

Побочные действия не инсулиновых сахароснижающих средств

**Приколота О.А. – доцент кафедры терапии ФИПО им. проф.
А.И.Дядыка, к.мед.н.**

**Багрий А.Э. – заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2,
д.мед.н., профессор**

Донецк 2021



Быстрое распространение
заболеваемости **сахарным диабетом (СД)** в мире
приобрело характер **«неинфекционной эпидемии»**: так,
по прогнозам экспертов ВОЗ, в **2025 г.** будет
зарегистрировано около **500 млн больных СД.**

Однако уже в **2020 г.** число заболевших
приблизилось к этому значению, достигнув **366 млн**
человек, и около **90%** из них страдают СД 2-го типа. В
России больных СД 2 типа около **3.376 млн.**

Из года в год **прирост заболеваемости СД**
составляет **5-7%.**

Для лечения СД 2 типа используют неинсулиновые сахароснижающие препараты, чаще в сочетании

Представители неинсулиновых сахароснижающих препаратов:

- **Метформин** (единственный представитель бигуанидов)
- **Препараты сульфонилмочевины** (2-е поколение – гликвидон, гликлазид, глимипирид; 3-е поколение – глимепирид)
- **Тиозолидиндионы** (пиоглитазон)
- **Глиптины** – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа - иДПП-4 (вилдаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин и др.)
- **Агонисты глюкогоноподобного пептида – 1 - арГПП – 1** (эксенатид, лираглутид и др.)
- **Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа - SGLT-2/иНГЛТ-2** - (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин)

МЕТФОРМИН

М – увеличивает тканевую чувствительность к инсулину мышечной ткани и печени (снижает инсулинорезистентность) → снижению уровней гликемии

- Снижает уровни общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов
- Способствует снижению массы тела
- Снижает уровни HbA1c на 1,9 %
- Улучшает сердечно-сосудистый прогноз у лиц с атеросклеротическими заболеваниями
- **Является препаратом 1 линии в лечении СД 2 типа и инсулинорезистентности**

МЕТФОРМИН

М – побочные эффекты:

- У ~ 5 % - желудочно-кишечные расстройства (диарея, вздутие)
- Дефицит витамина В12
- Крайне редко < 0,00001 случаев - лактоацидоз

Методы профилактики желудочно-кишечных расстройств:

- Назначение начинать с небольших доз – 500 мг, через 5-7 дней – увеличение дозы в 2 раза, максимальная доза 3 грамма
- Использовать формы с постепенным высвобождением (ГЛЮКОФАЖ XR)

Методы профилактики лактоацидоза

- Не назначать пациентам, имеющим лактоацидоз в анамнезе и соблюдать противопоказания к назначению

М – противопоказания к применению:

- СКФ < 30 мл/мин;
- нарушение функции печени (АЛТ и АСТ - > 3 верхних границ нормы); алкоголизм
- Сердечная недостаточность III и IV ФК
- Одновременный прием с ранитидином и йод-содержащими контрастами (отменить до исследования и возобновить через 48ч)

Производные сульфонилмочевины (ПСМ)

Представители: (Глибенкламид – Манинил – максимальная доза 15-20 мг/с; Гликлазид - Диабетон 120 мг/с, Глимепирид – Амарил 6 мг/с)

ПСМ – увеличивает секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы

- Не ухудшают сердечно-сосудистый прогноз, в том числе и у лиц с атеросклеротическими заболеваниями (за исключением глибенкламида)
- Глимепирид – возможно применять при ОКС
- Снижает уровни HbA1c на 1,2 – 1,5 %
- **Являются препаратом 2 линии в лечении СД 2 типа**

Производные сульфонилмочевины (ПСМ)

ПСМ – побочные эффекты:

- Увеличивает массу тела за счет увеличенной секреции инсулина во время второго пика (через 1,5-2 часа после приема пищи), тем самым вызывая чувство голода
- Имеет высокий риск гипогликемии (особенно глибенкламид)
- Редко < 0,001 случаев – тромбоцитопения, анемия
- Глибенкламид – увеличивает относительный риск ИМ и инсульта
- Аллергические реакции, особенно при имеющейся чувствительности к сульфонамидам

ПСМ – противопоказания к применению:

- СКФ < 45 мл/мин;
- Повышение АЛТ, АСТ > 3 ВГН (верхних границ нормы)
- Все препараты, кроме глимепирида не рекомендуются у больных атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата

ТИОЗОЛИДИНДИОНЫ

Представители: Пиоглитазон (Актос, Пиоглар)

ТД – активируют PPAR-гамма-рецепторы клеток, повышая чувствительность к инсулину жировой, мышечной и печеночной тканей.

