

Голдобін Павло Олександрович

Приватний консультант з питань цукрового діабету

м. Київ

Голдобин Павел Александрович

Частный консультант по вопросам сахарного диабета

г. Киев

Goldobin Pavel

Private Consultant on the Diabetes Issues

Kyiv

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ У ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

EFFECTIVENESS OF THE DRUGS FOR GLUCOSE REDUCTION IN THE BLOOD IN THE DIABETES THERAPY

Анотація. Статтю присвячено дослідженню ефективності цукрознижуючих препаратів у лікуванні цукрового діабету. Діабет є складним захворюванням з патогенетичними змінами в організмі людини. Підбір препарату для лікування визначає кінцевий результат лікування – компенсацію цукрового діабету та нормалізацію рівня глюкози в крові. В роботі класифіковано цукрознижуючі препарати в залежності від механізму їх дії на організм хворого на цукровий діабет I або II типу. Інсулін є основним препаратом у лікуванні хворих на цукровий діабет I типу. До ефективних цукрознижуючих препаратів, які застосовуються у лікуванні діабету II типу та в комплексі з інсулінотерапією є препарати групи похідних сульфонілсечовин; бігуаніди; тiazолідингіони; інгібітори альфа-глюкозидази; прандіальні регулятори рівня глюкози; інгібітори дипептидилпептидази IV.

Ключові слова: цукровий діабет, компенсація діабету, рівень глюкози, цукрознижуючі препарати, ефективність, прийом.

Аннотация. Статья посвящена исследованию эффективности сахаропонижающих препаратов в лечении сахарного диабета. Диабет является сложным заболеванием с патогенетическими изменениями в организме человека. Подбор препарата для лечения определяет конечный результат лечения – компенсацию сахарного диабета и нормализацию уровня глюкозы в крови. В работе классифицированы сахаропонижающие препараты в зависимости от механизма их действия на организм больного сахарным диабетом I или II типа. Инсулин является основным препаратом в лечении больных сахарным диабетом II типа. К эффективным сахаропонижающим препаратам, которые применяются в лечении диабета II типа и в комплексе с инсулинотерапией являются препараты группы производных сульфонилмочевин; бигуаниды; тiazолидиндионы; ингибиторы альфа-глюкозидазы; прандиальные регуляторы уровня глюкозы; ингибиторы дипептидилпептидазы IV.

Ключевые слова: сахарный диабет, компенсация диабета, уровень глюкозы, сахаропонижающие препараты, эффективность, прием.

Summary. The article is dedicated to the study of effectiveness of the glucose reducing drugs in the treatment of the diabetes. The diabetes is the complex disease with the pathological-genetic modifications in the human body. The selection of the drugs for the treatment determines the final results of the therapy – the diabetes compensation and normalization of the glucose level in the blood. In the paper the glucose reducing drugs are classified in dependence on the mechanism of their effect on the patient's body who suffers from the diabetes I or II type. Insulin is the basic drug in the treatment of the diabetes II type. The effective glucose reducing drugs used in the treatment of the diabetes II type and in the complex with insulin therapy are as follows: sulfonylureas, biguanides, thiazolidinediones, alpha-glucosidase inhibitors, prandial glucose regulators, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

Key words: the diabetes, the diabetes compensation, glucose level, glucose reducing drugs, effectiveness, administration.

Постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими й практичними завданнями. В сучасній медичній практиці цукровий діабет розглядається як комплекс патологічних відхилень, які можуть бути спричинені генетичними (або спадковими) дефектами, захворюваннями підшлункової і щитовидної залози, патологією гіпофізу або наднирників. Терапія цукрового діабету передбачає нормалізацію рівня цукру в крові. Різноплановість застосування лікувальної терапії цукрового діабету зумовлює необхідність пошуку раціональності застосування медикаментозних засобів. Схема призначення лікування діабету базується на врахуванні лікарем ряду факторів, до яких відносяться тип діабету, вік пацієнта, супутні захворювання, тяжкість перебігу хвороби, реакції організму на проведені лікувальні заходи та ін. Підбір лікувальної терапії для досягнення оптимального результату є складним процесом, адже необхідно виявляти як лікарський засіб впливає на збільшення маси тіла хворого, як він взаємодіє з іншими препаратами, чи є він безпечним для пацієнта, який має супутні захворювання.

