

# ПРОБЛЕМИ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ

Бондур В.В.

## НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ ПЕРОРАЛЬНИХ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**Резюме:** у статті висвітлені науково-методичні основи викладання фармакології сучасних пероральних гіпоглікемічних засобів, що застосовують для лікування цукрового діабету 2 типу. Критерії вибору препаратів, фармакокінетичні особливості, фармакодинамічна активність, особливості механізму дії, можливі ускладнення та шляхи їх запобігання.

**Ключові слова:** пероральні гіпоглікемічні засоби, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність

**Вступ.** Лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу, одного із розповсюджених, хронічних захворювань з прогресуючим ростом, високим ступенем інвалідизації та смертності є актуальною проблемою сучасної медицини. Поширеність ЦД в розвинутих країнах світу становить, в середньому, 1–3 % [3]. З урахуванням недиагностованих форм ця цифра може в досягати і 6 %. Станом на 2002 рік у світі на ЦД хворіє понад 120 мільйонів осіб. За даними дослідження Cost of Diabetes in Europe – Type 2 (CODE-2), в якому вивчалась поширеність ускладнень у хворих на ЦД встановлено, що їх частота складає понад 59% загальної кількості пацієнтів, із них серцево – судинна патологія виявлялась у 43%, цереброваскулярна – у 12 % хворих [8,9].

Основним фактором, що визначає характер перебігу захворювання ЦД 2 типу, розвиток ускладнень, інвалідизації та смертності є рівень глікемії та ступінь її компенсації [14,18,23,24]. Тому суворий глікемічний контроль є вирішальним моментом при призначенні фармакотерапії у хворих на ЦД 2 в цілому. Традиційно для лікування ЦД 2 типу перевагу віддавали препаратам сульфонілсечовини [12,24]. Починаючи з 2005 року препаратом першої лінії в лікуванні ЦД 2 типу згідно з рекомендацій Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation – IDF), а з 2006 – у поєднанні з не фармакологічним лікуванням ЦД 2 типу в рамках рекомендацій Американської та Європейської асоціацій

діабетологів (ADA та EASD) визнано метформін [11,17].

Проте, викладання фармакології гіпоглікемічних засобів ускладнено тим, що студенти медичного факультету ще не володіють повною інформацією, стосовно, етіології, патогенезу, клініки цукрового діабету, відмінностями між ЦД 1-го та 2-го типу. Слід також зазначити важливу роль розуміння фізіологічних механізмів біосинтезу інсуліну та його роль у регуляції обмінних процесів в організмі людини, що вимагає міжвузової координації з кафедрами нормальної та патологічної фізіології, ендокринології.

**Матеріали і методи дослідження.** Проведений аналіз відповідних розділів у підручниках фармакології, що використовуються у педагогічному процесі в Україні, Росії та деяких інших зарубіжних країнах, підручників з ендокринології для студентів медичних факультетів, а також зміст посібників-монографій та методичні розробки для лікарів, де висвітлюються сучасні підходи до лікування ЦД 2 типу. Проаналізовано програми з фармакології для студентів медичних факультетів, затверджені МОЗ України, а також робочі програми з даної дисципліни. Проаналізовано тестові завдання "Крок-1" з метою роз'яснення студентам ключових положень закладених у них завдань з проблем лікування ЦД 2 типу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** З лекцій та практичних занять з метою поліпшення засвоєння студентами розділу фармакології

логії, що вивчає засоби для лікування цукрового діабету, приводяться основні положення етіології та патогенезу цього захворювання, етапи синтезу інсуліну у підшлунковій залозі та найважливіші шляхи його впливу на тканини, органи та системи, а також сучасні підходи до лікування ЦД.

