

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОГЛЯД ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ СИНТЕТИЧНИХ
АНТИДІАБЕТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ОЦІНКА КЛІНІЧНИХ
АСПЕКТІВ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи 226Фм19(5,6з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Карина ГРИЦЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармакології та клінічної фармації, к.фарм.н., доцент
Андрій ТАРАН

Рецензент: Завідувач кафедри клінічної фармакології
ІПКСФ НФаУ, доктор фармацевтичних наук, професор
Ярослава БУТКО

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена порівнянню ефективності та безпеки синтетичних цукрознижувальних препаратів та визначенню умов їх раціонального застосування. У роботі також проведено аналіз асортименту синтетичних антидіабетичних препаратів на фармацевтичному ринку України. Робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, результати дослідження та їх обговорення), висновків, списку використаних джерел та містить 43 сторінки, 13 таблиць, 1 рисунок, 50 посилань на джерела літератури.

Ключові слова: синтетичні цукрознижувальні препарати, порівняльна характеристика, доказова база.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to comparing the effectiveness and safety of synthetic hypoglycemic drugs and determining the conditions for their rational use. The work also analyzes the range of synthetic antidiabetic drugs on the pharmaceutical market of Ukraine. The work consists of an introduction, the main part (literature review, research methods, own research and their discussion), conclusions, a list of used sources and contains 43 pages, 13 tables, 1 figure, 50 references to literature sources.

Key words: synthetic hypoglycemic drugs, comparative characteristics, evidence base.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	8
1.1 Механізми розвитку цукрового діабету II типу.....	8
1.2 Сучасні підходи до терапії цукрового діабету II типу.....	12
1.3 Фармакологічна характеристика сучасних синтетичних антидіабетичних препаратів.....	14
Висновки до розділу 1.....	22
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	23
Висновки до розділу 2.....	23
РОЗДІЛ 3 ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	24
3.1 Місце синтетичних цукрознижувальних засобів на фармацевтичному ринку України.....	24
3.2 Аналіз асортименту препаратів для лікування цукрового діабету II типу.....	24
3.3 Порівняння ефективності та безпеки різних груп синтетичних цукрознижувальних препаратів.....	28
3.4 Оцінка клінічних аспектів застосування синтетичних антидіабетичних препаратів.....	38
Висновки до розділу 3.....	43
ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	45
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВРО – вільно-радикальне окислення

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота

ГІП – глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид

ГКС – глюкокортикостероїди

ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1

ДЕЦ – Державний експертний центр

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4

ЛЗ – лікарські засоби

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПГ – простагландини

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ПР – побічні реакції

ХС – холестерол

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД – цукровий діабет

ЦНС – центральна нервова система

ЧСС – частота серцевих скорочень

ВСТУП

Актуальність дослідження. Цукровий діабет (ЦД) є однією з глобальних медико-соціальних проблем XXI століття та визначений як неінфекційна пандемія. В даний час за медико-соціальною значимістю ЦД та його ускладнення посідають третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань. Прогнозується, що у 2035 р. загальна чисельність страждаючих на ЦД досягне 592 млн. осіб, при цьому понад 90% з них матимуть ЦД II типу [24]. Тому оптимізація терапії ЦД є однією з актуальних завдань медицини та фармакології.

Незважаючи на те, що дієта, фізичні вправи, зниження маси тіла залишаються важливими аспектами терапії ЦД II типу, у більшості випадків досягнення оптимального глікемічного контролю не можливе без застосування фармакотерапії. Основою лікування ЦД II типу є синтетичні цукрознижувальні лікарські засоби (ЛЗ).

Основними групами синтетичних антидіабетичних препаратів для лікування ЦД II типу сьогодні є бігуаніди, а саме, метформін, який зменшує вироблення глюкози в печінці, підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну; інгібітори α -глюкозидази, що блокують ферменти, які розщеплюють складні вуглеводи в кишківнику, таким чином зменшуючи всмоктування глюкози в кров; тіазолідиндіони, які підвищують чутливість тканин до інсуліну та покращують функцію β -клітин; похідні сульфонілсечовини, стимулюють секрецію інсуліну підшлунковою залозою; глініди, діють подібно до похідних сульфонілсечовини, але діють швидше і коротше; інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), які підвищують секрецію інсуліну; агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), підвищують секрецію інсуліну та уповільнюють спорожнення шлунка, зменшуючи проникнення глюкози з їжі в кров; оборотні інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру, які зменшують реабсорбцію глюкози в нирках, посилюють виведення глюкози з сечею та зменшують її вміст у крові [37].

Різні групи антидіабетичних ЛЗ впливають на різні патогенетичні механізми розвитку ЦД, кожна група має свої фармакологічні особливості, переваги та недоліки, тому для полегшення вибору препаратів та створення оптимальних схем фармакотерапії ЦД доцільним є надання порівняльної характеристики сучасним цукрознижувальним препаратам, присутнім на українському фармацевтичному ринку.

Мета дослідження. Проаналізувати асортимент синтетичних гіпоглікемічних препаратів на фармацевтичному ринку України, надати порівняльну характеристику різних груп цукрознижувальних ЛЗ та оцінити клінічні аспекти їх застосування.

Завдання дослідження:

1. Визначити місце синтетичних гіпоглікемічних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку.
2. Провести аналіз асортименту цукрознижувальних препаратів, зареєстрованих в Україні.
3. Порівняти ефективність та безпеку різних груп цукрознижувальних ЛЗ.
4. На підставі аналізу даних доказової медицини оцінити клінічні аспекти їх застосування.

Об'єкт дослідження: підвищення ефективності фармакотерапії ЦД II типу.

Предмет дослідження: синтетичні гіпоглікемічні препарати, наявні на фармацевтичному ринку України на середину листопада 2024 року.

Методи дослідження. Методи системного підходу та системного аналізу, методи маркетингового аналізу.

Практичне значення роботи. Встановлено, що на ринку України представлено 192 торгових синтетичних антидіабетичних препарати. Серед зареєстрованих ліків переважають препарати, які містять метформін, та похідні сульфонілсечовини. Інші групи протидіабетичних препаратів значно поступаються вищезазначеним за кількістю ЛЗ. За останні роки значно

зросла кількість комбінованих антидіабетичних препаратів. Встановлено, що базовими в фармакотерапії ЦД II типу сьогодні є препарати, що містять метформін.

Визначено аспекти клінічного застосування різних груп синтетичних гіпоглікемічних препаратів, як-от, раціональні комбінації ліків, принципи дозування, хронофармакологічні аспекти прийому, лікарські взаємодії тощо.

Елементи наукових досліджень. Проведено аналіз асортименту цукрознижувальних препаратів, зареєстрованих в Україні. Надано порівняльну характеристику ефективності та безпеки різних груп цукрознижувальних лікарських засобів.

Проведено аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки різних груп гіпоглікемічних ЛЗ на основі даних міжнародних клінічних настанов, систематичних оглядів та клінічних досліджень. Визначено клінічні аспекти їх застосування.

Апробація результатів дослідження. Результати роботи апробовано на I науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів» (21 листопада 2024 р., м. Харків, НФаУ), III науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю на тему «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки», присвяченій до 130-ї річниці з дня народження Черкеса О. І. (10 грудня 2024, м. Харків, ХНМУ), V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (10-11 грудня 2024, м. Харків, НФаУ) та висвітлено у 3 тезах.

Структура та обсяг роботи. Робота складається з вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, отримані результати та їх обговорення), висновків, списку використаних джерел та містить 43 сторінки, 13 таблиць, 1 рисунок, 56 посилань на джерела літератури.

РОЗДІЛ 1. ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ (огляд літератури)

1.1. Механізми розвитку цукрового діабету II типу

Цукровий діабет (ЦД) II типу – хронічне метаболічне захворювання, підґрунтям якого є інсулінорезистентність печінки та периферичних тканин і функціональна недостатність β -клітин підшлункової залози відносно синтезу та секреції інсуліну, що реалізується у збільшення концентрації глюкози в крові, ліпідний дисбаланс і поступовий розвиток судинних ускладнень. ЦД є однією з глобальних медико-соціальних проблем XXI століття та визначений як неінфекційна пандемія. В даний час за медико-соціальною значимістю ЦД та його ускладнення посідають третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань. За даними Міжнародної федерації діабету (IFD), в 2023 р. в світі діагностовано ЦД в 450 млн. осіб [24]. При цьому має місце неухильна тенденція до зростання захворюваності, оскільки. численність хворих на ЦД кожні десять років подвоюється. Прогнозується, що у 2035 р. загальна чисельність страждаючих на ЦД досягне 592 млн. осіб, при цьому понад 90% з них матимуть ЦД II типу. За останні 10 років кількість хворих на ЦД в Україні зросла більш ніж у 1,5 разу і становить понад 2,5 млн [23, 41]. Соціальна значущість ЦД визначається також серйозними ускладненнями, як-от ангіопатії, ретинопатії, кардіоміопатії, нефропатії, інфаркт міокарда, інсульт, гангрена нижніх кінцівок, нефропатія тощо, які призводять до ранньої інвалідизації і високої летальності [18]. Тому оптимізація терапії ЦД є однією з актуальних медичних та соціальних проблем сучасності.

Відповідно до етіології та патогенезу ЦД є гетерогенним захворюванням. В клініці чітко виділяють два типи ЦД, а саме, I типу (інсулінозалежний) та II типу (інсулінонезалежний). Патогенез ЦД I типу характеризується деструкцією β -клітин внаслідок їх селективного аутоімунного пошкодження та формуванням абсолютної інсулінової

недостатності. У патогенезі ЦД II типу можна виділити інсуліно-резистентність в різних тканинах (м'язи, печінка, жирова тканина) та порушення секреції інсуліну β -клітинами. Порушення секреції інсуліну може бути результатом зниження маси та функції β -клітин внаслідок генетичних чинників або негативного впливу навколишнього середовища. З іншого боку, ожиріння та малорухливий спосіб життя сприяють розвитку інсулінорезистентності, що в поєднанні з порушеною секрецією інсуліну призводить до гіперглікемії та ЦД II типу [15].

На певному етапі на тлі хронічної гіперглікемії розвивається токсичний вплив глюкози на клітинні мембрани і ендотелій судин. Одночасно в процесі розвитку ЦД II типу порушується і час інсулінової відповіді на харчову гіперглікемію (втрачається рання фаза секреції), що збільшує і гіперглікемію, і токсичний ефект глюкози. Виникає метаболічний парадокс діабету II типу, коли в крові одночасно спостерігається висока концентрація як глюкози, так і інсуліну, а клітини не отримують глюкозу внаслідок порушення рецепції. Крім того, як показали дослідження останніх років, у патогенезі ЦД II типу певне значення має зниження секреції активного інсуліну β -клітинами [37].

Дослідження останніх років доводять, що основні ланки механізму розвитку ЦД різних типів спільні, а саме, дисбаланс між рівнями глюкози та інсуліну, кількістю та чутливістю інсулінових рецепторів тканин; активація процесів ВРО, що часто супроводжується пригніченням або виснаженням антиоксидантного захисту клітин; наявність метаболічних порушень, як-от, наприклад, негативні зміни ліпідного та білкового обмінів. Ще однією загальною ланкою патогенезу ЦД є активація апоптозу та деструкція β -клітин прозапальними цитокінами, зокрема, ІЛ-1, що реалізуються через каскад внутрішніх змін за участю цистеїнових протеаз з подальшою активацією ендонуклеаз, приводячи до фрагментації ДНК, що поєднується з конденсацією ядра і цитоплазми [48].

Підвищення концентрації глюкози в плазмі крові хворих на ЦД II типу обумовлено двома патогенетичними механізмами: прогресуючим зниженням

секреції інсуліну і резистентністю до нього, що спричиняється порушенням метаболічних процесів у різних органах і, насамперед, у печінці, підшлунковій залозі та м'язах [48].

Порушення секреції інсуліну при ЦД II типу носять кількісний і якісний характер. Раннім показником порушення секреторної функції β -клітин є втрата ранньої фази викиду інсуліну, яка відіграє важливу роль в метаболізмі глюкози. Пік секреції інсуліну викликає негайне пригнічення продукції глюкози печінкою, контролюючи рівень глікемії; пригнічує ліполіз і секрецію глюкагону; підвищує чутливість тканин до інсуліну, сприяючи утилізації ними глюкози. Втрата ранньої фази секреції інсуліну призводить до надлишкової продукції гормону в більш пізній час, погіршення контролю глікемії, гіперінсулінемії, що клінічно проявляється збільшенням маси тіла. Це супроводжується підвищенням інсулінорезистентності, посиленням глюконеогенезу, зниженням утилізації глюкози тканинами, що в сукупності призводить до глікемії. Одночасно відбувається зниження секреції інсуліну, що індукується глюкозою; порушення двофазної секреції цього гормону і перетворення проінсуліну в інсулін [48, 49].

