УДК 616.379 -008.64: 615.065-252.349.7

КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТФОРМІНУ ПАЦІЄНТАМИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Мороз В.А., Грінцов Є.Ф., Тарасенко О.О., Голяніщєв М.О.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Цукровий діабет є в даний час значною медико-соціальною проблемою для більшості країн світу. Незважаючи на певні зусилля, що вживаються з боку ВООЗ, систем охорони здоров'я і урядів окремих держав, поширеність захворювання останнім часом невпинно збільшується. На 2011 рік в світі налічувалося 346 млн. хворих на цукровий діабет, в тому числі в Україні – 1,2 млн. З них понад мільйон становили саме пацієнти з цукровим діабетом другого типу (ЦД II). Добре відомо, що головним завданням лікування ЦД II є компенсація його течії, яка досягається комплексним застосуванням лікувальних факторів, зокрема, оптимізацією способу життя і харчування, а також прийомом цукрознижувальних препаратів (ЦП). У той же час популярні ЦП мають певні побічні ефекти, особливо на тлі прийому інших ліків і при наявності у пацієнта супутньої патології. Все це підкреслює важливість питань раціональності їх прийому в різних клінічних ситуаціях [2, 5].

Метформін на сьогодні розглядається у ролі препарату першої лінії вибору при лікуванні ЦД II. Це насамперед пов’язано з його здатністю збільшувати передачу інсуліну до клітин та інгібувати основні ферменти глюконеогенезу в печінці, що призводить до загального зниження продукції глюкози. Важливими особливостями також є здатність метформіну позитивно в цілому впливати на ліпідний обмін, покращувати функцію ендотелію, поліпшувати мікроциркуляцію, модифікувати протизапальні ефекти. Препарат також позитивно впливає на систему гемостазу та реологічні властивості крові пацієнта та демонструє значні вазопротективні, антигіпертензивні та антиоксидантні ефекти. Але найважливішою особливістю є доведена в контрольованих клінічних дослідженнях значно менша частота побічних ефектів, хоча метформін також може викликати окремі важливі типи небажаної дії [1, 3].

Мета дослідження. Метою роботи було вивчення спектру прийому цукрознижувальних препаратів пацієнтами з ЦД II з цілеспрямованим визначенням раціональності використання метформіну у клінічних умовах і розробкою принципів фармацевтичної опіки та шляхів запобігання побічних ефектів його використання.

Методи дослідження. Проаналізовано 106 історій хвороби пацієнтів з ЦД II (49 чоловіків і 57 жінок у віці від 32 до 75 років), які перебували на стаціонарному лікуванні протягом 2015 року у відділеннях клінічної бази університету та приймали ЦП. Брали до уваги аспекти раціональності застосування цукрознижувальних препаратів: їх дозування, фармакологічну і фармацевтичну сумісність, наявність протипоказань і розвиток побічних ефектів від застосування. Більш ніж у половини хворих – 77 (72,6 % досліджуваного контингенту) ЦД II був середнього ступеня тяжкості. Легка

ступінь відзначена у 17 (16,0 %), а у 12 (11,4 %) встановлена важка ступінь. Ступінь вираженості значущих супутніх захворювань враховували за загальноприйнятими критеріями. Зокрема, хронічну ниркову недостатність визначали при зниженні клубочкової фільтрації <60 мл / хв, а серцеву недостатність – зниженням фракції викиду ЛШ <50 % [2].

Основну групу дослідження складали пацієнти с ЦД II, що приймали метформін.

Основні результати. За даними листів призначень історій хвороби пацієнтів з ЦД II метформін приймали 49 осіб (56,2% обстежених), а решта 57 використовували похідні сульфонілсечовини. Рекомендоване в літературі поєднання двох типів ЦП серед наших хворих ми не спостерігали.

Метформін демонстрував себе як більш безпечний препарат в порівнянні з похідними сульфонілсечовини. Зокрема, нами не було зареєстровано на тлі його прийому значущих епізодів гіпоглікемії. Остання особливість у якості побічного ефекту загальновідомо є досить небезпечною при застосуванні у пацієнтів похилого віку і за умов наявності супутньої патології. Свого часу саме особливість похідними сульфонілсечовини за цих умов провокувати гіпоглікемію стала причиною їх виключення з формулярного списку в США. І хоча частота такого побічного ефекту статистично оцінюється зараз на рівні 0,9-1,5 %, ймовірність його розвитку суттєво підвищується з віком пацієнта, загальною тривалістю існування діабету, рівнем HbA1c, наявністю нейропатій, кількістю одночасно уживаних препаратів тощо. Втім більшість авторів вказують на необхідність розмежовувати гіпоглікемію початкового періоду лікування (включаючи постпрандіальну) і аналогічні епізоди решти часу лікування. Також різне значення мають виражені епізоди гіпоглікемії (з втратою свідомості, необхідністю госпіталізації тощо) і так звані «м'які» напади. Останні бувають набагато частіше і не завжди явно фіксуються [3, 5]. Адекватне і повноцінне виявлення побічних ефектів такого типу є важливою складовою фармацевтичної опіки пацієнтів з ЦД II, що приймають метформін.

