

УДК: 616.23:616.1/.4-058:616.379-008.64-035.27

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ СУЛЬФАНІЛСЕЧОВИНИ У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ: СИСТЕМНИЙ ОГЛЯД ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛІКЛАЗИДУ

Ткаченко В. І., кандидат медичних наук, доцент

Садовнік Я. А.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Україна)

**Резюме.** Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) є найбільш поширеним захворюванням. Прогресування макро- і мікроеваскулярних ускладнень виводить це захворювання на третє місце серед причин смерті після серцево-судинної та онкологічної патології. **Мета.** Визначити особливості застосування глікклазиду у хворих на цукровий діабет 2-го типу в практиці сімейного лікаря. **Матеріали і методи** - проведений системний огляд публікацій з 1990 р. по теперішній час у пошукових системах JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library та PubMed, а також у журналах та виданнях матеріалів конференцій, які найбільше відповідали розкриттю поставленої мети. **Результати.** Згідно з проведеним аналізом встановлено, що глікклазид, як препарат сульфанілсечовини 2 покоління, має не тільки виражений цукрознижуючий ефект, а й знижує окислювальний стрес, перекисне окислювання ліпідів, адгезію моноцитів та тромбоцитів, нормалізує активність фібринолітичної системи крові та функцію ендотелію, здійснює захисну дію на кровеносні судини. Препарат має низький ризик виникнення гіпоглікемії та приймається один раз на день. **Висновки.** Сімейний лікар може вільно призначати глікклазид хворим на цукровий діабет 2 типу, оскільки він має достатньо високий поріг безпеки та ефективності та є дієвим не тільки як цукрознижуючий препарат, а й має ангиопротекторну дію.

**Ключові слова:** ЦД 2 типу, препарати сульфанілсечовини, глікклазид, фармакокінетика, фармакодинаміка, застосування, первинна медична допомога, сімейний лікар.

**Резюме.** Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) является наиболее распространённым типом диабета. Прогрессирование при СД макро- и микроваскулярных осложнений выводит это заболевание на третье место среди причин смерти после сердечно-сосудистой и онкологической патологии. **Цель.** Определить особенности использования гликлазида у больных с СД 2 типа в практике семейного врача. **Материалы и методы** – проведен системный обзор публикаций с 1990 г. по настоящее время в поисковых системах JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library и PubMed, а также в журналах и публикациях материалов конференций, которые наиболее отвечали раскрытию поставленной цели. **Результаты.** Согласно проведенного анализа, было определено, что гликлазид, как препарат сульфанилмочевини 2 поколения, имеет не только явный сахароснижающий эффект, а и понижает окислительный стресс, перекисное окисление липидов, адгезию моноцитов и тромбоцитов, нормализует активность фибринолитической системы крови и функцию эндотелия, имеет протективное действие на кровеносные сосуды. Препарат имеет низкий риск возникновения гипогликемий и принимается один раз в день. **Выводы.** Семейный врач может свободно назначать гликлазид больным с СД 2 типа, поскольку он имеет достаточно высокий порог безопасности и эффективности, является действенным не только как сахароснижающий препарат, но и имеет ангиопротекторное действие.

**Ключевые слова:** СД 2 типа, препараты сульфанилмочевини, гликлазид, фармакокінетика, фармакодинаміка, использование, первичная медицинская помощь, семейный врач.

**Summary.** Diabetes mellitus type 2 is the most common type of diabetes. The progression of macro- and microvascular complications take out the disease as the third leading cause of death after cardiovascular and cancer. **Background.** Identify the features of gliclazide use in patients with diabetes mellitus type 2 in the general practice. **Material and methods:** conducted a systematic review of publications from 1990 to the present time in databases of JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library and PubMed, as well as journals and conference materials that are appropriate to the aim of the study. **Results.** According to the analysis, gliclazide as medicines of sulfonylureas of 2nd generation has not only hypoglycaemic effect, but also reduces oxidative stress, peroxide oxidation of lipids, adhesion of monocytes and platelets, normalizes the activity of fibrinolytic system of blood and endothelial dysfunction, has protective action on the blood vessels. It has a low risk of hypoglycemia and is taken once a day. **Conclusions.** Family physician has to be free in prescribing gliclazide in patients with type 2 diabetes, because it has a fairly high threshold of safety, efficiency and effectiveness not only as a hypoglycemic medicines, but also as angioprotective drug.