В поняття цукровий діабет (лат. *diabetes mellitus*) – входить група ендокринних захворювань, що розвиваються внаслідок відносної або абсолютної недостатності гормону інсуліну або порушенням його впливу на клітини організму, в результаті чого розвивається гіперглікемія, тобто стійке зростання вмісту глюкози в крові. Термін "діабет" вперше використав давньогрецький лікар Деметрій у II віці до н. е. Він походить від грецького, що означає "проникає крізь" і відображав уявлення того часу про найважливіші симптоми цього захворювання – поліурію і полідипсію, коли людина постійно втрачає рідину, яку споживає у великій кількості, тобто нездатна її утримувати. В 1675 році Томас Уїлліс виявив, що сеча у таких хворих може мати солодкий присмак, і цей вид сечі він визначив як *mellitus* (лат. "солодкий, як мед"). В 1889 році Джозеф фон Мерінг та Оскар Мінковські показали, що видалення підшлункової залози у собаки приводить до появи симптомів цукрового діабету. В 1910 році Едвард Альберт Шарпей-Шефер висловив припущення, що діабет виникає внаслідок недостатності речовини, що виробляється острівцями Лангерганса у підшлунковій залозі та назвав її інсуліном (лат. "*insula*", острів). У 1921 році Фредерик Бантинг та Чарльз Герберт Бест показали, що симптоми діабету у собак з видаленою ПЗ можливо компенсувати шляхом введення їм екстракту із островців Лангерганса здорових собак. Згодом вони ж виділили та очистили інсулін із ПЗ великої рогатої худоби і використали його у 1922 році для лікування перших пацієнтів. За це відкриття вчені отримали Нобелівську премію з медицини у 1923 році. Подальші дослідження ЦД виявили, що у деяких хворих на ЦД концентрація інсуліну не лише не знижена, а навпаки підвищена. І в 1936 році сер Гарольд Персиваль Хімсворт опублікував роботу, в якій вперше розділив ЦД на діабет 1-го та 2-го типів. [1,3,17]

У теперішній час існують чіткі критерії розділу діабету на 4 види [1]:

I. ЦД 1-го типу (застаріле – "дитячий діабет", інсулінозалежний діабет). Діабет, що розвивається внаслідок руйнування  $\beta$ -клітин ПЗ під впливом тих або інших патоген-

них факторів (вірусна інфекція, стрес, аутоімунні захворювання, тощо.) і викликає абсолютну інсулін-секреторну недостатність. Такий діабет становить 10–15 % від усіх випадків діабету і найчастіше вражає дітей та підлітків.

II. ЦД 2-го типу, з відносною недостатністю інсулін-секреторної активності  $\beta$ -клітин ПЗ та наявністю ознак нечутливості до ендогенного інсуліну (інсулінорезистентність) (застаріле – "діабет осіб похилого віку", інсуліннезалежний діабет). Діабет 2-го типу складає 85–90 % від усіх випадків захворювання і найчастіше розвивається у осіб, віком понад 40 років, і, як правило, тісно пов'язаний з ожирінням.

III. Інші типи діабету при: генетичних дефектах функції  $\beta$ -клітин, генетичних дефектах дії інсуліну, генетичних синдромах, поєднаних з ЦД, захворюваннях ендокринної частини ПЗ, ендокринопатіях, діабеті, індукованому ліками або інфекційними чинниками, незвичайних формах імуніопосередкованого діабету..

IV. Гестаційний ЦД. Виникає під час вагітності і може повністю (або суттєво) зникати після пологів. Частота виявлення цієї форми діабету серед вагітних жінок складає близько 2–5 %.

