

УДК 615.1+615.252.349.7-03.-06: 616.379-008.64

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ ТИПУ 2, ЯКІ ПРИЙМАЮТЬ
ПЕРОРАЛЬНІ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ**

Мороз В. А., Саєх А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

vl_moroz@yahoo.com

Анотація. Для оцінки раціональності застосування пероральних цукрознижувальних препаратів ретроспективно проаналізовано 93 історії хвороби пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 у віці від 34 до 70 років. Найбільш часто серед похідних сульфонілсечовини застосовувався глібенкламід (42,1%), а має кращий фармакологічний профіль глімепірид - тільки у 28,0% пацієнтів. Недостатнє дозування глібенкламіда встановлено у 42,8% пацієнтів, що його використовували, а також були виявлені два пацієнта з симптомами гіпоглікемії після його прийому тривалий час. У 34,0% хворих, які приймали похідні сульфонілсечовини, відзначені поєднання з препаратами, що зменшували їх цукрознижувальну активність, і у 58,0%, що її підсилювали. У 27,9% пацієнтів метформін поєднувався з ліками, що потенціювали розвиток лактоацидозу (петльові діуретики, алкогільмісні препарати і β 2-адреноміметики), а також застосовувався у хворих з нирковою недостатністю. Підвищення якості лікування цукрового діабету вимагає більш ретельної корекції фармакотерапії, що обґрунтовує необхідність участі в цьому процесі клінічного провізора (клінічного фармацевта).

Ключові слова: цукровий діабет, компенсація перебігу захворювання, пероральні цукрознижувальні препарати, метформін, лактоацидоз.

Аннотация. Для оценки рациональности применения пероральных сахароснижающих препаратов ретроспективно проанализированы 93 истории болезни пациентов с сахарным диабетом типа 2 в возрасте от 34 до 70 лет. Наиболее часто среди производных сульфонилмочевини применялся глибенкламид (42,1 %), а имеющий лучший фармакологический профиль глимепирид — только у 28,0 % пациентов. Недостаточное дозирование глибенкламида установлено у 42,8% пациентов его использующих, а также были выявлены два пациента с симптомами гипогликемии после его приема длительное время. У 34,0% больных, принимавших производные сульфонилмочевини, отмечены сочетания с препаратами, уменьшающими их сахароснижающую активность и у 58,0%, ее усиливающие. У 27,9% пациентов метформин сочетался с лекарствами, потенцирующими развитие лактоацидоза (петлевые диуретики, алкогольсодержащие препараты и β 2-адреномиметики), а также применялся у больных с почечной недостаточностью. Повышение качества лечения сахарного диабета требует тщательной коррекции фармакотерапии, что обосновывает необходимость участия в этом процессе клинического провизора (клинического фармацевта).

Ключевые слова: сахарный диабет, компенсация течения заболевания, пероральные сахароснижающие препараты, метформин, лактоацидоз.

Summary. To assess the rationality of the use of oral hypoglycemic medicines, we retrospectively analyzed 93 case histories of patients with diabetes mellitus type 2 aged 34 to 70 years. Glibenclamide (42.1%) was used most often among sulfonylurea derivatives, and glimepiride, which has the best pharmacological profile, was used only in 28.0% of patients. Insufficient dosage of glibenclamide was found in 42.8% of patients using it, and two patients were identified with symptoms of hypoglycemia after taking it for a long time. In 34.0% of patients taking sulfonylurea derivatives, combinations with medicines that reduce their antihyperglycemic activity and in 58.0%, enhance it, were noted. In 27.9% of patients, metformin was combined with medicines that potentiate the development of lactic acidosis (loop diuretics, alcohol-containing medicines, and β 2-adrenergic agonists), and was also used in patients with renal failure. Improving the quality of diabetes mellitus treatment requires careful correction of pharmacotherapy, which justifies the need for a clinical pharmacist to participate in this process.

Key words: diabetes mellitus, compensation of the disease course, oral hypoglycemic medicines, metformin, lactic acidosis.

Цукровий діабет є значною медико-соціальною проблемою для переважної більшості країн сучасного світу. Незважаючи на певні зусилля, що вживаються ВООЗ, системами охорони здоров'я і урядами держав, поширеність захворювання невпинно збільшується. У світі на даний час налічується понад 346 млн хворих на цукровий діабет, а в Україні – 1,2 млн. З них понад 1 млн – це пацієнти з цукровим діабетом типу 2 (ЦД II) [1, 2].

