической практике, стал троглитазон, но уже в 2000 г. его применение в ряде стран было запрещено из-за гепатотоксичности. На сегодняшний день из группы тиазолидиндионов применяют два ЛС — пиоглитазон и росиглитазон.

### **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

Механизм действия тиазолидиндионов такой же, как и метформина, и основан на повышении чувствительности периферических тканей к инсулину.

PPAR- $\gamma$  регулирует транскрипцию генов, отвечающих за метаболизм углеводов и жиров. PPAR- $\gamma$  преимущественно экспрессируется в жировой ткани, но он присутствует и в других тканях. Вероятно, снижение инсулинорезистентности на фоне тиазолидиндионов происходит за счёт повышения синтеза транспортёров глюкозы; при этом увеличивается транспорт глюкозы внутрь адипоцитов и миоцитов, где активируются процессы синтеза гликогена и гликолиза. Тиазолидиндионы действуют лишь при наличии инсулина — они, как и метформин, помогают инсулину оказывать действие на ткани организма. Следует отметить, что тиазолидиндионы по сравнению с метформином в значительно большей степени снижают инсулинорезистентность тканей, а глюконеогенез в печени они подавляют незначительно.

### **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

Тиазолидиндионы хорошо всасываются в ЖКТ и почти полностью связываются с белками плазмы. Максимальную концентрацию пиоглитазон в крови достигает через 2-4 ч, росиглитазон — уже через 1 ч. Тиазолидиндионы метаболизируются в печени, при этом

у пиоглитазона происходит формирование активных метаболитов, что обеспечивает большую продолжительность его действия. Несмотря на то что росиглитазон выводится преимущественно почками, при лёгкой и средней степени почечной недостаточности ЛС можно назначать без корректировки дозы

### **ПОКАЗАНИЯ**

Применение тиазолидиндионов для лечения СД 2-го типа наиболее рационально в сочетании с метформином, если монотерапия метформином не принесла успеха, либо в сочетании с ПСМ, если метформин неэффективен или противопоказан у данного пациента (например, в связи с почечной недостаточностью).

Комбинированная терапия тиазолидиндионами и ИСД или ИДД также позволяет улучшить контроль заболевания (уровень HbA<sub>1c</sub> может дополнительно снижаться более чем на 1%), причём при меньших дозах инсулина у тех больных, которые получали ранее монотерапию большими дозами инсулина (более 30 ЕД/сут).

В то же время при совместном использовании тиазолидиндионов и инсулина существенно растёт вероятность задержки жидкости в организме. В связи с этим данную комбинацию ЛС следует с осторожностью назначать пациентам из группы риска по развитию сердечной недостаточности.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Общие противопоказания к использованию всех ЛС, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину, — СД 1-го типа, беременность и лактация. Тиазолидиндионы противопоказаны при сердечной недостаточности III и IV классов по классификации NYHA (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов), а также при уровне ланинаминотрансферазы (АЛТ) выше верхней границы нормы в 2,5 раза.

В настоящее время по риску применения во время беременности пиоглитазон и росиглитазон относят к классу С. Использование их для лечения ГСД не рекомендуют. Если женщина принимала эти ЛС до наступления беременности, вместо них следует назначить инсулинотерапию.

### **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Тиазолидиндионы, в отличие от ПСМ и инсулина, не вызывают гипогликемию, их применение сопряжено с развитием иных побочных эффектов.

**Гепатотоксичность.** Именно из-за гепатотоксичности троглитазон (первое ЛС из этой группы) был снят в США с производства. Гепатотоксичность троглитазона связывают с наличием в его составе токоферольного кольца, которое отсутствует у росиглитазона и пиоглитазона. Однако, перед назначением тиазолидиндионов следует оценить функцию печени. При наличии клинических признаков активного заболевания печени или при уровне АЛТ выше верхней границы нормы в 2,5 раза от использования тиазолидиндионов следует воздержаться.

В первый год приёма тиазолидиндионов необходимо регулярно (обычно каждые 2-3 месяца) определять уровень АЛТ в сыворотке крови.