Дослідження останніх років переконливо свідчать, що ключовою ланкою у патогенезі ЦД 2-го типу є розвиток інсулінорезистентності (ІР), що включає порушення механізмів впливу інсуліну на периферичні тканини і органи, в першу чергу печінку [5,6, 9,10,11,16,34]. Основною причиною ІР є порушення функцій або кількісного складу мембранних рецепторів інсуліну, пострецепторних механізмів передачі інсулінового сигналу, що спостерігається при поліморфізмі генів інсулін-рецепторних субстратів 1 та 2 (ІРС-1, ІРС-2). Експериментально доведено, що розвиток ІР може бути пов'язаний з мутацією генів глюкозних транспортерів (GLUT-1, GLUT-2, GLUT-4). У розвитку ІР важлива роль відводиться підвищеному рівню фактора некрозу пухлин (TNF)- $\alpha$ , резистину, інтерлейкінам ІЛ-6, та ІЛ-1 $\beta$ , та інш. До зовнішніх факторів, що сприяють розвитку ІР відносять у першу чергу ожиріння, яке зустрічається у понад 80 % пацієнтів на ЦД 2-го типу, переїдання, малорухомий спосіб життя, похилий вік та тютюнопаління. Оскільки у здорових осіб 75–80% глюкози утилізується ске-

летною мускулатурою, то досить ймовірно, що основною причиною ІР є порушення інсулінстимульованої утилізації глюкози скелетними м'язами. Зниження реакції інсулінчутливих тканин на інсулін при його достатній концентрації в плазмі крові призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії та прискореному виснаженню  $\beta$ -клітин ПЗ. Зниження рівня синтезу інсуліну в ПЗ обумовлює різке підвищення рівня глюкози та маніфестація клінічної картини ЦД. [7,15, 20,21]

Метою лікування при ЦД 2-типу є досягнення стійкої компенсації метаболічних порушень, у першу чергу вуглеводного обміну, відновлення і збереження праездатності, нормалізація маси тіла та профілактика гострих і хронічних ускладнень [8,20,25]. Враховуючи сучасні дані, щодо патогенезу цього захворювання, лікарськими препаратами першого ряду слід вважати засоби, які зменшують резистентність до інсуліну. Згідно оновленого консенсусу по веденню пацієнтів з ЦД 2-го типу Американської діабетичної асоціації (ADA) спільно з Європейською асоціацією по вивченню діабету (EASD) від 22 жовтня 2008 року призначення метформіну, поряд із модифікацією способу життя, є основою лікування цього захворювання. Метформін відноситься до похідних бігуанідів, які разом з похідними тiazолідиндіонів складають групу засобів, що підвищують чутливість тканин до інсуліну – інсуліносенситайзери [2,4,7].

#### Класифікація пероральних гіпоглікемічних препаратів (ППГ)

##### Інсуліносенситайзери

- Бігуаніди – Метформін,
- Тiazолідиндіони – Піоглітазон, Розиглітазон
- Секретогоги
- Похідні сульфонілсечовини:
  - Короткої дії: Гліклазид, Гліпізид, Гліквідон
  - Тривалої дії: Глібенкламід, Глімепірид
- Меглітініди: Репаглінід, Натеглінід
- Засоби, що зменшують всмоктування вуглеводів у кишечнику:
  - Інгібітори альфа-глюкозидази – Акарбоза

Рослинні відвари та збори, що містили в собі сполуки бігуанідів, застосовувались для лікування діабету в Європі ще із часів середнь-

овіччя, коли було виявлено, що відвари трави французької лілії *Galega officinalis* зменшують клінічні прояви цього захворювання. У 1918 році встановили цукрознижуючу активність гуанідину, що міститься у лілії, однак для клінічного використання він виявився надто токсичним. У 20-х роках ХХ століття були синтезовані та дозволені до застосування перші препарати похідних бігуанідів, однак їх терапевтичний потенціал був недостатнім. У середині 50-х років ХХ сторіччя французький вчений Д. Штерн розробив і запропонував для клінічного використання препарат метформін [2,4,28]

При розгляді фармакодинамічних особливостей препарату слід наголосити, що за типом лікувальної дії метформін відноситься до антигіперглікемічних засобів, тобто попереджає підвищення рівня глюкози в крові, не впливаючи на синтез інсуліну у ПЗ. Цукрознижуюча активність препарату обумовлена впливом на різні етапи вуглеводного обміну в організмі:

- Зменшення резистентності тканин до інсуліну та підвищення утилізації глюкози м'язовою та жировою тканинами
- Пригнічення біосинтезу глюкози у печінці
- Зниження всмоктування глюкози із кишечника у кров

Основні фармакодинамічні ефекти метформіну реалізуються на інсулін-рецепторному та інсулін-пострецепторному рівнях. Встановлено, що препарат збільшує кількість рецепторів інсуліну на клітинних стінках, що супроводжується посиленням периферичних ефектів інсуліну, зниженням глюконеогенезу та окислення вільних жирних кислот у печінці, стимуляції анаеробного шляху метаболізму глюкози з утворенням лактату, та пригніченням ліполізу. Метформін підвищує спорідненість рецепторів до інсуліну, чим зменшує ознаки ІР. Виявлено, що метформін підвищує активність фосфорилування  $\beta$ -субодиниці інсулінового рецептору і покращує інсулін-рецепторну взаємодію. Крім того, метформін підвищує активність фосфатидилінозитол 3-кінази, яка має визначальне значення в регуляції функції глюкозних транспортерів GLUT-1 та GLUT-4, в результаті чого активується транспорт глюкози та її утилізація в клітинах м'язів та гепатоцитів. Метформін посилює транспорт глюкози в адипоцити навіть при незначних концентраціях інсуліну [9,11].

Найсуттєвіший вплив метформін виявляє на м'язову тканину, шляхом збільшення на-

ходження в міоцити глюкози та стимулює її окислення і синтез глікогену у м'язах. Препарат посилює чутливість гепатоцитів до інсуліну, істотно зменшуючи продукцію глюкози пригнічуючи процеси глюконеогенезу і глікогенолізу. У 1995 г. Stumvoll M. та інш. показали, що пригнічення метформіном продукції глюкози у печінці забезпечується за рахунок депресії механізмів глюконеогенезу. Метформін блокує дихальні ланцюги транспорту електронів у мітохондріях, в результаті чого зменшується продукція АТФ і знижується співвідношення АТФ/АДФ. При цьому пригнічується активність ключових ферментів, глюконеогенезу – піруват-карбоксилази, фруктозо-1,6 дифосфатази, глюкозо-6-фосфатази. Метформін активує ферменти, що приймають участь в обміні глікогену – фосфоглюкомутази та фосфорілази, що зменшує активність глікогеноліза і збільшує синтез глікогену у печінці.

Метформін активно накопичується у стінці кишечника, де його концентрація майже в тисячу разів перевищує таку в плазмі і сповільнює всмоктування глюкози із травного каналу [26]. Блокуючи дихальні ланцюги транспорту електронів, метформін зменшує синтез АТФ, необхідний для забезпечення транспорту глюкози, знижує активність глюкозних транспортерів), зокрема GLUT-2, переважно локалізованого у серозній оболонці. Важливим елементом у терапевтичній дії метформіну є, також, слабка анорексивна дія, з якою пов'язують ефект зменшення ваги у хворих з ожирінням.

За різними літературними джерелами, терапія метформіном забезпечує зменшення рівня глюкози натще, рівня постпрандіальної глікемії, рівень глікозильованого гемоглобіну. За своєю здатністю знижувати рівень глікемії натще метформін значно переважає препарати сульфонілсечовини.

Враховуючи те, що у хворих на ЦД 2 типу порушення вуглеводного обміну тісно пов'язані з погіршенням ліпідного спектру крові, важливим є також висвітлення позитивного впливу метформіну на рівень холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів різної щільності. Встановлено, що в різних тканинах (печінка, аорта, кишечник) метформін знижує активність ферментів, що приймають участь у синтезі холестерину –  $\beta$ -гідрокси- $\beta$ -метилглутарил-КоА-редуктази та оксиметил-глутарил-КоА-синтетази. Зниження активності тканинної ліпази під впливом метформіну, викликає

пригнічення ліполізу, і попереджає розвиток гіперліпідемії, збільшення концентрації у крові фракцій атерогенних ліпопротеїдів [22,34].