Формування цілей статті. Метою проведення даного дослідження є виявлення ефективності препаратів для зниження глюкози у хворих на цукровий діабет в терапії захворювання.

Аналіз основних публікацій та досліджень. Дослідження антидіабетичних лікарських засобів та цукрознижуючих препаратів здійснювалось багатьма науковцями: І. Грицюк розглядає функції та ефективність прийому пероральних цукрознижуючих препаратів в лікуванні цукрового діабету II типу [1]; В. В. Полторак, М. Ю. Горшунська, Н. С. Красова досліджують вплив порушення функціонування жирової тканини в результаті діабету II типу та особливості застосування пероральних цукрознижуючих препаратів в комплексі антидіабетичної терапії за допомогою лікарських засобів [5]; Т. В. Кучер досліджує хіміко-токсикологічні властивості цукрознижуючих препаратів глібенкламіду, гліклазиду та глімепіриду [3]; А. В. Новицька аналізує сучасні методи лікування пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет II типу за допомогою медикаментозної терапії, зокрема призначення глімепіриду в системі терапії діабету [4]; О. М. Кириченко, О. А. Кириченко, О. М. Матіяш методом частотного аналізу досліджують домінуючі напрямки медикаментозного лікування цукрового діабету, а також переваги, яким лікарі віддають пріоритет при призначенні цукрознижуючого засобу [2]. Згідно з дослідниками, «лідерами за частотою призначення є 3 фармакотерапевтичні групи: А16 — засоби, що впливають на травну систему та метаболізм, А10 — антидіабетичні препарати, А11 — вітаміни» [2] та ін.

Виокремлення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячено означену стат-

тю. Незважаючи на загальні риси цукрового діабету I і II типу, лікування їх протікає по-різному. Так, хворому на цукровий діабет I типу необхідним є інсулін для відновлення його нестачі в організмі. При цукровому діабеті II типу метою лікувальної терапії є зменшення чутливості клітин до інсуліну. Одні цукрознижуючі препарати діють на підшлункову залозу, посилюють продукування інсуліну; інші — підвищують чутливість до інсуліну. Нормальний стабільний рівень глюкози у крові повинен включати такі показники: натщесерце або до споживання харчових продуктів рівень цукру у крові не повинен перевищувати 5,5 ммоль/л, а після прийому їжі 7,5 ммоль/л. Якщо хвора людина буде мати стабільні нормальні показники рівня глюкози, її самопочуття буде таким же, як і у здорової людини. Безумовно, для підтримання нормальних показників глюкози необхідними є дієтотерапія та фізичні навантаження, однак призначення цукрознижуючих препаратів потрібне у випадку якщо перших двох способів нормалізації недостатньо.

Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів. Одним з найважливіших джерел отримання енергії організмом людини є глюкоза. Вона надходить в організм разом з їжею. Якщо розглянути механізм отримання глюкози, то його можна представити наступним чином: їжа потрапляє у шлунок і кишечник, де вона переварюється; глюкоза, отримана з їжі поступає у кров і, таким чином, розноситься до усіх органів тіла, забезпечуючи організм енергією.

