

Алгоритм вибору препаратів для проведення пероральної цукрознижувальної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу

Сьогодні в арсеналі лікаря є декілька груп лікарських засобів для проведення пероральної цукрознижувальної терапії за наявності цукрового діабету (ЦД) 2 типу, у тому числі метформін, похідні сульфонілсечовини, глітазони, інгібітори дипептидилпептидази-4, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 тощо. Крім того, препарати метформіну та сульфонілсечовини представлені на українському ринку численними фармацевтичними компаніями, тому лікарю-практику іноді непросто визначитися з вибором таких засобів або їх комбінації для лікування хворого на ЦД 2 типу. **Окреслити основні принципи вибору пероральних цукрознижувальних препаратів ми попросили доктора медичних наук, професора Володимира Івановича Паньківа.**

— Які цукрознижувальні засоби згідно із сучасними рекомендаціями можуть бути використані в терапії ЦД 2 типу?

— У 2008 р. Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD) та Американською діабетичною асоціацією (ADA) був запропонований новий алгоритм корекції гіперглікемії у хворих на ЦД 2 типу. Відповідно до цього консенсусу лікування вперше виявленого ЦД 2 типу необхідно розпочинати з модифікації способу життя та призначення метформіну (за відсутності протипоказань). Якщо за допомогою цих заходів не вдається досягнути компенсації захворювання, тобто цільового рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c <7,0%), необхідне призначення комбінованої цукрознижувальної терапії. У більшості випадків до метформіну слід додавати препарат сульфонілсечовини або за певних умов базальний інсулін. Ці препарати відносять до так званої першої лінії комбінованої терапії, їх використання має найбільшу доказову базу та найкраще співвідношення ціни та ефективності.

Альтернативою похідним сульфонілсечовини чи базальному інсуліну у деяких пацієнтів можуть бути піоглітазон чи агоніст глюкагоноподібного пептиду-1 (екзенатид). Їх перевагою є нижчий ризик виникнення гіпоглікемії. Однак слід пам'ятати, що згадані препарати належать до лікарських засобів другої лінії і мають меншу доказову базу ефективності й безпеки в терапії ЦД 2 типу порівняно з метформіном і похідними сульфонілсечовини. Крім того, застосування піоглітазону (єдиного представника глітазонів, що рекомендований в алгоритмі-консенсусі ADA/EASD 2008 р.) супроводжується частішим розвитком таких ускладнень, як застійна серцева недостатність, остеопороз, а екзенатиду — виникненням розладів із боку шлунково-кишкового тракту.

Якщо комбінована пероральна цукрознижувальна терапія не дає можливості досягти компенсації ЦД, до метформіну необхідно додати препарати інсуліну, не припиняючи здійснення заходів із модифікації способу життя. Спочатку призначається базальний інсулін, у разі неефективності — інтенсивна інсулінотерапія за схемою «базал плюс» (базальний інсулін + інсулін короткої дії після основного вживання їжі) або базально-болусною схемою (базальний інсулін + інсулін короткої дії кілька разів на день).

— Отже, метформін має бути включений у схему лікування переважної більшості хворих на ЦД 2 типу?

— Справді, метформін розглядається не тільки як препарат першої лінії терапії ЦД 2 типу в більшості країн світу, а й як обов'язковий компонент схеми лікування на всіх етапах терапії цього захворювання за відсутності протипоказань і непереносимості.

Надто важливе значення метформіну зумовлене його здатністю зменшувати інсулінорезистентність, що є провідною ланкою патогенезу ЦД 2 типу. Крім того, препарат пригнічує глюконеогенез і глікогеноліз у печінці, всмоктування глюкози в тонкому кишечнику.

Ефективність і безпечність метформіну була продемонстрована в численних рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях. Так, одне з наймасштабніших досліджень у діабетології UKPDS продемонструвало високу ефективність цього препарату порівняно з іншими групами цукрознижувальних засобів

(сульфонілсечовини, інсуліну) стосовно зниження ризику смерті та розвитку ускладнень ЦД 2 типу, зокрема серцево-судинних. Так, зниження загальної смертності наприкінці дослідження серед пацієнтів, які приймали метформін та препарати сульфонілсечовини/інсуліну, порівняно з групою контролю (тільки дієтерапія) становило відповідно 36 та 10%, зниження ризику розвитку інфаркту міокарда — 39 та 16%, фатального інфаркту міокарда — 50 та 6%. Частота інсультів у групі метформіну зменшилася на 41%, а смертність від інсульту — на 25% порівняно з групою контролю. Водночас частота інсультів на фоні приймання похідних сульфонілсечовини та інсуліну збільшилася на 11%, а смертність від інсульту — на 17%.

