

Использование пероральных сахароснижающих препаратов у пациентов на поздних стадиях ХБП.



Колмакова Е.В.

05.12.2015

Роль коррекции гипергликемии



URPDS 35, Lancet 1998. 352: 854-65

UK Prospective Diabetes Study)

ADVANCE



- Снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания
- Снижение риска почечных осложнений

ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008; 358:2560-2572

Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controller Evaluation)

Целевые уровни гликемии

HbA 1c (%)		Возраст		
		молодой	средний	пожилой
Нет тяжелых осложнений СД/риск тяжелой гипогликемии		< 6,5	< 7,0	<7,5
Есть тяжелые осложнения СД/риск тяжелой гипогликемии*		<7,0	<7,5	<8,0
Гемодиализ < 8.0	Ложное повышение	<ul style="list-style-type: none"> - Азотемия - Ацидоз - Гипертриглицеридемия - Гиперурикемия - Гипербилирубинемия 		
	Ложное снижение	<ul style="list-style-type: none"> - Укорочение жизни Er - Гемолиз - Дефицит Fe - Применения ЭПО 		

ГН и препрандиальная гликемия < 6,1 ммоль/л

Постпрандиальная гликемия < 13 ммоль/л

*Высокий риск гипогликемии-пожилые, пациенты с аритмией, сердечно-сосудистой патологией, получающие инсулин, ПСМ и глиниды.

Алгоритм гликемического контроля

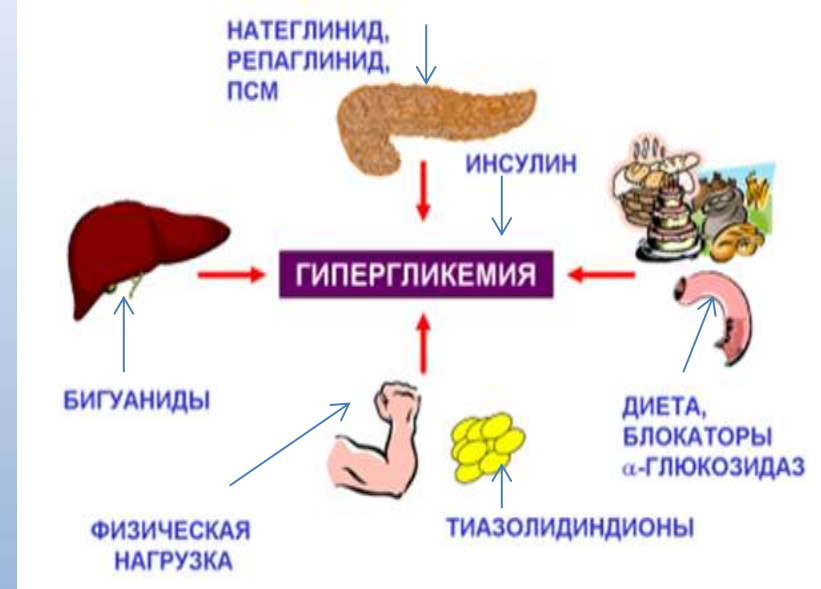
- **Изменение образа жизни** - диета, физические нагрузки, отказ от курения.
- **Сахароснижающая терапия** стратифицирована в зависимости от уровня HbA 1c
 - < **7,5%** - монотерапия
 - > **7,5%** - двойная комбинация
 - > **9,0%** - двойная или тройная комбинация при отсутствии симптомов
 - > **8,2%** - инсулинотерапия или комбинация при наличии осложнений

Минимизация риска гипогликемии является приоритетом и затрагивает вопросы безопасности, приверженности и стоимости лечения.

Минимизация риска набора массы тела и затрагивает вопросы безопасности, приверженности и стоимости лечения.