Важливою складовою лікувальної дії препарату є сприятливий вплив на реологічні властивості крові. Встановлено, що метформін знижує рівень інгібітору активатора плазміногену (ІАП) – 1, пригнічує агрегаційну активність тромбоцитів, рівень тромбоксану, VIII фактору згортання крові, попереджаючи підвищення ризику тромбоутворення та розвиток судинних ускладнень ЦД 2 типу [29,33].

У рандомізованому багато центровому дослідженні UKPDS, що проводилось у Великій Британії з 1976 року по 1997 рік і в якому прийняли участь 5102 хворих, вивчались різні види терапії при ЦД та їх вплив на розвиток ускладнень. Важливо відмітити, що значною мірою саме результати цього дослідження показали суттєві переваги фармакотерапевтичних схем з використанням метформіну. Виявилось, що призначення метформіну сприяє суттєвому зниженню загальної смертності, смертності, пов'язаної з ЦД, інфарктом міокарду та інсультами у пацієнтів з ЦД 2-го типу з надлишковою масою тіла в порівнянні з хворими, що знаходились на терапії інсуліном чи препаратами сульфонілсечовини, за однакового ступеню компенсації вуглеводного обміну [12,18,32,24].

Серед фармакокінетичних особливостей метформіну слід назвати наступні. Всмоктування препарату відбувається у 12-палій та початковому відділі тонкого кишечника. Його біодоступність після прийому в дозі 500 мг складає 40–60%. При збільшенні разової дози (до 850 мг і вище) біодоступність зменшується нижче 40 %. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 2 години після перорального вживання, при цьому прийом їжі дещо зменшує поглинання препарату. Після всмоктування із кишечника метформін не зв'язується з білками плазми і накопичується переважно у стінці кишечника, значно в меншій кількості – в печінці, м'язах та нирках. Метформін не метаболізується в печінці, близько 33% прийнятої дози повторно потрапляє у шлунково-кишковий тракт разом із жовчю. Виводиться, в основному нирками (71–77%) та через шлунково-кишковий тракт (27–33%) у незміненому вигляді. Період напіввиведення, після перорального прийому 500–1500 мг препарату, складає 5,25–5,9 год, період повного виведення у здорових осіб

складає 8,4–17,0 год, що дозволяє віднести метформін до препаратів із відносно коротким періодом дії. Кліренс препарату знижується при порушеннях функції нирок, що слід враховувати при його призначенні.

Метформін може застосовуватись як у вигляді монотерапії так і в поєднанні з препаратами сульфонілсечовини та інсуліном.

Потрібно звернути увагу студентів, що найчастішим ускладненням при застосуванні метформіну є диспепсичні розлади (нудота, блювання, діарея, металічний присмак у роті, анорексія), які зустрічаються на початку лікування і, як правило, самостійно зникають на протязі декількох днів. Для зменшення таких побічних явищ, препарат призначають під час або після прийому їжі, починаючи з малих доз і поступово збільшуючи дозу до оптимальної.

Крім того останнім часом пропонується використання мікронізованих форм метформіну з розміром його часток до 100 мкм, що зменшує подразнюючу дію препарату на слизову ШКТ. Іншим напрямком покращення фармакокінетичних параметрів (тривалість дії та підтримання стабільної концентрації в плазмі крові) перенесення препарату (зменшення кількості побічних ефектів з боку ШКТ) та комплаєнсу (зменшення частоти прийому таблеток) є розробка пролонгованих форм. Постійне і стабільне вивільнення часток метформіну із таблеток пролонгованої дії впродовж часу її просування по кишечнику забезпечує поліпшення процесу розчинення вивільненого метформіну та його всмоктування в кишечнику, а також запобігає подразнюючій дії великої кількості нерозчинених часток активної речовини на слизову ШКТ, як це відбувається при застосуванні таблеток із звичайним вивільненням.

