

Інтенсифікація цукрознижувальної терапії за допомогою препаратів сульфонілсечовини

Клінічні рекомендації

20 жовтня 2020 року відбулося чергове засідання в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». Темою заходу, організованого для лікарів загальної практики – сімейної медицини, стала інтенсифікація цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, частка якого серед інших форм становить 85-90%, а фактична поширеність у 2-3 рази перевищує зареєстровану за зверненнями. Із доповіддю з цього питання виступила старша наукова співробітниця відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Юлія Богуславівна Бельчіна.



Ю.Б. Бельчіна

В Україні 91% пацієнтів із ЦД 2 типу декомпенсовані та потребують інтенсифікації ЦЗТ. З них тільки 9% утримують рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в межах <7%, у той час як переважна більшість хворих на ЦД не контролюють HbA_{1c} і не вважають це за потрібне. Проте це дуже важливий показник як для лікаря, так і для самого хворого, оскільки ураження судинної стінки спостерігається вже при рівні глюкози в крові ≥ 7 ммоль/л. Саме в цей момент «вмикаються» складні біохімічні механізми, які призводять до морфологічних і функціональних порушень у судинній стінці. При рівні $HbA_{1c} > 7\%$ у 4,6 рази збільшується ризик фатального інфаркту. З іншого боку, зниження HbA_{1c} усього на 1% знижує ризик смерті, пов'язаної з інсультом, на 21%, мікросудинних ускладнень – на 37%, а інфаркту міокарда – на 14%. Тому вкрай важливо правильно підібрати ефективну терапію в кожному окремому випадку з урахуванням потреб і показників конкретного пацієнта.

Сучасний фармацевтичний ринок пропонує величезну кількість різних цукрознижувальних препаратів (ЦЗП), які впливають на різні ланки патогенезу ЦД 2 типу, і лікар має вибрати необхідний препарат відповідно до чинних рекомендацій.

Дія різних груп ЦЗП на ланки патогенезу ЦД

- Зниження інсулінорезистентності (ІР): метформін; тiazоліндіони.
- Зниження всмоктування вуглеводів: інгібітори α -глюкозидази.

- Підвищення секреції інсуліну: препарати сульфонілсечовини (ПСС); інгібітори діпептиддіпептидази-4 (іДПП-4), агоністи глюканоподібного пептиду-1 (аГПП-1).

- Зниження реабсорбції глюкози із сечі: інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2).

При виборі схеми лікування важливо дотримуватися «Стандартів медичної допомоги при цукровому діабеті», розроблених Американською діабетичною асоціацією (ADA), де препаратом першого вибору на старті терапії ЦД 2 типу є метформін. Надалі рекомендується пацієнто-орієнтований підхід з урахуванням клінічних характеристик, а саме коморбідної патології, оскільки найчастіше хворі на ЦД 2 типу – це особи похилого віку з цілим переліком хронічних захворювань.

Вибір ЦЗТ у пацієнтів із коморбідною патологією

Окрема увага в рекомендаціях приділяється пацієнтам, для яких ціна препарату має неабияке значення. І тут на перший план виходить група ПСС, які впливають на основні патогенетичні механізми розвитку ЦД. Важливо зазначити, що всім пацієнтам, які потребують інтенсифікації ЦЗТ, також рекомендується прийом ПСС, адже ж вони впливають як на ІР, так і на секрецію інсуліну, усуваючи його дефіцит. Обидва ці механізми присутні абсолютно в усіх хворих на ЦД, призводячи до гіперглікемії та розвитку глюкозо-токсичних

явищ, які, своєю чергою, погіршують ІР і секрецію інсуліну, оскільки зумовлюють формування так званого порочного кола, з якого пацієнтові дуже складно вибратися. Однак, незалежно від вираженості ІР, без дефіциту секреції інсуліну клінічні ознаки ЦД будуть відсутні.

Функціональна активність бета-клітин принципово відрізняється в здорових людей і хворих на ЦД 2 типу.

У здорових у нормі:

- Пульсуючий тип секреції (10-20-хвилинні коливання).
- Швидке підвищення секреції після прийому їжі.
- Швидке повернення до базального рівня між прийомами їжі.

У хворих на ЦД 2 типу:

- Порушення пульсуючого типу секреції.
- Швидкість секреції інсуліну знижена вдвічі.
- Прандіальна інсулінова відповідь знижена вдвічі.
- Рівень інсуліну не повертається до вихідного між прийомами їжі.