Довготривале спостереження за пацієнтами, які брали участь у дослідженні UKPDS, продемонструвало, що більш виражене зниження смертності в групі метформіну порівняно з похідними сульфонілсечовини/інсуліном зберігалось упродовж наступних 10 років. Показники смертності в групі метформіну були нижчими, незважаючи на те що рівень HbA1c дорівнював відповідним показникам у групах сульфонілсечовини та інсуліну (R.R. Holman et al., 2008).

Метформін не стимулює секрецію інсуліну, тому ризик розвитку гіпоглікемічних станів на тлі монотерапії зазначеним препаратом є мінімальним. Під впливом препарату відбувається відновлення чутливості тканин до інсуліну, що зменшує навантаження на β-клітини острівцевого апарату підшлункової залози та призводить до зниження рівня гіперінсулінемії. Такий механізм дії метформіну пояснює зниження маси тіла у багатьох хворих на ЦД 2 типу, які мають надлишкову вагу.

Необхідно мати на увазі, що такі стани, як тяжка серцева та легенева недостатність, захворювання нирок та печінки, зловживання алкоголем, підвищують ризик виникнення лактацидозу на тлі терапії метформіном і є протипоказаннями до його застосування. Використання препарату з урахуванням цих протипоказань знижує ризик розвитку лактацидозу практично до нуля.

— Ураховуючи необхідність проведення терапії метформіном упродовж тривалого часу, які висновки висуваються до препарату в першу чергу?

— Основним критерієм вибору препарату метформіну є вигідне співвідношення його ціни та якості. Високий рівень якості препарату гарантує відповідність його виробництва стандартам GMP і тривалий досвід використання в клінічній практиці. Не менш важливим критерієм вибору лікарського засобу для багатьох наших співвітчизників є його вартість, особливо за умови фінансово-економічної кризи. Це обумовлює необхідність призначення генеричних препаратів. Відомо, що значна частина генериків не є біоеквівалентними оригінальному препарату, що дає лікарю право сумніватися у їх однаковій терапевтичній ефективності.

Перерахованим вище вимогам і всім стандартам якості відповідає один із генериків метформіну — Діанормет. Понад 10-річний досвід використання цього препарату в Україні підтвердив його високу ефективність і безпечність. За цей час був нагромаджений значний клінічний досвід застосування Діанормету, що був досліджений

у провідних клініках і науково-дослідних інститутах України. Цей препарат сьогодні залишається одним з найдоступніших метформінів європейського виробництва, що в поєднанні з його високою якістю забезпечує високу прихильність пацієнтів до такої терапії.

— Якщо за допомогою монотерапії не вдається досягнути компенсації ЦД 2 типу, постає питання про необхідність призначення комбінованої цукрознижувальної терапії, у більшості випадків — поєднання метформіну та похідних сульфонілсечовини. Але яким саме препаратом групи сульфонілсечовини слід надавати перевагу?

— Препарати сульфонілсечовини серед усіх пероральних цукрознижувальних засобів забезпечують найбільший вплив на рівень HbA1c (зниження на 1,5-2%) та глікемії натще (на 3,5-5,1 ммоль/л). Але такий виражений цукрознижувальний ефект забезпечується переважно за рахунок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози. Водночас відомо, що надмірна стимуляція інсулярного апарату не тільки не потрібна, а й може бути небезпечною, оскільки супроводжується небажаними побічними ефектами (гіпоглікемією) і призводить до більш швидкого прогресування захворювання.

