

## ПЕРОРАЛЬНІ ЦУКРОЗНИЖУЮЧІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

### Скорочений виклад

Beatriz Luna, Mark N. Feinglos  
Oral Agents in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus  
American Family Physician 2001; (May): 1747-1756

Захворюваність на цукровий діабет 2 типу (колишня назва — інсулінонезалежний цукровий діабет) має тенденцію до зростання. Впровадження у практику нових цукрознижуючих препаратів, на жаль, не привело до суттєвого поліпшення контролю за захворюванням. У той же час, як свідчать результати найновішого і дотепер наймасштабнішого проспективного клінічного дослідження, проведеного у Великобританії (UKPDS), кращий рівень глікемії може суттєво знизити частоту ускладнень, що асоціюються з цим захворюванням. У фокусі цього огляду буде лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з використанням моно- або кількох препаратів, що належать до однієї з п'яти груп пероральних протидіабетичних середників: похідних сульфонілсечовини, меглітинідів, бігуанідів, тіазолідинедіонів та інгібіторів альфа-глюкозидази (таблиця 1).

Таблиця 1.  
Класи пероральних протидіабетичних препаратів

Клас	Препарати	Клас	Препарати
Препарати сульфонілсечовини	<b>I генерація</b>	Меглітиніди	Репаглінід (Прандин)
	Ацетогексамід (Димелор)		Натеглінід (Старлікс)
	Хлорпропамід (Діабеназе)		
	Толазамід (Толіназе)	Бігуаніди	Метформін (Глюкофаг)
	Толбутамід (Ориназе)	Тіазолідинедіони	Піоглітазон (Актос)
	<b>II генерація</b>		Розиглітазон (Авандія)
	Глібурид (Мікроназе)		
	Гліпізид (Глюкотрол)	Інгібітори α-глюкозидази	Акарбоза
	Глімепірид (Амарил)		Міглітол

Діабет 2 типу можна вважати синдромом, для якого характерні дефіцит інсуліну, інсулінорезистентність та підвищене вивільнення глюкози з печінки. Тому терапія цього захворювання має бути спрямована на корекцію одного або декількох із цих порушень. Чинні рекомендації Американської діабетичної асоціації передбачають першочергове застосування пацієнтами з діабетом 2 типу дієти та додаткової фізи-

## Терапія діабету 2 типу

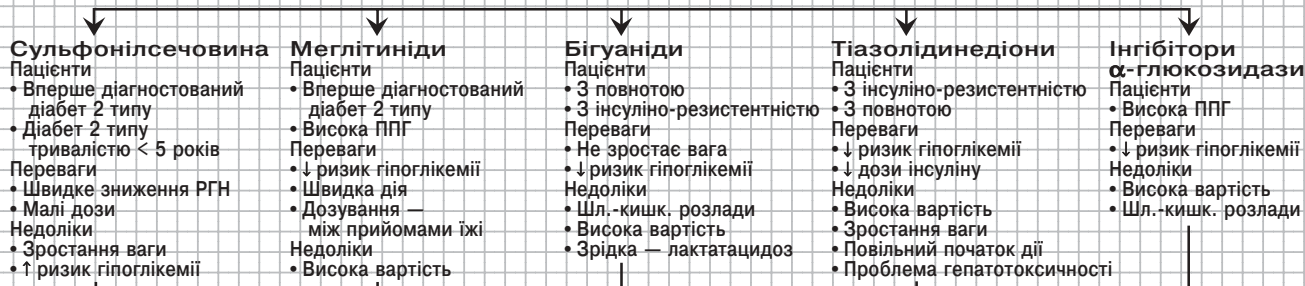
Діабет 2 типу: позитивний один із трьох тестів (результат треба підтвердити дослідженням на наступний день):

- ВРГ  $\geq 11,1$  ммоль/л + симптоми діабету
- РГН  $\geq 7,0$  ммоль/л
- ГТТ (75 г). ГП через 2 год.  $\geq 11,1$  ммоль/л

Рекомендації щодо дієти, фізичної активності та контролю за глікемією  
 Мета: РГН  $< 7$  ммоль/л  
 НвА1С  $< 7\%$  (дослідження 1 раз на 3 місяці)

