

УДК 616.379.-008.64

Г. Ф. Генделека, *д-р мед. наук, доц.*

ПЕРОРАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ 50 РОКІВ ПОТОМУ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу останнім часом став однією з основних проблем охорони здоров'я значної частини індустріально розвинених країн світу [1; 3]. Поширення цієї хронічної хвороби тільки за минуле десятиріччя у США збільшилося на 33 %; деякою мірою це можна пояснити збільшенням тривалості життя (тобто постарінням населення), проте більш суттєвим фактором росту захворювання є ожиріння. Збільшення частоти захворюваності на ЦД 2-го типу відзначалося серед дорослих у віковій групі 30–39 років, у якій поширення хвороби зросло на 70 % за 10 років, що стало прямим наслідком ожиріння. Крім того, з'явився новий епідеміологічний феномен ЦД 2-го типу, який частіше діагностується у підлітків, у деяких штатах США він став більш розповсюдженим, ніж ЦД 1-го типу у цій віковій групі. При ЦД 2-го типу значно зменшується тривалість життя, погіршується його якість і зростає навантаження на охорону здоров'я [2]. У сучасних цивілізованих

країнах усе більше коштів асигнується на боротьбу саме з ЦД 2-го типу. Значна частина витрат при лікуванні цієї хвороби пов'язана зі значним поширенням макроангіопатій та їх прямих наслідків, тобто інфаркту міокарда, інсульту та гангрен нижніх кінцівок.

Розв'язання цієї важливої проблеми охорони здоров'я потребує значних зусиль усього медичного загалу та суспільства в цілому і залежить від профілактики цього захворювання й ефективної терапії. Цей процес відбуватиметься поступово, тому руйнівна дія цієї хвороби може позначитися на кількох майбутніх поколіннях. Епідемічне зростання захворюваності на ЦД 2-го типу призвело до інтенсивного розвитку фармакології пероральних цукрознижувальних засобів.

У даній роботі подано огляд сучасних пероральних цукрознижувальних засобів, використовуваних для лікування ЦД 2-го типу, аналізуються клінічні фактори, які дозволяють лікарю орієнтуватися серед величезної кількості засобів пероральної терапії та оптимізувати підходи

до лікування цієї соціально важливої патології.

Патофізіологічна характеристика

Сьогодні наявний суттєвий прогрес у розумінні патогенезу й еволюції ЦД 2-го типу. В проспективних дослідженнях було встановлено, що застосування медикаментозних препаратів, які знижують гіперглікемію, тільки через декілька років впливає на профілактику ускладнень [4]. Цей різновид хвороби не є гомогенним захворюванням. У його патогенезі беруть участь 2 компоненти — інсулінорезистентність (тобто зниження чутливості тканин до інсуліну) і порушення секреції інсуліну, зазвичай у поєднанні. У більшості випадків ЦД 2-го типу в США інсулінорезистентність (ІР) передує дефекту секреції інсуліну.

Фактично ці два фактори можуть бути взаємопов'язані. Модулюючи вміст ліпідів і метаболічні порушення бета-клітин, ІР призводить до дисфункції останніх, а згодом — до виснаження ендогенного резерву інсуліну. Сприяє різним клінічним проявам ЦД 2-го

типу також генетична схильність до цих дефектів. Хоча ці ланки патогенезу скеровують нас до патогенетичної терапії хворих на ЦД 2-го типу, проте ми визнаємо, що первинною метою лікування має бути ліквідація гіперглікемії. Вивчення ЦД 2-го типу у Великобританії підтвердило також взаємозв'язок між гіперглікемією та судинними ускладненнями, як і дослідження DCCT для ЦД 1-го типу. Зменшення вмісту глікозильованого гемоглобіну (Hb A_{1c}) призводило до зменшення уражень мікросудин на 30–35 %, зокрема діабетичної нефропатії, нейропатії та ретинопатії.

Водночас взаємозв'язок між гіперглікемією та розвитком макроангіопатій не настільки тісний, отже, гіперглікемія — незалежна критична мета для всебічного втручання для запобігання макросудинним ускладненням.

Мета лікування

Американська діабетична асоціація (АДА) пропонує цільові рівні глікозильованого гемоглобіну (Hb A_{1c}) 7 % та точку конверсії терапевтичної тактики — 8 % [5]. Більш суперечливою частиною цих рекомендацій є цільові показники ротації виду терапії.