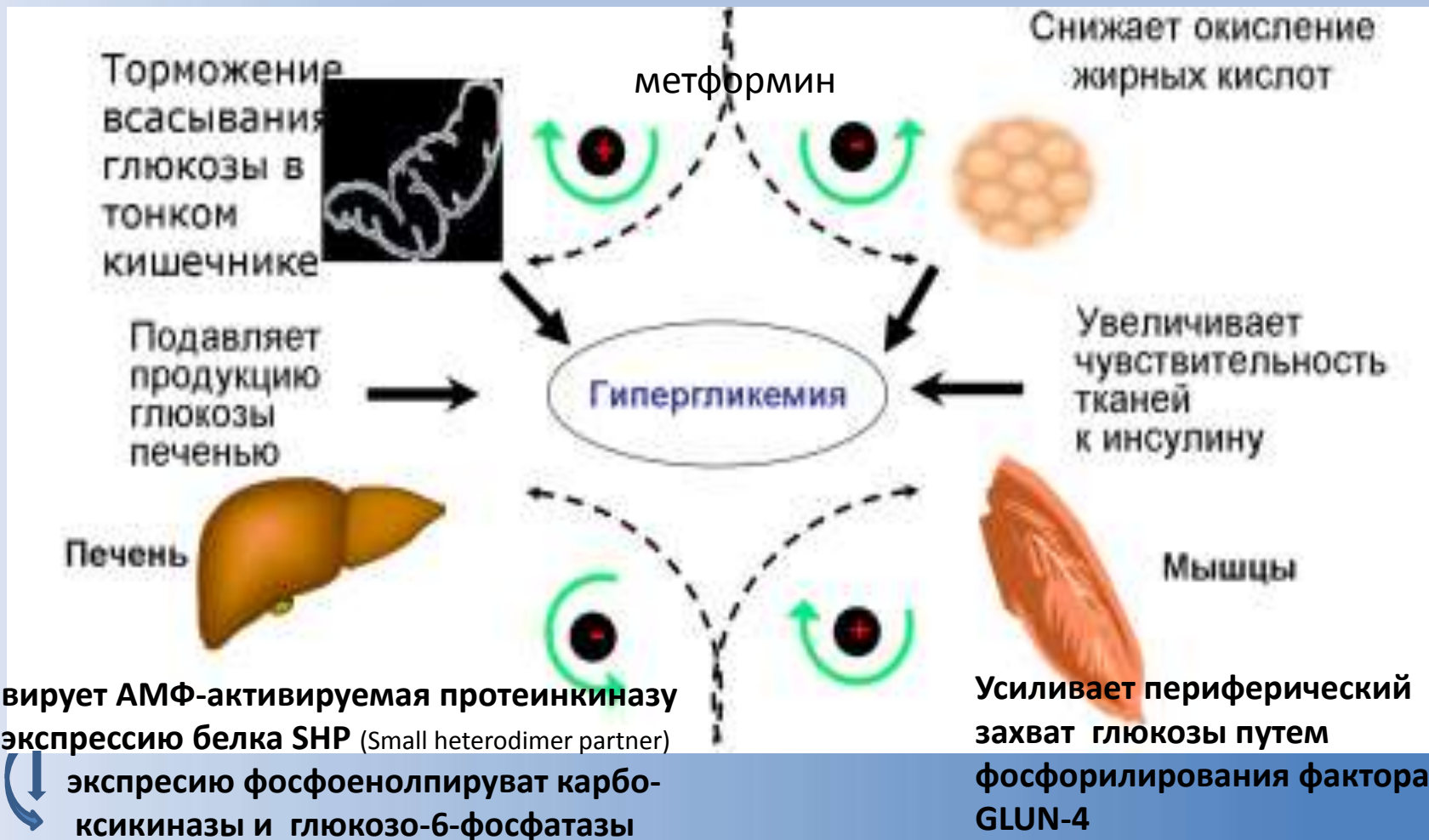
Классификация сахароснижающих препаратов

- Бигуаниды
- Препараты сульфонилмочевины (ПСМ)
- Глиниды (меглитиниды)
- Тиазолидиндионы (глитазоны)
- Антагонисты глюкагонподобного пептида-1
- Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)
- Комбинированные препараты



Бигуаниды (метформин)

Глюкофаж (Мерк Сантэ для Никомед), Сиофор (Берлин-Хеми), Багомет (Баго), НовоФормин (Ново Нордикс)



Преимущества метформинов

- Не увеличивают массу тела
- Минимальный риск гипогликемии
- Улучшают клинические исходы (URHDS)
- Влияние на СС факторы риска:
 - липидемия → снижает уровень ТГ на 45%; СЖК на 17%; ЛПНП на 28% *
 - ожирение → снижает массу тела и препятствует ее увеличению *
 - гипертензия → снижает артериальное давление **
 - атеросклероз → препятствует тромбообразованию и атеросклеротическим поражениям ***

2005 г. – МЕТФОРМИН терапия первой линии

*-Hermann Lsetae, 1994

** - Guigliano D. et al.,1993\$ P.Sundaresan et al., 1997

***- Guigliano D. et al., 1993

Побочные эффекты метформина

- Гастро-интерстициальные расстройства (метеоризм, тошнота, металлический привкус во рту)
- Молочнокислый ацидоз (лактат является субстратом для глюконеогенеза, подавляемого метформинном)

Противопоказания

- ✓ **Почечная** (СКФ < 60 мл/мин, Crpl >250 мкмоль/л) **и печеночная недостаточность**
- ✓ **Применение контрастных веществ**
- ✓ **Большие хирургические операции**
- ✓ **Заболевания, связанные с гипоксией** (острая СН и ДН), ОИМ, тяжелая анемия)
- ✓ **Лактоацидоз в анамнезе**
- ✓ **Хронический алкоголизм**
- ✓ **Выраженная декомпенсация СД**
- ✓ **Беременность и лактация**