**Увеличение массы тела** — побочный эффект, который отсутствует у метформина (в отличие от тиазолидиндионов). Данное явление имеет дозозависимый и времязависимый характер. Природа этого феномена не вполне ясна. С одной стороны, компенсация СД устраняет глюкозурию и увеличивает реальную калорийность пищи, что закономерно обуславливает повышение массы тела. С другой — происходит пролиферация новых адипоцитов, что вызывает перераспределение жировой ткани в сторону увеличения подкожного «депо».

**Задержка жидкости в организме** — частый побочный эффект тиазолидиндионов и, по-видимому, наиболее весомая причина увеличения массы тела.

Задержка жидкости способствует возникновению не только увеличения массы тела, но и периферических отёков, сердечной недостаточности, а также анемии вследствие гемодилуции.



**Отёки стоп** на фоне монотерапии тиазолидиндионами возникают у 3-5% больных. При развитии отёков стоп на фоне терапии тиазолидиндионами следует в первую очередь исключить сердечную недостаточность и другие возможные причины возникновения отёков (нефротический синдром, терапия дигидропиридиновыми антагонистами кальция). В случае необходимости для лечения отёков стоп, вызванных тиазолидиндионами, используют диуретики.

**Сердечная недостаточность** на фоне монотерапии тиазолидиндионами развивается менее чем у 1% пациентов. В то же время при добавлении тиазолидиндионов к инсулинотерапии частота сердечной недостаточности возрастает до 2-3% по сравнению с 1% на фоне монотерапии инсулином. При развитии сердечной недостаточности на фоне терапии тиазолидиндионами следует тщательно обдумать необходимость их дальнейшего применения у данного пациента. Если у пациента ранее имелась дисфункция левого желудочка, тиазолидиндионы отменяют в обязательном порядке.

При наличии факторов риска развития сердечной недостаточности стартовую дозу ЛС уменьшают (росиглитазона — до 4 мг, пиоглитазона — до 15 мг).

Увеличивать дозу до оптимальной необходимо под строгим контролем для выявления возможных признаков сердечной недостаточности.

**Факторы риска развития сердечной недостаточности:**

- инфаркт миокарда или ИБС в анамнезе;
- АГ;
- гипертрофия левого желудочка;
- значительные поражения митрального или аортального клапана;
- возраст старше 70 лет;
- длительный анамнез СД (более 10 лет);
- предшествующие отёки или лечение петлевыми диуретиками на момент начала терапии тиазолидиндионами;
- развитие отёков или увеличение массы тела на фоне терапии тиазолидиндионами;
- сопутствующая инсулинотерапия;
- ХПН (уровень креатинина крови выше 175 мкмоль/л).

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Эффективность тиазолидиндионов существенно возрастает при совместном использовании с гемфиброзилом и некоторыми хинолонами.

**Ингибиторы α-глюкозидаз**

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

Механизм действия ингибиторов α-глюкозидаз в первую очередь связан с их влиянием на ферменты, расположенные в «щёточной каёмке» энтероцитов. Акарбоза и миглитол обратимо и конкурентно ингибируют α-глюкозидазы, глюкоамилазу, сульфазу, декстриназу, мальтазу и лишь в небольшой степени α-амилазу (акарбоза) и лактазу (миглитол). Вследствие фармакокинетических особенностей данных ЛС действие их в основном происходит в верхней части тонкого кишечника.

В дистальной части тонкого кишечника способность ингибировать α-глюкозидазы ослабляется, поэтому непереваренные олиго- и дисахариды всё же расщепляются на моносахариды и всасываются внутрь энтероцитов. Таким образом, ингибиторы α-глюкозидаз замедляют процессы ферментирования сложных углеводов и, как следствие, уменьшают скорость всасывания продуктов ферментирования (моносахаридов). Соответственно, не происходит резкого подъёма уровня гликемии после еды. На процесс всасывания простых углеводов (глюкозы, фруктозы) ни акарбоза, ни миглитол не оказывают влияния, поэтому антигипергликемическое действие ингибиторов α-глюкозидаз проявляется лишь при преимущественном употреблении в пищу сложных углеводов (продуктов, содержащих крахмал, декстрины, дисахариды).