Деякі інші професійні групи разом з Американською асоціацією клінічних ендокринологів та Європейською асоціацією вивчення діабету пропонують як цільові показники Hb A_{1c} 6,5 % [6].

Контроль досягнення компенсації

Визначення вмісту Hb A_{1c} дає об'єктивну оцінку якості контролю глікемії, який чітко характеризує ризик розвитку хронічних ускладнень. Без цієї форми контролю глікемії вибір оптимального моніторингу рівня глюкози є вельми суперечливим. Клінічний досвід доводить, що рутинне визначення вмісту глюкози в крові

має переваги для хворих, які отримують медикаментозну терапію.

Однак частота і вибір часу контролю рівня глюкози мають бути індивідуалізовані відповідно до форми терапії, первинної мети контролю та способу життя хворих. У разі інтенсифікованої терапії моніторинг рівня глюкози проводять щоденно чотири рази на день. Водночас для хворого може бути корисним щоденний контроль глікемії у певний час, щоб виявити тенденції й оцінити реакцію на різні форми фізичного навантаження або вживання різних харчових продуктів.

Варіанти терапевтичної тактики

Вміст глюкози у крові визначається балансом між споживанням вуглеводів, їх асиміляцією, адекватністю секреції інсуліну, продукцією глюкози печінкою та чутливістю тканин до інсуліну. Відповідно до цього побудована класифікація методів лікування. Сьогодні використовують 5 класів пероральних цукрознижувальних препаратів, які можна поділити на 2 групи:

I. Секретогени (стимулятори секреції інсуліну):

1. Тривалої дії (сульфаніламід).
2. Короткої дії (меглітиніди).

II. Несекретогени:

1. Бігуаніди (метформін).
2. Інгібітори альфа-глюкозидази.
3. Глітазони (тіазолідиндіони).

Секретогени

Вони є похідними сульфанілсечовини.

П'ятдесят років тому у німецькому медичному тижневику було повідомлено про перше успішне використання похідних сульфанілсечовини для лікування ЦД. Це було відкриттям ери пероральної терапії ЦД, яке започаткувало по-

дальше широке використання пероральних засобів у хворих на ЦД [8].

Сульфаніламід — та група пероральних препаратів, щодо яких накопичено найтриваліший досвід використання; їх вживають 35–40 % хворих на ЦД 2-го типу. Цукрознижувальний ефект сульфаніламідів пов'язаний зі стимуляцією секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози, тому передумовою їх ефективного застосування є наявність ендogenous резерву інсуліну [7].

Найчастіше призначається сульфаніламід 2-го покоління — глібенкламід. Одним із серйозних побічних ефектів цієї групи препаратів є виникнення гіпоглікемії, що спостерігається в осіб із ретельним контролем глікемії, похилого віку, або тих, хто зазнає інтенсивного фізичного навантаження чи не дотримується режиму харчування. Результати дослідження UKPDS засвідчили переконливу тенденцію до зменшення серцево-судинних ускладнень за умови ретельного контролю глікемії [12]. Пероральна терапія сульфаніламидами позитивно впливає на розвиток мікроангіопатій, менш виразно — на розвиток макроангіопатій [13]. Цьому класу протидіабетичних препаратів притаманні швидкий початок дії та достатня ефективність.

Секретогени короткої дії

Останнім часом в арсеналі практичних лікарів з'явилися два секретогени інсуліну, для яких характерні швидкий початок дії та коротка тривалість: репаглінід (новонорм) і натеглінід (старлікс), які належать до класу меглітинідів. Їх цукрознижувальний потенціал скерований передусім на постпрандіальну гіперглікемію. При використанні для монотерапії чи разом з іншими препаратами вони відзначаються такою ефективністю, як і суль-

фаніламіди. Секретогени короткої дії мають переваги у тих випадках пероральної терапії, коли стратегія лікування полягає у зниженні постпрандіальної гіперглікемії. Також вони мають переваги при наявності гіпоглікемій, пов'язаних із пропусками прийому їжі, оскільки вживаються тільки перед їдою. Дотепер меглітиніди — доволі дорога заміна сульфаніламідів, вони ефективніші для невеликої кількості хворих із високим ризиком розвитку гіпоглікемії.