Применение метформина

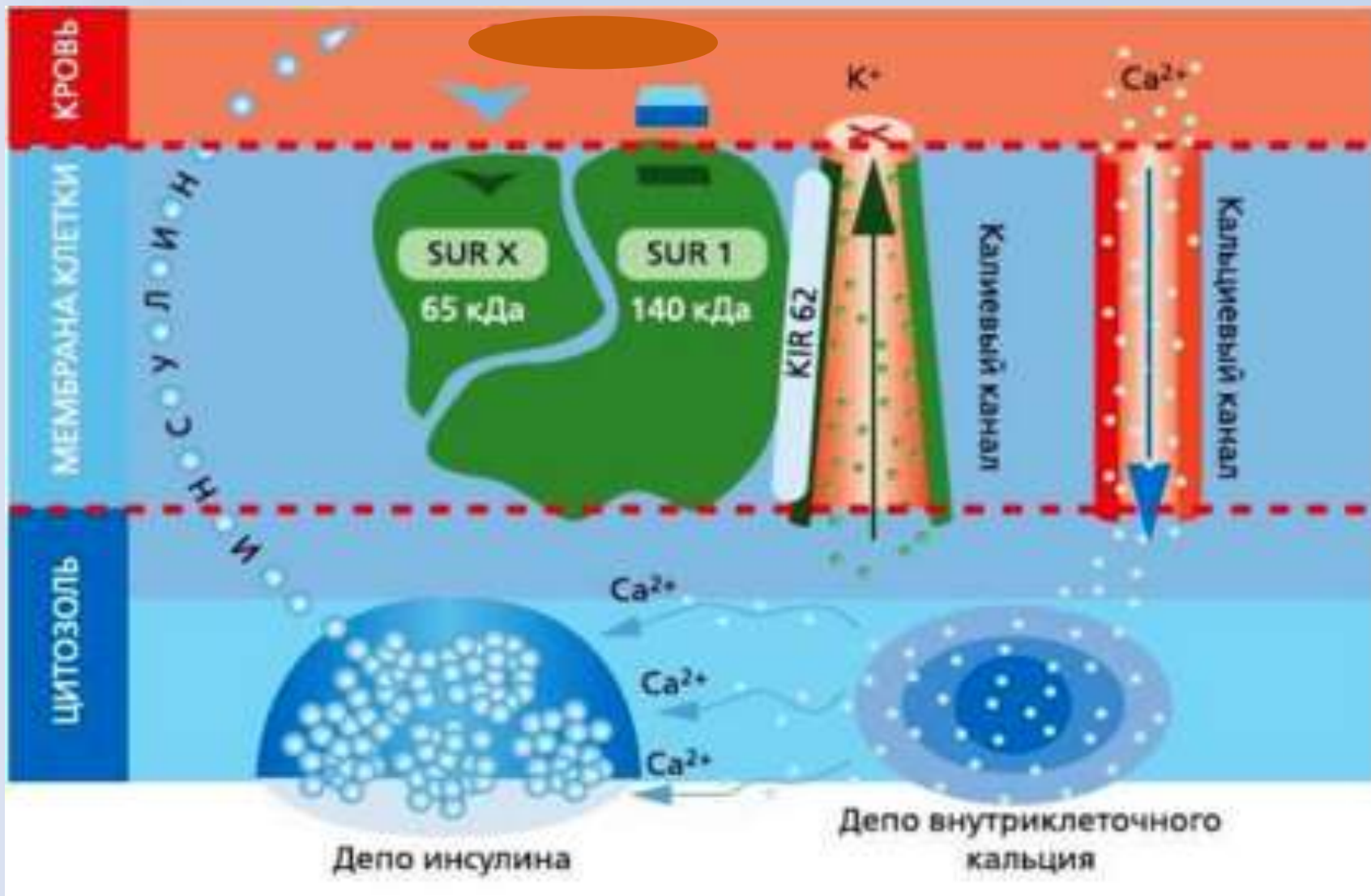


- Начинать с низких доз (500 мг/сут)
- Титрацию производить каждые 7-14 дней под контролем гликемии
- максимально эффективная доза 3000 мг
- Принимать с пищей, соблюдать режим приема

Применение метформина у пациентов с поражением почек

СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Рекомендации
≥ 60	Нет противопоказаний. Контроль почечных функции ежегодно
45-60	Мониторирование почечной функции каждые 3-6 мес.
30-44	Прием с осторожностью. Редукция дозы. Мониторирование почечной функции каждые 3 мес. Не инициировать терапию. Учитывать- анемию, СН, ДН, дегидратацию, дисфункцию печени.
< 30	Применение противопоказано

Регуляция секреции инсулина



Производные сульфонилмочевины

Первая генерация (1955-56 г.г.– Карбутамид, тобутамид, хлорпропамид.

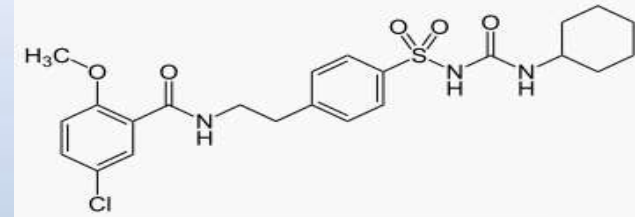
Вторая генерация (1969 г) – глибенкламид (манинил), глипизид (глибинез, минидиаб, мовоглекен) , **гликвидон** (глюренорм), **гликлазид**(диабетон МВ, глидиаб).

Третья генерация (1995 г.) – **глимепирид (амарил)** -низкий риск гипогликемии, инсулино-сберегающий эффект, удобный режим дозирования.

Механизм действия

- Стимулирует секрецию эндогенного инсулина β -клетками
- Подавляет активность инсулиназы
- Подавляет продукцию глюкагона α -клетками
- Подавляют секрецию соматостатина, угнетающего секрецию инсулина
- Улучшает чувствительность инсулинзависимых тканей, увеличивая количество инсулиновых рецепторов на мембране.

