

О.М. Дідушко, В.І. Боцюрко, Н.В. Скрипник, І.Г. Бабенко, І.О. Костіцька,
Ю.М. Гуменюк

ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ДОБІР ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ

До кінця 2010 р. кількість хворих на цукровий діабет у світі може сягнути 215 млн. В Україні на офіційному обліку, за даними Міністерства охорони здоров'я, перебуває понад 1 млн. хворих на діабет, проте реальне їх число значно більше. Приблизно у 65% пацієнтів із цукровим діабетом смерть настає від серцево-судинних ускладнень, ішемічна хвороба серця є найчастішим судинним ускладненням цукрового діабету, що розвивається у 70-80% хворих на цукровий діабет 2-го типу [1, 3]. Тому досягнення компенсації вуглеводного обміну, нормалізація артеріального тиску та ліпідного обміну у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) – головне завдання клініцистів.

Зміна способу життя (зниження надмірної маси тіла, обмеження вживання легкозасвоюваних вуглеводів і насичених жирів, фізичні навантаження) є основою терапії ЦД 2-го типу. Проте дослідження UKPDS показало, що після 3 років ізольованого немедикаментозного лікування у 75% пацієнтів із ЦД 2-го типу не було досягнуто цільових рівнів глікемії та артеріального тиску (АТ), було виявлено ознаки ретинопатії, мікроальбумінурії, ураження периферичної нервової системи [7]. Тому на даний час терапія цукрознижувальними препаратами додається, якщо протягом 3 місяців не вдається досягти бажаного результату зміною способу життя, а в переважній більшості випадків – вже у дебюті захворювання.

У доборі перорального цукрознижувального препарату необхідно враховувати індивідуальні дані хворого. Препарат має справляти достатній цукрознижувальний ефект, добре переноситися хворим, запобігати розвитку ускладнень діабету та супутніх захворювань або сповільнювати їх. Пріоритетом у виборі терапії повинні бути безпечність та ефективність лікування.

У Росії прийнято Консенсус Російської асоціації ендокринологів [3], де зазначено:

- За вихідного рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) 6,5-7,5% досягнення цільових значень

глікемії можливо за умови використання монотерапії цукрознижувальними препаратами. Якщо за допомогою монотерапії досягти поставлених цілей не вдається, то в подальшому можливо застосування комбінованого лікування (2 або 3 препарати).

- За вихідного рівня HbA1c 7,6-9,0% слід одразу починати лікування з комбінованої терапії. Можливо поєднання трьох цукрознижувальних препаратів або початок інсулінотерапії.

- За вихідного рівня HbA1c понад 9,0% слід призначити інсулінотерапію (ізолювану або в комбінації з пероральними цукрознижувальними препаратами). У подальшому, за умови досягнення цільових показників метаболічного контролю, пацієнта можна переводити на комбіноване лікування без інсуліну.

- Моніторинг ефективності цукрознижувальної терапії за рівнем HbA1c рекомендується здійснювати кожні 3 міс. Титування дози цукрознижувальних препаратів до максимально ефективної (стерпної) здійснюється за даними самоконтролю глікемії.

- Зміну (інтенсифікацію) цукрознижувальної терапії за її неефективності (тобто за відсутності досягнення індивідуальних рівнів HbA1c) слід виконувати не пізніше ніж через 6 міс.; у разі погіршення самопочуття або за відсутності ознак ефективності лікування рішення про інтенсифікацію може бути прийнято раніше.

Згідно з Наказом МОЗ України "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "ендокринологія" та рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації [2], препарати сульфанілсечовини як перша лінія терапії показано пацієнтам з ІМТ до 30 кг/м². Препарати метформіну призначаються як перша лінія терапії у хворих на ЦД 2-го типу з ІМТ понад 30 кг/м² з урахуванням протипоказань. Альтернативним варіантом за наявності протипоказань до призначення бігуанідів є похідні сульфанілсечовини. За неефективності монотерапії призначають комбіновану пероральну те-

рапію препаратами з різним механізмом дії. Отже, у доборі препарату необхідно враховувати такі чинники:

- очікуваний цукрознижувальний ефект;
- ризик гіпоглікемії;
- маса тіла;
- вік пацієнта;
- наявність судинних ускладнень;
- наявність супутньої патології;
- тривалість діабету.

Перевагу слід надавати засобам із мінімальним ризиком гіпоглікемії.

Лікування бігуанідами (метформін) дає хороший результат у пацієнтів із ЦД 2-го типу та надмірною масою тіла. Ці препарати застосовуються самі або в поєднанні з препаратами сульфанілсечовини та інсулінотерапією. Бігуаніди показано також хворим з інсулінорезистентністю (у поєднанні з інсуліном).

Метформін – єдиний препарат із групи бігуанідів, дозволений до застосування в клінічній практиці. Провідним механізмом дії цього препарату є зниження інтенсивності глюконеогенезу в печінці і, отже, зменшення викиду глюкози печінкою (надто у нічні години) [1]. Метформін не метаболізується печінкою і виводиться нирками у незмінному вигляді. Основна небезпека, пов'язана із застосуванням метформіну, полягає у можливості розвитку лактацидозу. Тому всі стани, що супроводжуються підвищеним утворенням лактату (нестабільна стенокардія, серцева недостатність, перенесений інфаркт міокарда, ниркова недостатність, порушення функції печінки, печінкова недостатність, схильність до зловживання алкоголем, захворювання легень, що супроводжуються дихальною недостатністю, ураження периферичних судин, гангрена, тяжка анемія, гостре інфекційне захворювання), є абсолютним протипоказанням для застосування метформіну. Також призначення метформіну не рекомендується людям старшого віку внаслідок вікового зниження функції нирок.