Було виявлено два випадки призначення метформіну при вираженій хронічній серцевій недостатності (4,1 % досліджуваного контингенту хворих). Оскільки на тлі ЦД II пацієнти мають підвищений ризик розвитку застійної серцевої недостатності (у 2,5-2,8 рази вище популяційного показника), при цьому різко збільшується ймовірність розвитку лактоацидозу. Хоча на практиці, як свідчать дані літератури, такі призначення лікарями не рідкість, визнати їх раціональними не представляється можливим. Був виявлений також один випадок призначення метформіну при вираженому зниженні функції нирок, хоча в цих умовах зростає ймовірність розвитку гіпоглікемії, про що було вказано вище. Накопичення метформіну через зниження клубочкової фільтрації різко збільшує вже згаданий ризик лактоацидозу [1, 3, 4].

У 15 хворих (30,6 % контингенту) виявлено нераціональний прийом метформіну з препаратами, що зменшують його цукрознижувальну активність: тіазидні діуретики (8 пацієнтів), похідні нікотинової кислоти (5 хворих), фенітоїн і естрогени (по 2 пацієнта). У трьох з них за час перебування в стаціонарі відзначалося підвищення рівня глюкози крові, що могло бути

наслідком такого прийому. У 20 пацієнтів (40,8 %), навпаки, виявлено застосування метформіну з препаратами, які потенціювали його цукрознижувальний ефект: інгібітори АПФ (8 випадків), пентоксифілін, анаболічні стероїди, флуконазол (відповідно, 4, 3 і 3 випадки призначень), а також з норфлоксацином і фенофібратом. Варто відзначити, що у всіх цих випадках перелічені препарати можна було без якихось складнощів замінити на безпечні аналоги і таким чином чіткіше профілактувати ризик можливого розвитку лактоацидозу.

Особливу увагу привернув один випадок прийому метформіну пацієнтом, що мав в анамнезі розвиток лактоацидозу, що було неприпустимим. В цьому випадку було необхідним його переведення на використання інсуліну. В цілому ж використання метформіну спільно з препаратами, що підвищували ризик розвитку лактоацидозу, було відзначено у 10 хворих (20,4 % групи дослідження): петльові діуретики (5 пацієнтів або 10,2 % контингенту), алкогольвмісні препарати (відповідно, 4 та 8,2 %) і β_2 - адреноміметики (1 пацієнт).

Висновки. Частота використання метформіну пацієнтами з ЦД II в якості ЦП становила 56,2%. Нераціональне його застосування виявлено приблизно у двох третин пацієнтів (при хронічній серцевій недостатності, хронічній нирковій недостатності, одночасним прийом з препаратами, що впливають на цукрознижувальну активність препарату та розвиток лактоацидозу тощо). Підвищення раціональності лікування пацієнтів з ЦД II вимагає ретельної корекції фармакотерапії, що обґрунтовує необхідність участі в цьому процесі клінічного провізора. За результатами роботи розроблені практичні рекомендації, що додатково містять детальні рекомендації щодо збирання анамнезу у пацієнтів ЦД II.

Список літератури

1. Мороз В. А. Клинико-фармацевтический анализ особенностей использования пероральних сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом второго типа / В. А. Мороз, Е. Ф. Гринцов // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. – № 1 (70). – С. 52-58.

2. Чакра А. Р. Еволюція стратегії лікування цукрового діабету 2 типу метформіном: від монотерапії з негайним вивільненням лікарської речовини до комбінованої терапії препаратом із пролонгованим вивільненням / А. Р. Чакра // Ендокринологія. – 2012. – № 4 (17). – С.82-90.

3. Lipska K. J. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency / K. J. Lipska, C. J. Bailey, S. E. Inzucchi // Diabetes Care. – 2011. – № 6 (34). – P.1431-1437.

4. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? / A. A. Tahrani, G. I. Varughese, J. H. Scarpello, F. W. F. Hanna // BMJ. – 2007. – № 7618 (335). – P.508-512.

5. Type 2 diabetes mellitus and heart failure / C. K. Choy, J. E. Rodgers, J. M. Nappi et al. // Pharmacotherapy. – 2008. –№ 2 (28). – P.170-192.