Бігуаніди

Другою після сульфаніламідів за частотою та тривалістю використання групою препаратів, які застосовують для лікування ЦД 2-го типу, є бігуаніди, а саме — метформін. Бігуаніди привернули увагу практичних діабетологів останні 10 років, вони ефективні як первинна терапія ЦД 2-го типу в осіб з ожирінням. Ефективність бігуанідів така ж, як у сульфаніламідів.

Популярність даної групи препаратів пов'язана з їх унікальною властивістю сприяти зниженню маси тіла, що асоціюється з покращанням контролю глікемії. Ця властивість метформіну проявляється як при монотерапії, так і при поєднанні з іншими пероральними препаратами [10]. Бігуаніди знижують рівень глікемії, гальмують продукцію глюкози печінкою. Фактично відбувається підвищення чутливості печінки до інсуліну, тобто знижується ІР.

Вивчення метформіну в рамках дослідження UKPDS продемонструвало превентивний ефект щодо розвитку макроангіопатій, що проявлялося статистично вірогідним зниженням частоти розвитку інфаркту міокарда [11].

Позитивні дані результатів цього дослідження, зниження маси тіла і помірної ціни бігуанідів, можливо, сприятимуть

тому, що метформін буде препаратом вибору. Більш ніж у 30 % хворих відзначаються диспептичні явища при прийомі метформіну — нудота, неприємні відчуття в животі, діарея чи їх поєднання. У більшості хворих впродовж лікування розвивається толерантність до цих побічних дій. Майже у 5 % хворих побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту мають постійний характер, але згодом зникають. Зрідка розвивається молочно-кислий ацидоз, передусім у осіб із хронічною нирковою недостатністю. Серед протипоказань до застосування метформіну слід відзначити гіпоксичні стани (серцеву і дихальну недостатність), тяжкі хвороби печінки і хронічну ниркову недостатність. Найефективнішим для профілактики побічних дій бігуанідів є повільне підвищення дози препарату і ретельне враховування протипоказань до призначення цього класу медикаментів.

Інгібітори альфа-глюкозидази

Ця відносно нова група пероральних препаратів з'явилася в середині 90-х років минулого століття. Механізм дії інгібіторів альфа-глюкозидази полягає в уповільненні розщеплення вуглеводів, що спричинює зниження постпрандіальної гіперглікемії. Їх ефективність доведена як при монотерапії, так і при поєднанні з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами. Проте зменшення вмісту $Hb A_{1c}$ під впливом лікування інгібіторами альфа-глюкозидази незначне. Основним фактором, який обмежує використання цих препаратів практичними лікарями і потребує повільної титрації дози, є побічні дії (флатуленція, метеоризм, діарея), через що ці препарати не мають широкого застосування у клінічній практиці.

Глітазони (похідні тіазолідиніонів)

Ці лікарські засоби належать до нового класу препаратів, які реалізують головний метаболічний ефект шляхом активації внутрішньоклітинних гама-рецепторів, активуючих проліфератор пероксисом (PPAR- γ). Найголовнішим результатом впливу цієї фармакологічної групи є збільшення чутливості м'язів до інсуліну, що деякою мірою пов'язано з властивістю глітазонів зменшувати вміст вільних жирних кислот. Ця група препаратів реалізує свою ефективність при лікуванні ЦД 2-го типу саме в осіб з інсулінорезистентністю. Частота позитивної відповіді при використанні глітазонів менша, ніж при застосуванні сульфаніламідів і бігуанідів [6]. Представниками агоністів PPAR- γ є піоглітазон (Актос) та розіглітазон (Авандія).

Рандомізовані порівняльні дослідження дії піоглітазону і розіглітазону у хворих, які перейшли з терапії троглітазоном, встановили, що ці два препарати однаково ефективні [9].

Глітазони діють дуже повільно, відчутне зниження рівня глюкози в крові помітне не раніше, ніж через чотири місяці. Глітазонам притаманні деякі побічні дії: набряки, збільшення маси тіла, анемія, ураження печінки. Гепатотоксичність цих двох препаратів нижча, ніж у троглітазону, але це не виключає постійного контролю рівня печінкових ферментів.