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз действуют непосредственно в тонком кишечнике. Лишь 2% от поглощённой дозы акарбозы всасывается и попадает в системный кровоток, а основную часть акарбозы в итоге расщепляют населяющие тонкий кишечник микроорганизмы. Миглитол, напротив, полностью всасывается в проксимальной части тонкого кишечника. Периоды полувыведения миглитола и акарбозы из плазмы крови — около 2 ч, элиминация осуществляется почками.

## ПОКАЗАНИЯ

ЛС, нарушающие всасывание углеводов в кишечнике, применяют для лечения СД 2-го типа (в основном в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами). При этом используют способность ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз эффективно снижать постпрандиальный уровень гликемии, а коррекции уровня гликемии натощак обычно достигают с помощью ПСМ или метформина. На фоне приёма ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз фармакокинетика ПСМ и метформина не изменяется. Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз также можно сочетать с инсулинотерапией.

### Схема титрации дозы ингибиторов $\alpha$ -глюкозидаз:

- стартовая доза 25 мг внутрь 3 раза в сутки;
- через 4-8 нед. дозу увеличивают до 50 мг внутрь 3 раза в сутки;
- максимальная доза 300 мг/сут.

Суточная доза -акарбозы — 150-300 мг, *Глюкобай*, таблетки 50 мг №30, 100 мг №30, Байер Хелскэр АГ – Германия

-миглитола— 75-300; оба препарата применяют 3 раза в сутки.

ЛС необходимо принимать не разжёвывая, с небольшим количеством жидкости, непосредственно перед или во время еды.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания к назначению ЛС, повышающих секрецию инсулина, включают беременность, лактацию, хронические заболевания кишечника, острые и хронические гепатиты и панкреатиты, а также возраст моложе 18 лет.

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Побочные эффекты ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз нельзя назвать опасными, тем не менее они — частые причины отмены этих ЛС.

В результате действия  $\alpha$ -глюкозидаз в толстый кишечник поступает значительное количество углеводов. Здесь они подвергаются процессам брожения с образованием большого количества газов. Вследствие этого у пациентов часто возникают **метеоризм и диарея**. Выраженность побочных эффектов можно уменьшить, если начинать терапию с небольших доз и увеличивать дозу постепенно.

**Гипогликемия** на фоне терапии ингибиторами  $\alpha$ -глюкозидаз не развивается, но если она возникает по другой причине (например, вследствие передозировки ПСМ), ЛС из данной группы могут существенно замедлить всасывание углеводов, принимаемых внутрь для коррекции гипогликемии. Иными словами, несмотря на приём углеводов (сахара, мучных изделий) внутрь, гипогликемия может усугубляться. В такой ситуации для коррекции гипогликемии пациенту следует использовать продукты, содержащие простую глюкозу (сладкие газированные напитки), либо таблетированную глюкозу.

**Повышение активности аминотрансфераз.** Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ иногда увеличивается у пациентов, принимающих акарбозу (особенно в высоких дозах), не совсем ясно, по какой причине. В связи с этим в первый год приёма ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз необходимо регулярно (обычно каждые 3 мес) определять активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови. При повышении активности ферментов необходимо снизить дозу ЛС. При стойком повышении активности АЛТ и АСТ следует решить вопрос о целесообразности дальнейшего продолжения приёма ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Эффективность ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз может снижаться при совместном назначении с ЛС, содержащими пищеварительные ферменты.

## **Инкретин-миметики**

В настоящее время разработка новых препаратов для лечения СД — одно из приоритетных направлений мировой фармакологии. Наиболее перспективными направлениями стали исследования различных инкретинов, влияющих на углеводный обмен.

### **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

**Эксенатид** представляет собой синтетический аналог природного инкретина — глюкагоноподобного пептида-1. Он обладает схожим с нативным пептидом глюкозозависимым стимулирующим эффектом на секрецию инсулина, подавляет постпрандиальную секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и подавляет аппетит. Перечисленные эффекты обуславливают сахароснижающее действие и снижение массы тела. Увеличение секреции инсулина отчасти происходит за счёт увеличения количества  $\beta$ -клеток. Пока не ясно, что лежит в основе этого — увеличение продолжительности жизненного цикла  $\beta$ -клеток или усиление образования  $\beta$ -клеток.