Іншою етіопатогенетичною ланкою розвитку ЦД II типу є виникнення інсулінорезистентності, зниження кількості або афінності рецепторів клітин інсуліночутливих тканин. Накопичення глюкози і ліпідів призводить до зменшення щільності інсулінових рецепторів і розвитку інсулінорезистентності в жировій тканині. Це сприяє розвитку гіперінсулінемії, що пригнічує розпад жирів і прогресує ожиріння. Розвивається порочне коло, а саме, інсулінорезистентність $\rightarrow$ гіперінсулінемія $\rightarrow$ ожиріння $\rightarrow$ інсулінорезистентність. Гіперінсулінемія виснажує секреторний апарат β -клітин, що призводить до порушення толерантності до глюкози [8].

Причини інсулінорезистентності при ЦД II типу гетерогенні. Незважаючи на те, що повністю її механізми ще не розкриті, в даний час клінічними і експериментальними дослідженнями доведено, що однією з

причин прояви інсулінорезистентності більш вираженою мірою є глюкозотоксичність, тобто стан тривалої гіперглікемії. Крім цього, глюкозотоксичність сприяє десенситизації β -клітин, що проявляється погіршенням їх секреторної активності. Встановлено також, що деякі амінокислоти і, зокрема, глютамін, впливають на дію інсуліну, модулюючи поглинання глюкози. Десенситизація, яка спостерігається в цих випадках, є наслідком утворення продуктів обміну гексозамінів (гексозаміновий шунт). Глютамін і фермент фруктозо-6-фосфат аміотрансфераза необхідні для конверсії фруктозо-6-фосфату в глюкозамін-6-фосфат і для нормального функціонування цього шунта [8, 37].

Серед основних патогенетичних факторів, які сприяють розвитку ЦД обох типів та його ускладнень, особливе місце приділяється розвитку оксидативного стресу. Залежно від місця утворення вільні радикали можуть пошкоджувати як внутрішньоклітинні структури (мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум, ДНК та ін.), так і мембрани клітин. Відомо, що β -клітини особливо чутливі до токсичної дії вільних радикалів кисню, а процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та апоптозу найбільш виражені у β -клітинах. Доведено, що в β -клітинах вміст антиоксидантних ферментів в середньому у 10-20 разів нижчий, ніж у печінці, м'язах, нирках, серці, мозку та інших органах. Саме тому β -клітини мають слабкий антиоксидантний захист та високу чутливість до токсичної дії вільних радикалів [15, 37].

Отже, згідно сучасної концепції важливими ключовими ланками патогенезу ушкодження β -клітин при ЦД можна вважати аутоімунні механізми, глюкозо- і ліпотоксичність, цитокіновий дисбаланс, метаболічні порушення, а також системний окиснювальний стрес.

1.2. Сучасні підходи до терапії цукрового діабету II типу

Пандемія ЦД II типу, перш за все, обумовлена такими чинниками, як збільшення надлишкової ваги внаслідок нездорового харчування, зниження фізичних навантажень, гіподинамія, стреси та підвищення тривалості життя населення планети [42].

Сучасні підходи до терапії ЦД II типу можна розділити на дві групи: немідекаментозні та мідекаментозні. До немідекаментозних підходів лікування ЦД II типу належать перш за все модифікація способу життя, зокрема дотримання дієти та правил здорового харчування, відмова від нездорових звичок, нормалізація маси тіла, помірні фізичні вправи, прогулянки на свіжому повітрі, мінімізація стресів та фізичних перевантажень тощо [24].

Так, зниження ваги всього на 7-10 % може знизити ризик розвитку діабету II типу на 50%. Щоденна активність: 30 хвилин швидкої ходьби на день знизять ризик майже на 30%. Правильне харчування: необхідно уникати перероблених вуглеводів, солодких напоїв, транс- і насичених жирів, обмежити вживання червоного й обробленого м'яса; відмовитись від паління та надмірного вживання алкоголю. Все вищезазначене може відігравати вирішальну роль у терапії цього захворювання та профілактиці його ускладнень [40].

24 листопада 2021 р. Національним інститутом охорони здоров'я та удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence), Великобританія, опубліковано перегляд клінічних рекомендацій з догляду та лікування дорослих осіб віком від 18 років з ЦД II типу. Основну увагу приділено питанням навчання пацієнтів, порадам з харчування, можливості контролю ризиків розвитку серцево-судинних захворювань, рівня глюкози у крові, а також виявлення та лікування відтермінованих ускладнень ЦД [18, 48].

Надані поради дорослим з ЦД II типу, наголошувати на рекомендаціях зі здорового збалансованого харчування, які стосуються населення в цілому.

Заохочувати до збагачення раціону харчування вуглеводами з високим вмістом клітковини та низьким глікемічним індексом (фрукти, овочі, цільнозернові та бобові), додаючи нежирні молочні продукти і жирну рибу; обмежувати споживання продуктів, які містять насичені та трансжирні кислоти. Інтегрувати поради зі здорового харчування з персоналізованим планом лікування пацієнта, включаючи інші аспекти модифікації способу життя, такі як підвищення фізичної активності та сну. Для дорослих з ЦД II типу, які мають надмірну масу тіла, встановити початкову мету зменшення маси тіла із 5% до 10%. Пам'ятати, що менший ступінь втрати маси тіла все ще може бути корисним, а більший ступінь у довготривалій перспективі є чинником сприятливих змін метаболізму. Індивідуалізувати рекомендації зі споживання вуглеводів і алкоголю, а також режиму харчування. Зниження ризику гіпоглікемії має бути першочерговою метою для людини, яка використовує інсулін або засоби, що сприяють секреції інсуліну. Дорослим з ЦД II типу дозволяється обмежена заміна продуктів, які містять сахарозу, іншими вуглеводами в плані харчування, але необхідно уникати споживання продуктів з надмірною енергетичною цінністю. Не рекомендується вживати продукти з маркуванням «спеціально для людей з ЦД». При лікуванні пацієнтів з ЦД в умовах стаціонару або інших закладах догляду система харчування має передбачати узгодженість вмісту вуглеводів в основних стравах та перекусах. Рекомендації з приводу здорового способу життя подано у відповідних настановах [3, 32].

До інноваційних методів лікування ЦД можна віднести трансплантацію стовбурових клітин, пересадку підшлункової залози, генну терапію, бариатричні операції – хірургічне зменшення шлунку.

Незважаючи на те, що дієта, фізичні вправи, зниження маси тіла залишаються важливими аспектами терапії ЦД II типу, у більшості випадків досягнення оптимального глікемічного контролю не можливе без застосування фармакотерапії.

Сформульована в останні роки мультигенна концепція розвитку ЦД дозволила відійти від «глюкоцентричної» теорії, яка полягала в основі терапії ЦД протягом багатьох років та обґрунтувати нові підходи до його лікування. Згідно сучасній концепії до складу комплексної терапії ЦД входять не тільки цукрознижувальні препарати, але й антиоксиданти, адсорбенти, вітаміни, коректори апетиту, протизапальні ЛЗ, ангіопротектори тощо. Але основою фармакотерапії ЦД II типу є синтетичні цукрознижувальні ЛЗ.

1.3. Фармакологічна характеристика сучасних синтетичних антидіабетичних препаратів

Сучасні синтетичні антидіабетичні препарати можна розділити на три основні групи: ЛЗ, які покращують глікемічний контроль; препарати, які попереджають розвиток та прогресування мікро- і макроангіопатій; засоби, які гальмують клінічну маніфестацію ЦД. Деякі ЛЗ можуть належати до кількох груп одночасно.

Синтетичні препарати добре переносяться, мають інсуліноподібну цукрознижувальну дію, застосовуються перорально і не тільки не збільшують, але навіть у певних випадках сприяють зниженню маси тіла (окремі препарати). Пероральні цукрознижувальні засоби належать до різних хімічних класів: похідні сульфонілсечовини, бігуанідів, тiazолідиндіонів тощо. Також їх можна розділити на секретогени (стимулюють секрецію інсуліну підшлункової залози, особливо у присутності глюкози), прандіальні (пов'язані з їжею) регулятори глікемії (знижують рівень глюкози в крові після приймання їжі), інкретиноміметики тощо [5, 44].

Класифікація та номенклатура синтетичних антидіабетичних препаратів наведена в таблиці 1.

Похідні сульфонілсечовини дотепер посідають важливе місце у терапії ЦД. Це єдиний клас гіпоглікемічних сполук, що має власні рецептори на плазматичній мембрані β -клітин. Зв'язування зі специфічними рецепторами на поверхні мембран β -клітин сприяє закриттю АТФ-залежних калієвих

каналів і деполяризації мембран β -клітин. У результаті відкриваються кальцієві канали, кальцій поступає всередину клітин і сприяє збільшенню секреції інсуліну підшлунковою залозою. Похідні сульфонілсечовини діють за наявності функціонально здатних β -клітин [47].

Таблиця 1

Класифікація та номенклатура синтетичних антидіабетичних препаратів

Секретогени			Прандіальні регулятори глікемії	
Похідні сульфонілсечовини				
1 генерація	2 генерація	3 генерація	Бігуаніди	Тіазолідіндіони
Карбута- мід (Букарбан)	Глібенкла- мід (Манініл) Гліквідон (Глюре- норм) Гліклазид (Діабетон)	Глімепірид (Амарил, Олтар)	Метформін (Глюкофаж)	Розиглітазон (Авандія) Піоглітазон (Глютазон)
			Меглітиніди (глініди)	Інгібітори α - глюкозидази
			Репаглінід (Новонорм)	Акарбоза (Глюкобай) Воглібоза (Воксид)
Оборотний інгібітор натрій- глюкозного котранспор- тера 2 типу	Інкретиноміметики		Препарати комбіновані і рослинного поход- ження*	
	Інгібітори дипептидилпепти- дази-3 (ДПП-4)	Аналоги глюкагонопо- дібного пептиду-1 (ГПП-1)		
Дапагліфлозин (Форксіга) Емпагліфозин Канагліфлозин (Івокана)	Сітагліптин (Янувія) Саксагліптин (Онгліза) Вілдагліптин (Гальвус)		Ліраглутид (Віктоза) Ексенатид (Баєта) Семаглутид Дулаглутид	Глібомет (метформін+ глібенкламід) Збір Арфазетин*

Похідні сульфонілсечовини поділяються на препарати середньої тривалості дії (8-24 год.) – карбутахід, і тривалої дії (24-60 год.) – глібенкламід, гліквідон, гліклазид. Основна відмінність ЛЗ другої генерації

від першої полягає в їх більшій активності (в 50-100 разів) і меншому ризику побічних ефектів [46].

Глібенкламід в менших дозах проявляє сильну гіпоглікемічну дію, зменшує агрегацію тромбоцитів, поліпшує мікроциркуляцію у хворих на ЦД, ускладнений ангіопатією, тромбофлебітом; чинить антидіуретичну дію. Дія глібенкламіду продовжується близько 24 годин, що дозволяє стимулювати секрецію інсуліну протягом доби. Гліквідон – один з найбільш безпечних гіпоглікемічних препаратів, може застосовуватись у хворих на ЦД з захворюваннями печінки і нирок. Гліклазид покращує мікроциркуляцію в органах і тканинах, гальмує адгезію та агрегацію тромбоцитів, при мікроангіопатіях підвищує реакцію судин на адреналін, покращує баланс ПГ, нормалізує проникність судин і перешкоджає розвитку атеросклерозу, не призводить до збільшення маси тіла. Гіпоглікемічний ефект гліклазиду розвивається поступово, за ефективністю він незначно поступається глібенкламіду. Глімепірид – один з найбільш активних похідних сульфонілсечовини. При одночасному застосуванні з інсуліном дозволяє на третину зменшити дозу останнього у пацієнтів з ожирінням [10].