Отже, глітазони — це нова група пероральних засобів із великим потенціалом, проте безпечність їх при тривалому застосуванні невідома. Поява цих лікарських засобів в арсеналі практичної діабетології характеризує прогрес у фармакології пероральної терапії ЦД 2-го типу. У США їх використовують для монотера-

пії та в поєднанні з іншими препаратами, в країнах Європи — тільки для комбінованої терапії. Це найдорожчі пероральні препарати для лікування ЦД 2-го типу, які потребують постійного контролю рівня печінкових ферментів кожні 2 міс упродовж першого року лікування.

Комбінована терапія

Доведено, що первинна монотерапія пероральними засобами не в змозі невизначено довго контролювати рівень глікемії. Фактично лише у 30 % хворих вдається підтримувати рівень глікозильованого гемоглобіну меншим 7 % через 6 років монотерапії. Тому в разі погіршення первинного надійного контролю глікемії додається другий пероральний препарат з іншим механізмом дії. При відмові від застосування інсуліну виходом із ситуації може бути поєднання метформіну і глітазонів. Проте для зменшення глікемії поєднання секретогенів інсуліну та метформіну є ефективнішим. Інгібітори альфа-глюкозидази можуть використовуватися для значного зниження постпрандіальної глікемії.

Останніми роками у США набуває популярності так звана «потрійна терапія» — поєднання трьох пероральних препаратів перед призначенням інсулінотерапії. Однак ця пероральна поліпрагмація ЦД 2-го типу невиправдана, вона тільки погіршує стан обміну речовин. У країнах Європейського товариства «потрійна терапія» не рекомендується для комбінованого лікування. Пероральна терапія ЦД 2-го типу має на меті досягнення цільового рівня вмісту глюкози в крові. Оскільки неефективність пероральних препаратів прямо пов'язана з виснаженням ендогенного резерву інсуліну, то зрештою більшість хворих на ЦД 2-го типу потребує призначення інсулінотерапії. Домогтися покращан-

ня контролю якості глікемії можна за рахунок використання готових сумішей інсулінів (так званих біфазних інсулінів) перед їдою чи інсуліну NPH (нейтральний протамін Хагедорна) або інсулінового аналога гларгіну — перед сном [14]. Водночас контроль денної глікемії підтримується призначенням одного чи двох пероральних препаратів. У разі розвитку вторинної сульфаніламідної резистентності передусім повинна використовуватися ця терапія, а не поєднання трьох пероральних препаратів.

Висновки

Розповсюдження ЦД 2-го типу в індустріально розвинених країнах досягло епідемічного рівня, що потребує ретельного контролю з метою запобігання судинним ускладненням і підвищення якості життя. Можливості пероральної терапії ЦД 2-го типу за останні 10 років значно розширились, оскільки з'явилися нові групи медикаментозних препаратів. Проте поява лікарських засобів із принципово новими механізмами дії проблемі пероральної терапії ЦД 2-го типу кардинально не змінила. Дотепер сульфаніламідів та бігуанідів залишаються основою пероральної терапії ЦД 2-го типу. Оскільки більшість хворих страждають на ожиріння, то первинною тактикою терапії є призначення бігуанідів за умови доброї переносимості. За наявності протипоказань до призначення метформіну чи поганої переносимості для осіб із надмірною масою альтернативою може бути призначення агоністів PPAR- γ . Сульфаніламідів також забезпечують ефективний контроль глікемії. Вони є препаратами вибору у тих хворих, які на момент встановлення діагнозу мали нормальну чи дещо підвищену масу тіла. У хворих похилого віку з помірною гіперглікемією низькі

доза глімепіриду чи гліпізиду зазвичай ефективні та безпечні.