Побочные эффекты ПСМ



- Прибавка веса
- Гипогликемия
 - * частота 0,2 на 1000 больных в год
 - * нарушение физиологической регуляции секреции инсулина
 - * повышение риска у больных с ХБП из-за аккумуляции активных метаболитов

Способствуют гипогликемии: высокие дозы, пропуск приема углеводов, недостаток питания, снижение аппетита, прием алкоголя, печеночная дисфункция, СН, прием препаратов (аспирин, с/а, гемифиброзил, варфарин), которые вытесняют ПСМ в плазме из их связи с белками.

Противопоказания

- Кетоз, кетоацидоз, кома
- Цитопенические состояния
- Беременность и лактация
- Прогрессирующая потеря массы тела
- Острые инфекции
- Оперативное вмешательство
- Ожоги
- Повышенная чувствительность к С/А
- Прогрессирующая почечная и печеночная недостаточность

ПСМ

Манинил: длительность действия 8-12 час
Дозировки 1,75 мг; 3,5 мг; 5 мг
Максимальная суточная доза -20 мг
Прием препарата за 30 минут до еды
Наибольшая сахароснижающее действие.
Высокий риск гипогликемии !!!, усиливающийся при ХБП



Диабетон МВ : эффективен 24 часа
однократный прием во время завтрака
Разовая доза -60 мг, макс.
Суточная доза -320 мг
Хорошая переносимость
Антиоксидантные свойства и прямая сосудистая защита



Глюренорм : 95% выделяется через ЖКТ и 5% через почки
Разовая доза 30 мг, макс. Суточная доза - 120 мг



ПСМ (Амарила) в России с 1998 г.

- Препарат с доказанным двойным механизмом действия :
увеличивает секрецию инсулина

инсулинорезистентность: ингибирование глюконеогенеза ;
антиатерогенное действие (↓ ОХС, ЛПОНП; ↑ Хс-ЛПВП);

Антитромботическое действие (снижение агрегации за счет ингибирования ЦОГ); антиоксидантное действие.

- **Двойной путь выделения (58% почки 42% ЖКТ).**

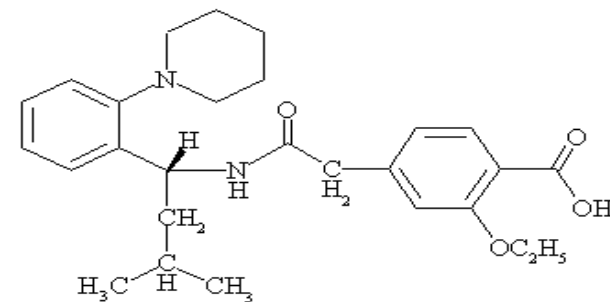
■ Стартовая доза: 1 мг – 1 раз в день утром – коррекция 1 раз в неделю



■ Максимальная суточная доза – 6 мг x 1 раз/день

■ Способ применения: внутрь, целиком, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости

Глиниды (меглитиниды)



Репаглинид (НовоНорм)

Натеглинид (Старликс)

Препарат	Нач.доза (мг)	Кратность приема	Суточная доза (мг)
Репаглинид	0,5-1 перед каждым приемом пищи	3-4 раза в сутки	4-перед каждым приемом пищи (макс. 16 мг/сут)
Натеглинид	120-перед каждым приемом пищи	3-4 раза в сутки	120 –перед каждым приемом пищи

При пропуске приема пищи - пропуск приема препарата

При дополнительном приеме пищи- дополнительный прием препарата

Может использоваться и на диализе.

Противопоказания к приему глинидов

- Сахарный диабет 1 типа
- Беременность и период лактации
- Нарушение функции печени
- Выведение – $T_{1/2} \approx 1$ час. 92% через кишечник (метаболизм в печени с участием P450) + 8% с мочой → начальная доза не требует коррекции при ХБП, при ХБП 5 последующее увеличение дозы **осторожно!**
- *Могут усиливать и/или пролонгировать гипогликемическое действие :*



гемфиброзил, триметоприм, рифампицин, кларитромицин, кетоконазол, циклоспорин, гипогликемические препараты, ингибиторы MAO, неселективные β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, салицилаты, НПВС, алкоголь и анаболические стероиды.



Тиазолидиндионы (глитазоны)

- **Пиглитазон** (Актос, Диаб-Норм, Пиоглар)

1 раз в сутки независимо от приёма пищи.

Начальная доза — 15–30 мг,

максимальная суточная — 45 мг,

максимальная доза при комбинированной терапии — 30мг.



- **Росмглитазон** (Авандия, Роглит)

1-2 раза в сутки независимо от приёма пищи.

Начальная доза — 4 мг/сут.,

максимальная суточная — 8 мг,

максимальная доза при комбинированной терапии — 4 мг/сут.



Механизм действия: снижение инсулинорезистентности.

Агонисты ядерных PPAR- γ -рецепторов (peroxisome proliferator-activated receptors- γ) — γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом. Рецепторы расположены в ядрах клеток жировой и мышечной ткани, сердечной мышцы, печени и почек. Соединившись с PPAR- γ , изменяют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов.