**Key words.** Diabetes mellitus type 2, sulfonylureas, gliclazide, pharmacokinetics, pharmacodynamics, application, primary care, family doctor.

**Вступ.** Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) є найбільш поширеним захворюванням. Він зазвичай виникає у дорослих, проте все частіше діагностуються випадки захворювання серед дітей

та підлітків. Резистентність до інсуліну та його дефіцит призводить до високого рівня глюкози в крові. Хоча точні причини розвитку ЦД 2 типу досі не відомі, існує кілька важливих факторів ризику, такі як: надлишкова вага тіла, фізична пасивність і погане харчування [14].

В теперішній час препарати сульфонілсечовини разом із метформіном залишаються основою терапії ЦД 2 типу як за кордоном, так і в Україні [19, 26-28].

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу з надання медичної допомоги хворим на ЦД 2 типу (наказ МОЗ України від 21 грудня 2012 р. № 1118) ведення пацієнтів з факторами ризику, предіабетом і компенсованим ЦД 2 типу повинно здійснюватись на первинному етапі медичної допомоги сімейним лікарем [1-3]. Але лікування пацієнтів з ЦД 2 типу та призначення цукрозовнижуючих препаратів сімейним лікарем викликає певні труднощі.

*Мета.* Визначити особливості застосування гліклазиду у хворих із цукровим діабетом 2-го типу в практиці сімейного лікаря.

*Матеріали і методи* - проведений системний огляд публікацій з 1990 р. по теперішній час у пошукових системах JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library та PubMed, а також у журналах та виданнях матеріалів конференцій, які найбільше відповідали поставленій меті за ключовими словами: ЦД 2 типу, препарати сульфанілсечовини, гліклазид, фармакокінетика, фармакодинаміка, застосування, первинна медична допомога, сімейний лікар. До даного аналізу були залучені всі дослідження, у яких безпосередньо описувалися ефекти гліклазиду, незалежно від їх дизайну. При наявності ряду публікацій з подібною інформацією, ми обирали останню за часом публікацію. Всі отримані дані аналізувалися та підсумовувалися шляхом мета-аналізу.

*Результати та їх обговорення.* Метою лікування ЦД 2 типу є підтримка оптимальних цільових значень глікемії, показників ліпідного обміну та величини артеріального тиску. Duckworth W. (2009), Корпачева-Зінич О. В. (2014) вказують на те, що одним із найбільш ефективних пероральних цукрознижуючих препаратів залишається гліклазид – препарат сульфанілсечовини 2 покоління, із властивостями, які дозволяють не тільки ефективно контролювати рівень глюкози крові, але має і вазопротекторну дію, яка не залежить від ефективності глікемічного контролю [9, 24].

Як зазначають **Gribble F. M. (1999)**, **Palmer K. J. (1993)**, гліклазид відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, яке містить азот та має ендоциклічні зв'язки (рис.1) [11, 18]. Згідно з даними **Bruttomesso D. et al. (1999)**, в основі механізму дії гліклазиду є його властивість закривати  $K^+$ -АТФ-канали  $\beta$ -клітин, що тим самим відновлює фізіологічний профіль секреції інсуліну, діючи на ранній пік інсуліну [7, 11, 24]. **Palmer K. J., Brogden R. N. (1993)** довели, що ефективність і безпечність обумовлені, швидше за все, дією препарату на профіль секреції інсуліну [18].

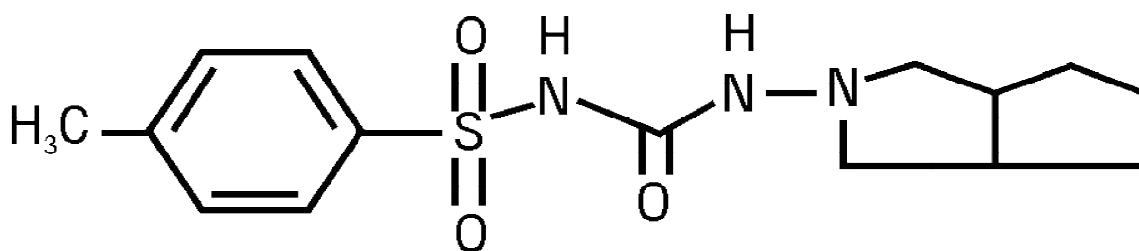


Рис. 1. Будова молекули гліклазиду.