**Ситаглиптин** и **вилдаглиптин** подавляют активность дипептидил-пептидазы IV типа — фермента, разрушающего глюкагоноподобный пептид-1 и некоторые другие пептиды. Таким образом, эти ЛС увеличивают длительность действия эндогенного глюкагоноподобного пептида-1. Эффекты препаратов в целом аналогичны таковым у эксенатида, но (в отличие от последнего) они не вызывают снижения массы тела.

### **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

**Эксенатид** всасывается практически одинаково при подкожном введении в область плеча, живота и бёдер. Максимальной концентрации препарат достигает примерно через 2 ч, период полувыведения эксенатида — 2,4 ч, длительность действия — 10 ч. Препарат выводится почками, однако коррекция дозы необходима только при скорости клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин.

**Ситаглиптин** быстровсасывается в ЖКТ (биодоступность — 87%). Максимальную концентрацию в плазме крови препарат достигает примерно через 1-4 ч, период полувыведения — 12 ч, длительность действия — около 24 ч. Экскреция препарата в основном происходит через почки (87%).

### **ПОКАЗАНИЯ**

Эксенатид рекомендуют назначать больным СД 2-го типа с субкомпенсацией заболевания на фоне приёма метформина или ПСМ в дозе 5 мкг подкожно 2 раза в сутки за 60 мин до еды. При необходимости через 1 мес дозу увеличивают до 10 мкг 2 раза в сутки. При комбинации эксенатида с ПСМ может потребоваться снижение дозы последних.

В настоящее время проводят клинические испытания эксенатида длительного действия, который можно будет использовать 1 раз в неделю. Также изучают эффективность и безопасность лираглутида (другого аналога глюкагоноподобного пептида-1), который можно вводить 1 раз в сутки.

Ситаглиптин в дозе 100 мг внутрь 1 раз в сутки назначают больным СД 2-го типа в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или тиазолидиндионами. При скорости клубочковой фильтрации 30-50 мл/мин дозу снижают до 50 мг/сут, при скорости  $< 30$  мл/мин — до 25 мг/сут.

Эксенатид вводят подкожно в суточной дозе 10-20 мг 2 раза в сутки.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Гиперчувствительность к препаратам и СД 1-го типа.

### **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Основной побочный эффект эксенатида — тошнота (у 44% пациентов). Со временем у некоторых пациентов тошнота ослабевает и прекращается. Реже встречаются рвота, диарея, чувство нервозности, головокружение, головную боль, диспепсию.

Ситаглиптин в 1,5-2 раза увеличивает риск инфекций респираторного тракта, назофарингита и головных болей.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

В настоящее время точных данных нет.

**ПОКАЗАТЕЛИ КОНТРОЛЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА  
(ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ)**

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии.

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ** < 5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии*	< 6,5 %	< 7,0 %	< 7,5 %
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0 %	< 7,5 %	< 8,0 %

\*- основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3 и выше, деменция.

\*\* ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы\*

HbA1c, %***	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

\* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

**Целевые уровни показателей липидного обмена**

Показатели	Целевые значения, ммоль/л*	
	Мужчины	Женщины
Общий холестерин	< 4,5	
Холестерин ЛНП	< 2,5**	
Для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или ХБП С 3а и более	< 1,8**	
Холестерин ЛВП	> 1,0	> 1,3
Триглицериды	< 1,7	

\* Перевод из ммоль/л в мг/дл:

Общий холестерин, холестерин ЛНП, холестерин ЛВП: ммоль/л × 38,6 = мг/дл.

Триглицериды: ммоль/л × 88,5 = мг/дл.

\*\* или снижение холестерина ЛНП на 50% и более от исходного уровня при отсутствии достижения целевого уровня.

Целевые уровни показателей артериального давления

Возраст	Систолическое АД, мм рт.ст.*	Диастолическое АД, мм рт.ст.*
≤ 70 лет	> 120 и ≤ 140	> 70 и ≤ 85
> 70 лет	> 120 и ≤ 150	> 70 и ≤ 90
Любой при наличии ХБП АЗ	> 120 и ≤ 130	> 70 и ≤ 85

\* нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии.