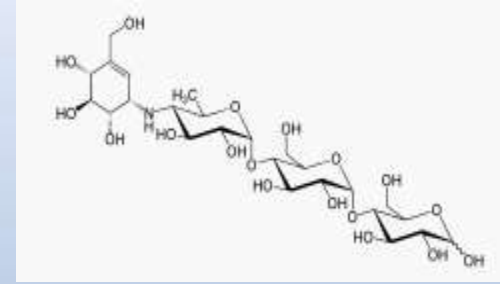
Плюсы глитазонов

- Наиболее эффективно снижают инсулинорезистентность среди всех ПССП
- Блокируют липолиз, что приводит к снижению количества свободных жирных кислот в крови; влияют на перераспределение жировой ткани из абдоминальной области в подкожную.
- Снижают уровни триглицеридов, повышают концентрацию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).
- **Обладают прямым подоцитопротективным действием**

– Минусы

- Уступают в сахароснижающей активности препаратам сульфонилмочевины и метформину. Монотерапия глитазонами снижает уровень HbA_{1c} примерно на 0,5-1,4%
- Медленное начало действия (макс. через 8 недель)
- Задержка жидкости → Приём может быть связан с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний
- Использование глитазонов сопровождается увеличением массы тела (в среднем на 1-3 кг). Механизм увеличения массы тела, возможно, связан с задержкой жидкости и накоплением жира.
- Остеопороз (♀ в менопаузе)
- Не сочетать с нитратами

Ингибиторы α -глюкозидаз



- **Акарбоза (глюкобай)** - внутрь,

не разжевывая, перед приемом пищи или через 1 час после еды.

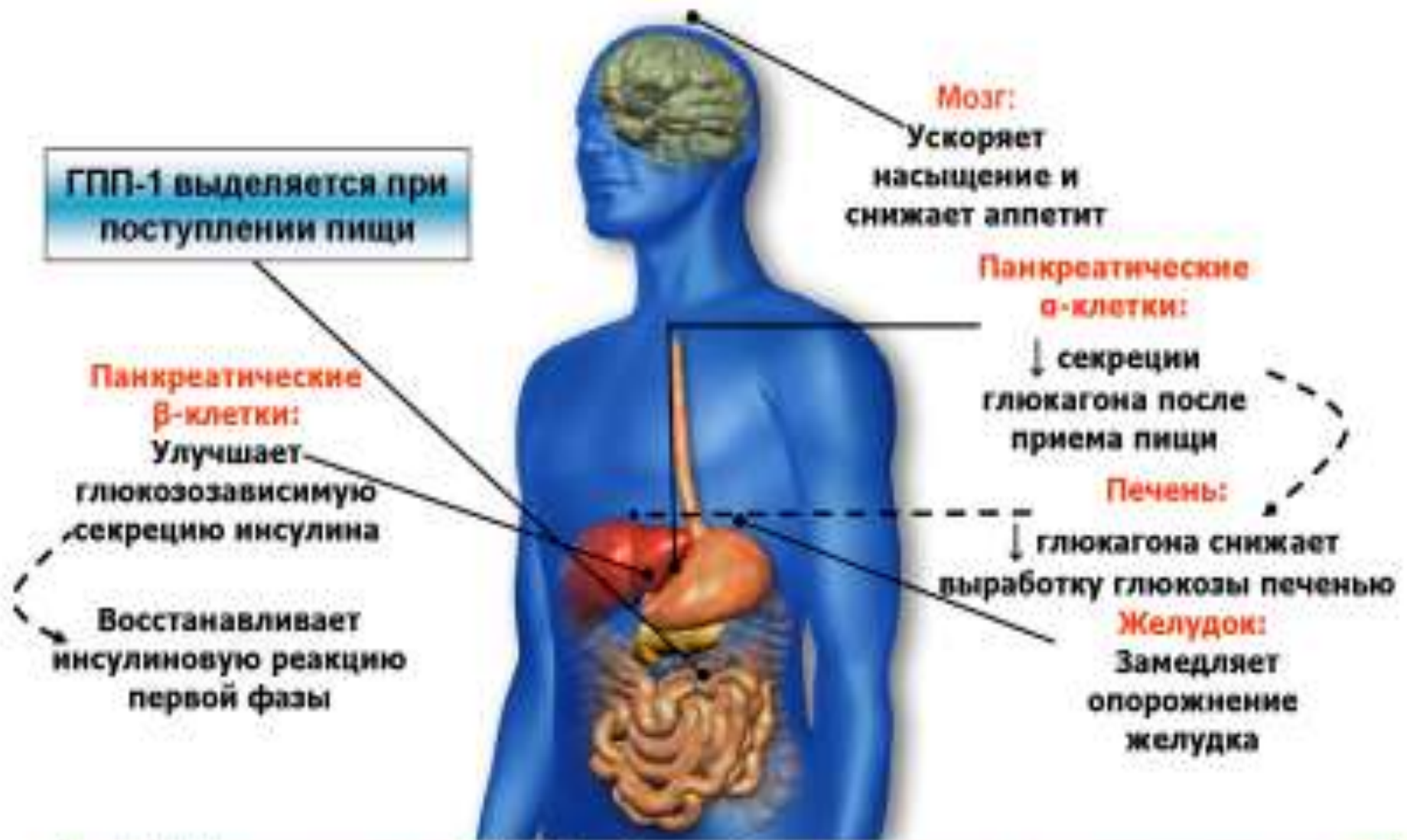
Начальная доза - 50 мг, через 3 дня дозу увеличивают до 50 мг 3 раза в сутки

Суточная доза 100-200 мг 3 раза в сутки (макс. 600 мг/сут). Увеличение дозы через 4-8 нед. с интервалом 1-2 нед. под контролем гликемии.