Бігуаніди зменшують всмоктування глюкози в кишечнику, пригнічують глюконеогенез в печінці і глікогеноліз, посилюють периферичну утилізацію глюкози тканинами, зменшують вміст глікогену в печінці, гальмують інактивацію інсуліну, тобто, головним чином, на рівні печінки усувають інсулінорезистентність, збільшують чутливість інсулінових рецепторів до інсуліну. Ці препарати знижують рівень глюкози в крові тільки у присутності ендогенного чи екзогенного інсуліну. Метформін пригнічує ліпогенез і стимулює ліполіз, зменшує рівень глюкагону в плазмі крові, однак створює незначний ризик лактоацидозу. Перевагою метформіну перед препаратами, які стимулюють секрецію інсуліну, є відсутність вираженої гіпоглікемії. Бігуаніди можна комбінувати з препаратами сульфонілсечовини [23].

Похідні тiazолідиндіонів модулюють транскрипцію генів, чутливих до інсуліну, оскільки є агоністами ядерних PPAR- γ рецепторів (peroxisome proliferation-activated receptor). Тобто, беруть участь у контролі рівня глюкози, у метаболізмі ліпідів у жировій, м'язовій тканинах та печінці; підвищують чутливість рецепторів до інсуліну та усувають інсулінорезистентність на рівні периферичних тканин [32, 37].

Тiazолідиндіони застосовують тільки у хворих з явними ознаками інсулінорезистентності та зі збереженою секрецією інсуліну. Їх перевага – відсутність гіпоглікемії і відносна безпека застосування; недолік – невисока ефективність при монотерапії та необхідність багаторазового прийому. Піоглітазон застосовують тільки при збереженій інсулінсинтетичній функції підшлункової залози. Розиглітазон поліпшує передачу інсулінового сигналу, знижує рівень вільних жирних кислот у крові, тригліцеридів, підвищує вміст ХС і ЛПВЩ, посилює метаболічні процеси, покращує когнітивні функції при деменції типу Альцгеймера [47].

Меглітиніди стимулюють секрецію інсуліну β -клітинами тільки в присутності глюкози, зв'язуючись зі специфічною ділянкою АТФ-залежного калієвого каналу. За механізмом дії та виразністю цукрознижувального ефекту меглітиніди подібні до препаратів сульфонілсечовини. Репаглілід викликає інсулінотропну відповідь на прийом їжі протягом 30 хв. після застосування і знижує рівень глюкози в крові у період вживання їжі [8, 24].

Акарбоза, воглібоза блокують кишкові ферменти α -глюкозидази, які беруть участь у розщепленні ди-, оліго- і полісахаридів до моносахаридів, також пригнічують їх абсорбцію в тонкому кишечнику. Акарбоза не заважає інтерстиціальній абсорбції глюкози, тому що не взаємодіє із Na-залежним ко-транспортером у тонкому кишечнику. Воглібоза меншою мірою, ніж акарбоза, блокує сахарозу і мінімально змінює активність панкреатичної α -амілази. Вважають, що воглібоза покращує метаболічний контроль у хворих на ЦД II типу не тільки за рахунок зниження абсорбції вуглеводів, а також внаслідок поліпшення чутливості до інсуліну [39, 40].

Термін «інкретини» запропонований La Barre (1930) для характеристики гуморальної діяльності кишечника, яка стимулює ендокринну секрецію підшлункової залози. Глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГПП) і глюкагоноподібний пептид 1 (ГПП-1) секретуються L-клітинами тонкої кишки та забезпечують 90% ефектів інкретинів. ГПП-1 потенціює глюкозозалежну секрецію інсуліну, посилює біосинтез інсуліну, підвищує експресію генів інсуліну, підвищує експресію генів, важливих для функції β -клітин (глюкокінази, GLUT 2 та ін.), чинить мітотичну дію на β -клітини (збільшує їх масу) і сприяє диференціюванню клітин-попередників проток, пригнічує апоптоз β -клітин та секрецію глюкагону [46]. «Ефект інкретину» свідчить про значну роль шлунково-кишкових сигналів у гормональній регуляції метаболізму глюкози.

Інкретиноміметики – новий клас препаратів, що стимулюють активність інкретинових гормонів. Інкретиноміметики поділяються на агоністи ГПП-1 та інгібітори дипептидилпептидази (ДПП-4). Інгібітори ДПП-4, пригнічуючи фермент ДПП-4, підвищують концентрацію гормонів сімейства інкретинів: ДПП-4 і ГПП, активують синтез інсуліну і зменшують секрецію глюкагону. Аналоги ГПП-1 стимулюють ГПП-1, що посилює глюкозозалежну секрецію інсуліну, покращує функції β -клітин, пригнічує неадекватно підвищену секрецію глюкагону і уповільнює спорожнення шлунка і моторику кишечника. Цукрознижувальний ефект інкретинових препаратів реалізується переважно за рахунок впливу на постпрандіальну гіперглікемію. Додаткові фармакологічні ефекти, а саме, збереження функції β -клітин, зниження АТ, поліпшення ліпідного обміну дозволяють вважати перспективним цей напрямок у фармакотерапії ЦД II типу [1, 17, 21, 22].

Новою стратегією в лікуванні ЦД II типу вважається шлях зниження глюкозної реабсорбції в нирках та посилення екскреції глюкози з сечею за допомогою інгібіторів натрій-глюкозного ко-транспортера 2 типу. Дапагліфлозин – високоселективний оборотний інгібітор натрій-глюкозного ко-транспортера 2 типу, покращує рівні глюкози натще і після прийому їжі в

плазмі крові за допомогою зменшення реабсорбції глюкози в нирках, що сприяє виведенню глюкози з сечею. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозін збільшує діурез, що супроводжується помірним зниженням АТ. Виведення глюкози нирками, викликане дапагліфлозіном, супроводжується втратою калорій і зниженням маси тіла [9, 11, 19, 20].

Збір «Арфазетин» містить пагони чорниці, стулки плодів квасолі, кореневище з корінням заманихи, плоди шипшини, траву хвоща польового та звіробою, квітки ромашки. Застосовують як доповнення до дієтотерапії при легкому перебігу ЦД II типу або в комбінації з іншими антидіабетичними препаратами [40].

Новою перспективною групою антидіабетичних препаратів є також аміліноміметики. Амілін – шлунково-кишковий гормон, який синтезується β -клітинами підшлункової залози, ендокринними клітинами шлунка і тонкої кишки, уповільнює спорожнення шлунка, пригнічує секрецію глюкагону. У хворих на діабет I або II типу паралельно з дефіцитом інсуліну розвивається також дефіцит аміліну. Амілін та інсулін доповнюють один одного в регуляції глікемії. Через ядра гіпоталамуса амілін активує насичення і уповільнює спорожнення шлунка, знижує апетит, пригнічує секрецію глюкагону в глюкозозалежних процесах. Інсулін стимулює надходження глюкози з крові в м'язи і жирову тканину. Прамлінтид є аналогом аніліну, знижує масу тіла, знижує глікозильованого гемоглобіну. Випускається у парентеральних лікарських формах, застосовується для лікування ЦД I типу (якщо не досягається глікемічний контроль інсуліном), у інсулінозалежних хворі на ЦД II типу [45].

Комбінації метформіну і похідних сульфонілсечовини дозволяють досягти потрібного цукрознижувального ефекту при меншій дозі кожного компонента і зменшують ризик розвитку побічних ефектів порівняно з монотерапією. Комбінація інгібіторів ДПП-4 і метформіну дозволяє одночасно впливати на основні патогенетичні механізми ЦД II типу –

інсулінорезистентність, секреторну відповідь β -клітин і гіперпродукцію глюкози печінкою.

Незважаючи на широкий спектр антидіабетичних засобів, абсолютної компенсації хворих на ЦД II типу не досягається – відносно повний метаболічний контроль відзначено тільки у 16 % пацієнтів, що отримували фармакотерапію. На цей час препаратом першого вибору для лікування ЦД II типу вважають метформін. Разом з тим, призначення метформіну обмежено для хворих на ЦД II типу із супутніми захворюваннями печінки та гіпоксичними станами (наприклад, ішемія міокарда).

Отже, різні групи ЛЗ впливають на різні патогенетичні механізми розвитку ЦД, кожна група має свої фармакологічні особливості, переваги та недоліки, тому для полегшення вибору препаратів та створення оптимальних схем фармакотерапії ЦД доцільним є надання порівняльної характеристики сучасним цукрознижувальним препаратам, присутнім на українському фармацевтичному ринку.

Висновки до розділу 1

Таким чином, на підставі даних літератури, є актуальним провести аналіз та надати порівняльну характеристику сучасних цукрознижувальних препаратів, наявних на фармацевтичному ринку України.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження стали синтетичні цукрознижувальні препарати, присутні на вітчизняному фармацевтичному ринку. Для аналізу асортименту синтетичних антидіабетичних ЛЗ ми використовували Державний реєстр лікарських засобів України за 2024 рік та довідник лікарських препаратів Компендіум [38, 39].

На першому етапі дослідження ми визначили, скільки синтетичних гіпоглікемічних препаратів зареєстровано в Україні станом на 10 листопада 2024 р., встановили їх співвідношення до усіх ЛЗ, зареєстрованих в країні та з'ясували місце ліків даної групи у структурі вітчизняного фармацевтичного ринку.

На другому етапі було проаналізовано асортимент антидіабетичних препаратів за міжнародними непатентованими назвами (МНН) та торговими назвами. Ми з'ясували, які групи синтетичних цукрознижувальних препаратів представлені найбільшою кількістю ЛЗ, препарати яких фірм (вітчизняних та зарубіжних) представлені на ринку та визначили, які вітчизняні та зарубіжні фармацевтичні підприємства є лідерами за кількістю синтетичних антидіабетичних препаратів.

На наступному етапі дослідження ми, використовуючи дані доказової медицини, провели порівняльний аналіз ЛЗ різних груп цукрознижувальних за ефективністю та безпекою застосування.

Для аналізу клінічної ефективності, безпеки та умов раціонального застосування різних груп антидіабетичних препаратів було використано відомі бази даних доказової медицини: Cochrane Library, Trip Database, Medline, EMedicine, PubMed, MedlinePlus та інші. Ці бази даних містять систематизовану інформацію з конкретного клінічного питання: ефективності та безпеки різних медичних технологій.

Висновки до розділу 2

Таким чином, визначено тест-систему та об'єкт дослідження. Відповідно до мети роботи обрано адекватний комплекс методів, що дозволяють максимально оцінити переваги та недоліки та надати порівняльну фармакологічну характеристику об'єктам дослідження – різним групам синтетичних цукрознижувальних препаратів. Запропоновано релевантні методи статистичного аналізу результатів.

РОЗДІЛ 3. ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Місце синтетичних цукрознижувальних засобів на фармацевтичному ринку України

Перший етап нашого дослідження був присвячений визначенню місця синтетичних цукрознижувальних препаратів серед усіх ЛЗ, зареєстрованих в Україні станом на листопад 2024 року. Для проведення дослідження було використано державний реєстр лікарських засобів України та довідник лікарських препаратів Компендіум [38, 39].

Станом на 10 листопада 2024 року в Україні зареєстровано 11 825 торгових назв лікарських засобів. З них 4024 – вітчизняних препаратів, 7801 – іноземних. На фармацевтичному ринку України наявні 15 міжнародні непатентованих назв (МНН) синтетичних антидіабетичних засобів, 192 лікарських препарати. Доля синтетичних цукрознижувальних препаратів складає приблизно 1,7% від усього асортименту ЛЗ, зареєстрованих в Україні на цей період часу.

3.2. Аналіз асортименту препаратів для лікування цукрового діабету II типу

На 10 листопада 2024 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано 15 МНН синтетичних цукрознижувальних препаратів, 192 лікарських препаратів, з яких 38 – це комбіновані ЛЗ. З зареєстрованих ЛЗ 85 – препарати метформіну (група бігуанідів); похідних сульфонілсечовини – 4 МНН, 45 торгових назв; тіазолідиндіонів – 1 МНН (6 препаратів); інгібіторів α -глюкозидази – 1 МНН (4 торгових назви); глінідів – 1 МНН (6 ЛЗ); 3 МНН (8 препаратів) – інгібіторів ДПП-4; 2 МНН (3 ЛЗ) – аналогів ГПП-1; 2 МНН (3 торгових назви) – оборотних інгібіторів натрій-глюкозного ко-транспортера 2 типу; 32 препарати – комбіновані лікарські форми (див. рис. 3.1, табл. 3.1).