- Снижает уровни HbA1c на 0,5 – 1,4 %
- Снижает уровни триглицеридов и повышает уровни липопротеидов высокой плотности
- **Является препаратом 2 линии в лечении СД 2 типа**

ТИОЗОЛИДИНДИОНЫ

ТД – побочные эффекты:

- Увеличивает массу тела за счет увеличения массы жировой ткани (но не висцеральной)
- Способствует задержке натрия и воды у ~ 5-15 % больных, вследствие чего - увеличивает риск развития застойной сердечной недостаточности
- Розиглитазон – показал увеличение кардиоваскулярной смертности на 43 % (пиоглитазон не показал этого влияния)
- Снижает минеральную плотность кости
- Возможно нарушение овуляции и бесплодие
- Пролонгация опухолевого процесса

ТД – противопоказания к применению:

- Сердечная недостаточность и риск ее развития (инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, гипертрофия ЛЖ, ФП/ТП и др.)
- Повышение АЛТ, АСТ > 2,5 ВГН (верхних границ нормы)
- СКФ < 50 мл/мин
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа ДПП-4

Представители: Вилдаглиптин – Галвус 100 мг/с, саксаглиптин – Онглиза 5 мг/с, ситаглиптин - Янувия 100 мг/с)

ДПП-4 – ингибирует разрушение глюкагоноподобного пептида - 1, и т.о. увеличивает уровни постпрандиального инсулина

- Снижает уровни HbA1c на ~ 0,6 – 0,9 %
- С 2009 года включен в схемы лечения ADA
- Не увеличивает массу тела
- Низкий риск гипогликемии
- **Является препаратом 2 линии в лечении СД 2 типа**

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4)

иДПП-4 – побочные эффекты:

Побочные эффекты иДПП-4 сопоставимы с плацебо, однако:

- **Имеется потенциальная вероятность развития острого панкреатита**
- **Возможно появление и усиление боли в суставах при наличии остеоартроза/остеоартрита**

иДПП-4 – противопоказания к применению:

- **При СКФ ≤ 30 мл/мин, показано снижение дозы в 2 раза (есть доказательная база для вилдаглиптина, для остальных иДПП-4 отсутствует)**
- **Повышение АЛТ, АСТ $> 2,5$ ВГН (верхних границ нормы)**
- **Повышенная чувствительность к компонентам препарата**

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2, глифлозины)

Представители: Дапаглифлозин – Форсига 10 мг/с, эмпаглитфлозин – Джардинс 25 мг/с, канаглифлозин - Ивокана 300 мг/с)

иНГЛТ-2 – снижает реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, тем самым вызывая глюкозурию и приводя к уменьшению уровня гликемии

- Увеличивает диурез и натрийурез
- Снижает уровни HbA1c на ~ 0,3 – 0,6 %
- Несмотря на незначительное снижение гликемии – эта группа препаратов показала отчетливое позитивное влияние на кардиоваскулярный и почечные прогнозы, вероятно вследствие ихплейотропных эффектов

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2, глифлозины)

Плейотропные эффекты иНГЛТ-2:

- **локальное ингибирование активности НГЛТ-2 в экстраренальных тканях (миокард, поджелудочная железа)**
- **благоприятное влияние на натрий-водородные трансэпителиальные транспортеры (сосуды сердца, почки)**
- **усиление реабсорбции кетоновых тел в проксимальных канальцах с улучшением локального обеспечения альтернативным источником энергии и улучшением функции митохондрий (почки)**
- **Потенциальные противовоспалительные, антиоксидантные и антифибротические свойства (почки, сердце)**

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2, глифлозины)

иНГЛТ-2:

- первый и пока единственный класс сахароснижающих препаратов, для которого имеются убедительные доказательства благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз именно у больных с СД2 и хронической сердечной недостаточности при низкой ФВ ЛЖ и атеросклеротический сердечно-сосудистыми заболеваниями.