Механизм: тормозит переваривание и всасывание углеводов в тонкой кишке.

Противопоказания: диабетический кетоацидоз, цирроз печени; острые и хронические воспалительные заболевания кишечника, осложненные нарушениями пищеварения и всасывания (в т.ч. синдром мальабсорбции, синдром мальдигестии), патология ЖКТ с повышенным газообразованием, язвенный колит, кишечная непроходимость, в т.ч. частичная или предрасположенность к ней, стриктуры и язвы кишечника, грыжи больших размеров, ХПН ($\text{Cr pl} > 110$ мкмоль/л), беременность, кормление грудью.

Инкретины



ГПП-1 отвечает за ~60% общей выработки инсулина после приема пищи

Агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида-1

- **Эксенатид (Баета)**

1мл=250 мкг

Начальная доза -5мкг 2 раза п/к,
в течение 1 час.перед приемом

Пищи ,через 1 мес. можно увеличить дозу до 10 мкг 2 р/сут.

Противопоказания: заболевания ЖКТ с гастропарезом

СД 1 типа или диабетический кетоацидоз
беременность, лактация

ХБП (СКФ < 30 мл/мин)

Побочное действие: местные реакции –зуд, сыпь

ЖКТ- тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита

ЦНС –головокружение, сонливость

Дрожь, слабость



Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)

- **Ситаглиптин (Янувия)** -100 мг 1 /сут, независимо от пищи, двойная доза **недопустима**.
- **Вилдаглиптин (Галвус)** 50 мг 1 -2/сут
- **Саксаглиптин (Онглиза)** - 5 мг 1 /сут.
- **Линаглиптин (тражента)-5 мг**

Усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина с низким риском гипогликемии, подавляют секрецию глюкагона, благоприятный СС эффект, контролируют массу тела

Побочное действие:

Со стороны дыхательной системы: назофарингит, синусит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - гастроэнтерит, рвота.

Со стороны нервной системы: головная боль

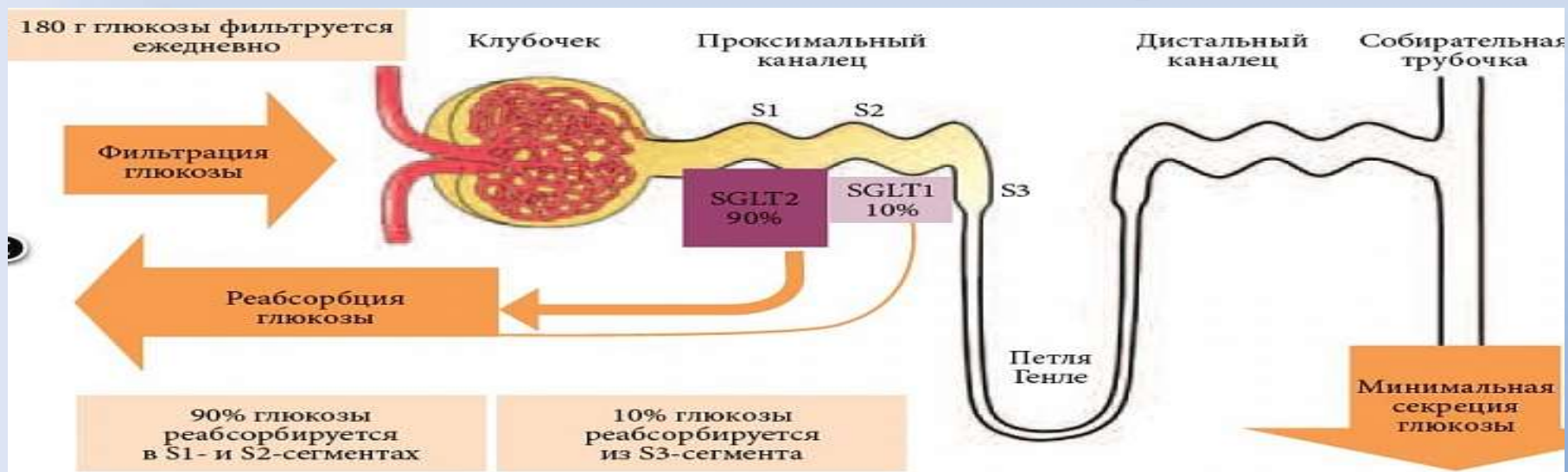
В марте 2015 года опубликовано исследование, согласно которому применение ингибиторов ДПП-4 может быть связано с увеличением рисков развития сердечной недостаточности. Однако в июне 2015 года исследование TECOS (14 тыс. пациентов, 6 лет наблюдения) показало, что длительное лечение СД2 препаратом ситаглиптин не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. В августе 2015 года FDA предупредило о серьёзном риске появления боли в суставах при терапии глиптинами.