Єдиною речовиною в організмі людини, яка здатна понижувати рівень глюкози у крові у разі її підвищення, є інсулін. Це біологічно-активна речовина, яка продукується особливими бета-клітинами підшлункової залози. Здорова людина потребує 40–50 од. інсуліну для підтримання нормального рівня глюкози у крові. Сьогодні інсулінотерапія є основним методом лікування хворих на цукровий діабет I типу. Інсулін виготовляється полусинтетичним або біосинтетичним методом за допомогою спеціально вивчених бактерій або дріжджових грибків. Як гормон, який знижує рівень цукру у крові, інсулін стимулює поглинання глюкози у тканинах організму, які є інсулінозалежними. Крім цього, інсулін є інгібітором утворення глюкози і кетонів тіл в печінці. Для лікування діабету, існує ряд різних фармакологічних форм інсуліну в залежності від швидкості і тривалості ефекту: інсулін швидкої, проміжної, короткої, тривалої дії та готові комбінації різних форм інсуліну. До препаратів інсуліну короткої дії належать Монодар, Хумодар Р, Фармасулін Н, Актрапід НМ, Хумулін Р. Препарати середньої тривалості дії включають Монодар Б, Хумодар Б, Фармасулін ННР, Протафан НМ, Хумулін ННХ. Препарати, які належать до готових комбінацій різних форм інсуліну, є такими: Хумодар К25, Фармасулін 30/70, Мікстард 30/70, Хумулін М3 (Таблиця 1).

Таблиця 1

**Препарати інсуліну, які використовуються для лікування хворих на цукровий діабет,
в залежності від тривалості дії**

Препарат інсуліну за тривалістю дії	Початок дії	Пік дії	Тривалість дії
Короткої дії	Через 30 хв.	Через 1–3 год.	6–8 год.
Середньої тривалості дії	Через 1–1,5 год.	Через 4–12 год.	18–24 год.
Готові комбінації різних форм інсуліну	Через 0,5–1 год.	Через 5–9 год.	18–24 год.

* Складено автором на основі [1; 2; 5].

Для контролю рівня глюкози у крові, переважно для хворих на цукровий діабет II типу, призначають пероральні цукрознижуючі препарати. У хворих на діабет II типу підшлункова залоза не може виробляти достатню кількість інсуліну, внаслідок чого розвивається «бета-клітинна недостатність» як реакція на високий вміст глюкози у крові. Цукрознижуючі препарати призначають у комплексі з дієтотерапією та регулярними фізичними навантаженнями. Досягнення оптимального результату компенсації діабету та рівня глюкози може досягатися комбінацією цукрознижуючих препаратів. Існують різні класифікації цукрознижуючих препаратів. В сукупності вони поділяються за функцією, згідно з А. В. Новицькою, на 1) препарати «сенситайзери інсуліну» — це препарати для зниження інсулінової резистентності: бігуаніди (метформін) та тіазолідиндіони (піоглітазон); 2) препарати «секретагоги» — це препарати для підвищення секреції інсуліну: похідні сульфонілсечовини (глібенкламід, гліклазид, глімепірид) та глініди (репаглінід, натеглінід); 3) інгібітори α -глюкозидаз (глюкобай); 4) інкретини — інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, відагліптин, саксагліптин) та агоністи ГПП-1 (ексенатид, ліраглутид) [4].

Пероральні цукрознижуючі препарати класифікуються в залежності від механізму їх впливу на організм хворого на декілька видів, кожен з яких ми розглянемо більш детально:

Препарати групи похідних сульфонілсечовин, як глімепірид і глібенкламід приймають для стимуляції роботи підшлункової залози з вироблення інсуліну. Серед нових препаратів групи сульфонілсечовини можна виділити репаглінід (Новонорм), глібенкламід (Манініл), гліклазид (Діабетон), глімепірид (Амарил), гліквідон (Глюренорм). Ці препарати належать до лікувальних засобів які знижують рівень глюкози у крові за рахунок посилення виділення інсуліну підшлункової залози. Як зауважує І. Грицюк, «Препарати цього класу знижують глікозильований гемоглобін (HbA1C) у середньому на 0,8–2,0%, а рівень глікемії натщесерце (РГН) — на 3,0–3,9 ммоль/л. Найсуттєвішого зниження досягають у пацієнтів із найвищими показниками РГН перед початком терапії» [1, с. 313]. Зокрема глібенкламід та гліклазид є найбільш ефективними впродовж 12 годин, тому їх призначають приймати