На фоне их использования у этой категории больных в серии РКИ (CANVAS, CVD-REAL) отмечено уменьшение общей (на 49%) и сердечно-сосудистой смертности, снижение частоты декомпенсаций ХСН на 33-39%.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2, глифлозины)

иНГЛТ-2:

Отчетливые ренопротекторные свойства у этого класса препаратов: в метаанализе 3-х крупных исследований (EMPA-REG, CANVAS и CANVAS-R – более 17 тыс больных СД 2):

- 33 % уменьшение риска снижения СКФ, развития терминальной почечной недостаточности и смерти от любых почечных причин**
- Эти положительные эффекты наблюдались и в подгруппе больных с СКФ 30-45 мл/мин**

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2, глифлозины)

иНГЛТ-2 – побочные эффекты:

- **Повышение риска генитальных микотических инфекций у лиц обоего пола в связи с глюкозурией (частота 2,27 %, в группе плацебо 0,5 %)**
- **Незначительный риск кетоацидоза (2,0 %, плацебо 0,2 %) в основном у лиц с манифестной инфекцией или для лиц, находящихся в критическом состоянии**
- **Для канаглифлозина показан повышенный риск переломов и гангрен**
- **Риск гипотензии связанной с гиповолемией**

иНГЛТ – противопоказания к применению:

- **СКФ \leq 30 мл/мин**
- **Относительное противопоказание – пожилые женщины с хронической мочевой инфекцией**
- **Повышенная чувствительность к компонентам препарата**

Агонисты рецепторов глюкогоно-подобного пептида (арГПП-1)

Представители: Эксенатид – *Баета*, лираглутид – *Виктоза 0,6-1,8 мг/с*

арГПП-1 – стимулируют глюкозозависимое высвобождение инсулина, снижают выработку глюкогона

- снижают массу тела, вызывают чувство насыщения
- Снижает уровни HbA1c на ~ 0,5 – 0,9 %
- Имеют низкий потенциал гипогликемии
- Снижают уровни триглицеридов и повышают ХС ЛПВП
- Имеют противовоспалительное и антитромбоцитарное действие
- Показали улучшение прогноза у больных с атеросклеротическими заболеваниями (но не у больных сердечной недостаточностью)

Агонисты рецепторов глюкогоно-подобного пептида (арГПП-1)

арГПП-1 – побочные эффекты:

- Один из недостатков этой группы препаратов – необходимость парентерального введения 1-2 раз в сутки
- Вызывает увеличение частоты сердечных сокращений на 3-10 в мин
- Замедление опорожнения желудка- вызывает тошноту и рвоту
- Увеличение риска развития холелитиаза

арГПП-1 – противопоказания к применению:

- СКФ \leq 30 мл/мин
- Гастропарез
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата

Заключение:

В последнее десятилетие в лечении сахарного диабета 2 типа появилось 3 новых класса препаратов: иДПП-4, иНГЛТ-2 и арГПП-1. После неудачи с розиглитазоном (увеличение КВ смертности на 43 %) – любой противодиабетических препарат проходит ряд РКИ для подтверждения его благоприятного сердечно-сосудистого и почечного прогнозов. ДПП-4 – не показали влияние на КВ прогноз

В этой связи, особенное место заняли **арГПП-1 – улучшающие прогноз у больных с атеросклеротической кардиальной патологией и **иНГЛТ-2** – заметно улучшающие КВ и почечный прогноз у сложной категории больных – при хронической сердечной недостаточности и у больных диабетической нефропатией. Несмотря на дороговизну этих препаратов – использование их снизит расходы на лечение декомпенсации СН и лечение терминальной почечной недостаточности.**

Стоит к ним присмотреться!

*СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!*