Серед інших несприятливих ефектів метформіну відмічають порушення всмоктування вітаміну В12 та фолієвої кислоти, що може в окремих випадках бути причиною розвитку мегалобластної анемії. Найбільш тяжким ускладненням пов'язаним з прийомом метформіну є лактацидоз. Але цей ризик надзвичайно низький і складає у середньому 2,4 випадки на 1000000 хворих на рік.

Препарат протипоказаний при тяжких ураженнях печінки та нирок, на фоні яких порушується кліренс та можлива кумуляція [5,6].

Із 1997 року для лікування хворих з ЦД 2-го типу почали застосовувати тiazолідиндіони – відносно новий клас антидіабетичних препа-

ратів, в основі механізму дії яких є зниження інсулінорезистентності, головним чином міоцитів та адипоцитів [2,7]. Тiazолідиндіони (глітазони) були розроблені у 80-х роках в Японії як антиоксиданти. Подальші експериментальні дослідження цих сполук виявили їх здатність знижувати рівень глюкози в крові, особливо у тварин з генетичною інсулінорезистентністю. Глітазони поступаються сульфаніламідним препаратам та метформіну за цукрознижуючою активністю, проте впливають безпосередньо на механізми розвитку резистентності до інсуліну та сприяють збереженню функції β-клітин ПЗ. У теперішній час найбільш широко використовуються дві молекули тiazолідиндіонів – поглітазон та розіглітазон [2,7].

Тiazолідиндіони підвищують чутливість тканин до інсуліну, впливають на формування атеросклеротичної бляшки, дисліпидемію, зокрема на ліпопротеїди низької щільності, зменшують прояви ендотеліальної дисфункції, знижують прозапальні показники та зменшують тромбогенну активність.

Поглітазон та розіглітазон – похідні тiazолідиндіонового ряду, агоністи лігандактивуючих ядерних гормональних рецепторів PPARγ, які присутні у клітинах-мішенях інсуліну жирової тканини, скелетної мускулатури та печінки. Зв'язування тiazолідиндіонів з PPARγ вибірково активує транскрипцію генів в клітинах-мішенях і в наслідок цього впливає на експресію генів PEPCK, GLUT, ліпопротеїнази та TNFα, які відіграють важливу роль у метаболізмі вуглеводів та жирів.

На молекулярному рівні агонізм препаратів PPARγ в присутності інсуліну проявляється наступним чином:

- пригнічується диференціювання предадипоцитів у зрілі крупні малочутливі до інсуліну адипоцити;
- підсилює експресію GLUT-4 у зрілих адипоцитах та скелетних м'язах;
- збільшує транслокацію GLUT-4 в внутрішньоклітинних везикул у мембрані клітин, полегшуючи транспорт глюкози в адипоцити і клітини скелетної мускулатури;
- протидіє ефектам TNFα, знижує вивільнення вільних жирних кислот.

У цілому, тiazолідиндіони підвищують чутливість адипоцитів до інсуліну та їх спроможність до захоплення глюкози, посилюють відкладення глюкози в скелетній мускулатурі та жировій тканині, зменшують викид глюкози печінкою, що позитивно впливає на рівень

глікемії. Тіазолідиндіони змінюють розподіл жиру від високоатерогенного вісцерального до підшкірних жирових депо. Підшкірні жирові відкладення (SFA) збільшуються у той час як вісцеральні жирові відкладення (VSA) та співвідношення V/S зменшується.

Відмінність розіглітазону від піоглітазону полягає у тому, що піоглітазон є також частковим агоністом рецепторів PPAR $\gamma$ , задіяних у регуляції ліпідного обміну, то ж при його застосуванні відмічається зменшення рівня тригліцеридів та зростання концентрації ліпопротеїдів високої щільності.

Серед несприятливих явищ при застосуванні тіазолідиндіонів найбільш небезпечним є збільшення маси тіла за рахунок затримку в організмі води. Тому у хворих із наявністю серцевої недостатності їх застосування обмежують.