Головним завданням лікування ЦД II є компенсація його течії, яка досягається комплексним використанням оптимізації способу життя і харчування, а також прийомом пероральних цукрознижувальних препаратів (ПСП). В іншому випадку різко збільшується ризик ускладнень захворювання з подальшою неухильною втратою працездатності. Саме ускладнення ЦД II, що зачіпають всі органи і системи, визначають суттєве збільшення смертності пацієнтів. Так, згідно з даними ВООЗ, 50% пацієнтів з цукровим діабетом вмирає від захворювань серцево-судинної системи. Останні мають у таких хворих значно агресивніший перебіг. Так, смертність від ІХС та інсультів при наявності ЦД II більш ніж втричі вище, ніж у пацієнтів без діабету. Також цукровий діабет входить в число основних причин розвитку ниркової недостатності, від якої гине до 20% пацієнтів, а ще у 10% розвиваються тяжкі порушення зору [3, 4].

У той же час слід пам'ятати, що ПСП самі по собі мають цілий ряд побічних ефектів, особливо частих при спільному застосуванні з іншими препаратами при наявності супутніх захворювань. Частота госпіталізацій через значущі побічні реакції, що пов'язані з ПСП, займає в даній категорії четверте місце, досягаючи 11% всіх надходжень пацієнтів до стаціонару. У той же час справжня частота їх, безсумнівно, набагато вища. Особливо у літніх пацієнтів з ЦД II, які взагалі більш схильні до поліпрагмазії і значно частіше потребують корекції лікарського лікування [5, 6].

Все згадане свідчить про важливість питань раціоналізації прийому ПСП в різних клінічних ситуаціях. Адекватний і достатній обсяг проведення фарма-

цевтичної опіки хворих на ЦД II дозволяє своєчасно вносити корективи в процес лікування і суттєво підвищити безпеку і ефективність фармакотерапії в цілому.

Метою даної роботи було вивчення спектру пероральних цукрознижувальних препаратів з оцінкою раціональності їх використання, в тому числі в поєднанні з іншими препаратами, з подальшою розробкою відповідних рекомендацій.

Матеріали та методи дослідження. Ретроспективно проаналізовано 93 історій хвороби пацієнтів з ЦД II (38 чоловіків і 55 жінок у віці від 34 до 70 років), які приймали ПСП і перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у відділеннях клінічної бази університету. Всі пацієнти мали ЦД II різного ступеня вираженості при термінах існування хвороби не менше 4 років. Для аналізу використовувалася спеціально розроблена схема, що враховує аспекти раціональності застосування ПСП: їх дозування, фармакологічну і фармацевтичну сумісність, поєднання з препаратами інших груп, наявність у пацієнтів різного роду протипоказань, розвиток побічних ефектів від застосовуваних препаратів тощо. Пацієнти з декомпенсованим перебігом ЦД II, наявністю значної системної супутньої патології, а також ті, що використовували інсулін, з дослідження виключалися.

Результати та їх обговорення. Розподіл обстежених пацієнтів за тяжкістю перебігу ЦД II і статтю представлено в табл. 1.

Таблиця 1.

Розподіл хворих на ЦД II за тяжкістю перебігу захворювання і статтю, абс. ч. (%)

Ступінь ЦД II	Чоловіки	Жінки	Всього
Легка	7 (7,5)	8 (8,6)	15(16,1)
Середня	27 (29,0)	40 (43,0)	67 (72,0)
Тяжка	4 (4,3)	7(7,5)	11(11,8)
Всього	38 (40,9)	55 (59,1)	93 (100)

За даними історій хвороб пацієнтів з ЦД II, препарати похідних сульфонілсечовини приймали 50 осіб (53,7% обстежених). Відповідно метформин, як ПСП, використовувався 43 пацієнтами (46,2%). Рекомендована в ряді випадків комбінація двох ПСП обох згаданих груп серед хворих не відзначалася.

Серед використовуваних препаратів похідних сульфонілсечовини найбільш часто застосовувався глібенкламід (21 пацієнт або 42,0% відповідної групи). Зокрема, цей препарат приймали 18 хворих із середнім ступенем тяжкості перебігу ЦД II і 3 – з важкою. Другим за частотою прийому був глімепірид (14 і 28,0% відповідно), а далі йшли гліквідон (10 і 20,0%) і гліклазид (3 і 6,0%).