Згідно з дослідженням **Jenings A. M. (1992)**, та **Nathan D. M. et al. (2005)** доведено, що гліклазид призупиняє адгезію та агрегацію тромбоцитів, посилює пристінковий фібриноліз і попереджає відкладання фібрину на судинній стінці, знижує чутливість судин до адреналіну. Нормалізує баланс простагландинів, зменшує виразність ураження ендотелію судин вільними радикалами, покращує проникність судинної стінки і попереджає розвиток атеросклерозу. Так як препарат здатен пригнічувати гіперактивність тромбоцитів і посилювати фібриноліз, він може

бути ефективний у хворих із підвищеним згортанням. Доведено, що ефект не залежить від рівня глюкози у плазмі крові і є лише у цього представника групи сульфанілсечовини [16, 17]. В свою чергу, Корпачева-Зінич О. В. та ін. (2014) встановили, що при систематичному вживанні препарату уповільнюється прогресування непроліферативної діабетичної ретинопатії; при діабетичній нефропатії його використання сприяє зниженню рівня протеїнурії та нормалізації артеріального тиску [24].

Ряд науковців (Skyler J. S. et al., 2009; Weekes A. J., 2002, Мельникова О. Г., 2008) відмітили, що на фоні прийому гліклазиду підвищується чутливість тканин до інсуліну (в першу чергу печінки та скелетних м'язів), що обумовлюється певними позаклітинними механізмами. Цей ефект лише частково пов'язаний із зниженням рівня глюкози у плазмі крові [20, 21, 25].

Відомо, що прогресування макро- і мікровазулярні ускладнення ЦД виводять це захворювання на третє місце серед причин смерті після серцево-судинної та онкологічної патології. У більшості країн світу діабетична нефропатія займає перше місце серед причин розвитку хронічної ниркової недостатності, яка вимагає гемодіалізу. Відомо, що хронічна хвороба нирок є незалежним фактором ризику ураження серцево-судинної системи. Смертність від серцево-судинних причин у хворих із ЦД 2 типу у 3 рази вище, чим у популяції в цілому. При чому 80% випадків причин смерті становлять інфаркти, інсульти, серцева недостатність та ураження периферичних судин [22-28].

Причиною розвитку макросудинних ускладнень є атеросклеротичне ураження основних артеріальних басейнів, що призводить до розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та її ускладнень, цереброваскулярної хвороби та облітеруючого ураження артерії нижніх кінцівок [23]. Смертність від серцево-судинних причин у хворих із ЦД 2 типу у 3 рази вище, чим у популяції в цілому [27]. В основі мікросудинних ускладнень закладене специфічне для ЦД ураження судин мікроциркуляторного русла, що пов'язане з потовщенням базальних мембран капілярів [20]. За даними епідеміологічного дослідження APCSC (Asia Pasific Cohort Studies Collaboration), при різниці глюкози натще на 1 ммоль/л зміна ризику розвитку інсульту становила 21% та ІХС – 23% [6].

Відповідно до проведених досліджень, було встановлено, що при ЦД внаслідок окислювального стресу і відкладанні кінцевих продуктів глікозилювання порушується функція ендотелію. Саме цим пояснюється швидке формування атеросклеротичної бляшки у хворих ЦД [13, 18, 21, 25]. Тому, окрім «класичних» факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія) у хворих із ЦД нерідко спостерігаються окислювальний стрес, підвищення згортання крові і порушення функції ендотелію [21].

**Jennings P. E. et al. (1992) довів, що за рахунок наявності у своєму складі азобіциклооктанової групи, гліклазид здатен зменшувати окислювальний стрес, за рахунок чого зменшується дія деяких патогенетичних факторів атеросклерозу [16].** Weekes A. J. (2002) підтверджено, що гліклазид має захисну дію на кровеносні судини [21].

У кінці ХХ століття було проведено ряд широкомасштабних клінічних досліджень, таких як VADT, ACCORD і ADVANCE, UKPDS, GUIDE та DCCT/EDIC, які вивчали різні ефекти препаратів сульфанілсечовини, зокрема гліклазиду, включаючи вплив на серцево-судинну систему [4, 9, 15, 17, 19-20, 27].