## Приложение 2.

### Содержание хлебных единиц в различных продуктах

1ХЕ - это то количество продукта, в котором содержится 10-12 г углеводов.

1ХЕ повышает сахар крови на 1,7 - 2,2 ммоль/л (без инсулина).

Для усвоения 1 ХЕ требуется 1 – 4 ед. инсулина.

#### I ГРУППА - ЗЕРНОВЫЕ

Наименование продукта	Количество продукта на 1 ХЕ	Вес продукта на 1 ХЕ	
Крупа гречневая, манная, овсяная, перловая, пшено, рис	Сырая	1 ст. л.	15-20 г
	Варёная	2 ст. л. с горкой	50-60 г
Макаронные изделия: количество продукта по объёму на 1 ХЕ зависит от размера макаронного изделия, но количество продукта по весу постоянно в сыром виде 15 г, в варёном 50 г.			
Вермишель	Сырая	1,5 ст. л.	15 г
	Варёная	2 ст. л. с горкой.	50 г
Лапша	Сырая	1,5 ст. л.	15 г
	Варёная	3 ст. л. с горкой	50 г
Рожки (и подобные им по размеру макаронные изделия)	Сырые	2 ст. л.	15 г
	Варёные	4 ст. л.	50 г
Крупные макаронные изделия (1-2 шт. в ст. л.)	Сырые	4 ст. л.	15 г
	Варёные	4 ст. л.	50 г
Хлеб	Белый, булочки (кроме сдобы), серый,	1 кусок (от средней части стандартного батона перпендикулярный срез шириной 1 см)	20 г
	Ржаной	1 кусок (от 1/4 буханки шириной 1,3 см)	25 г
	С отрубями	1 кусок (шириной 1,5 см)	35г
Блин	1 большой	50 г	
Блинчики с творогом	1,5 шт	60 г	
Булка с маком (сдоба)	1/2 шт	20 г	
Вареники	4 шт	50 г	
Ватрушка	1/2 шт	50 г	
Вафли мелкие	1,5 шт	17 г	
Колбаса варёная	1 кусок (от средней части стандартного батона строго перпендикулярно шириной 1 см)	100 г	
Котлета средняя	1 шт	65 г	
Мука (любая)	1 ст. л. с горкой	15 г	
Овсяные хлопья	2 ст. л. с горкой	15 г	
Оладьи	1 шт средний	50 г	
Панировочные сухари	1 ст. л. с горкой	15 г	
Пельмени	4 шт	50 г	
Печенье сливочное	2,5 шт	15 г	
Сардельки	1 шт	100 г	
Сосиски	2 шт	100 г	
Сухари	2 шт	15-20 г	
Сушки	2-3 шт	15-20 г	
Тесто слоёное		35 г	
Тесто дрожжевое		25 г	

#### II ГРУППА - МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

Наименование продукта	Количество продукта на 1 ХЕ	Вес продукта на 1 ХЕ	
Йогурт натуральный питьевой	1 ст	250 мл	
Йогурт фруктовый			
Кефир несладкий	1 ст.	250 мл	
Молоко	1 ст.	250 мл	
Сгущённое молоко	без сахара	1/3 банки	130 г
Сливки	1 ст.	250 мл	

Сухое молоко в порошке		1 ст. л.	30 г
Сырник (средний)		1 шт	75 г
<b>III ГРУППА - ОВОЩИ</b>			
Картофель	сырой, варёный	1 шт (размером со среднее куриное яйцо)	80-100 г
	пюре готовое	2 ст. л. с горкой	90г
жареный	Мелкая нарезка	1,5 ст. л.	35-40г
	Крупная нарезка	2 ст. л.	35-40г
	Фри	12 ломтиков	35г
	сухой (чипсы)	1 маленькая пачка	25г
	Морковь (крупная)	3шт	400г
Свёкла (крупная)		1-2 шт	400г
	варёная	3 ст. л.	50 г