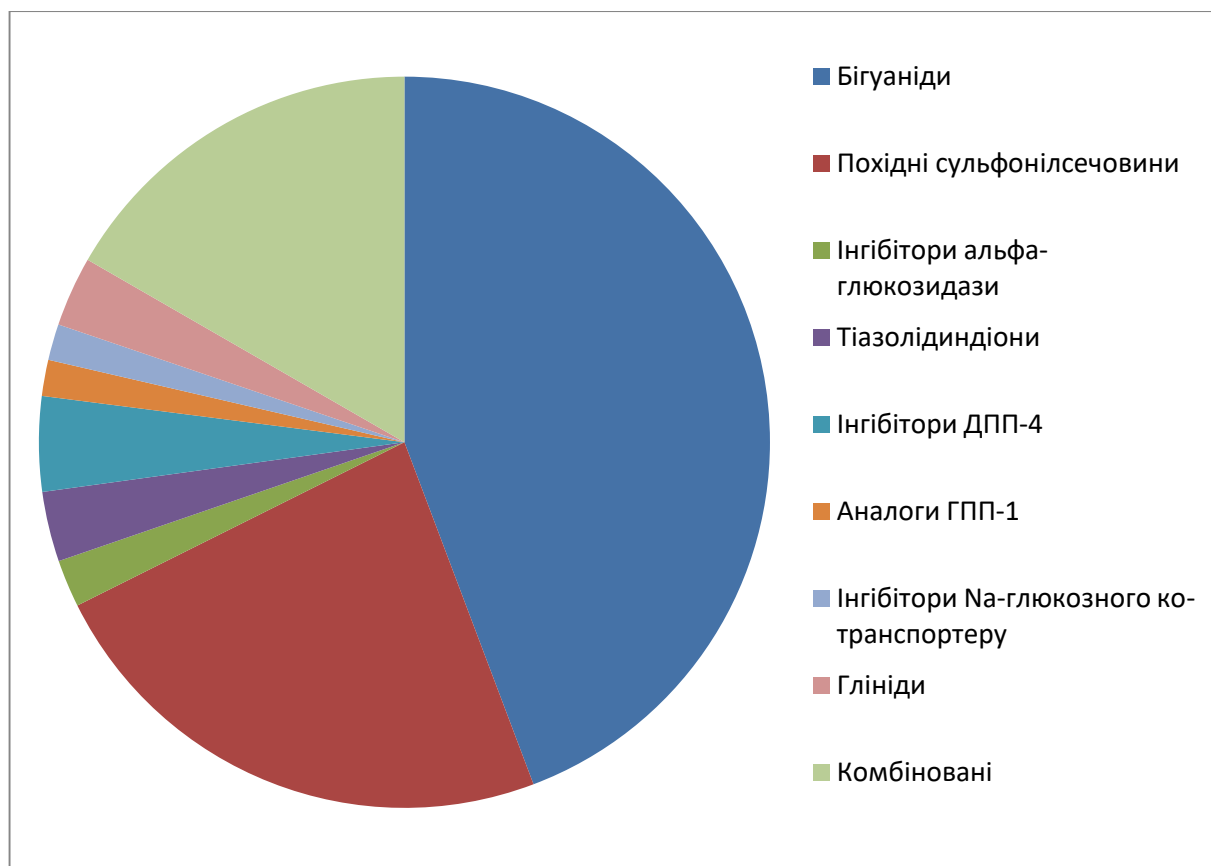


Рис. 3.1. Розподіл різних груп синтетичних цукрознижувальних препаратів на українському фармацевтичному ринку на 10.11.2024

З рис. 3.1. видно, що серед синтетичних цукрознижувальних препаратів переважають бігуаніди (85 монокомпонентних ЛЗ) та похідні сульфонілсечовини (45 монокомпонентних ЛЗ). Інші групи протидіабетичних препаратів значно поступаються вищезазначеним за кількістю ЛЗ. Можна припустити, що препарати цих груп найчастіше застосовуються в комплексній терапії ЦД II типу. Серед похідних сульфонілсечовини перше місце за кількістю препаратів посідає глімепірид (27 монокомпонентних препаратів). Друге місце належить гліклазиду (11 препаратів). Препарат другого покоління глібенкламід вже не є одним з лідерів фармацевтичного ринку України. Серед інгібіторів ДПП-4 зареєстровано найбільша кількість ЛЗ (6), що містять вільдагліптин. Проміж аналогів ГПП-1 переважають препарати ліраглутиду (2), проміж оборотних інгібіторів натрій-глюкозного ко-транспортеру 2 типу – ЛЗ, що містять дапалігліфозин (2 препарати).

Препарати метформіну складають майже половину асортименту синтетичних цукрознижувальних препаратів – 44,3%, препарати похідних сульфонілсечовини – 23,4%. На долю ЛЗ інших груп в сумі доводиться усього 12,6% асортименту ліків. Майже шоста частина асортименту цукрознижувальних ЛЗ (16,7%) – це комбіновані препарати.

Таблиця 3.1

Асортимент синтетичних антидіабетичних препаратів
на ринку України

Групи препаратів	Міжнародні непатентовані назви	Кількість торгових назв
Бігуаніди (85)	Метформін	85
Похідні сульфонілсечовини (45)	Глібенкламід	6
	Гліквідон	1
	Гліклазид	11
	Гліметірид	27
Інгібітори ДПП-4 (8)	Ситагліптин	1
	Вільдагліптин	5
	Саксагліптин	2
Аналоги ГПП-1 (3)	Ліраглутид	2
	Семаглутид	1
Тіазолідиндіони (6)	Піоглітазон	6
Оборотні інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортеру 2 типу (3)	Дапалігліфозин	2
	Емпагліфозин	1
Глініди (6)	Репаглінід	6
Інгібітори α -глюкозидази (4)	Воглібоза	4

Обов'язковим компонентом усіх комбінованих антидіабетичних ЛЗ є метформін (табл. 3.2). 15 ЛЗ містять комбінацію метформіну та похідних

сульфонілсечовини, 14 – комбінацію метформіну з оборотним інгібітором натрій-глюкозного ко-транспортеру 2 типу.

Таблиця 3.2

Асортимент комбінованих синтетичних антидіабетичних
препаратів на ринку України

Комбінація	Компоненти	Кількість торгових назв
Метформін + похідне сульфонілсечовини (15)	Метформін + глібенкламід	6
	Метформін + глімепірид	7
	Метформін + гліклазид	1
	Метформін + гліпізид	1
Метформін + інгібітор ДПП-4 (14)	Метформін + ситагліптин	3
	Метформін + саксагліптин	1
	Метформін + вільдагліптин	10
Метформін + оборотний інгібітор натрій-глюкозно- го котранспортеру 2 типу (3)	Метформін + емпагліфозин	1
	Метформін + дапалігліфозин	2

Серед зареєстрованих в Україні цукрознижувальних засобів 104 (54,2%) становлять препарати вітчизняних виробників, 88 (45,8%) – зарубіжні ЛЗ. ТОВ «Кусум Фарм» є беззаперечним лідером в Україні з виробництва препаратів даної групи. Ця компанія виробляє 31 синтетичний цукрознижувальний ЛЗ. ВАТ «Фармак» виробляє 17 антидіабетичних засобів, ТОВ «Асіно Україна» – 14. Серед іноземних компаній-виробників лідерами є Novartis Pharma (Швейцарія) (9 препаратів), AstraZeneca (Великобританія-Швеція) (8 ЛЗ), Menarini Group (Італія) та Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Ізраїль) (по 7 препаратів). Привертає увагу те, що більшість препаратів, що містять метформін, глібенкламід, гліклазид, воглібозу, піоглітазон – класичні пероральні антидіабетичні ЛЗ,

виробляються вітчизняними компаніями. Препарати новітніх сучасних груп антидіабетичних препаратів, а саме, інгібітори ДПП-4, аналоги ГПП-1, оборотні інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортеру 2 типу переважно виробляються зарубіжними компаніями.

Отже, на сьогоднішній день в Україні зареєстровані всі відомі групи пероральних цукрознижувальних засобів. Найбільш затребуваними (за кількістю ЛЗ на ринку) є препарати, які містять метформін. Ця тенденція спостерігається вже багато років. Можна припустити, що саме препарати метформіну є базовими в фармакотерапії ЦД II типу. Похідні сульфонілсечовини також застосовуються досить широко. За кількістю ЛЗ ця фармакологічна група посідає друге місце серед усіх гіпоглікемічних засобів, але при цьому вдвічі поступається метформіну. Глібенкламід, який протягом багатьох років, посідав лідируючі місця серед похідних сульфонілсечовини, сьогодні значно поступається за кількістю ЛЗ глімепіриду (27 препаратів, не рахуючи комбінованих ЛЗ). Треба наголосити, що за останні роки значно зросла кількість комбінованих антидіабетичних препаратів. Це надає змогу одночасно впливати на різні патогенетичні ланки захворювання, а також оптимізувати схеми терапії ЦД, зробити їх більш зручними для пацієнта. Але, незважаючи на найсучасніші цукрознижувальні ЛЗ, основною складовою всіх комбінованих лікарських форм залишається метформін.

3.3. Порівняння ефективності та безпеки різних груп синтетичних цукрознижувальних препаратів

Основними групами синтетичних цукрознижувальних препаратів для лікування ЦД II типу сьогодні є наступні:

- бігуаніди, а саме, метформін, зменшує вироблення глюкози в печінці, підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну;

- інгібітори α -глюкозидази, блокують ферменти, які розщеплюють складні вуглеводи в кишківнику, таким чином зменшуючи всмоктування глюкози в кров;
- тiazолідиндіони, підвищують чутливість тканин до інсуліну та покращують функцію β -клітин;
- похідні сульфонілсечовини, стимулюють секрецію інсуліну підшлунковою залозою;
- глініди, діють подібно до похідних сульфонілсечовини, але діють швидше і коротше;
- інгібітори ДПП-4, підвищують секрецію інсуліну підшлунковою залозою;
- агоністи рецепторів ГПП-1, підвищують секрецію інсуліну підшлунковою залозою та уповільнюють спорожнення шлунка, зменшуючи проникнення глюкози з їжі в кров;
- оборотні інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортеру-2, зменшують реабсорбцію глюкози в нирках, посилюють виведення глюкози з сечею та зменшують її вміст у крові.

Інгібітори α -глюкозидази (воглібоза) порушують розщеплення полісахаридів до моносахаридів і, таким чином, перешкоджають їх абсорбції в тонкому кишечнику, знижують постпрандіальну глікемію (на 3 ммоль/л протягом 1-3 годин), збільшують плазмову концентрацію інкретинів (ГПП-1), знижують рівень глікозильованого гемоглобіну на (0,5-0,8)%, зменшують концентрацію інсуліну в плазмі після вуглеводного навантаження на 20-25% при його незмінному рівні натщесерце. Не викликають гіпоглікемію та не впливають на масу тіла. Основні побічні ефекти пов'язані з порушеннями з боку ШКТ (метеоризм, діарея і абдомінальний дискомфорт) [46]. Інгібітори α -глюкозидази призначають на початкових стадіях СД II типу у складі комбінованої фармакотерапії (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Переваги та недоліки інгібіторів α -глюкозидази

Переваги	Недоліки
Не викликають гіпоглікемію, не впливають на масу тіла Високий рівень безпеки	Побічні реакції з боку ШКТ: метеоризм, діарея і абдомінальний дискомфорт; ефективність залежить від складу їжі

Бігуаніди (метформін) зменшують всмоктування глюкози в кишківнику, пригнічують глюконеогенез у печінці та глікогеноліз, посилюють утилізацію глюкози тканинами, зменшують вміст глікогену в печінці, гальмують інактивацію інсуліну, зменшують співвідношення зв'язаного та вільного інсуліну, збільшують чутливість рецепторів до інсуліну. Зменшують глікогеноліз переважно на рівні печінки, усувають інсулінорезистентність, зменшують глікемію тільки в присутності ендогенного або екзогенного інсуліну [34, 48]. Метоформін є препаратом першого вибору при ЦД II типу (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Переваги та недоліки метформіну

Переваги	Недоліки
Не викликає гіпоглікемії; Знижує апетит та нормалізує масу тіла; Поліпшує ліпідний обмін; Показаний хворим з ожирінням, інсулінорезистентністю, також пацієнтам з нормальною масою тіла, при гіпофізарному ЦД	Ризик розвитку лактоацидозу; диспепсичні розлади (нудота, метеоризм, блювання, біль у животі, металевий присмак у роті)