Для лікування ЦД 2-го типу широко використовуються похідні сульфонілсечовини (ПСС). Вони безпосередньо стимулюють вироблення інсуліну бета клітинами ПЗ шляхом активації рецепторів сульфонілсечовини. ПСС традиційно класифікують на препарати першого, другого та третього покоління. Однак, оскільки препарати першого покоління вже практично не використовують, внаслідок від'ємного профілю безпечності, а до препаратів третього покоління відносять лише один глімепірид раціонально класифікувати їх за тривалістю дії, оскільки саме цьому показникові відводиться істотна роль в умовах клінічного використання [17,33].

Механізм дії ПСС полягає у взаємодії із специфічними білками рецепторами (SUR-1) АТФ-залежних K<sup>+</sup>-каналів на поверхні  $\beta$ -клітин ПЗ, у результаті чого канали закриваються і розвивається деполаризація мембрани. Слід за цим активуються вольтажзалежні Ca<sup>2+</sup>-канали і кальцій починає надходити всередину  $\beta$ -клітини, стимулюючи секрецію інсуліну шляхом екзцитозу із секреторних гранул [12,27,28].

ПСС короткої тривалості рекомендуються перш за все хворим на ЦД в умовах, коли потрібна помірна та переривчаста стимуляція  $\beta$ -клітин ПЗ. Найбільш широко у теперішній час використовують препарати гліклазиду та гліпізиду.

У пацієнтів з тривалим анамнезом захворювання, які потребують активної стимуляції  $\beta$ -клітин ПЗ, препаратами вибору є ПСС тривалої дії. Одним із найактивніших серед них вважається глібенкламід, який називають ще "Золотим стандартом" серед усіх ПСС [1]. За си-

лою секреторної активності глібенкламід переважає усі відомі на сьогодні ПСС. Однак препарат погано розчиняється та всмоктується, що визначає низький рівень біодоступності. Тому його слід приймати завчасно перед вживанням їжі. Краще розчиняються і мають вищу біодоступність таблетки мікронізованого глібенкламіду. Оскільки досягнення піку концентрації при вживання глібенкламіду в мікронізованому вигляді відбувається раніше (ніж при його використанні в звичайному вигляді), то завдяки цьому стає можливим прийом препарату безпосередньо перед прийомом їжі, що дає додаткову зручність для пацієнтів та підвищує ефективність контролю глікемії.

Найчастішим ускладнення при застосуванні ПСС є розвиток гіпоглікемічних станів, особливо небезпечних для пацієнтів похилого віку, та таких, що не дотримуються дієти та режиму фармакотерапії. Згідно літературних даних ПСС короткої дії рідше викликають стани гіпоглікемії, а також менше виснажують бета клітини підшлункової залози, що є важливим для пацієнтів із збереженою секреторною активністю, та низьким рівнем схильності до самоконтролю. На швидкість виснаження  $\beta$ -клітин впливає тривалість зв'язування конкретного препарату із субодиницями рецептору SUR-1. Так препарат тривалої дії глібенкламід досить міцно зв'язується з АТФ-залежними K<sup>+</sup>-каналами, що може викликати апоптоз  $\beta$ -клітин ПЗ [9,27].

Крім того ПСС можуть негативно впливати на стан серцево – судинної системи, пригнічуючи механізми фізіологічної антиішемічної протекції у серцевому м'язі за рахунок впливу на SUR-2 міокарду. Тому їх застосування потребує особливої обережності у пацієнтів з ознаками серцевої ішемії [1,14]. Важливо також враховувати ризик зростання маси тіла хворого за рахунок збільшення секреції інсуліну.