При поглибленому аналізі використання ПСП у цілому ряду пацієнтів виявлялися різного роду неточності призначення і випадки їх нераціонального застосування. Зокрема, дозування ПСП при ЦД II має особливе значення, оскільки його точність забезпечує необхідну компенсацію перебігу захворювання на протязі досить тривалого відрізка часу. І тому це особливо важливо для загального позитивного ефекту лікування. Але на практиці частіше зустрічається не-

достатнє дозування ПСП. Наприклад, в широко цитованому репрезентативному дослідженні Yoon K.H. et al. [7] за півтора року цільових показників HbA1 вдалося досягти не більше ніж в 60% випадків. Автори вказують на труднощі досягнення компенсації СД II в умовах наявності вже сформованих морфологічних змін в тканинах і органах, що пов'язано з відомим фактом діагностики та початку лікування через 5-8 і більше років після ініціації цукрового діабету [1, 4]. До цього варто додати негативну роль низького рівня комплаєнтності у багатьох пацієнтів, які приймають ПСП, що оцінюється в літературі з частотою 36-93%. У нашому дослідженні дозування глібенкламіда у дев'яти пацієнтів (42,8% пацієнтів, що його приймали) було явно недостатнім, про що свідчив підвищений рівень глюкози натще. Безсумнівно, в цих випадках необхідно було збільшення принаймні добової дози ПСП і більш суворе дотримання рекомендацій по немедикаментозному лікуванню (дієта, дозовані фізичні навантаження, припинення куріння, зниження ваги і т. ін.). В цьому відношенні важливу роль відіграє свідоме співробітництво хворого, на яке він часто йде після відповідних роз'яснень медичного працівника.

Другою за значимістю була проблема епізодів гіпоглікемії при лікуванні ПСП, які можуть бути пов'язані як з недоліками дозування, так і з порушеннями немедикаментозного режиму лікування. Так звані «м'які» напади гіпоглікемії, які бувають набагато частіше, не завжди явно фіксуються пацієнтами. У дослідженні анамнестичних даних 2023 пацієнтів з ЦД II з 18 спеціалізованих клінік Giorda C.V. et al. [8] співвідношення важких і м'яких ступенів гіпоглікемії відзначили як 0,09 до 9,30 (подій на людино-років). При цьому ризик тяжкої гіпоглікемії був в три рази вище у пацієнтів, що мали її раніше, але в два рази менше при використанні ПСП. Ризик підвищувався також з віком, тривалістю існування діабету, рівнем HbA1c, появою нейропатій, збільшенням кількості прийнятих препаратів і т.ін. За здатністю викликати гіпоглікемію препарати похідних сульфонілсечовини істотно розрізняються. Найменшу має глімепірид, який має мінімальний стимулюючий вплив на секрецію інсуліну [4, 6]. Серед наших хворих були виявлені два пацієнта, що мали симптоми гіпоглікемії після прийому глібенкламіду протягом двох і більше років. В цьому випадку його можна було замінити на глімепірид або на метформін. Як альтернатива могли бути використані також акарбоза, міглітол, піоглітазон або розиглітазон, які позбавлені згаданого побічного ефекту.

З певною обережністю слід застосовувати ПСП у пацієнтів з нирковою недостатністю. Нами було виявлено один випадок використання глібенкламіда при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл / хв і два – метформіну. У двох випадках з трьох це були пацієнти похилого віку (66 і 70 років). Відомо, що зниження функції нирок саме по собі істотно підвищує чутливість пацієнтів до гіпоглікемії, яка набагато небезпечніше для літніх пацієнтів. А в залежності від віку, тривалості існування і ступеня тяжкості ЦД II близько 20-40% таких пацієнтів мають помірне або виражене порушення функції нирок. Глібенкламід, який має активні метаболіти, що переважно видаляються нирками, в цих умовах істотно збільшує ризик гіпоглікемічних станів. Метформін видаляється цілком через нирки, частково шляхом клубочкової фільтрації, а

частково шляхом каналцевої секреції. Пропорційне зростання його концентрації різко збільшує ризик розвитку лактоацидозу, в зв'язку з чим його не слід застосовувати при ШКФ <60 мл / хв. В описаних нами випадках у вікових пацієнтів краще перейти на інсулін [5, 9].

Певну частину нераціональних поєднань ПСП з іншими лікарськими препаратами представляли такі, що зменшують або, навпаки, підвищують їх цукрознижувальну активність. У 17 досліджених хворих відзначений прийом похідних сульфонілсечовини з препаратами, що зменшують цю функцію, що становило 34,0% контингенту, що їх приймали. Це були тіазидні діуретики (8 пацієнтів), похідні нікотинової кислоти (5), фенітоїн і естрогени (по 2 пацієнта). У шести хворих з 17 під час дослідження відзначалося підвищення рівня глюкози, що могло бути прямим наслідком згаданих лікарських поєднань. Їх на практиці слід уникати. У 29 пацієнтів (58,0%), навпаки, виявлено поєднання з препаратами, що потенціюють цукрознижувальний ефект похідних сульфонілсечовини. Найбільш часто це були інгібітори АПФ (лізиноприл, еналаприл та раміприл - всього 12 випадків). Далі слідували пентоксифілін, анаболічні стероїди, флуконазол (відповідно 4, 3 і 3 випадки), а також поодинокі норфлоксацин і фенофібрат. У всіх випадках зазначені препарати можна було замінити на безпечні аналоги і, таким чином, чіткіше профілакувати ризик розвитку лактоацидозу [10, 11].