двічі на добу, як правило вранці і ввечері. Якщо порівняти дію цих препаратів з ефектом гліквідону, то можна зазначити, що останній має коротший період дії, тому його слід приймати 3 рази в день. Найкоротший період дії властивий такому препарату групи сульфонілсечовини як репаглінід. Якщо його прийняти перед споживанням їжі, то він буде ефективно діяти лише у період підвищення рівня глюкози у крові, пов'язаного з травною діяльністю безпосередньо після споживання їжі. Усі зазначені препарати мають побічний ефект — розвиток гіпоглікемії. Комбінація цих препаратів між собою буде малоефективною, оскільки вони мають одну спрямованість. Однак, комбінація з іншими групами цукрознижуючих засобів є ефективною, наприклад комбінація з метформіном вважається високопродуктивною і результативною. Крім цього, для хворих на цукровий діабет I типу, сульфонілсечовини можна успішно застосовувати у комбінації з інсуліном, однак при цьому необхідно вести спостереження, оскільки існує ризик розвитку гіпоглікемії. В групі сульфонілсечовини найтривалішим ефектом за дією володіє глімепірид, тому його можна приймати лише один раз на добу. Як зауважує К. Росак на підтвердження ефективності глімепіриду «однією із суттєвих характеристик сульфонілсечовинного препарату глімепіриду є помірний стимулюючий ефект на секрецію інсуліну з еквівалентним глібенкламїду цукрознижуючим ефектом» [6].

Бігуаніди як метформін і сіофор є засобом посилення впливу інсуліну на клітини, особливо м'язи. Бігуаніди перешкоджають процесам розпаду глікогену, які відбуваються у печінці, з утворенням глюкози. Сіофор часто призначається хворим, які мають надлишкову вагу тіла, оскільки цей препарат спричиняє зниження маси тіла. Метформін сьогодні належить до найбільш ефективних препаратів у лікування цукрового діабету II типу. Цей препарат успішно застосовується у хворих, які мають надмірну вагу, оскільки він не збільшує апетит, як це роблять препарати групи сульфонілсечовини. Таким чином, метформін чинить позитивний вплив на жировий обмін, а також майже ніколи не спричиняє станів гіпоглікемії. Однак, метформін не можна застосовувати при порушенні функцій печінки або нирок, а також при наявності в хворого серцево-су-

динної недостатності. Крім цього, метформін не слід призначати при гострих діабетичних комах, інсультах або інфарктах, і при вагітності.

Тіазолідиндіони як розиглітазон, піоглітазон — це цукрознижуючі препарати, які знижують резистентність до інсуліну і ефективно діють у жировій тканині і м'язах. Крім цього, тіазолідиндіони значно зменшують продукування глюкози у печінці. Слід зауважити, що ця група препаратів є ефективною за умови прийому впродовж декількох тижнів. «Монотерапія цими препаратами спричинює зниження рівня НвА1С на 0,5–1,5%, а РГН — на 1,4–2,8 ммоль/л» [1, с. 315]. Однак ці препарати є небезпечними для людей з серцево-судинними захворюваннями, тому з такою патологією їх слід призначати дуже обережно. Тіазолідиндіони призводять до збільшення ваги, можуть викликати крихкість кісток, спричиняти появу екзем і набряків. Серед тіазолідиндіонів можна виділити препарат актос — це монопрепарат для лікування діабету II типу. Механізм його дії спрямований на збільшення чутливості тканин до дії інсуліну. Препарат уповільнює синтез глюкози у крові і, таким чином, зменшує ризик ураження судин. Ще один ефективний препарат групи тіазолідиндіонів — авандія. Це потужний гіпоглікемічний засіб, який активізує метаболічні процеси в організмі. Авандія сприяє зниженню рівня цукру в крові і підвищує чутливість тканин до інсуліну. Цей препарат можна використовувати у монотерапії та в комплексі з іншими засобами для зниження рівня глюкози.