Тіазолідиндіони (піоглітазон) модулюють транскрипцію генів, чутливих до інсуліну, оскільки є агоністами ядерних PPAR-g рецепторів (peroxisome proliferation-activated receptor), беруть участь в контролі рівня глюкози, метаболізму ліпідів у жировій, м'язовій тканинах та печінці, підвищують чутливість рецепторів до інсуліну, усувають інсуліно-резистентність на рівні периферичних тканин [40, 46] (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Переваги та недоліки піоглітазону

Переваги	Недоліки
Не викликає гіпоглікемії; покращує ліпідний обмін; помірна фібринолітична та протизапальна дії; можливе застосування при нирковій недостатності; у пацієнтів літнього віку	Збільшення маси тіла; набряки; остеопороз; гепатотоксичність; ризик раку сечового міхура; за цукрознижувальним ефектом поступається метформіну та похідним сульфонілсечовини

Похідні сульфонілсечовини зв'язуються зі специфічними рецепторами на мембранах β -клітин, що блокує АТФ-залежні калієві канали, в результаті відкриваються кальцієві канали, іони кальцію надходять всередину клітин і збільшують секрецію інсуліну. Діють при наявності функціонально спроможних β -клітин. Екстрапанкреатичний ефект похідних сульфонілсечовини полягає у зниженні інсулінорезистентності шляхом активації рецепторів до зв'язування з інсуліном та посилення клітинних функцій, що залежать від нього [2, 18] (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Переваги та недоліки похідних сульфонілсечовини

Переваги	Недоліки
Виразний цукрознижувальний	Високий ризик гіпоглікемії;

ефект; антиагрегантна дія (препарати другого та третього поколінь); доступна ціна	збільшення маси тіла; прискорення виснаження β -клітин та посилення інсулінової недостатності; підвищення ризику атерогенезу; диспепсичні явища (нудота, блювання, закрепи), дисбіоз; гемато- та гепатотоксичність, ураження нирок
--	---

Глініди (репаглінід) – постпрандіальні регулятори глікемії. Стимулюють секрецію інсуліну β -клітинами тільки в присутності глюкози, зв'язуючись із специфічним ділянкою АТФ-залежного калієвого каналу, закривають АТФ-чутливі K^+ -каналів у β -клітинах, що сприяє деполяризації та відкриттю Ca^{2+} -каналів, надходженню кальцію в β -клітини та секреції інсуліну [41, 50]. Гіпоглікемічний ефект виникає швидше та триває менше порівняно з похідними сульфонілсечовини (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Переваги та недоліки репаглініду

Переваги	Недоліки
Швидкий розвиток цукрознижувального ефекту; можливість використання при нервовій недостатності	Меньший ризик гіпоглікемії порівняно з похідними сульфонілсечовини; коротка тривалість дії; збільшення маси тіла

Агоністи рецепторів ГПП-1 (ліраглутид, семаглутид) стимулюють ГПП-1, що посилює глюкозозалежну секрецію інсуліну, покращує функції β -клітин, пригнічує неадекватно збільшену секрецію глюкагону та сповільнює випорожнення шлунка, моторику кишечника. Стимулюють секрецію інсуліну в залежності від рівня глюкози та одночасно знижують неадекватно високу секрецію глюкагону також залежно від рівня глюкози у крові. Так, при

високій концентрації глюкози в крові секреція інсуліну підвищується, а глюкагону – знижується. Навпаки, при гіпоглікемії знижують секрецію інсуліну, але не впливають на секрецію глюкагону [27] (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Переваги та недоліки агоністів ГПП-1

Переваги	Недоліки
Забезпечення високого рівня інкретинів; зниження апетиту; нормалізація маси тіла; модулюючий вплив на α - та β -клітини; продовжена дія (1 раз на добу); поліпшення ліпідного профілю; нормалізація АТ	Негативний вплив на ШКТ; помірна нефротоксичність; парентеральні лікарські форми

Інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, вільдагліптин, саксагліптин) пригнічують активність ферменту ДПП-4, підвищують концентрацію гормонів родини інкретинів: ГПП-1 та ГП, які є частиною внутрішньої системи регуляції обміну глюкози. Це збільшує викид інсуліну та зменшує секрецію глюкагону [7, 26] (табл. 3.9)

Таблиця 3.9

Переваги та недоліки інгібіторів ДПП-4

Переваги	Недоліки
Продовжена дія (1 раз на добу); пероральні лікарські форми; антиоксидантна, антигіпоксантична, протизапальна дії; поліпшення ліпідного обміну;	Забезпечення помірного рівня інкретинів; відсутність ризику гіпоглікемії; мінімальний вплив на масу тіла

нормалізація АТ	
-----------------	--

На відміну агоністів ГПП-1, інгібітори ДПП-4 менш суттєво підвищують рівень ГПП-1, проте стимулюють зростання концентрації ГПП-1, поступаються їм у зменшенні ваги, але краще переносяться та зручніші у використанні [33].

Оборотні інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортеру-2 (дапалігліфозин, емпагліфозин) оборотно інгібують натрій-глюкозний ко-транспортер 2 типу в проксимальних канальцях, покращують гликемію натще та після їжі завдяки зменшенню реабсорбції глюкози в нирках, що посилює виведення глюкози з сечею та зменшує її вміст у крові. Сьогодні вони є альтернативними препаратами для лікування ЦД II типу (табл. 3.10). Ці ЛЗ спричиняють гіпоглікемічну дію незалежно від наявності інсуліну в крові, однак не можуть призначатися при станах із вираженою інсуліновою недостатністю [14, 16, 25, 29, 31].

Таблиця 3.10

Переваги та недоліки оборотних інгібіторів
натрій-глюкозного котранспортеру

Переваги	Недоліки
Інсуліннезалежна антигіперглікемічна дія; відсутність ризику гіпоглікемії; зниження маси тіла; потужна діуретична дія; зниження АТ; відсутність побічних реакцій з боку ШКТ	Недостатня ефективність при зниженні швидкості клубочкової фільтрації; гіперкаліємія; ризик урогенітальних інфекцій; не призначаються при вираженій інсуліновій недостатності

Важливим напрямком сучасної фармакотерапії ЦД II типу є комбіновані цукрознижувальні препарати. Використання комбінованих ЛЗ

дає змогу створити більш комфортні умови терапії для пацієнта та при цьому одночасно впливати на різні патогенетичні ланки захворювання; потенціювати фармакологічні ефекти та знизити дози компонентів і, відповідно, знизити ризик побічних ефектів. В Україні сьогодні зареєстровано понад 30 комбінованих цукрознижувальних ЛЗ, всі вони містять метформін.

Порівняльний аналіз особливостей фармакодинаміки та типових побічних ефектів різних груп синтетичних антидіабетичних препаратів наведено в табл. 3.11-3.12.

Таблиця 3.11

Порівняння фармакологічних ефектів цукрознижуваних засобів

Групи препаратів	Гіпо-глікемічний	Гіполіпідемічний	↓ маси тіла	Антиагрегантний та фібринолітичний	Проти запального	↓ АТ	Діуретичний
Метформін	++	+	+	-	-	-	-
Похідні сульфоналсечовини	+++	-	-	+	-	-	-
Глініди	++	-	-	-	-	-	-
Воглібоза	+	-	-	-	-	-	-
Піоглітазон	++	+	-	+	+	-	-
Агоністи ГПП-1	++	+	+	-	-	+	-
Інгібітори ДПП-4	+	+	-	-	+	+	-
Інгібітори натрій-глюко-	++	-	+	-	-	+	+

зного котран- спортеру							
---------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Таблиця 3.12

Порівняння побічних ефектів цукрознижуваних засобів

Групи препаратів	Гіпоглікемія	Збільшення маси тіла	Лактоацидоз	Вплив на ШКТ	Пошкодження печінки	Нефротоксичність
Метформін	-	-	+	+	-	-
Похідні сульфоналсечовини	+	+	-	-	-	-
Глініди	±	+	-	-	-	-
Воглібоза	-	-	-	+	+	-
Піоглітазон	-	-	-	-	+	+
Агоністи ГПП-1	-	-	-	+	-	+
Інгібітори ДПП-4	-	-	-	±	-	±
Інгібітори Na-глюкозного ко-транспортеру	-	-	-	-	-	±

Кожна група сучасних цукрознижувальних препаратів має свої переваги та недоліки, але метформін сьогодні залишається препаратом першого вибору в лікуванні ЦД II типу згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації. У складі будь-якої комбінації двох і більше

цукрознижувальних засобів за відсутності протипоказань слід використовувати метформін. При наявності протипоказань до метформіну можуть бути призначені препарати сульфонілсечовини або глініди.

У значній кількості випадків, особливо у хворих із прогресуючим ЦД II типу, метформін не забезпечує необхідного глікемічного контролю, навіть у комбінації з похідними сульфонілсечовини та прандіальними регуляторами глікемії. Це потребує включення до комплексної терапії додаткових ЛЗ.

Для орієнтації на вибір препарату слід використовувати підхід, орієнтований на пацієнта (супутні захворювання, ризик гіпоглікемії, вартість терапії, ризик побічних ефектів та інше). Для пацієнтів із діабетом II-го типу та атеросклеротичними захворюваннями рекомендуються інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру-2 або агоніст рецепторів ГПП-1, що мають доведені серцево-судинні переваги; у хворих із хронічною хворобою нирок (ХХН) рекомендується використання в комплексній терапії інгібітору натрій-глюкозного котранспортеру-2 або агоністу ГПП-1 для зниження ризику або уповільнення прогресування ХХН; у хворих із хронічною серцевою недостатністю рекомендується використання в складі цукрознижувальної терапії інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру-2 [35, 43]. У хворих із високим ризиком гіпоглікемії рекомендується розглянути в складі цукрознижувальної терапії препарати, які характеризуються низьким ризиком її розвитку: метформін, інгібітори ДПП-4, агоністи ГПП-1, інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортеру-2, тіазолідиндіони [13, 28]. У хворих із серцево-судинними факторами ризику перевагою є вибір інгібітору натрій-глюкозного ко-транспортеру-2 або агоністу ГПП-1. У пацієнтів із інсулін-незалежним ЦД, які потребують більшого зниження рівня глюкози, ніж можна отримати при пероральних засобах, слід призначати агоністи ГПП-1 [4].

3.4. Оцінка клінічних аспектів застосування синтетичних цукрознижувальних препаратів

Для аналізу клінічних аспектів застосування цукрознижувальних ЛЗ ми використовували відомі бази даних: Cochrane Library, Trip Database, PubMed, Medline, EMedicine, PubMed, MedlinePlus та інші. Ці бази даних містять систематизовану інформацію з клінічного ефективности та безпеки різних медичних технологій [36].

Воглібоза може призначатися для профілактики ЦД II типу у пацієнтів з виявленими порушенням толерантності до глюкози, а також при ЦД I типу в складі комбінованої терапії в поєднанні з інсуліном. Препарат приймають всередину безпосередньо перед кожним прийомом їжі, запиваючи водою.

Метформін не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, оскільки не спричиняє гіпоглікемії. Однак слід бути обережним при застосуванні метформіну у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін або глітиніди) через ризик розвитку гіпоглікемії [12, 23].

Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну 2–3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові. Лактоацидоз, спричинений метформіном, є невідкладним станом, і його слід лікувати у стаціонарі. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз [45, 49].

При тривалому прийомі метформіну можливе порушення всмоктування вітаміну B₁₂, фолієвої кислоти, амінокислот, жовчних кислот, води. Його з обережністю призначають особам похилого віку.

Похідні сульфонілсечовини рекомендується приймати незадовго до або під час першого основного вживання їжі. Таблетки слід приймати цілими, запиваючи невеликою кількістю води. У перші тижні лікування може

існувати підвищений ризик розвитку гіпоглікемії, тому необхідно здійснювати особливо ретельне спостереження. Якщо пацієнт харчується нерегулярно або взагалі забуває поїсти, лікування препаратом може призвести до гіпоглікемії. Якщо у пацієнта виникає гіпоглікемічна реакція після щоденного прийому 1 мг препарату, це вказує на те, що рівень глюкози у даного пацієнта може контролюватися тільки за допомогою дієти. Даність пацієнта до концентрації і швидкої реакції може погіршуватися в результаті гіпоглікемії або гіперглікемії, або внаслідок порушення зору. Пацієнтам слід порадити вживати заходи для запобігання виникненню гіпоглікемії під час керування автомобілем. При лікуванні препаратами сульфонілсечовини виникає непереносимість алкоголю [40].