Якщо дієти та фізичної активності замало — розпочати монотерапію

### Варіанти монотерапії



При неефективності одного препарату — спробуйте комбіновану терапію

### Варіанти комбінованої терапії



Якщо жоден з цих варіантів терапії не ефективний — перейдіть на комбінацію інсулін  $\pm$  пероральний препарат

Рис. 1. Ступінчастий підхід до терапії цукрового діабету 2 типу при неефективності дієтотерапії та додаткової фізичної активності. (ВРГ = випадковий рівень глікемії; РГН = рівень глікемії натще; ГТТ = глюкозотолерантний тест; ГП = глюкоза плазми; НвА1С = глікозильований гемоглобін; ППГ = постпрандіальна гіпоглікемія).

чної активності. Якщо через три місяці з їх допомогою не вдається досягти бажаного контролю за глікемією, до терапії додають фармакологічні препарати.

Після прийняття рішення про початок медикаментозної терапії слід зробити вибір на користь того чи іншого препарату. При цьому треба враховувати як особливості конкретного пацієнта (вік, масу тіла, рівень глікемії), так і характеристики препарату (сила і тривалість дії, можливі побічні ефекти та вартість). Деякі з цих характеристик подано в таблиці 2. На рисунку 1 зображено терапевтичний алгоритм хворих на діабет 2 типу, складений на основі рекомендацій експертних комітетів та окремих спеціалістів.

**Таблиця 2.**  
Клінічна ефективність пероральних цукрознижуючих препаратів

Клас препарату	Зниження НвА1С (%)	Зниження РГН (ммоль/л)
Препарати сульфонілсечовини	0,8–2,0	3,3–3,9
Меглітиніди	0,5–2,0	3,6–4,2
Бігуаніди	1,5–2,0	2,8–3,9
Тіазолідинедіони	0,5–1,5	1,4–2,8
Інгібітори $\alpha$ -глюкозидази	0,7–1,0	1,9–2,2

НвА1С — глікозильований гемоглобін; РГН — рівень глікемії натще.

### Препарати сульфонілсечовини

Від початку 50-х років препарати сульфонілсечовини залишаються основою протидіабетичної терапії. Препарати першої генерації (зокрема толбутамід) підвищували ризик фатальних серцево-судинних ускладнень, тому від їх застосування згодом відмовились. Однак препарати сульфонілсечовини нової генерації (глібурид [«Мікроназе»], гліпізид [«Глюкотрол»] та глімепірид [«Амаріл»]) значно безпечніші і набули великого поширення.

Препарати сульфонілсечовини стимулюють продукцію інсуліну бета-клітинами підшлункової залози, а також незначно зменшують інсулінорезистентність периферичних тканин (м'язів та жирової тканини). Препарати цього класу знижують глікозильований гемоглобін (НвА1С) 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. Головний побічний ефект від застосування препаратів сульфонілсечовини — гіпоглікемія. Особливо часто вона трапляється при використанні препаратів, що перетворюються в організмі на активні метаболіти і виводяться нирками. Це, зокрема, хлорпропамід («Діабенезе») та глібурид. Їх використання слід уникати пацієнтам з порушеною функцією нирок та пацієнтам похилого віку. Частота гіпоглікемії у гліпізиду та глімепіриду є меншою. Для всіх препаратів сульфонілсечовини характерна здатність збільшувати масу тіла, тому їх не варто застосовувати як препарати першого вибору в пацієнтів з повнотою.

На жаль, не всі пацієнти добре «відгукуються» на терапію препаратами сульфонілсечовини. Якщо пацієнт від самого початку не реагує на терапію (РГН знижується менш як на 1,1 ммоль/л), це класифікується як первинна резистентність до цих препаратів. Її матиме приблизно 20–25% пацієнтів з діабетом 2 типу. Якщо пацієнт спочатку добре реагує на призначення препарату цієї групи (рівень РГН знижується більш як на 1,7 ммоль/л), але пізніше адекватного контролю досягти не вдається, це класифікується як вторинна резистентність. Таке стається у близько 5–10% пацієнтів на рік. Незважаючи на ці негативні моменти, доведено, що препарати сульфонілсечовини — дешеві та ефективні цукрознижуючі препарати.