#### IV ГРУППА - ФРУКТЫ

Наименование продукта	Количество продукта на 1 XE	Вес продукта на1XE	
Абрикос	средний	3 шт	с косточкой 130г
	крупный	2 шт	без косточки 120г
Айва крупная		1 шт	140г
Ананас		1 ломтик, поперечный срез шириной 1 см	с кожурой 125-140г
Арбуз		1 ломтик	с кожурой 400г
			без кожуры 270г
Банан крупный		1/2шт	с кожурой 90г
			без кожуры 60г
Виноград	средний	10шт	70г
	мелкий	12шт	
Вишня крупная		15 шт (или 1 ст.)	90-100г
Гранат крупный		1 шт	170-200г
Грейпфрут крупный		1/2 шт	с кожурой 170г
			без кожуры 130г
Груша средняя		1 шт	90-100 г
Дыня- "колхозница"		1 ломтик	с кожурой 300 г
			без кожуры 250г
Киви крупный		1,5 шт	110г
Клубника средняя		10 шт (или 1 ст.)	160г
Клюква		1 ст.	160г
Крыжовник		6 ст. л. (или 1 ст.)	120г
Лимон		3 шт	270г
Малина		8 ст. л. (или 1 ст.)	150г
Мандарины	мелкие	3 шт	с кожурой 160г
	средние	2 шт	без кожуры 120г
Персик средний		1 шт	с косточкой 140г
			без косточки 120г
Сливы синие	средние	3 шт	с косточкой 120г
	мелкие	4 шт	без косточки 100г
Сок			140г
	Апельсиновый		110г
	Виноградный		70г
	Вишнёвый		90г
	грушевый		100г
	Грейпфрутовый		140г
	сливовый		80г
	Яблочный		100г
Сухофрукты	бананы	1 шт	15г
	изюм	10шт	20г
	инжир	1 шт	20г
	курага	3 шт (или 6 долек )	20г



	финики	2 шт.	20г
	Чернослив	3 шт.	20г
	яблоки	2ст. л.	20г
Хурма средняя		1шт	80-90г
Яблоко любого цвета	среднее	1 шт	90-100г

### V ГРУППА - СЛАДОСТИ И ДР. ПРОДУКТЫ

Наименование продукта	Количество продукта на 1 ХЕ	Вес продукта на 1ХЕ	
Варенье	1,5 ст. л.	12-15г	
Вода газированная сладкая пепси-кола, кока-кола, спрайт, фанта и др.	1/2 ст.	100г	
Карамель	5-6 шт		
Квас	1 ст.	250мл	
Кисель	1,5 ст.	300мл	
Компот	2 ст.	400мл	
Конфета шоколадная	1 шт	12г	
Мак	3/4 ст.	150г	
Мёд	1 ст. л.	12-15г	
Пиво	обычное светлое	250г	
	безалкогольное	200г	
Сахар кусковой	2-2,5 кусочка	12г	
Сахарный песок	1 ст. л.	12г	
Шоколад	обычный	1/5 плитки	20г
	на сахарозаменителе	1/3 плитки	30г
	молочный	4 кусочка	20г
<b>"Макдональдс"</b>			
Гамбургер двойной		3ХЕ	
Биг-маг тройной		4ХЕ	
Пакет картофеля	Маленький	1ХЕ	
Пицца 300г		6ХЕ	
Торт-пирог 1 кусочек		3-8ХЕ	

### Приложение 3.

#### Ориентировочная потребность в углеводах (ХЕ) в сутки

Применима только к взрослым больным СД 1 типа и СД 2 типа, получающим инсулин\*.

Категория пациентов	Количество ХЕ в сутки
Пациенты с близкой к нормальной массой тела**	
Тяжелый физический труд	25 – 30
Среднетяжелый физический труд	20 – 22
Работа «сидячего» типа	16 – 18
Малоподвижный образ жизни	12 – 15
Пациенты с избыточной массой тела или ожирением	
Тяжелый физический труд	20 – 25
Среднетяжелый физический труд	15 – 17
Работа «сидячего» типа	11 – 16
Малоподвижный образ жизни	Не менее 10
Пациенты с дефицитом массы тела	25 – 30

\* В пределах каждой категории мужчины обычно потребляют ХЕ ближе к верхней границе диапазона, женщины – ближе к нижней.