При вперше виявленій глюкозурії при ЦД II типу разом із дотриманням дієти краще призначити один із препаратів сульфонілсечовини, дозу якого поступово збільшують. Якщо при лікуванні протягом 4 тижнів концентрація глюкози залишається високою (вище 15 ммоль/л), доцільно додати метформін чи інсулін [42, 50].

Тіазолідиндіони застосовують тільки у хворих з явними ознаками інсулінорезистентності та зі збереженою секрецією інсуліну. Їх перевага – відсутність гіпоглікемії і відносна безпека застосування; недолік – невисока ефективність при монотерапії та необхідність багаторазового прийому. Піоглітазон призначають в якості монотерапії пацієнтам (особливо хворим з надлишковою масою тіла) з протипоказаннями та непереносимістю метформіну; у складі подвійної комбінованої терапії з метформіном та/або похідними сульфонілсечовини, а також у комбінації з інсуліном при ЦД II типу пацієнтам із недостатнім глікемічним контролем при застосуванні інсуліну, яким метформін протипоказаний. Препарат приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі, дозу добирають індивідуально [23].

Репаглінід найчастіше призначають у комбінації з метформіном або тіазолідиндіонами хворим на ЦД II типу, в яких не вдається досягти задовільного контролю глікемії прийомом цих препаратів окремо, лікування

слід розпочинати як доповнення до дієти або фізичних навантажень, щоб зменшити зумовлений прийомами їжі рівень глюкози у крові. Препарат приймають протягом 15 хв. від початку прийому їжі, проте час прийому може варіювати від безпосередньо перед їжею до 30 хв. до прийому їжі. При ЦД I типу препарат протипоказаний [39, 40].

Агоністи ГПП-1 призначають для лікування ЦД II типу у комбінації з метформіном або похідними сульфонілсечовини; метформіном і похідними сульфонілсечовини або метформіном і тiazолідиндіоном, у комбінації з базальним інсуліном. Препарат вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі п/ш в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози; бажано вводити в один і той же найбільш зручний час дня; не можна вводити в/в або в/м [26, 44].

Інгібітори ДПП-4 найчастіше призначають в комбінації з метформіном або/і сульфонілсечовиною; також вони показані як доповнення до інсуліну (з метформіном або без метформіну), коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують належного контролю глікемії. Ексенатид був виділений з слини гігантської ящірки *Gila monster*. Ліраглутид виробляється методом біотехнології рекомбінантних ДНК із застосуванням штаму *Saccharomyces cerevisiae*. Препарати призначають незалежно від прийому їжі 1 раз на добу. При ЦД I типу інгібітори ДПП-4 протипоказані [12].

Інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортеру 2 типу застосовують у пацієнтів старше 18 років з ЦД II типу у вигляді монотерапії, якщо дієта і фізичні вправи не забезпечують достатнього глікемічного контролю, а також в якості додаткової комбінованої терапії в поєднанні з іншими антидіабетичними ЛЗ, включаючи інсулін. При ЦД I типу препарати протипоказані. Приймають препарат разом з їжею або незалежно від прийому їжі. Необхідно пити багато рідини, яка не містить кофеїну [6, 30].

Всі синтетичні гіпоглікемічні препарати протипоказані при вагітності.

Гіпоглікемічну дію пероральних протидіабетичних засобів підвищують протигрибкові засоби (похідні азолів), фторхінолони, клофібрат, H_2 -гістаміноблокатори, інгібітори АПФ, НПЗП, сульфаніламідні засоби, протитуберкульозні препарати, інсулін, анаболічні стероїди, андрогени, похідні циклофосфаміду. Гіпоглікемічна дія гліквідону, глімепериду посилюється при стресах і фізичних навантаженнях. Вживання алкоголю веде до зміни активності мікросомальних ферментів печінки та впливає на фармакодинаміку протидіабетичних засобів. Антидіабетичні засоби несумісні з адреноміметиками, ГКС, інгібіторами МАО, психостимуляторами, антиаритмічними засобами, їх слід використовувати обережно з β -адреноблокаторами, тіазидними діуретиками. Гліпізид не слід призначати одночасно з міконазолом. Одночасне призначення антикоагулянтів групи дикумаринів, саліцилатів, тетрациклінів, хлорамфеніколу, фенілбутазону та інших призводить до уповільнення процесів метаболізму пероральних протидіабетичних засобів та підвищення їх гіпоглікемічної активності. Тяжкість побічних ефектів акарабози зі сторони ШКТ посилюють неоміцин і колестирамін. При патології печінки (гепатити, цироз), хронічній печінковій і нирковій патології пероральні гіпоглікемічні засоби не можуть бути призначені, як і при тяжкій патології підшлункової залози, коли острівцевий апарат виснажений і склерозований. Аналогічно припиняють застосування цукрознижувальних засобів у пацієнтів, у яких розвинувся діабетичний ацидоз, різко знижується маса тіла або виявлена недостатня ефективність препаратів сульфонілсечовини чи бігуанідів. Хворі у післяопераційному періоді теж не можуть приймати вищеназвані групи препаратів. Ця категорія пацієнтів підлягає лікуванню інсуліном. Барбітурати, фенотіазини, діазоксид, мінералоглюкокортикостероїди, тиреоїдні препарати, естрогени, гестагени, глюкагон, адреноміметики, солі літію, препарати нікотинової кислоти, інгібітори МАО, салуретики, фенітоїн, індометацин, ацетазоламід, амфетаміни, аспарагіназа, баклофен, антагоністи кальцію зменшують гіпоглікемію. Застосування β -адреноблокаторів у хворих на ЦД обмежене

через їх негативний вплив на ліпідний обмін (гальмування ліполізу та активності ферменту, який руйнує тригліцериди), а також через маскування ознак гіпоглікемії (тахікардії) за рахунок негативного хронотропного ефекту β -адреноблокаторів [32, 40].

Ефективність синтетичних протидіабетичних засобів з часом знижується. При успішному лікуванні цими препаратами протягом 6 місяців можливе зниження дози або повна відміна препарату.

Основою успішного лікування ЦД II типу також є належна дієта, регулярні фізичні вправи, а також регулярні аналізи крові та сечі. ЛЗ не можуть забезпечити належний рівень контролю глікемії, якщо пацієнт не дотримується рекомендованої дієти.

Отже, за останні роки підходи до фармакотерапії ЦД II типу суттєво змінилися завдяки істотним досягненням у вивченні етіології та патогенезу захворювання, результатам багаточисленних досліджень та розробці ліків із новими механізмами гіпоглікемічної дії, від переважного застосування секретогенів до використання метформіну як базової терапії та, окрім того, використання тiazолідиндіонів, інкретиноміметиків, інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози.

Новітні досягнення у галузі фармакології суттєво розширюють можливості вибору ЛЗ та їх поєднань з метою забезпечення належного глікемічного контролю та безпеки терапії при ЦД II типу. Навіть у пацієнтів, у яких з певних причин неможливе використання препаратів першої лінії (метформіну чи похідних сульфонілсечовини), призначення сучасних антидіабетичних ліків у поєднанні з фітотерапією, модифікацією способу життя та дієтою дає змогу досягати цільових рівнів глікемії та поліпшити якість життя.

Висновки до розділу 3

1. На фармацевтичному ринку України зареєстровано 192 синтетичні цукрознижувальні препарати, з яких 38 – це комбіновані ЛЗ. Серед зареєстрованих ЛЗ переважають препарати, які містять метформін, (85 монокомпонентних ЛЗ) та похідні сульфонілсечовини (45 монокомпонентних ЛЗ). Інші групи протидіабетичних препаратів значно поступаються вищезазначеним за кількістю ЛЗ.

2. ТОВ «Кусум Фарм» є лідером в Україні з виробництва антидіабетичних препаратів і виробляє 31 ЛЗ. ВАТ «Фармак» виробляє 17 антидіабетичних засобів, ТОВ «Асіно Україна» – 14. Серед іноземних компаній-виробників лідерами є Novartis Pharma (Швейцарія) (9 препаратів), AstraZeneca (Великобританія-Швеція) (8 ЛЗ), Menarini Group (Італія) та Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Ізраїль) (по 7 препаратів).

3. На основі аналізу даних доказової медицини визначено, що сьогодні препаратом першого вибору в лікуванні ЦД II типу залишається метформін.

4. Встановлено особливості та раціональні умови клінічного застосування різних груп синтетичних цукрознижувальних препаратів.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що на ринку України представлено 192 торгових синтетичних антидіабетичних препарати. Серед зареєстрованих ліків переважають препарати, які містять метформін, та похідні сульфонілсечовини. Інші групи протидіабетичних препаратів значно поступаються вищезазначеним за кількістю ЛЗ.
2. Серед похідних сульфонілсечовини перше місце за кількістю препаратів посідає глімепірид, друге місце належить гліклазиду. Глібенкламід не є одним з лідерів фармацевтичного ринку України.
3. Визначено, що за останні роки значно зросла кількість комбінованих антидіабетичних препаратів, сьогодні майже шоста частина асортименту цукрознижувальних лікарських засобів – це комбіновані препарати.
4. ТОВ «Кусум Фарм» є лідером з виробництва антидіабетичних препаратів в Україні. Серед іноземних компаній-виробників лідерами є Novartis Pharma (Швейцарія) та AstraZeneca (Великобританія-Швеція).
5. Встановлено, що базовими в фармакотерапії ЦД II типу сьогодні є препарати, що містять метформін. Препарати метформіну складають майже половину асортименту синтетичних гіпоглікемічних препаратів, такж він є компонентом усіх комбінованих антидіабетичних лікарських засобів.
6. Встановлено аспекти клінічного застосування різних груп синтетичних гіпоглікемічних препаратів, як-от, раціональні комбінації, принципи дозування, хронофармакологічні аспекти прийому, лікарські взаємодії тощо.
7. Необхідно пам'ятати, що тільки фармакотерапія не зможе забезпечити належний рівень контролю глікемії. Необхідними складовими успішного лікування ЦД II типу є належна дієта, регулярні фізичні вправи, відмова від нездорових звичок, мінімізація стресів та фізичних перевантажень тощо.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. A randomized controlled trial on the safety and efficacy of exenatide therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes / Fayfman M., Galindo R.J., Rubin D.J., et al. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42. P. 450– 456.
2. A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing antidiabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy / Orme M., Fenici P., Duprat Lomon I., Wygant G., Townsend R., Roudaut M. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014. Vol. 6. P. 73.
3. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diab. Care*. 2020. Vol. 43(1). S14-S31.
4. Babu A. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)*. 2013. Vol. 49 (6). P. 363-376.
5. Bogun M, Inzucchi SE. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Clin Ther*. 2013. No 35. P. 724–733.
6. CANVAS trial collaborative group. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes / Fulcher G., Matthews D.R., Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W., Mathieu C. et al. *Diabetes Obes. Metab*. 2016. Vol. 18(1). P. 82-91.
7. Claudine M. Chwieduk Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination In Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2011. Vol. 71 (3). P. 349-341.
8. Conceptual endocrinology: Textbook stud. of higher med. institution / O.P. Kikhtyak, A.M. Urbanovych, Y.V. Pleshanov et.al. Lviv : National Medical University, 2017. 216 p.
9. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials / Jabbour S., Seufert J., Scheen A., Bailey C.J., Karup C., Langkilde A.M. *Diabetes Obes. Metab*. 2018. Vol. 20(3). P. 620-628.

10. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. / Fushimi N., Shibuya T., Yoshida Y., Ito S., Hachiya H., Mori A. *J Diabetes Investig.* 2020.Vol. 11. P. 125–131.
11. Effects of dapagliflozin on serum and urinary uric acid levels in patients with type 2 diabetes: a prospective pilot trial / Yuan T., Liu S., Dong Y., Fu Y., Tang Y., Zhao W. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020. Vol. 12. P. 92.
12. Effects of exenatide and metformin in combination on some adipocytokine levels: a comparison with metformin monotherapy / Derosa G., Cicero A.F.G., Franzetti I.G., Querci F., Carbone A., Ciccarelli L., D'Angelo A., Fogari E., Maffioli P. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2013. Vol. 91. P. 724-732.
13. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects / Griffin M., Rao V.S., Ivey-Miranda J., Fleming J., Mahoney D., Maulion C. et al. *Circulation.* 2020. Vol. 142(11). P.1028-1039.
14. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373(22). P. 2117-2128.
15. Endocrinology: Textbook (Ed. by prof. Petro M. Bodnar. 4th ed. – Vinnytsia : Нова Книга, 2017. 328 p.
16. Fitchett D. A safety update on sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.* 2019. Suppl. 2. P. 34-42.
17. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin for the management of noncardiac surgery patients with type 2 diabetes in a real-world setting: Lina-Surg study / Perez-Belmonte L.M., Osuna-Sanchez J., Millan-Gomez M., et al. *Ann Med.* 2019. Vol. 51. P. 252–261.
18. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014. Vol. 383(9922). P. 1068-1083.
19. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of

- Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther.* 2014. Vol. 5(2). P. 355-66.
20. Khalimov Yu.S., Agafonov P.V., Kuzmich V.G. Role and place of dapagliflozin in the management of 2nd type diabetes: from theory to practice. *Medical Council.* 2017. No 3. P. 22-30.
 21. Linagliptin Inpatient Research Group. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: a multicenter randomized clinical trial / Vellanki P., Rasouli N., Baldwin D., et al. *Diabetes Obes Metab.* 2019. Vol. 21. P. 837–843.
 22. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans / Ahre B., Schweizer A., Dejager S., Villhauer E. B., Dunning B.E., Foley J.E. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2011. Vol. 13, No. 9. P. 775-783.
 23. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes / Siddhartha Dutta et al. *Drug Design Development and Therapy.* 2023. Vol. 17. P. 1907-1932.
 24. National Institute for Health and Care Excellence (2021) Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. URL: www.umj.com.ua/uk/novyna-223170-vedennya-patsiyentiv-iz-tsukrovim-diabetom-2-go-tipu.
 25. Nisly S.A, Kolanczyk D.M, Walton A.M. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in the treatment of diabetes. *Am J Health Syst Pharm.* 2013. Vol. 70 (4). P. 311-319.
 26. Optimal Candidates for the Switch from Glimepiride to Sitagliptin to Reduce Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / Kim H.M., Lim J.S., Lee B.-W., Kang E.-S., Lee H.Ch., Cha B.-S. *Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 30. P. 84-91.
 27. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on

- metformin / Kapitza C., Forst T., Coester H.-V., Poitiers F., Ruus P., Hincelin-Me A. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013. Vol. 15 (7). P. 642-649.
28. Schork A., Saynisch J., Vosseler A., Jaghutriz B.A., Heyne N., Peter A. et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc. Diabetol*. 2019. Vol. 18(1). P. 46.
 29. Sodium-glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes [Internet] / Giugliano D., Longo M., Scappaticcio L. et al. *Cardiovasc. Diabetol*. 2021. 20(17). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430860>.
 30. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis / Cai X., Yang W., Gao X., Chen Y., Zhou L., Zhang S., Han X., Ji L. *Obesity (Silver Spring)*. 2018. Vol. 26(1). P. 70-80.
 31. Tsushima Y., Lansang M.C., Makin V. The role of SGLT-2 inhibitors in managing type 2 diabetes. *Cleve Clin. J. Med*. 2020. Vol. 88(1). P. 47-58.
 32. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label warnings to prohibit sharing of multi-dose diabetes pen devices among patients. 2020. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm435271.htm>.
 33. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2020. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>.
 34. Vellanki P., Umpierrez G.E. Diabetic ketoacidosis: a common debut of diabetes among African Americans with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2017. Vol. 23. P. 971–978.
 35. Vivian E.M. Dapagliflozin: A new sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Am J Health-Syst Pharm*. 2015. Vol. 72 (1).

- Р. 361-372.
36. БАЗА ДАНИХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1822/baza-danix-dokazovoi-medicini>.
 37. Гарднер Д., Шобек Д. Базова і клінічна ендокринологія. Київ : Біном, 2018. 696 с.
 38. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> – доступ вільний.
 39. Довідник лікарських препаратів Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua>. – доступ вільний.
 40. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця, І.Г. Купновицької. Вид. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. 912 с.
 41. Міжнародна Діабетична Федерація (IDF). URL: <http://www.idf.org>.
 42. Паньков В.І. Фармакотерапевтична ефективність і переваги комбінованого лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017. Т. 13, № 6. С. 435-439.
 43. Прибила О.В. Фармакокінетичні характеристики й морфометричні ефекти інгібіторів натрійзалежних котранспортерів глюкози 2 в чоловіків і жінок, хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури й власні результати). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021. № 4 (17).
 44. Приступок О. Сучасне медикаментозне лікування хворих на цукровий діабет 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2005. № 2 (2).
 45. Протоколи для лікування цукрового діабету, преддіабету, та серцево-судинних ускладнень Європейської асоціації кардіологів (ESC) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) 2019 року. URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases-developed-with-the-EASD>.

46. Сучасні перспективи сучасної терапії цукрового діабету 2 типу. Досягнення НФаУ. Черних В.П., Малоштан Л.М., Горбенко Н.І., Вороніна Л.М., Ковальов В.М., Мерзлікін С.І., Коваленко С.М., Садовниченко Ю.О. Монографія – Харків : БУРУН і К, 210. – 208 с.
47. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2021. 600 с.
48. Цукровий діабет 2-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування / М.Д. Тронько, О.В. Большова, Л.К. Соколова, Ю.Б. Бельчіна. *Практ. лікар.* 2021. Том 10, № 4. С. 44-35.
49. Цукровий діабет. Клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. 2022. 347 с.
50. Чекман І.С., Бондур В.В., Клименко О.В. Комбінована фармакотерапія цукрового діабету 2-го типу. *Раціональна фармакотерапія.* 2016. № 2(39). С. 25-31.

ДОДАТКИ

АНАЛІЗ РИНКУ СИНТЕТИЧНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Гриценко К.М., Таран А.В., Щокіна К.Г.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є однією з глобальних медико-соціальних проблем ХХІ століття та визначений як неінфекційна пандемія. В даний час ЦД та його ускладнення посідають третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань. Прогнозується, що у 2035 р. загальна чисельність страждаючих на ЦД досягне 592 млн. осіб, при цьому понад 90% з них матимуть ЦД II типу. За останні 10 років кількість хворих на ЦД в Україні зросла більш ніж у 1,5 разу і становить понад 2,5 млн. осіб. Соціальна значущість ЦД визначається також серйозними ускладненнями, як-от ангіопатії, ретинопатії, кардіоміопатії, нефропатії, інфаркт міокарда, інсульт, гангрена нижніх кінцівок, нефропатії тощо, які призводять до ранньої інвалідизації і високої летальності. Тому оптимізація терапії ЦД є однією з актуальних медичних та соціальних проблем сучасності.

Мета. Метою роботи було проаналізувати, які синтетичні цукрознижувальні препарати присутні на сучасному фармацевтичному ринку України.

Методи дослідження. Для аналізу асортименту синтетичних цукрознижувальних препаратів використано Державний реєстр лікарських засобів України за 2024 рік та довідник лікарських препаратів Компендіум.

Результати дослідження. Визначено, що на вітчизняному фармацевтичному ринку наявні 15 міжнародні непатентованих назв (МНН) синтетичних антидіабетичних засобів, 192 лікарських препарати. Доля синтетичних цукрознижувальних препаратів складає приблизно 1,7% від усього асортименту лікарських засобів (ЛЗ), зареєстрованих в Україні на цей період часу. Із зареєстрованих ЛЗ 85 – препарати метформіну (група бігуанідів); похідних сульфонілсечовини – 4 МНН, 45 торгових назв; тіазоліндіонів – 1 МНН (6 препаратів); інгібіторів α -глюкозидази – 1 МНН (4 торгових назви); глінідів – 1 МНН (6 ЛЗ); 3 МНН (8 препаратів) – інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4); 2 МНН (3 ЛЗ) – аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1); 2 МНН (3 торгових назви) – оборотних інгібіторів натрій-глюкозного ко-транспортера 2 типу; 32 препарати – комбіновані лікарські форми.

Серед зареєстрованих препаратів переважають бігуаніди, а саме, метформін (85 монокомпонентних ЛЗ, 15 комбінованих) та похідні сульфонілсечовини (45 монокомпонентних, 15 комбінованих ЛЗ). Інші групи протидіабетичних препаратів значно поступаються вищезазначеним за кількістю ЛЗ. Можна припустити, що препарати цих груп найчастіше застосовуються в комплексній терапії ЦД II типу. Серед похідних сульфонілсечовини перше місце за кількістю препаратів посідає глімепірид (27 монокомпонентних препаратів). Друге місце належить гліклазиду (11 препаратів). Препарат другого покоління глібенкламід вже не є одним з лідерів фармацевтичного ринку похідних сульфонілсечовини. Серед інгібіторів ДПП-4 зареєстровано найбільше ЛЗ (6), що містять вільдагліптин. Проміж аналогів ГПП-1 переважають препарати ліраглутиду (2), проміж оборотних інгібіторів натрій-глюкозного ко-транспортеру 2 типу – ЛЗ, що містять дапалігліфозин (2 препарати).

Продовж. додатку А

Препарати метформіну складають майже половину асортименту синтетичних цукрознижувальних препаратів – 44,3%, препарати похідних сульфоналсечовини – 23,4%. На долю ЛЗ інших груп в сумі доводиться 15,7% асортименту. Майже шоста частина асортименту цукрознижувальних ЛЗ (16,7%) – це комбіновані лікарські форми. Обов'язковим компонентом усіх комбінованих антидіабетичних ЛЗ є метформін. 15 ЛЗ містять комбінацію метформіну та похідних сульфонілсечовини, 14 – комбінацію метформіну з оборотним інгібітором натрій-глюкозного ко-транспортеру 2 типу.

Серед зареєстрованих в Україні цукрознижувальних засобів 104 (54,2%) становлять препарати вітчизняних виробників, 88 (45,8%) – зарубіжні ЛЗ. ТОВ «Кусум Фарм» є беззаперечним лідером в Україні з виробництва препаратів даної фармакологічної групи. Ця компанія виробляє 31 цукрознижувальний ЛЗ. ВАТ «Фармак» виробляє 17 антидіабетичних засобів, ТОВ «Асіно Україна» – 14. Серед іноземних компаній-виробників лідерами є Novartis Pharma (Швейцарія) (9 препаратів), AstraZeneca (Великобританія-Швеція) (8 ЛЗ), Menarini Group (Італія) та Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Ізраїль) (по 7 препаратів). Привертає увагу те, що більшість препаратів, що містять метформін, глібенкламід, гліклазид, воглібозу, піоглітазон – класичні пероральні антидіабетичні ЛЗ, виробляються вітчизняними компаніями. Препарати новітніх сучасних груп антидіабетичних препаратів, а саме, інгібітори ДПП-4, аналоги ГПП-1, оборотні інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортеру 2 типу переважно виробляються зарубіжними компаніями.

Висновки. На сьогоднішній день в Україні зареєстровані всі відомі групи пероральних цукрознижувальних засобів. Найбільш затребуваними (за кількістю ЛЗ на ринку) є препарати, які містять метформін. Ця тенденція спостерігається вже багато років. Можна припустити, що саме препарати метформіну є базовими в фармакотерапії ЦД II типу. Похідні сульфонілсечовини також застосовуються досить широко. За кількістю ЛЗ ця фармакологічна група посідає друге місце серед усіх цукрознижувальних засобів, але при цьому вдвічі поступається метформіну. Глібенкламід, який протягом багатьох років, посідав лідируючі місця серед похідних сульфонілсечовини, сьогодні значно поступається за кількістю ЛЗ глімепіриду (27 препаратів, не рахуючи комбінованих ЛЗ). Треба наголосити, що за останні роки значно зросла кількість комбінованих антидіабетичних препаратів. Це надає змогу одночасно впливати на різні патогенетичні ланки захворювання, і при цьому оптимізувати схеми терапії ЦД, зробити їх більш зручними для пацієнта. Але, незважаючи на найсучасніші цукрознижувальні ЛЗ, основною складовою всіх комбінованих лікарських форм залишається метформін.

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СИНТЕТИЧНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Гриценко К.М., Таран А.В., Щокіна К.Г.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з глобальних медико-соціальних проблем ХХІ століття. В даний час за медико-соціальною значимістю ЦД та його ускладнення посідають третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань. Прогнозується, що у 2035 р. загальна чисельність страждаючих на ЦД досягне 592 млн. осіб, при цьому понад 90% з них матимуть ЦД 2 типу. Тому оптимізація терапії ЦД є однією з актуальних завдань медицини та фармакології.

Незважаючи на те, що дієта, фізичні вправи, зниження маси тіла залишаються важливими аспектами терапії ЦД 2 типу, у більшості випадків досягнення оптимального глікемічного контролю не можливе без фармакотерапії. Основою терапії інсулін-незалежного ЦД є синтетичні цукрознижувальні лікарські засоби (ЛЗ).