Починати терапію препаратами сульфонілсечовини слід з мінімальної дози і пізніше добирати її, поступово збільшуючи з інтервалами в 1—2 тижні, до досягнення задовільних показників глікемії. Основний гіпоглікемічний ефект спостерігається, як правило, при використанні дози, що становить половину від максимально рекомендованої для певного препарату. Тому, якщо пацієнт не «відгукується» на дозу, що становить половину від максимальної, слід подумати про альтернативну або комбіновану терапію.

### Меглітиніди

Репаглінід («Прандин») — перший із класу меглітинідів — нових нессульфонілсечовинних препаратів, що стимулюють продукцію інсуліну. Недавно з'явився ще один препарат цього класу — натеглінід («Старлікс»). Меглітиніди мають механізм дії, подібний до препаратів сульфонілсечовини: вони стимулюють продукцію інсуліну бета-клітинами підшлункової залози. Однак ця дія реалізується іншим варіантом стимуляції рецепторів бета-клітин, і характеристики препаратів є дещо відмінними. На відміну від препаратів сульфонілсечовини, меглітиніди мають дуже швидкий початок дії і короткий період напіввиведення. Репаглінід знижує  $HbA_{1c}$  та РГН подібно до глібуриду: відповідно на 0,5—2% та 3,6—4,2 ммоль/л. До позитивних характеристик цього класу препаратів належать здатність ефективніше знижувати постпрандіальну глікемію та менший ризик гіпоглікемічних реакцій.

Оскільки час до початку дії меглітинідів короткий (15—30 хвилин), пацієнти повинні вживати препарат безпосередньо перед прийомом їжі. Якщо з тих чи інших причин пацієнт пропускає один із прийомів їжі, він повинен пропустити і відповідний прийом препарату, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії. І навпаки, якщо пацієнт має додатковий прийом їжі, він вживає додаткову дозу препарату. Доза добирається індивідуально і може сягати 4 мг репаглініду перед кожним прийомом їжі (максимальна добова доза — 16 мг) або 120 мг натеглініду перед кожним прийомом їжі. Інтервали між черговими збільшеннями дози у процесі її добору не повинні бути меншими за один тиждень. Такі інтервали дають змогу адекватно оцінити ефективність цукрознижуючої дії препарату. Унікальний спосіб дозування дозволяє успішно застосовувати ці препарати в пацієнтів з нерегулярним режимом харчування.

### Бігуаніди

Типовим сучасним представником цього класу препаратів є метформін («Глюкофаг»). Механізм його дії полягає у зниженні продукції глюкози печінкою і меншою мірою у відновленні чутливості печінкових та периферичних тканин до інсуліну. Метформін знижує рівень  $HbA_{1c}$  у середньому на 1,5—2,0%, а РГН — на 2,8—3,9 ммоль/л. До інших ефектів метформіну належить його здатність знижувати рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів низької густини та холестерину плазми.

Метформін є загалом безпечним препаратом. Більшість побічних ефектів (металічний присмак, шлунково-кишкові розлади і нудота) мають транзиторний характер і трапляються переважно лише в початковому періоді терапії. Для послаблення цих ефектів рекомендують повільний добір дози. Допомогає також вживання препарату одночасно з прийомом їжі. Оскільки метформін не впливає на секрецію інсуліну, при монотерапії цим препаратом гіпоглікемічні реакції не виникають. Однак, якщо препарат застосовується в комбінації з препаратами сульфонілсечовини або інсуліном, він може посилювати гіпоглікемію. Рідкісним, але небезпечнішим потенційним побічним ефектом метформіну є розвиток лактат-ацидозу. Його частота — три випадки на 100 000 пацієнтів/рік. Переважно трапляється у пацієнтів, що поряд з діабетом мають інші захворювання, зокрема ниркову недостатність.

Метформін не слід застосовувати у пацієнтів, що мають підвищений рівень креатиніну крові (і 120 мкмоль/л у жінок і і 130 мкмоль/л у чоловіків). Після проведення рентгенологічного обстеження з контрастуванням слід припинити вживання метформіну на 2 доби від моменту введення контрасту (або до часу, коли буде підтверджено відновлення функції нирок). Не варто застосовувати метформін також при септичному шоку, серцевій недостатності, що потребує фармакологічної терапії, важких захворюваннях печінки, а також легеневої недостатності з гіпоксемією.