Окрім ПСС до секреторогів відносяться глініди дія яких спрямована на зменшення рівня гіперглікемії після їжі, тому їх ще називають прандіальними регуляторами. На рівень глікемії натще ці препарати не справляють суттєвого впливу. Зараз із цієї групи використовують два препарати – репаглінід та натеглінід. Як і ПСС, глініди блокують АТФ-залежні калієві канали, проте взаємодіють з іншою ділянкою рецептора. На відміну від ПСС глініди не потрапляють всередину  $\beta$ -клітин і зберігають біосинтез інсуліну в клітинах ПЗ. До переваг глінідів можна віднести швидке настання ефекту. Так стимуляція секреції інсуліну

у відповідь на прийом їжі розвивається через 5–7 хвилин (натеглілід) або 10–30 хвилин (репаглілід) після прийому препарату. Застосування глілідів сприяє відновленню першої фази секреції інсуліну та попереджає розвиток гіперінсулінемії. До недоліків слід віднести невисоку цукрознижувачу активність (рівень глюкози натще та рівень глікозильованого гемоглобіну) та розвиток звикання до препаратів.

Клінічні дослідження використання фіксованих комбінацій пероральних цукрознижувачих засобів, зокрема метформіну та ПСС, підтверджують факт більш вираженого покращення метаболічного контролю у порівнянні з монотерапією. Аргументом на користь комбінованого лікування також є його безпечність. Так, у багатьох хворих призначення високих доз метформіну призводить до розвитку тяжких диспепсичних розладів. Далі не завжди вдається досягти цільових значень глікемії навіть на максимально можливій дозі метформіну. В таких випадках додавання ПСС дозволяє ефективно контролювати рівень глікемії, знижувати дозу метформіну і таким чином уникати побічних ефектів.

Інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази (ІАГ), такі як акарбоза та міглітол, уповільнюють всмокту-

вання вуглеводів із ШКТ, за рахунок конкурентної інгібіції  $\alpha$ -глюкозидази, ферменту, задіяного у процесах розщеплення дисахаридів та складних вуглеводів і локалізованому в епітелії проксимальних відділів тонкого кишечника. Застосування акарбози попереджає, перш за все, зростання концентрації цукру в крові після прийому їжі у пацієнтів з високим рівнем постпрандіальної глікемії.

**Заключення.** Таким чином, при вивченні фармакології пероральних гіпоглікемічних засобів розгляд історичних даних і результатів крупних клінічних досліджень дозволяє акцентувати увагу студентів та актуалізувати важливість засвоєння навчального матеріалу даного розділу лікознавства. Аналіз особливостей етіології та патогенезу ЦД 2-го типу допомагає поглибити розуміння студентами основних підходів до фармакотерапії цього захворювання, усвідомити критерії вибору препаратів та оцінки ефективності лікування. Викладення студентам фундаментальних даних щодо механізму дії основних груп цукрознижувачих препаратів, фармакодинамічних ефектах та ускладнень при їх застосуванні сприятиме формуванню бази для подальшого вивчення діабетології у курсі кафедри ендокринології.

## НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕПОДАВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИИ ПЕРОРАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ СТУДЕНТАМ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

*В.В. Бондур*

*Резюме: в статье рассмотрены научно-методические основы преподавания фармакологии современных пероральных гипогликемических средств, использующихся для лечения сахарного диабета 2 типа. критерии выбора препаратов, фармакокинетические особенности, фармакодинамическая активность, особенности механизма действия, возможные осложнения и пути их профилактики.*

*Ключевые слова: пероральные гипогликемические средства, сахарный диабет 2 типа, инсулиносенситайзеры.*

## SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL PRINCIPLES OF THE TEACHING OF PHARMACOLOGY PERORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS MEDICAL STUDENT

*VV Bondur*

*Summary: the article is clearing up the scientific and methodical base of teaching of pharmacology of up-to-date oral antidiabetic medicaments for management of diabetes mellitus (type II), criteria of choose of medicines, special features of pharmacokinetic, pharmacodynamic activity, special features of mechanism of activity, possible complications and ways of preventions.*

*Key words: oral antidiabetic medicaments, diabetes mellitus (type II), insulin sensitizer.*

*Список літератури в редакції*