Інгібітори альфа-глюкозидази як міглітол й акарбоза належать до групи цукрознижуючих препаратів, які сприяють розщепленню складних вуглеводів та пригнічують ферменти. Відповідно, вони зменшують всотування глюкози кишечником. Однак, ефективність цих препаратів в лікуванні діабету поєднується з виникненням таких ускладнень з боку роботи кишечника як пронос, здуття

живота. «Їх вплив на РГН є незначним. При застосуванні інгібіторів альфа-глюкозидази рівень НвА1С знижується в середньому на 0,7–1,0%, а РГН — на 1,9–2,2 ммоль/л. Таким чином, ці препарати найдоцільніше застосовувати в пацієнтів з невисокими рівнями РГН або в пацієнтів з переважно постпрандіальною гіперглікемією» [1, с. 316]. Міглітол — це препарат, який призначається у випадку неефективної дієти та фізичних навантажень. Ефективним є дія препарату при його прийомі натщесерце. Механізм дії акарбози виявляється найбільш ефективно в пригніченні дії ферментів, які приймають участь з розщепленні крохмалю до простого цукру, на шлунково-кишковий тракт. Акарбоза сприятиме більш повільному потраплянню глюкози у кров хворого. Ефективність акарбози полягає у тому, що цей препарат майже не впливає на простий цукор як фруктоза, лактоза або глюкоза, натомість акарбоза допомагає перетравлювати дисахариди і полісахариди. Позитивною характеристикою цього препарату є те, що акарбоза ніколи само по собі не спричиняє гіпоглікемії.

Прандіальні регулятори рівня глюкози крові як натеглілід, репаглілід приймають при високих рівнях глюкози у крові, і їх дозування залежать від її концентрацій. Прийнятий натщесерце репаглілід знижує НвА1С подібно до глібуриду на 0,5–2% та 3,6–4,2 ммоль/л. Крім цього, прандіальні регулятори рівня глюкози ефективно знижують постпрандіальну глікемію та зменшують ризик гіпоглікемічних реакцій. Препарати цієї групи активізують продукування інсуліну в підшлунковій залозі. Якщо порівняти їх з препаратами групи сульфонілсечовини, то останні не є глюкозозалежними, що може привести до розвитку гіпоглікемії.

Інгібітори дипептидилпептідази IV включають такі препарати як цукрогліптин, сітагліптин, лінагліптин. Ці препарати призначаються хворим на цукровий діабет II типу для зменшення глюкози

Таблиця 2

Групи цукрознижуючих препаратів і механізм їх дії

Група цукрознижуючих препаратів	Механізм дії
Похідні сульфонілсечовини	збільшення секреції інсуліну
Бігуаніди	перешкоджання розпаду глікогену, які відбуваються у печінці, з утворенням глюкози; зниження інсулінорезистентності жирової тканини і м'язів
Тіазолідиндіони Меглітиніди	зниження інсулінорезистентності жирової тканини і м'язів; зменшення продукування глюкози печінкою
Інгібітори альфа-глюкозидази	зменшення всотування вуглеводів в кишечнику
Прандіальні регулятори рівня глюкози	зниження постпрандіальної глікемії; зниження ризику розвитку гіпоглікемії
Інгібітори дипептидилпептідази IV	збільшення секреції інсуліну; зменшення рівня цукру у крові

* складено автором на основі [1; 2; 5].

у крові, ефект яких досягається за рахунок підвищення секреції інсуліну з підшлункової залози. Завдяки прийому цих препаратів в печінці не утворюється надлишкова кількість глюкози. Інгібітори дипептидилпептидази IV є ефективними в якості монотерапії або в комбінації з метформіном.