Широкомасштабне проспективне багатоцентрове рандомізоване дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) складалося із двох етапів: перший тривав протягом 20 років (1977-1997рр.), другий – протягом 10 років (1997-2007 рр.), коли пацієнти знаходилися на спостереженні у лікаря загальної практики. Основними цілями дослідження були: оцінка впливу раннього інтенсивного глікемічного контролю на розвиток і прогресування мікро- і макроангіопатій та виявлення клінічних переваг різних видів цукрознижувальної терапії. У групі хворих, які приймали інтенсивну терапію (препарат сульфонілсечовини та інсулін), контроль глікемії асоціювався з більш низьким ризиком розвитку: будь-якого клінічного результату, пов'язаного з діабетом, на 12% ( $p = 0,029$ ) та мікроангіопатії на 25% ( $p = 0,0099$ ). Крім того, спостерігалось зменшення відносного ризику розвитку інфаркту міокарда на 16% ( $p = 0,052$ ), пов'язаного з діабетом, на 10% ( $p = 0,34$ ) і смерті з будь-якої причини на 6% ( $p = 0,44$ ), проте зміни

не були достовірними. Через 10 років після завершення періоду спостереження сімейними лікарями, у хворих, які становили групу суворого глікемічного контролю, частота розвитку мікроангіопатій залишилася нижче, ніж у пацієнтів, які раніше отримували традиційну терапію: на 9% ( $p = 0,04$ ) і 24% ( $p = 0,001$ ) відповідно. Виходячи із отриманих даних, можна стверджувати що запропонована інтенсивна терапія у дебюті захворювання може відстрочити та знизити ризик розвитку мікро- та макроваскулярних ускладнень [13, 15, 25].

Подібну мету ставили перед собою і науковці, коли розпочинали дослідження ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Проте, через 3,5 роки дослідження було достроково припинено у зв'язку із підвищенням рівня смертності (на 22%,  $p=0,04$ ) у групі інтенсивної терапії та абсолютного збільшення смертності на 1% серед учасників спостереження за цей період [17, 20, 27].

Для оцінки інтенсивної гіпотензивної та цукрознижуючої терапій на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із ЦД 2 типу було розпочато дослідження ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreTarAx and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation). Стандартній групі був призначений прийом гліклазиду, а групі інтенсивної терапії – комбінація гліклазиду та інсуліну. Згідно отриманим даним, на основі проведеного дослідження, не було виявлено різниці між групами у настанні смерті з будь-яких причин. Проте, група інтенсивної терапії досягла кращого контролю рівня глікозильованого гемоглобіну – 6,5% ( $p < 0,001$ ) та мала достовірне зниження основних макросудинних ускладнень на 10% ( $p = 0,013$ ); мікросудинних ускладнень на 14% ( $p = 0,01$ ). Паралельно до розкриття поставленої мети, було виявлено ряд нефропротекторних ефектів гліклазиду: зниження середнього рівня альбумінурії та регрес мікроальбумінурії та протеїнурії у частини пацієнтів [4, 20, 23, 27].

Згідно оприлюдненим даним у DCCT – дослідженні протягом перших 6,5 років інтенсивної терапії відбулося лише достовірне зниження частоти ретино-, нефро- та нейропатії на 60%. Спостереження у EDIC-дослідженні протягом наступних 9 років виявили достовірне зниження частоти будь-яких серцево-судинних випадків на 42% ( $p=0,02$ ), а також ІМ, інсульт та серцево-судинну смерть на 57% ( $p=0,02$ ) [17].

У одному із досліджень GUIDE (Glucose control in type 2 diabetes: Diamicon MR vs. glimepiride) провели порівняння препаратів гліклазид та глімепірид. Пацієнти приймали протягом 27 тижнів гліклазид у дозі 30-120 мг/добу чи глімепірид у дозі 1-6 мг/добу. Частота прийому препарату у обох групах складала 1 раз на добу. За результатами спостереження у хворих з нирковою недостатністю (ШКФ  $< 50$  мл/хв) було виявлено перевагу гліклазиду МВ: зниження HbA1c було достовірно більш значним (на 1,4% проти 1,0% відповідно) при меншій кількості підтверджених гіпоглікемічних реакцій (3,7% проти 8,9%,  $p < 0,03$ ), що може свідчити про виражені нефропротекторні властивості препарату [27, 28].

Основним недоліком препаратів сульфонілсечовини визнана небезпека виникнення гіпоглікемії, особливо у людей похилого віку, слабких чи у хворих, які погано харчуються. Крім того, тривале лікування даними препаратами (більше 5 років) у 25-40% хворих викликає зниження резистентності, що обумовлюється зменшенням зв'язування із рецепторами інсулінчутливих тканин, порушенням пострецепторного механізму чи зниженням активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози [24].