Особливістю метформіну, порівняно з іншими протидіабетичними середниками, є відсутність зростання маси тіла при його застосуванні або навіть зменшення ваги в деяких пацієнтів з повнотою. Таким чином, метформін може бути препаратом вибору в пацієнтів з повнотою. Разом з тим, проведені дослідження доводять, що він ефективно знижує глікемію і в пацієнтів з нормальною масою тіла. Є також дані, що монотерапія метформіном може суттєво знизити ризик макросудинних ускладнень у повних пацієнтів.

Метформін призначають у початковій дозі по 500 мг двічі на добу з їжею. Потім дозу можна поступово (з інтервалами у 2 тижні) збільшити до максимальної — 2000 мг/добу. Нещодавно з'явилась нова форма препарату, що повільно вивільняється з шлунково-кишкового каналу («Глюкофаг XR»), яка дає можливість перейти на зручніший одноразовий прийом.

### Тіазолідинедіони

Представниками цього класу препаратів є троглітазон («Резулін»), розиглітазон («Авандія») та піоглітазон («Актос»). У березні 2000 року постановою Адміністрації продуктів та ліків США (FDA) троглітазон був вилучений з ринку. Це сталося після появи більш як 60 повідомлень про важке токсичне ураження печінки в пацієнтів, що приймали цей препарат.

Механізм дії тіазолідинедіонів полягає у відновленні чутливості м'язової та жирової тканини до інсуліну і меншою мірою у зменшенні вивільнення глюкози печінкою. Ці препарати можуть суттєво знизити інсулінорезистентність, особливо якщо їх застосовувати в комбінації з іншими протидіабетичними препаратами. Вони, однак, не мають впливу на продукцію інсуліну.

Монотерапія цими препаратами спричинює зниження рівня HbA1C на 0,5—1,5%, а PГН — на 1,4—2,8 ммоль/л. Тіазолідинедіони також мають здатність змінювати ліпідний профіль пацієнтів з діабетом 2 типу. При використанні троглітазону рівень тригліцеридів стабільно знижувався. В окремих випадках зниження сягало 33%. Вплив на рівень холестерину та ліпопротеїдів низької густини був позитивним або нейтральним. За останніми повідомленнями, при використанні розиглітазону як монопрепарату рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької густини та ліпопротеїдів високої густини зростали, тоді як рівень тригліцеридів зростав або залишався незмінним. При використанні піоглітазону в пацієнтів відзначено зниження рівня тригліцеридів, зростання рівня ліпопротеїдів високої густини і нестійкі показники рівня ліпопротеїдів низької густини та загального холестерину.

Оскільки ці препарати не стимулюють секрецію інсуліну, їх використання як монотерапії не створює ризику гіпоглікемічних реакцій. При використанні всіх трьох препаратів відзначено суттєве збільшення маси тіла. Тіазолідинедіони є відносно безпечними в пацієнтів з порушеною функцією нирок, оскільки метаболізуються вони переважно в печінці, а виводяться через пряму кишку. Обережно, однак, їх слід застосовувати в пацієнтів з хворобами печінки, оскільки є дані про можливість їх акумуляції в пацієнтів цієї групи.

Згідно з рекомендацією виробників, препарати цієї групи не слід призначати пацієнтам, у яких рівень сироваткових трансаміназ перевищує верхню межу нор-

ми у 2,5 разу. У 5—7% пацієнтів, що отримували терапію розиглітазоном та піоглітазоном, спотерігали набряки. Зростання об'єму плазми може створити проблеми для пацієнтів з серцевою недостатністю, тому застосування зазначених препаратів у пацієнтів цієї групи слід уникати.

Як уже сказано раніше, найбільші застереження викликають повідомлення про ідіосинкразійні реакції на прийом троглітазону. Ці реакції мають початковим проявом зростання рівня трансаміназ, що в деяких випадках прогресує до розвитку гепатиту, печінкової недостатності та смерті. Хоча результати попередніх досліджень новіших препаратів (розиглітазону та піоглітазону) не виявили в них ознак гепатотоксичності, нещодавно з'явилися два повідомлення про те, що застосування розиглітазону могло бути пов'язане з розвитком у пацієнтів печінкової недостатності вже через 14 днів від початку терапії. Однак достовірного причинно-наслідкового зв'язку в цих випадках не встановлено.