Применение ИДПП -4 при ХБП

препарат	СКФ \geq 50 (мл/мин/1,73м ²)	30 \geq СКФ < 50 (мл/мин/1,73м ²)	СКФ < 30 (мл/мин/1,73м ²)
Ситаглиптин (Янувия)	Полная доза	½ дозы	¼ дозы
Вилдаглиптин (Галвус)	Полная доза	½ дозы	½ дозы
Саксаглиптин (онглиза)	Полная доза	½ дозы	½ дозы
Линаглиптин (тражента)	Полная доза	Полная доза	Полная доза

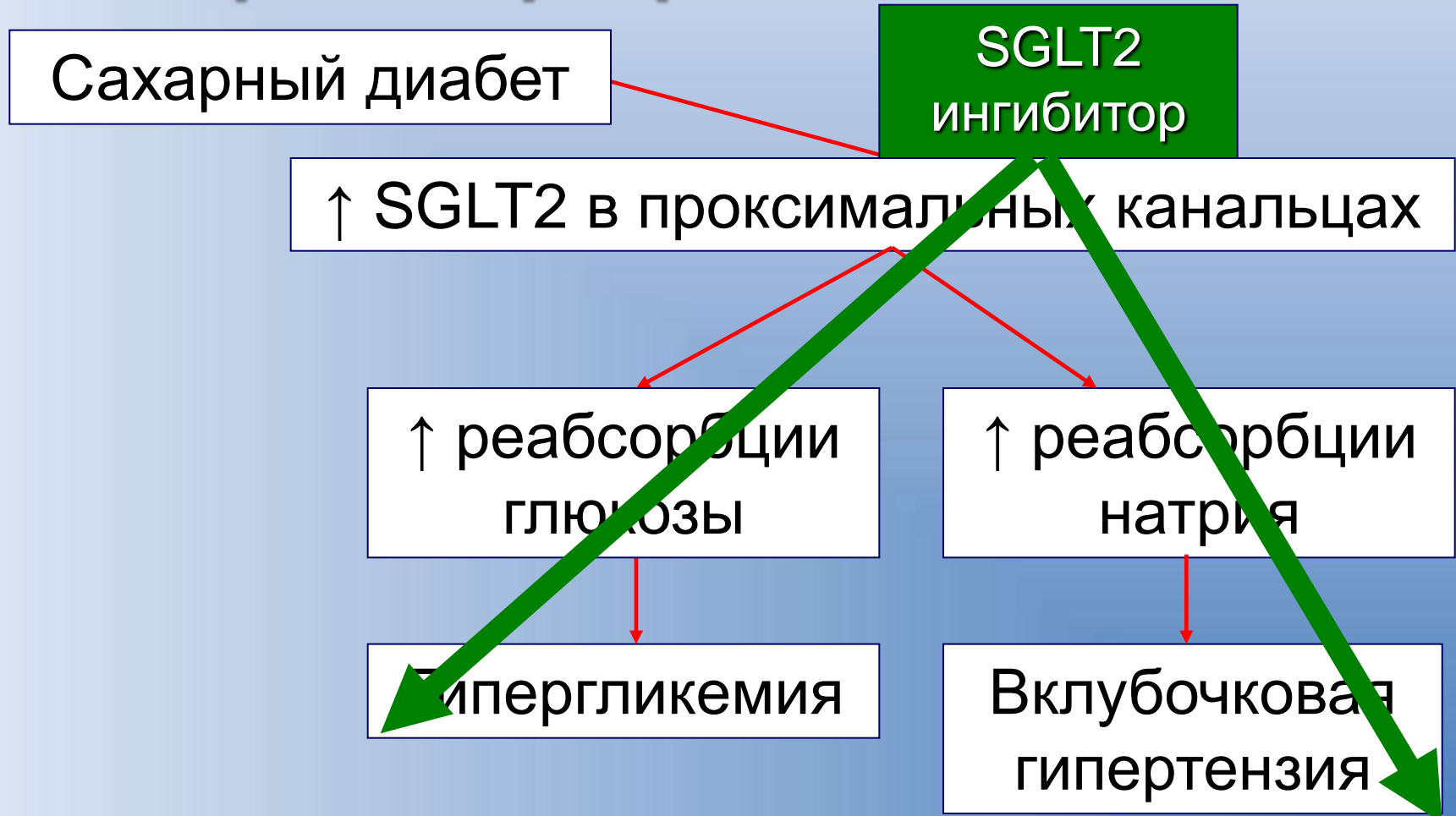
Возможно использование на ГД и ПД . Прием после диализа.

SGLT2 ингибиторы



- **МНН:** : дапаглифлозин (Форсига-5/10мг), канаглифлозин (инвокана-100мг), эмпаглифлозин (джардинс-10мг), ипраглифлозин (КИ не завершены)
Механизм: ингибирование натриевого котранспортера глюкозы в проксимальных канальцах почек, что приводит к блокированию реабсорбции глюкозы из первичной мочи обратно в кровь
Эффективность снижения ГГ при монотерапии: 0.5-1.0%
Преимущества: глюкозозависимое действие

Роль натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 типа



(DeFronzo RA (2009). Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58: 773–795.)