У даний час тяжка гіпоглікемія рахується одним із найбільш важливих факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань та смерті у хворих із ЦД. Інтенсивний глікемічний контроль, в свою чергу, не тільки підвищує, але навіть і знижує ризик смерті у тих пацієнтів, які раніше перенесли навіть тяжку гіпоглікемію [27].

По даних дослідження GUIDE частота розвитку гіпоглікемічних станів на фоні прийому гліклазиду була в 2 рази нижче ніж при прийомі глімепіриду. З сечею виводиться 70% препарату у вигляді неактивних метаболітів (нефропротекторна дія). Проте, ця дія доведена для пацієнтів із рівнем HbA1c  $< 7\%$ , при вищому рівні глікемії сприятливі ниркові ефекти втрачаються [8, 16, 19, 26, 28].

Крім того, проведене у Франції дослідження показало істотне погіршення показників якості життя у людей, схильних до гіпоглікемічних станів, а також збільшення частоти депресій, вираженості тривоги і навіть інтенсивності больових відчуттів [5,8].

**Harrower A.D.B. (1994), Wong C. (1990)** у своєму проспективному рандомізованому клінічному дослідженні довели високу ефективність тривалого прийому гліклазиду, продемонструвавши результати 5-річного спостереження. За час дослідження розвиток вторинної екзокринної недостатності підшлункової залози склав у групах хворих, які приймали гліклазид, глібенкламід та гліпізид, відповідно 7,17%; 9% і 25,6% ( $p < 0,1$  і  $p < 0,05$  в порівнянні із гліклазидом). У зв'язку з такими даними, було зроблено висновок, що гліклазид є найбільш ефективним і безпечним цукрознижуючим препаратом [12].

Для ефективнішого дотримання хворими режиму лікування, доцільніше призначати хворим препарати, які можна приймати 1 чи 2 рази на добу (Eisen S.A. et al., 1990), що у свою чергу дозволить значно знизити ризик виникнення ускладнень ЦД 2 типу [10]. Відповідно до результатів проведених досліджень (Raes A.H.P. et al., 1997), добре дотримувалися режиму лікування 98,7%, 83,1%, 65,3% хворих, які приймали цукрознижуючу терапію протягом 6 міс., 1, 2, 3 рази на добу відповідно [19].

*Висновки.* Гліклазид, препарат сульфанілсечовини 2-го покоління, має суттєвий цукрознижуючий ефект з найменшим ризиком виникнення гіпоглікемій. Препарат володіє рядом позапанкреатичних ефектів - знижує окислювальний стрес, перекисне окислювання ліпідів, адгезію моноцитів та тромбоцитів, нормалізує активність фібринолітичної системи крові та функцію ендотелію, а також в цілому виконує захисну дію на кровоносні судини, володіє нефропротекторною дією, безпечний та дозволений для використання у осіб із супутньою серцево-судинною патологією. Препарат може ефективно використовуватися у практиці сімейного лікаря для швидкого та безпечного контролю рівня глікемії у хворих на цукровий діабет 2 типу як в якості монотерапії так і в комбінації із метформіном.

#### Література

1. Ткаченко В.І. Проект уніфікованого клінічного протоколу ведення цукрового діабету 2 типу на етапі первинної медичної допомоги (відповідно до міжнародних рекомендацій, існуючих на 2012 рік) / В.І. Ткаченко // Ліки України. — 2012. — № 6 (162). — С. 51-61.
  2. Ткаченко В.І. Розробка та впровадження уніфікованого та локального протоколів з надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу на етапі первинної медичної допомоги (методичні рекомендації). — К., 2014. — 54 с.
  3. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу № 1118 від 21 грудня 2012 року. - С.1-115.
  4. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. - Jun 12; №358(24). - P. 2560–2572.
  5. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAPDM) Study / G.F. Alvarez, P.S. Tofe, G. Krishnarajah et al. // Diabetes Obes Metab. – 2008. - № 10 (Suppl. 1). - P. 25-32.
  6. Asia Pacific Cohort Studied Collaboration. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region // Diabetes Care. – 2004. - №27. – P. 2836—2842.
  7. Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients / **Bruttomesso D., Pianta A., Verio A. et al.** // Diabetes. – 1999. - № 48. - P. 99—105.
- Повний список літератури знаходиться в редакції.*