Отже, цукрознижуючі препарати можна систематизувати у Таблиці 2.

Проведені дослідження доводять, що ефективними є препарати з групи бігуанідів. Зокрема в дослідженні 25% пацієнтів отримували лікування цими препаратами. З них 15% приймали метформін (7,5% — діаформін, 5% — сіофор, 2,5% — глюкофаж та 10% пацієнтів приймали комбінацію метформіну та глібенкламід). З сульфонілсечовин ефективним виявився гліклазид — 22,5% пацієнтів (15% — діаглізид, 7,5% — діабетон), глібенкламід — 20% пацієнтів (15% — манініл і 5% — глібенкламід). Серед інсулінів ефективними виявилися препарати інсуліну короткої та середньої — 46% пацієнтів.

Дослідження доводять, що терапія за допомогою похідних сульфонілсечовини, а саме глімепіриду, який хворі на цукровий діабет II типу приймали впродовж 12 тижнів, дозволила досягти зниження HbA1c від показника $8,4 \pm 1,9\%$ до значення $6,9 \pm 1,0\%$. Також глімепірид показав свою ефективність у підвищенні метаболічного кліренсу цукру у крові від показника

$3,92 \pm 1,09$ до значення $5,73 \pm 1,47$ мг/кг/хв. При цьому стимуляція секреції інсуліну в підшлунковій залозі виявилася непотрібною. Це доводить перевагу глімепіриду над іншими препаратами групи сульфонілсечовини. Завдяки глімепіриду метаболізм глюкози покращується завдяки стимуляції секреції інсуліну.

Слід зауважити, що вплив кожного з цих препаратів, незважаючи на те, що вони належать до однієї групи, може сильно відрізнитися або взагалі не мати жодного ефекту на компенсацію цукрового діабету у хворого. Підбір препарату повинен здійснюватись лікарем з урахуванням стану хворого, супутніх захворювань, віку пацієнта та ні.

Висновки дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку. Таким чином, дослідження показує, що головною метою компенсації діабету за допомогою цукрознижуючих препаратів є наявність нормальних показників глюкози у крові. Дослідження показує, що для лікування діабету I типу, основним препаратом є інсулін. Як показало дослідження, цукрознижуючі препарати поділяються на лікувальні засоби, які посилюють виділення інсуліну підшлунковою залозі; покращують дію інсуліну на рівні клітин, тобто сприяють підвищенню чутливості до інсуліну; та попереджують всотування вуглеводів у кишечнику.

Література

1. Грицюк І. Пероральні цукрознижуючі препарати в лікуванні цукрового діабету 2 типу / Ігор Грицюк // Медицина світу, червень 2002. — С. 311–317.
2. Кириченко О. М. Оцінка фармакотерапії хворих на цукровий діабет II типу в умовах стаціонару / О. М. Кириченко, О. А. Кириченко, О. М. Матіяш // Клінічна фармація. — 2014. — Т. 18, № 1. — С. 35–38.
3. Кучер Т. В. Хіміко-токсикологічне дослідження глібенкламід, гліклазиду та глімепіриду: дисс. канд. фармацевтичних наук / Кучер Тетяна Володимирівна. — Харків, 2017. — 196 с.
4. Новицька А. В. Сучасні підходи до профілактики та лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу на рівні первинної ланки надання медичної допомоги, особливості медикаментозної терапії / А. В. Новицька // Ліки України (Medicine of Ukraine), 2016. — № 3 (199). — С. 60–70.
5. Полторак В. В. Адипонектин та цукровий діабет 2-го типу (патогенетичні аспекти як підґрунтя для оптимізації антидіабетичної фармакотерапії / В. В. Полторак, М. Ю. Горшунська, Н. С. Красова // Международный эндокринологический журнал, 2014. — № 5(61). — С. 95–104.
6. Rosak C. The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents [Text] / C. Rosak // J. Diabetes Complications. — 2002. — Vol. 16. — P. 123–132.