В цілому небезпека лактоацидоза підвищувалася і іншими ситуаціями нераціонального використання ПСП. Зокрема, нами виявлено випадок прийому метформіну пацієнтом, який мав розвиток лактоацидозу в анамнезі. А поєднання прийому даного препарату з препаратами, що потенціює ризик розвитку лактоацидозу, відзначено у 12 хворих (27,9% групи метформіна). Найбільшу частку серед цих нераціональних поєднань становив прийом петльових діуретиків (5 пацієнтів або 11,6%), в третині випадків (4 і 9,3% відповідно) це були алкогольмісні препарати, а 3 пацієнта (7,0%) використовували β2-адреноміметики. Слід також пам'ятати, що метформін не рекомендується застосовувати при наявності вираженої дихальної недостатності, а також ризикованим щодо розвитку лактоацидозу є застосування ПСП обох типів на тлі декомпенсації хвороби або важкого ступеня діабету.

Висновки

Використання похідних сульфонілсечовини пацієнтами з ЦД II типу склало 53,7%, а метформіну – 46,2%. У першому випадку найбільш часто (42,0%) застосовувався глібенкламід, а препарат, що має кращі фармакологічні характеристики гліметірид – набагато рідше (28,0%).

В цілому нераціональне застосування ПСП виявлено більш ніж у двох третин пацієнтів (неточності дозування, в тому числі і на тлі ниркової недостатності, прийом з препаратами, що впливають на цукрознижувальну активність і т.ін.).

Таким чином, підвищення раціональності лікування ЦД II вимагає більш ретельної корекції фармакотерапії, що обґрунтовує необхідність участі в цьому процесі клінічного провізора (клінічного фармацевта).

Перелік використаних джерел інформації

1. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes / R. M. Stuart, O. Khan, R. Abeysuriya et al. *BMC Health Services Research*. 2020. V. 20. № 409.
2. An Exploratory Research of 18 Years on the Economic Burden of Diabetes for the Romanian National Health Insurance System / C. Morgovan, S. A. Cosma, M. Valeanu et al. *International Journal of Environmental Research in Public Health*. 2020. V. 17, № 12. № 4456.
3. Addressing Therapeutic Inertia in 2020 and Beyond: A 3-Year Initiative of the American Diabetes Association // R. A. Gabbay, D. Kendall, C. Beebe et al. *Clinical Diabetes*. 2020. V. 38, № 4. P. 371-381.
4. Матюха Л. Ф., Титова Т. А., Бухановська Т. М., Смалъ Б. О. Український досвід охорони здоров'я хворих на цукровий діабет. *Wiadomosci Lekarskie*. 2016. V. 69, № 3 (pt 2). P. 465-470.
5. Leung E., Wongrakpanich S., Munshi M. N. Diabetes Management in the Elderly. *Diabetes Spectrum*. 2018. V. 31, № 3. P. 245-253.
6. Мороз В.А., Гринцов Е.Ф. Клинико-фармацевтический анализ особенностей использования сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Теоретична і експериментальна медицина*. 2016. Т. 70, № 1. С. 52-58.
7. Comparison of the Efficacy of Glimepiride, Metformin, and Rosiglitazone Monotherapy in Korean Drug-Naive Type 2 Diabetic Patients: The Practical Evidence of Antidiabetic Monotherapy Study / K. H. Yoon, J. A. Shin, H. S. Kwon et al. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2011. № 35. P. 26-33.
8. Incidence and correlates of hypoglycemia in type 2 diabetes. The hypos-1 study / C. B. Giorda, A. Ozzello, S. Gentile et al. // *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2014. V. 3, № 5. P. 344-352.
9. Davies M., Chatterjee S., Khunti K. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. *Clin Pharmacol*. 2016. V. 8, № 1. P. 61-81.
10. Weisberg L. S. Lactic Acidosis in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015. V. 10, № 8. P. 1476-1483.
11. Hotta N. A new perspective on the biguanide, metformin therapy in type 2 diabetes and lactic acidosis. *Journal of Diabetes Investigation*. 2019. V. 10, № 4. P. 2040-1116.