\*\* Близкая к нормальной масса тела указывает на адекватность соотношения между питанием пациента и расходом энергии, поэтому эти пациенты, как правило, не нуждаются в рекомендациях по количеству ХЕ в сутки.

## Приложение 4.

### Характеристика сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России (выпускаемые дозы, мг)	Суточная доза (мг)	Кратность приема (раз/сутки)	Длительность действия (часы)
Производные сульфонилмочевины	Глибенкламид микронизированный	· Манинил 1,75 (1,75) · Манинил 3,5 (3,5) · Глимидстада (3,5) · Глибенкламид (1,75; 3,5)	1,75 – 14	1 – 2	16 – 24
	Глибенкламид немикронизированный	· Манинил 5 (5) · Глибенкламид (5) · Глибенкламида таблетки 0,005 г (5)	2,5 – 20	1 – 2	16 – 24
	Гликлазид	· Глидиаб (80) · Гликлазид-Акос (80) · Диабефарм (80) · Диатика (80) · Диабинакс (20; 40; 80)	80 – 320	1 – 2	16 – 24
	Гликлазид с модифицированным высвобождением	· Диабетон МВ (30; 60) · Глидиаб МВ (30) · Диабефарм МВ (30) · Гликлада (30; 60; 90) · Диабеталонг (30; 60) · Гликлазид МВ (30 ; 60) · Гликлазид МВ Фармстандарт (30; 60) · Гликлазид Канон (30; 60)	30 – 120	1	24
	Глимепирид	· Амарил (1; 2; 3; 4) · Глемаз (2; 4) · Глюмедекс (2) · Меглимид (1; 2; 3; 4; 6) · Глимепирид (1; 2; 3; 4 ; 6) · Глимепирид-Тева (1; 2; 3; 4) · Диамерид (1;2; 3; 4) · Глемауно (1; 2; 3; 4) · Глимепирид Канон (1; 2; 3; 4) · Глайм (1; 3; 4)	1 – 6	1	24
	Гликвидон	Глюренорм (30)	30 – 180	1 – 3	8 – 12
	Глипизид	Мовоглекен (5)	5 – 20	1 – 2	16 – 24
	Глипизид с контролируемым высвобождением	Глибенез ретард (5; 10)	5 – 20	1	24
Глиниды (меглитиниды)	Репаглинид	· НовоНорм (0,5; 1; 2) · Диаглинид (0,5; 1; 2)	0,5 – 16	3 – 4	3 – 4
	Натеглинид	Старликс (60; 120; 180)	120 – 480	3 – 4	3 – 4
Бигуаниды	Метформин	· Сиофор 500 (500) · Сиофор 850 (850) · Сиофор 1000 (1000) · Глюкофаж (500; 850; 1000) · Багомет (500; 850; 1000) · Глиформин (250; 500; 850; 1000) · Метфогамма 500 (500)	500 – 3000	1 – 3	8 – 12