Крива секреції інсуліну у хворого на ЦД 2 типу має відстрочений і сплюснений вигляд проти такої в здорової людини. Якщо в нормі спостерігається двофазна секреція інсуліну, то в пацієнтів із ЦД 2 типу перша секреторна фаза випадає, зазначається базальна гіперінсулінемія і низький піковий рівень інсулінемії.

Серед усіх ЦЗП за ефективністю ПСС поступаються лише інсуліну, знижуючи рівень HbA_{1c} на 1-2% лише в рамках монотерапії.

Похідні сульфонілсечовини – це пероральні ЦЗП, рекомендовані для застосування в пацієнтів із ЦД 2 типу в якості терапії другої чи третьої лінії. Вони залишаються гіпоглікемічними засобами, які найчастіше призначають після препарату першої лінії метформіну. Майже 40% пацієнтів в Європі отримують лікування саме похідними сульфонілсечовини.

Ця група препаратів була випадковим чином винайдена в другій половині минулого століття, коли спостерігався розвиток гіпоглікемії на тлі застосування антибіотиків сульфаніламідів. На сьогодні є III покоління ПСС. Препарати I покоління вже не використовують, а II і III широко представлені на фармацевтичному ринку. З огляду на тривалу історію застосування – понад 50 років, накопичений великий досвід призначення ПСС в різних групах пацієнтів, зокрема для інтенсифікації ЦЗТ.

Механізм дії ПСС

ПСС впливають на АТФ-залежні калієві канали, а саме на субодиницю SUR-рецепторів, що веде до блокади АТФ-залежних кальцієвих каналів і деполяризації мембрани. Таким чином, кальцій надходить внутрішньоклітинно, а інсулін виходить із клітини. І саме препарати III покоління (глімепірид) мають високу спорідненість до SUR-рецепторів із низькою молекулярною масою, тобто викликають як високу асоціацію, так і дисоціацію

з цим рецептором, знижуючи ризик розвитку гіпоглікемії. Інші препарати цієї групи (а саме глібенкламід) формують стійкий зв'язок із SUR-рецепторами з високою молекулярною масою, унаслідок чого мають не лише виражений цукрознижувальний ефект, але й високий ризик розвитку гіперглікемії.

Глімепірид, крім центрального (панкреатичного) впливу, характеризується вираженою периферичною дією, що відрізняє його від інших ПСС:

- Мінімально стимулюючий вплив глімепіриду на секрецію інсуліну забезпечує менший ризик розвитку гіпоглікемії.
- Периферична дія глімепіриду зумовлена активуванням транслокації ГЛЮТ-4 (меншою мірою – ГЛЮТ-2) і збільшенням синтезу жиру й глікогену в жировій та м'язовій тканинах відповідно.
- У плазматичній мембрані адипоцитів під впливом глімепіриду кількість ГЛЮТ-4 в 3-3,5 рази, а інсуліну – у 7-8 разів вища.

Безумовно, як і будь-які інші лікарські засоби, ПСС мають і переваги, і недоліки. До останніх можна віднести виражений секретогенний ефект і підвищення апетиту, особливо на препаратах II покоління (глібенкламід), що може призводити до підвищення маси тіла в середньому на 2 кг. Ще одним недоліком ПСС II покоління є неспецифічність глібенкламиду по відношенню до клітин підшлункової залози (ПЗ) і його вплив на схожі клітини в серці та судинах. Було зазначено, що на тлі прийому глібенкламиду частіше розвивається інфаркт міокарда з більш тяжким перебігом. Глімепірид цих недоліків позбавлений, оскільки препарат високочутливий саме до клітин ПЗ, не впливаючи на подібні рецептори в серці та судинній стінці.

Особливості дії глімепіриду:

- Стимуляція раннього піку секреції інсуліну (тільки ПСС III покоління).
- ПСС III покоління селективно блокують тільки K^+ канали бета-клітин ПЗ. Тому пацієнтів, які отримують ці препарати, не обов'язково переводити на інсулін на тлі гострого коронарного синдрому.

Це підтверджено результатами 3-річного дослідження смертності хворих на ЦД 2 типу, де застосовували різні комбінації пероральних цукрознижувальних засобів, а саме метформін + глімепірид і метформін + глібенкламід та інших. Було показано, що в пацієнтів, які приймали глімепірид у комбінації з метформіном, смертність протягом року була достовірно нижче (0,4%), якщо порівняти з пацієнтами, які отримували метформін із глібенкламідом (8,7%) чи гліклазидом (2,1%). Отже, ризик фатальних подій виявився в 20 та 5 разів нижчим відповідно.