У разі нерегулярного прийому їжі альтернативою може бути використання прандіальних регуляторів гіперглікемії (меглітинідів). Первинною метою будь-якої стратегії лікування є досягнення вмісту Hb A_{1c} 7 % чи менше. Якщо вихідний рівень вмісту Hb A_{1c} перевищує 9 %, монотерапія зазвичай не дає позитивного ефекту. За таких умов призначають комбіновану терапію. Більшість фахівців пропонує поєднання метформіну та сульфаніламідів. Для лікування ЦД 2-го типу в конкретній ситуації можна використовувати інші препарати з урахуванням їх фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. *Диабетология*. — М.: Медицина, 2000. — 482 с.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. *Сахарный диабет*. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 456 с.
3. Ефимов А. С., Скробонская Н. А. *Клиническая диабетология*. — К.: Здоров'я, 1999. — 320 с.
4. Ефимов А. С., Зуева Н. А., Скробонская Н. А. *Диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета и диабетических ангионейропатий // Ліки України*. — 2004. — № 7-8. — С. 41-45.
5. *American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations // Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27 (suppl. 1). — P. 5-110.
6. Ahmann A., Riddle M. *Current oral agents for type 2 diabetes // Postgr. Medicine*. — 2002. — Vol. III, N 5. — P. 32-42.
7. De Fronzo R. A. *Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann. Inter. Med.* — 1999. — Vol. 131, N 4. — P. 281-303.
8. Franke H., Fuchs H. *Ein neues antidiabetisches Prinzip. Ergebnisse klinischer untersuchungen // Dtsch. Med. Wschr.* — Bd. 80. — S. 1449-1504.
9. Gillies P., Dunn C. *Pioglitazone // Drugs*. — 2000. — Vol. 22. — P. 1151-1168.

10. Turner R., Cull C., Frigi V. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — P. 2005-2012.

11. Association of glycaemia with macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus (UKPDS 35): prospective observational study / I. Stratton,

A. Adler, H. Neil et al. // BMI. — 2000. — Vol. 321. — P. 405-412.

12. U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 33) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837-853.

13. U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in over weight patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 34) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854-865.

14. Jki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 758-767.

УДК 616.379.-008.64

Г. Ф. Генделека

ПЕРОРАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ 50 РОКІВ ПОТОМУ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Розглянуто основні принципи лікування ЦД 2-го типу пероральними препаратами, нові можливості фармакологічної терапії у зв'язку з розширенням арсеналу засобів для лікування за останні 10 років. Особлива увага приділяється комбінованій терапії ЦД 2-го типу пероральними препаратами.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, пероральна терапія, підходи до лікування.

UDC 616.379.-008.64

G. F. Gendeleka

PERORAL THERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 50 YEARS LATER: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES.

General principles of the treatment of diabetes mellitus type 2 with oral hypoglycemic drugs are shown in the article. New pharmacological possibilities due to the last decade widening of the range of the drugs are emphasized. Especial attention is made to the combined therapy with oral hypoglycemic agents.

Key words: diabetes mellitus type 2, oral hypoglycemic drugs, treatment strategies.

УДК 612.824-009.616

Л. С. Годлевський, *д-р мед наук, проф.*,
О. М. Нєнова

НЕЙРОІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ КОНТРОЛЮ ЗБУДЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Одеський державний медичний університет

1. Роль цитокінів у сполученні активності імунної та нервової систем

Взаємозв'язок імунної реактивності й діяльності нервової системи добре відомий. Так, у дослідженні стресорних реакцій і ступеня їхньої виразності важливою є характеристика стану імункомпетентної системи організму. Якщо гострий стрес викликає активацію імунної системи, то хронічний супроводжується імундепресивним характером порушень [1]. За цих умов досить вірогідними є такі порушення, як зниження кількості фаго-

цитів, лімфоцитів і їх субпопуляцій, депресія мітогенної активності лимфоїдних клітин, функції природних кілерів, зниження продукції інтерферонів та інтерлейкінів. Імунну систему досить точно порівнюють із «рідкою» нервовою системою. І дійсно, для них обох характерні механізми пам'яті, однотипний характер реакцій щодо багатьох ендогенних регуляторів.

Одними з основних факторів, що забезпечують реципрокно функціональну активність імунної та нервової систем, є цитокіни.

Цитокіни — це протеїни, яким притаманна плейотропна активність, якій належить важлива роль у міжклітинній комунікації та клітинній активації. З функціональної точки зору цитокіни класифікують як прозапальні (стимулюючі цитокіни Th1-типу) і цитокіни Th2-типу — гальмівні. В основі цієї класифікації — їхні ефекти щодо активності імунної системи [2]. Цитокіни залучаються не тільки до імунної відповіді, але також і до значної кількості фізіологічних і патологічних реакцій, включаючи зміни на рівні периферич-