В усіх перерахованих вище випадках перевагу слід надавати похідним сульфанілсечовини, які посилюють секрецію інсуліну в основному за рахунок стимуляції пізньої фази і знижують глікемію натще, натомість справляють менший вплив на постпрандіальну глікемію. Недоліками препаратів цієї групи є ризик епізодів гіпоглікемії та розвиток вторинної резистентності за тривалого лікування внаслідок виснаження

функції бета-клітин підшлункової залози. У зв'язку з цим хотілося б звернути увагу на переваги терапії ЦД 2-го типу похідним сульфанілсечовини II покоління – гліклазидом, який уже тривалий час застосовується для лікування цукрового діабету 2-го типу, зокрема вітчизняним гліклазидом – препаратом Діаглізид® виробництва ВАТ "Фармак". Ефективність, добру стерпність і високий ступінь безпеки препарату Діаглізид® доведено у клінічних дослідженнях [4].

Гліклазид утворюється шляхом комбінації радикала сульфанілсечовини та азотовмісного гетероциклічного кільця з внутрішньокільцевим містковим зв'язком. За даними численних досліджень, ця хімічна речовина, крім цукрознижувальної дії, дещо слабшої від такої глібенкламіду, справляє виражений вплив на гематологічні показники, реологічні властивості крові, систему гемостазу та мікроциркуляції. У дослідженнях впливу гліклазиду на системи гемостазу та мікроциркуляції було показано, що внаслідок лікування у хворих відбувалося вірогідне зниження агрегації тромбоцитів, значне збільшення індексу відносної дезагрегації, збільшення гепаринової та фібринолітичної активності, підвищення толерантності до гепарину, що дозволяло говорити про нормалізуючий вплив гліклазиду на функціональний стан кров'яних пластинок.

Гліклазид повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті, максимальна концентрація його в крові виявляється через 2-6 годин після приймання препарату. Ці властивості роблять гліклазид безперечним лідером серед пероральних цукрознижувальних препаратів, зокрема похідних сульфанілсечовини, у хворих із супутньою серцево-судинною патологією.

Гліклазид (Діаглізид®) також рекомендовано використовувати для лікування літніх хворих, оскільки інші препарати несуть небезпеку гіпоглікемії у даній категорії пацієнтів. Небезпека розвитку гіпоглікемії залежить від тривалості дії препарату та особливостей його метаболізму. Що більший період напіввиведення препарату, то вищий ризик розвитку гіпоглікемії. Безсумнівно, нижчий ризик розвитку гіпоглікемічних станів несуть ті препарати сульфанілсечовини, які або метаболізуються переважно печінкою (гліквідон), або екскретуються нирками у вигляді неактивних метаболітів (гліклазид). Такий варіант метаболізму не створює загрози кумуляції цукрознижувальної дії препарату і, отже, розвитку гіпоглікемії навіть за наявності помірного

зниження фільтраційної функції нирок. Тому препарат Діаглізид® можна застосовувати у літніх хворих навіть за показника креатиніну сироватки крові до 250 мкмоль/л. Додаткові переваги у літніх хворих проявляє нова форма препарату – Діаглізид®MR (повільного вивільнення). Маючи ті ж фармакокінетичні характеристики, що і звичайний гліклазид (період напіввиведення, особливості метаболізму), препарат Діаглізид®MR завдяки специфічному гідрофільному наповненню оболонки повільно вивільняється та всмоктується у кровобіг протягом 24 годин, тим самим підтримуючи постійну концентрацію препарату в крові протягом доби. Тому такий препарат можна приймати лише 1 раз на добу, не побоюючись розвитку гіпоглікемічних реакцій.

Багатоцентрове подвійне сліпе дослідження препарату Діаглізид®MR, в якому його отримували протягом 10 місяців майже півтори тисячі хворих на ЦД 2-го типу, показало абсолютну безпечність і високу ефективність препарату в осіб похилого віку. Частота гіпоглікемічних станів у хворих віком понад 75 років не перевищує 0,9 випадків на 100 пацієнтів на місяць. Крім того, одноразове застосування препарату Діаглізид®MR протягом доби підвищує прихильність (комплаєнс) літніх хворих на ЦД 2-го типу до лікування.

Отже, нові цукрознижувальні засоби дозволяють здійснити необхідний, надто у дебюті діабету, індивідуальний добір терапії з урахуванням віку пацієнта, наявності ускладнень, ризику гіпоглікемій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боднар П.М. Современные подходы к терапии сахарного диабета 2-го типа / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин // Внутренняя медицина. – 2007. – №3 (3). – С. 25-32.
2. Наказ МОЗ України № 356 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "ендокринологія". – 55 с.
3. Дедов И.И. Проект "Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахаропонижающей терапии сахарного диабета 2 типа" / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.С. Аметов // Сахарный диабет. – 2011. – №1. – С. 95-105.
4. Ковальчук А. Клиническое исследование эффективности и безопасности применения производных сульфанилмочевины II поколения в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А. Ковальчук, В. Корпачев, Н. Кушнарера // Ліки України. – 2004. – №6. – С. 36-39.
5. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes & Prevalence of CHD: Research Design and Methods // Diabetes. – 2003. – Vol.52. – P. 1210-1214.
6. Consensus Statement Updated on Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes // Diabetes Care. – 2008. – Vol.31. – P. 1-11.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – Vol.352. – P. 837-853.

Дата надходження до редакції 16.10.2011 р.