Переваги глімепіриду:

- Виражений цукрознижувальний ефект при помірному прирості інсуліну.
- Швидкий початок дії (зв'язується із субодиницею рецептора 65 кДа). Стимулює ранній пік вироблення інсуліну, що

є фізіологічним, тобто глікемічна крива дії препарату накладається на підвищення рівня глюкози крові після прийому їжі.

- Низький ризик гіпоглікемії (швидка дисоціація з рецептором).
- Одноразовий режим прийому (продовжена дія).
- Виражена позапанкреатична дія: посилення захоплення глюкози тканинами (стимуляція транслокації ГЛЮТ-4).
- Відсутність негативного впливу на серцево-судинну систему (не взаємодіє з АТФ-залежними K^+ каналами міокарда).
- Антиатерогенний ефект (пригнічення агрегації тромбоцитів).

Алгоритм лікування хворих на ЦД 2 типу

Часто доводиться стикатися з необхідністю інтенсифікації ЦЗТ для поліпшення глікемічних показників у хворих, які вже лікуються з приводу ЦД. Зазвичай це пацієнти похилого віку з численними хронічними захворюваннями, з приводу яких людина отримує лікування на постійній основі, тому додавання в схему ще одного препарату сприймається негативно. У такому разі варто звернути увагу на фіксовані комбінації препаратів, одним з яких є Дуглімакс® (від фармацевтичної компанії ТОВ «Кусум Фарм», Україна), до складу якого входять метформін пролонгованої дії та глімепірид. Дуглімакс® може бути використаний як на старті терапії ЦД 2 типу, так і для інтенсифікації лікування. Фіксована комбінація підвищує комплаєнс і дає можливість швидше досягти цільових значень HbA_{1c} , поліпшуючи перебіг захворювання і знижуючи ризики розвитку ускладнень, асоційованих із ЦД.

Є думка, що ПСС знижують функціональну активність клітин ПЗ, однак, згідно з результатами проведених досліджень, було показано, що незалежно від типу обраної терапії: дієта, метформін, ПСС або інші препарати, функціональна активність бета-клітин знижується в усіх пацієнтів із ЦД приблизно на 4% в рік. Тому важливо вибрати ефективну, безпечну й доступну терапію для наших пацієнтів.

Висновки

- Важливо пояснити пацієнтам необхідність постійного контролю рівня HbA_{1c} .
- Інтенсифікація ЦЗТ має проводитися своєчасно, щоб уникнути розвитку ускладнень.
- Похідні сульфонілсечовини III покоління (глімепірид) – безпечні, ефективні й доступні як для старту терапії ЦД 2 типу, так і для інтенсифікації лікування.
- Комбінована ЦЗТ за допомогою препарату Дуглімакс® від ТОВ «Кусум Фарм» (Україна) дає можливість домогтися високого комплаєнсу лікування, особливо в пацієнтів із коморбідною патологією.
- Дуглімакс® – доступний вітчизняний препарат із доведеними в ході різних досліджень ефективністю та безпекою.

Підготувала Ірина Чумак



Дуглимакс® – зручна інновація!



Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
м. Суми, Україна
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusum.ua

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ДУГЛИМАКС® Реєстраційне посвідчення № UA/12474/01/01, № UA/12474/01/02. **Склад.** Діючі речовини: metformin hydrochloride, glimepiride; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду (продовженої дії) 500 мг та глімепіриду 1 мг або метформіну гідрохлориду (продовженої дії) 500 мг та глімепіриду 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТС А10В D02. **Показання.** Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет II типу: якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном. **Протипоказання.** Інсулінзалежний цукровий діабет I типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз. Підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуаніду. **Побічні реакції.** Виходячи з досвіду застосування препарату Дуглимакс® та даних про інші похідні сульфонілсечовини, необхідно враховувати можливість виникнення таких побічних дій препарату: *молочнокислий ацидоз* (див. розділ «Особливості застосування»); *гіпоглікемія* (див. розділ «Особливості застосування»). *Порушення з боку органів зору:* під час лікування (особливо на його початку) можуть спостерігатися транзиторні порушення зору, зумовлені зміною рівня цукру в крові. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**