Отже, стимуляція секреції інсуліну в разі ЦД 2 типу має на меті досягнення нормоглікемії, але не повинна бути надмірною. Найбільш м'який стимулювальний вплив на β-клітини підшлункової залози серед препаратів сульфонілсечовини чинить глімепірид. Виражений цукрознижувальний ефект цього препарату обумовлений не лише стимуляцією секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, а й покращенням засвоєння глюкози периферійними тканинами незалежно від рівня глікемії. Саме інсуліноміметична дія глімепіриду дає можливість досягти більш значного зниження глікемії без надмірної стимуляції острівцевого апарату підшлункової залози, що є вагомим перевагою над іншими препаратами сульфонілсечовини.

Глімепірид має також виражений кардіопротекторний ефект, доведений результатами клінічних та експериментальних досліджень. Кардіопротекторні властивості глімепіриду пов'язані з такими механізмами:

— пригніченням АТФ-індукованої агрегації тромбоцитів, найвираженішим серед інших препаратів сульфонілсечовини;

— зменшенням постпрандіальної активації згортальної системи крові у хворих на ЦД 2 типу;

— зниженням частоти шлуночкових екстрасистол у пацієнтів із ЦД 2 типу та серцевою недостатністю;

— збереженням феномену ішемічного прекодиціонування, завдяки чому рання смертність хворих на ЦД 2 типу після перенесеного інфаркту міокарда не збільшується на відміну від інших препаратів сульфонілсечовини;

— гальмуванням росту атеросклеротичної бляшки на холестеринній моделі атеросклерозу у кролів, чого не спостерігається під час застосування глібенкламиду чи гліклазиду;

— підвищенням толерантності до фізичних навантажень та покращенням засвоєння кисню у хворих на ЦД 2 типу та ішемічну хворобу серця порівняно з іншими цукрознижувальними засобами;



V.I. Паньків

— підвищенням у крові рівня адипонектину — гормону жирової тканини, що має інсуліноміметичну та пряму антиатерогенну дію;

— зниженням рівня фактора некрозу пухлини α₁;

— стимуляцією продукції оксиду азоту ендотеліальними клітинами коронарних артерій.

На відміну від метформіну в основі механізму інсуліноміметичної дії глімепіриду лежить активація нерцепторної тирозинкінази. Цей факт пояснює вищу ефективність комбінованої терапії із застосуванням глімепіриду порівняно з монотерапією метформіном.

Незаперечною перевагою глімепіриду є його здатність знижувати надлишкову масу тіла. Цей ефект дуже важливий для хворих на ЦД 2 типу, у яких ожиріння є одним із провідних факторів патогенезу цього захворювання.

Таким чином, глімепірид на сьогодні є одним із найефективніших похідних сульфонілсечовини. Використання цього препарату за наявності ЦД 2 типу дає можливість ефективно контролювати рівень глікемії, не виснажуючи при цьому інсулярний апарат підшлункової залози, та запобігати розвитку ускладнень із боку серцево-судинної системи.

Нещодавно в Україні з'явився генеричний глімепірид — Амапірид («Тева», Ізраїль). Препарат характеризується високою терапевтичною ефективністю та біоеквівалентністю оригінальному глімепіриду.

Насамкінець хочу ще раз підкреслити, що терапія ЦД є фінансово обтяжливою як для пацієнта та його сім'ї, так і для держави в цілому. Одним із можливих виходів із такої ситуації є використання генеричних препаратів, що дозволяє суттєво скоротити витрати на охорону здоров'я. Така практика є досить поширеною в багатьох країнах світу. Проте зниження вартості лікування не повинно здійснюватися за рахунок зниження якості препаратів. Необхідно використовувати якісні генеричні препарати з доведеною біоеквівалентністю, виробництво яких відповідає стандартам GMP.

За даними дослідницької компанії IMS, корпорація «Тева» входить до ТОП-20 провідних фармацевтичних компаній і є генеричною компанією № 1 у світі. Вона посідає 20-місце серед 40 найкращих світових компаній і є єдиною фармацевтичною компанією в цьому переліку. Виробництво всіх препаратів компанії від закупівлі сировини до зберігання готової продукції відбувається за умов ретельного контролю. Велика кількість генеричних препаратів компанії «Тева» в США та багатьох країнах Європи відноситься до генериків першої лінії. Найвища якість продукції, що випускається під маркою «Тева», є наріжним каменем філософії компанії.

Підготувала **Наталія Міщенко**