Адміністрація продуктів та ліків США рекомендує проводити пацієнтам, що отримують тіазолідинедіони, моніторинг рівня трансаміназ з інтервалом у два місяці протягом першого року терапії. Через один рік від початку терапії новими препаратами цієї групи частота випадків підйому рівня трансаміназ є такою ж, як при застосуванні плацебо.

Час, необхідний для отримання бажаного ефекту від застосування тіазолідинедіонів, є дещо більшим порівняно з іншими класами гіпоглікемічних препаратів, про які вже йшлося. При доборі дози збільшення доцільно проводити з інтервалом щонайменше 3—4 тижні. Якщо проводиться комбінована терапія з використанням препаратів сульфонілсечовини або метформіну, слід починати з мінімальних доз. У пацієнтів, що отримують інсулінотерапію, додавання тіазолідинедіонів спричинювало суттєве зниження добової потреби в інсуліні.

### Інгібітори альфа-глюкозидази

Типовими представниками препаратів цього класу є акарбоза та міглітол. Механізм їх дії полягає у пригніченні ферменту альфа-глюкозидази, що наявний у ворсинках клітин тонких кишок і розщеплює складні вуглеводи до цукрів. Оскільки ці препарати пригнічують розщеплення і всмоктування вуглеводів (декстринів, мальтози, сахарози та крохмалю, але не глюкози) з кишок, вони впливають переважно на рівень постпрандіальної глікемії. Їх вплив на РГН є незначним. При застосуванні інгібіторів альфа-глюкозидази рівень HbA1C 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.

Характерні для цих препаратів побічні ефекти — це передусім шлунково-кишкові розлади: дискомфорт та здуття живота, діарея. Вони зникають після припинення вживання препарату. При застосуванні акарбози може зрости рівень трансаміназ, тому цей препарат не слід використовувати в пацієнтів з цирозом печінки. Крім того, концентрація інгібіторів альфа-глюкозидази зростає пропорційно до ступеня ниркової недостатності, тому їх не рекомендують застосовувати в пацієнтів, що мають рівень креатиніну понад 180 мкмоль/л. Інші протипоказання до застосування — неспецифічний виразковий коліт та кишкова непрохідність в анамнезі.

Терапію починають з найменшої рекомендованої дози, повільно добираючи ефективну дозу шляхом її збільшення з інтервалом у два-чотири тижні. Ліки слід приймати одночасно з прийомом їжі. Ефективність препаратів максимальна, якщо вміст вуглеводів у їжі перевищує 50%. Гіпоглікемія є нетиповим проявом монотерапії препаратами інгібіторів альфа-глюкозидази, однак вона може виникнути в разі застосування комбінованої терапії. Звичні заходи боротьби з гіпоглікемією

при застосуванні цих препаратів можуть бути неефективними, тому пацієнтів слід попередити про необхідність використання глюкози в разі гіпоглікемічної реакції.

### **Комбінована терапія**

Якщо використання одного протидіабетичного препарату не забезпечує адекватного контролю за глікемією, можна спробувати комбіновану терапію (рис. 1). Встановлено вищу ефективність комбінації кількох препаратів порівняно з монотерапією ними. При виборі другого препарату, як і при виборі першого, підхід повинен бути індивідуальним. Доцільними є такі комбінації препаратів: сульфонілсечовина та метформін, сульфонілсечовина та інгібітори альфа-глюкозидази, сульфонілсечовина та тiazолідинедіони, метформін та репаглінід, бігуаніди та інгібітори альфа-глюкозидази, метформін та тiazолідинедіони. З'явилися нові комбіновані препарати, що містять, наприклад, глібурид та метформін в одній таблетці. Це робить їх застосування зручнішим.

Деякі лікарі використовують комбінації трьох препаратів (сульфонілсечовина, метформін та тiazолідинедіон або сульфонілсечовина, метформін та інгібітор альфа-глюкозидази), однак ефективність і безпечність таких комбінацій вивчена недостатньо. Натомість є досить даних, що підтверджують ефективність комбінації ін'єкційного інсуліну у вечірній час з прийомом препарату сульфонілсечовини вдень.

Підготував *Ігор Грицюк*