Різні групи синтетичних антидіабетичних ЛЗ впливають на різні патогенетичні механізми розвитку ЦД. Бігуаніди, а саме, метформін зменшує вироблення глюкози в печінці, підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну; інгібітори α -глюкозидази блокують ферменти, які розщеплюють складні вуглеводи в кишківнику, таким чином зменшуючи всмоктування глюкози в кров; тіазолідиндіони підвищують чутливість тканин до інсуліну та покращують функцію β -клітин; похідні сульфонілсечовини стимулюють секрецію інсуліну підшлунковою залозою; глініди діють подібно до похідних сульфонілсечовини, але діють швидше і коротше; інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) підвищують секрецію інсуліну підшлунковою залозою; агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) підвищують секрецію інсуліну підшлунковою залозою та уповільнюють спорожнення шлунка, зменшуючи проникнення глюкози з їжі в кров; оборотні інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортеру-2 зменшують реабсорбцію глюкози в нирках, посилюють виведення глюкози з сечею та зменшують її вміст у крові.

Кожна група гіпоглікемічних ЛЗ має свої фармакологічні особливості, переваги та недоліки, тому для полегшення вибору та створення оптимальних схем фармакотерапії ЦД 2 типу доцільним є порівняння сучасних цукрознижувальних препаратів, присутніх на українському фармацевтичному ринку.

Метою роботи стало проведення порівняльного аналізу різних груп цукрознижувальних ЛЗ та оцінка клінічних аспектів їх застосування. Для аналізу синтетичних антидіабетичних препаратів та оцінки клінічних аспектів їх застосування використано відомі бази даних доказової медицини: Cochrane Library, Trip Database, Medline, EMedicine, PubMed, MedlinePlus та інші.

Визначено, що кожна група сучасних цукрознижувальних препаратів має свої фармакологічні особливості, але сьогодні препаратом першого вибору в лікуванні ЦД II типу, згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації залишається метформін. При наявності протипоказань до метформіну можуть бути призначені препарати сульфонілсечовини або глініди. У значній кількості випадків, особливо у хворих із прогресуючим ЦД 2 типу, метформін не забезпечує необхідного глікемічного контролю, навіть у комбінації з похідними сульфонілсечовини та прандіальними регуляторами глікемії. Це потребує включення до комплексної терапії додаткових ЛЗ.

При виборі препарату слід орієнтуватися на пацієнта, враховуючи супутні захворювання, ризик гіпоглікемії, вартість терапії, ризик побічних ефектів та інше. У хворих із високим ризиком гіпоглікемії доцільно додавати до складу цукрознижувальної терапії препарати, які характеризуються низьким ризиком її розвитку, як-от, інгібітори ДПП-4, агоністи ГПП-1, інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру-2, тіазолідиндіони. Для пацієнтів із діабетом 2 типу та атеросклеротичними захворюваннями судин рекомендуються інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру-2 або агоніст рецепторів ГПП-1; у хворих із хронічною хворобою нирок доцільно додавати до складу цукрознижувальної терапії інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру-2 або агоніст ГПП-1; у хворих із хронічною серцевою недостатністю рекомендується використання в комплексній терапії інгібітору натрій-глюкозного котранспортеру-2. У пацієнтів із інсулін-незалежним ЦД, які потребують більшого зниження рівня глюкози, ніж можна отримати при пероральних засобах, слід призначати агоністи ГПП-1. Важливим напрямком сучасної фармакотерапії ЦД 2 типу є комбіновані препарати. Їх використання дає змогу створити більш комфортні умови лікування для пацієнта та при цьому одночасно впливати на різні патогенетичні ланки захворювання, потенціювати гіпоглікемічну дію, зменшувати ризик побічних реакцій тощо. Важливо брати до уваги, що ЛЗ не зможуть забезпечити належний рівень контролю глікемії, якщо пацієнт не дотримується ре тощо.комендованої дієти. Основою успішного лікування ЦД 2 типу також є належна дієта, регулярні фізичні вправи, а також регулярні аналізи крові та сечі.

Отже, за останні роки підходи до фармакотерапії ЦД 2 типу суттєво змінилися завдяки розробці ліків із новими механізмами гіпоглікемічної дії, від переважного застосування секретогенів до метформіну в якості базової терапії та включення до терапії тіазолідиндіонів, інкретиніметиків, інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози-2. Новітні досягнення у галузі фармакології суттєво розширюють можливості вибору ЛЗ та їх поєднань з метою забезпечення належного глікемічного контролю та безпеки терапії при ЦД 2 типу.

Сертифікат



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

Гриценко К. М.

**Науковий керівник:
Таран А. В.**

брав(ла) участь у роботі IV Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

10-11 грудня 2024 р.
м. Харків,
Україна

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИНТЕТИЧНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Гриценко К. М.

Науковий керівник: Таран А. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

avtaran@gmail.com

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є однією з глобальних медичних проблем XXI століття. Сьогодні ЦД та його ускладнення посідають третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань за медико-соціальною значимістю. Прогнозується, що загальна чисельність хворих на ЦД до 2035 р. досягне 592 млн. осіб, близько 90% випадків ЦД – це ЦД 2 типу (інсулін-незалежний). Оптимізація терапії ЦД є актуальним завданням медицини та фармакології.

Базовими препаратами для лікування ЦД 2 типу є синтетичні цукрознижувальні лікарські засоби (ЛЗ). Незважаючи на те, що дієта, фізичні вправи, зниження маси тіла залишаються важливими аспектами терапії ЦД 2 типу, у більшості випадків досягнення оптимального глікемічного контролю неможливе без фармакотерапії. До сучасних цукрознижувальних засобів належать похідні сульфонілсечовини, бігуанідів, тіазолідиндіонів, глініди, інгібітори α -глюкозидази, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), оборотні інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортеру-2 тощо. Також їх можна розділити на секретогени (стимулюють секрецію інсуліну підшлункової залози, особливо у присутності глюкози), прандіальні (пов'язані з їжею) регулятори глікемії (знижують рівень глюкози в крові після приймання їжі), інкретиноміметики тощо.

Різні групи синтетичних антидіабетичних ЛЗ впливають на різні патогенетичні механізми розвитку ЦД. Кожна група має свої фармакологічні особливості, переваги та недоліки, тому для полегшення вибору препаратів та створення оптимальних схем фармакотерапії ЦД 2 типу доцільним є порівняння різних груп антидіабетичних препаратів, зареєстрованих в Україні.

Мета дослідження. Метою роботи стало проведення порівняльного аналізу різних груп цукрознижувальних ЛЗ, присутніх на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Матеріали та методи. Для проведення порівняльного аналізу синтетичних гіпоглікемічних препаратів використано відомі бази даних доказової медицини: Cochrane Library, Trip Database, Medline, EMedicine, PubMed, MedlinePlus та інші.

Результати дослідження. Бігуаніди (метформін) зменшують всмоктування глюкози в кишечнику, пригнічують глюконеогенез у печінці та глікогеноліз, посилюють утилізацію глюкози тканинами, зменшують вміст глікогену в печінці, гальмують інактивацію інсуліну, зменшують співвідношення зв'язаного та вільного інсуліну, збільшують чутливість рецепторів до інсуліну. Зменшують глікогеноліз переважно на рівні печінки, усувають інсулінорезистентність, зменшують глікемію тільки в присутності ендогенного або екзогенного інсуліну. Метоформін є препаратом першого вибору для лікування ЦД 2 типу. Похідні сульфонілсечовини зв'язуються зі специфічними рецепторами на мембранах β -клітин, що блокує АТФ-залежні калієві канали, в результаті відкриваються кальцієві канали, іони кальцію надходять всередину клітин і збільшують секрецію інсуліну. Діють при наявності функціонально спроможних β -клітин. Екстрапанкреатичний ефект похідних сульфонілсечовини полягає у зниженні інсулінорезистентності шляхом активації рецепторів до зв'язування з інсуліном та посилення клітинних функцій, що залежать від нього. Разом з метформіном є препаратами першого вибору для терапії інсуліннезалежного ЦД. Глініди (репаглінід) – постпрандіальні регулятори глікемії. Стимулюють секрецію інсуліну β -клітинами тільки в присутності глюкози, зв'язуючись із специфічним ділянкою АТФ-залежного калієвого каналу, закривають АТФ-чутливі K^+ -каналів у β -клітинах, що сприяє деполяризації та відкриттю кальцієвих каналів, надходженню кальцію в β -клітини та стимуляції секреції інсуліну. Гіпоглікемічний ефект розвивається швидше та триває менше порівняно з похідними сульфонілсечовини. Тіазолідиндіони (піоглітазон) модулюють транскрипцію генів, чутливих до інсуліну, оскільки є агоністами ядерних PPAR- γ рецепторів (peroxisome proliferation-activated receptor), беруть участь в контролі рівня глюкози, метаболізму ліпідів у жировій, м'язовій тканинах та печінці, підвищують чутливість рецепторів до інсуліну, усувають інсулінорезистентність на рівні периферичних тканин.

Інгібітори α -глюкозидази (воглібоза) порушують розщеплення полісахаридів до моносахаридів і таким чином перешкоджають їх абсорбції в тонкому кишечнику, знижують постпрандіальну глікемію, збільшують плазмову концентрацію інкретинів (ГПП-1), знижують рівень глікозильованого гемоглобіну, зменшують концентрацію інсуліну в плазмі після вуглеводного навантаження при його незмінному рівні натщесерце. Не викликають гіпоглікемію, не впливають на масу тіла. Основні побічні ефекти пов'язані з порушеннями з боку ШКТ (метеоризм, діарея і абдомінальний дискомфорт). Інгібітори α -глюкозидази призначають на початкових стадіях СД 2 типу у складі комбінованої терапії.

Агоністи рецепторів ГПП-1 (ліраглутид, семаглутид) стимулюють ГПП-1, що посилює глюкозозалежну секрецію інсуліну, покращує функції β -клітин, пригнічує неадекватно збільшену секрецію глюкагону та сповільнює випорожнення шлунка, моторику кишечника. Стимулюють секрецію інсуліну в залежності від рівня глюкози та одночасно знижують неадекватно високу секрецію глюкагону також залежно від рівня глюкози у крові. Так, при високій концентрації глюкози в крові секреція інсуліну підвищується, а глюкагону – знижується. Навпаки, при гіпоглікемії знижують секрецію інсуліну, але не впливають на секрецію глюкагону.

Інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, вільдагліптин, саксагліптин) пригнічують активність ферменту ДПП-4, підвищують концентрацію гормонів родини інкретинів: ГПП-1 та ГП, які є частиною внутрішньої системи регуляції обміну глюкози. Це збільшує викид інсуліну та зменшує секрецію глюкагону. На відміну агоністів ГПП-1, інгібітори ДПП-4 менш суттєво підвищують рівень ГПП-1, проте стимулюють зростання концентрації ГПП-1, поступаються їм у впливі на зменшення маси тіла, але краще переносяться та зручніші у використанні.

Оборотні інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортеру-2 (дапалігліфозин, емпагліфозин) оборотно інгібують натрій-глюкозний ко-транспортер 2 типу в проксимальних каналцях, покращують гликемію натще та після їжі завдяки зменшенню реабсорбції глюкози в нирках, що посилює виведення глюкози з сечею та зменшує її вміст у крові. Сьогодні вони є альтернативними препаратами для лікування ЦД II типу. Ці ЛЗ спричиняють гіпоглікемічну дію незалежно від наявності інсуліну в крові, однак не можуть призначатися при станах із вираженою інсуліновою недостатністю.

Висновки. Таким чином, новітні досягнення у галузі фармакології суттєво розширюють можливості вибору ЛЗ при ЦД 2 типу. Згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації препаратом першого вибору в лікуванні ЦД 2 типу залишається метформін. При наявності протипоказань до метформіну можуть бути призначені препарати сульфонілсечовини або глініди. Якщо метформін не забезпечує необхідного глікемічного контролю навіть у комбінації з похідними сульфонілсечовини та прандіальними регуляторами глікемії, до комплексної терапії включають додаткові ЛЗ. Навіть у пацієнтів, у яких з певних причин неможливе використання ЛЗ першої лінії, призначення сучасних лікарських препаратів у поєднанні з фітотерапією, модифікацією способу життя та дієтою дає змогу досягати цільових рівнів глікемії та поліпшити якість життя.

сертифікат