SGLT2 ингибиторы предотвращают морфологические изменения в почках

- ↓ расширение мезангия,
- ↓ накопление фибронектина
- ↓ коллагена IV типа
- ↓ потерю подоцитов
- предотвращают накопление макрофагов
- предотвращают накопление нейтральных липидов

Qiu L (2013), Wang X, Hogg-Cornejo V, et al. SGLT2 inhibition prevents the development of nephropathy in diabetic mice. Poster presented at American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions, June 21-25, 2013, Chicago, IL.

Недостатки и побочные действия

- повышение частоты инфекций мочевыводящих путей, вагинального кандидоза;
- применение ингибиторов SGLT-2 может быть связано с возникновением кетоацидоза, требующего госпитализации.
Особенности: диуретический эффект; активность препарата уменьшается по мере нормализации СК

МИМЕТИКИ амилина

МНН: прамлинтид (Симлин)

Механизм: действует подобно эндогенному амилину, что приводит к уменьшению скорости абсорбции пищи в кишечнике, уменьшению продукции глюкозы печенью из-за ингибирования действия глюкагона, уменьшению аппетита.

Эффективность снижения ГГ при монотерапии: 0.5-1.0%

Преимущества: эффективно контролирует постпрандиальные пики

Недостатки и побочные действия: тошнота, рвота, головная боль, гипогликемия

Особенности: инъекционные формы; высокая стоимость. В России не зарегистрирован.

Ограничения : нельзя назначать вместе с ингибиторами альфа-глюкозидазы

Комбинированная терапия: недостаточно эффективен при монотерапии, применяется в основном в качестве препарата комбинированной терапии, в том числе с инсулином

секвестранты желчных кислот

МНН: колесевелам (Велхол)

Механизм: уменьшает выделение глюкозы печенью, снижает уровень холестерина; предположительно влияет на уменьшение всасываемости глюкозы в кишечнике; предположительно влияет на метаболизм желчи, что косвенно сказывается на метаболизме углеводов.

Эффективность снижения ГГ при монотерапии: 0.5%

Преимущества: заметно улучшает липидный профиль (кроме триглицеридов); низкий риск гипогликемии; не влияет на повышение веса; хорошо переносится пациентами

Недостатки и побочные действия: повышение уровня триглицеридов крови; запоры, метеоризм, диспепсия; способны к секвестру ряда лекарственных препаратов (дигоксин, варфарин, тиазидные диуретики и бета-адреноблокаторы)

Особенности: высокая стоимость. В России не зарегистрирован.

Ограничения : язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, камни желчного пузыря

Комбинированная терапия: из-за низкой эффективности при монотерапии используется в комбинированной терапии с другими препаратами (преимущественно с метформином или сульфонилмочевинной)

агонисты дофамина-2

МНН: бромокриптин (Эргосет, Циклосет)

Предположительный механизм - воздействие на циркадную нейроэндокринную активность гипоталамуса с целью уменьшения воздействия гипоталамуса на процессы увеличения уровня глюкозы в крови.

Эффективность снижения ГГ при монотерапии: 0.4-0.7%

Преимущества: уменьшает уровни глюкозы в крови, триглицеридов, свободных жирных кислот; уменьшает риски сердечно-сосудистых событий; снижает инсулинорезистентность; низкий риск развития гипогликемии; способствует снижению веса

Недостатки и побочные действия: тошнота, слабость, запор, головокружение, ринит, гипотензия

Ограничения : диабет 1 типа, обмороки, психоз, беременность и лактация

Комбинированная терапия: из-за умеренной эффективности при монотерапии используется в составе комбинированной терапии

Комбинированные препараты

Компенсация двойного дефицита:

- Стимуляция секреции инсулина
- Снижение или преодоление инсулинеорезистентности



Глибомет-глибенкламид 2,5мг+метформин 400мг

Глюкованс -глибекламид 2,5мг\5мг +метформин 500 мг

Авандамет –

Росиглитазон 1мг/2мг/4мг+метформин 500мг/1000мг

СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	>90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15 диализ
метформин	Green	Green	Green	Light Blue	Light Blue	Light Blue
глибекламид	Green	Green	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue
гликлазид	Green	Green	Green	Green	Yellow	Light Blue
глимепирид	Green	Green	Green	Green	Yellow	Light Blue
гликвидон	Green	Green	Green	Green	Green	Light Blue
Глипизид	Green	Green	Green	Green	Green	Light Blue
репаглинид	Green	Green	Green	Green	Green	Light Green
пиоглитазон	Green	Green	Green	Green	Green	Light Green
росиглитазон	Green	Green	Green	Green	Green	Light Green
ситаглиптин	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
вилдаглиптин	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
саксаглиптин	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
линаглиптин	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Эксенатид	Green	Green	Yellow	Light Blue	Light Blue	Light Blue
акарбоза	Green	Green	Green	Light Blue	Light Blue	Light Blue
инсулины	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow

Показания к инсулинотерапии при СД2

- Резистентность к ПССП (отсутствие компенсации СД на фоне максимальных суточных доз ПССП)
- Непереносимость либо противопоказания к назначению ПССП
- Лабораторные признаки снижения остаточной секреции инсулина (базальный С-пептид $< 0,1$ нмоль/л)

Спасибо за внимание.
ВОПРОСЫ?