		<ul style="list-style-type: none"> <li>· Метфогамма 850 (850)</li> <li>· Метфогамма 1000 (1000)</li> <li>· Метформин (500; 850; 1000)</li> <li>· Метформин-Рихтер (500; 850)</li> <li>· Метоспанин (500)</li> <li>· НовоФормин (500; 850)</li> <li>· Форметин (500; 850; 1000)</li> <li>· Формин Плива (850; 1000)</li> <li>· Софамет (500; 850)</li> <li>· Ланжерин (500; 850; 1000)</li> <li>· Метформин-Тева (500; 850; 1000)</li> <li>· Нова Мет (500; 850; 1000)</li> <li>· Метформин Канон (500; 850; 1000)</li> <li>· Диасфор (500; 850; 1000)</li> <li>· Метформин Зентива (500; 850; 1000)</li> </ul>			
	Метформин пролонгированного действия	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Глюкофаж лонг (500; 750; 1000)</li> <li>· Метадиен (500)</li> <li>· Диаформин ОД (500)</li> <li>· Метформин МВ-Тева (500)</li> <li>· Метформин Лонг (850; 1000)</li> <li>· Глиформин Пролонг (750; 1000)</li> </ul>	500 – 2550	1 – 2	12 – 24
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Пиоглитазон	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Диаб-норм (15; 30)</li> <li>· Пиоглар (15; 30; 45)</li> <li>· Пиоглит (15; 30)</li> <li>· Астрозон (30)</li> <li>· Амальвия (15; 30)</li> <li>· Пиоуно (15; 30; 45)</li> </ul>	15 – 45	1	16 – 24
	Росиглитазон	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Роглит (2; 4; 8)</li> </ul>	2 – 8	1 – 2	12 – 24
Агонисты рецепторов глюкоагоноподобного петида – 1	Эксенатид	Баета (5, 10 мкг), для п/к инъекций	10 – 20 мкг	2	12
	Эксенатид пролонгированного действия	Баета Лонг* (2,0) для п/к инъекций	–	1 раз в неделю	168
	Лираглутид	Виктоза (0,6; 1,2; 1,8), для п/к инъекций	0,6 – 1,8	1	24
	Ликсисенатид	Ликсумия (10; 20 мкг), для п/к инъекций	10 – 20 мкг	1	24
	Дулаглутид	Трулисиги (0,75; 1,5) для п/к инъекций	–	1 раз в неделю	168
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)	Ситаглиптин	Янувия (25; 50; 100)	25 – 100	1	24
	Вилдаглиптин	Галвус(50)	50 – 100	1 – 2	16 – 24
	Саксаглиптин	Онглиза (2,5; 5)	2,5 – 5	1	24
	Линаглиптин	Тражента (5)	5	1	24
	Алоглиптин	Випидия (12,5; 25)	12,5 – 25	1	24
	Гозоглиптин	Сатерекс (20; 30)	20 – 30	1	24
Ингибиторы α-глюкозидаз	Акарбоза	Глюкобай (50; 100)	150 – 300	3	6 – 8
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)	Дапаглифлозин	Форсига (5; 10)	5 – 10	1	24
	Эмпаглифлозин	Джардинс (10; 25)	10 – 25	1	24
	Канаглифлозин	Инвокана (100, 300)	100 – 300	1	24
Комбинированные	Глибенкламид + метформин	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Глибомет (2,5/400)</li> <li>· Глюкованс (2,5/500; 5/500)</li> </ul>	–	1 – 2	16 – 24

препараты		· Багомет Плюс (2,5/500; 5/500) · Глюкофаст (2,5/400) · Глюко- ноорм (2,5/400) · Метглюб (2,5/400) · Метглюб Форс (2,5/500; 5/500)			
	Гликлазид + метформин	Глимекомб (40/500)	–	1 – 2	16 – 24
	Глимепирид + метформин	Амарил М (1/250; 2/500)	–	1 – 2	24
	Вилдаглиптин + метформин	Галвус Мет (50/500; 50/850; 50/1000)	–	1 – 2	16 – 24
	Ситаглиптин + метформин	Янумет (50/500; 50/850; 50/1000)	–	1 – 2	24
	Саксаглиптин + метформин про- лонгированного действия	Комбоглиз Пролонг (2,5/1000; 5/500; 5/1000)	–	1	24
	Линаглиптин + метформин	Джентадуэто (2,5/500; 2,5/850; 2,5/1000)	–	1	24
	Инсулин деглудек+ лираглутид	Сутьтофай (50 ЕД/1,8 мг)	–	1	24

Список литературы:

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М., 1989.
2. Потемкин В.В. Эндокринология. – М., 1989.
3. Козловская Л.В., Николаев А.Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования.- М.:Медицина, 1994
4. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.
6. Клиническая эндокринология. Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. – 3-е изд. – СПб.: Питер, 2002.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. – М.: Универсум Паблишинг, 2003.
8. Шенфилд Г., Колмэн П., Даймонд Т. Эндокринология: Справочник практикующего врача: Пер. с англ. – М.: Литерра, 2005.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» (Методические рекомендации) – М., 2006.
10. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. – М., 2004.
11. Лейкок Дж.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у
12. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова. Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008
13. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Под ред. Н.П. Шабалова. – М.: МЕД-пресс-информ, 2003.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. «Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (8-й выпуск) – М., 2017 г..