

## ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З ВИКОРИСТАННЯМ АМАРИЛУ

В.А. МАСЛЯНКО, П.М. ЛЯШУК, Л.Б. ПАВЛОВИЧ  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Цукровий діабет (ЦД) на сьогодні є не тільки медико-соціальною проблемою, він перейшов у ранг загальнодержавних проблем, що зумовлюється реальною епідеміологічною ситуацією. Загрозливий характер розповсюдження ЦД, відсутність ефективних засобів профілактики на фоні стресової ситуації в суспільстві й відповідного способу життя сприяють подальшому зростанню захворюваності. Слід зазначити, що насамперед це стосується ЦД 2-го типу, який вважають генетичним і метаболічним «жахом». Епідеміологічне становище з ЦД спонукає науковців до пошуку ефективних засобів лікування й профілактики цього захворювання. Інсулінорезистентність вважається центральною ланкою в патогенезі ЦД 2-го типу. На початкових етапах хвороби для подолання зниженої чутливості підшлункова залоза виробляє значно більше інсуліну, ніж у здорових людей. Гіперінсулінемія може передувати явному діабету десятки років, а численні наукові дослідження й клінічні спостереження дозволяють стверджувати про її негативний вплив на організм. Стан гіперінсулінемії призводить до постійного відчуття голоду і, як наслідок, переїдання. Ожиріння й надмірна маса тіла, що відзначаються в 70–80 % хворих на ЦД 2-го типу, посилюють інсулінорезистентність і найчастіше провокують розвиток явного ЦД. Гіперінсулінемія посилює реабсорбцію натрію в ниркових каналцях, підвищуючи артеріальний тиск, а також сприяє розвитку атеросклерозу. Такі його прояви як ішемічна хвороба серця, інсульт, є основними причинами смерті хворих. На відміну від здорових людей у хворих на ЦД 2-го типу відзначається посилена продукція глюкози печінкою в нічний час, що є причиною ранкової гіперглікемії натще. Взагалі, ЦД 2-го типу — захворювання гетерогенне, тому досить важко точно визначити механізм розвитку хвороби в конкретного пацієнта. З огляду на різноманітність патологічних змін, що відбуваються при діабеті, лікування повинно визначатися індивідуальною відповіддю на нього самого хворого. Відомо, наскільки частими при ЦД 2-го типу є обмінні порушення внаслідок інсулінорезистентності й гіперінсулінемії: ожиріння з переважним відкладанням жиру у верхній частині тулуба, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія й гіпертригліцеридемія із зниженням ліпопротеїнів високої

щільності, ІХС, підвищення рівня сечової кислоти. Субкалорійна дієта з виключенням легкозасвоюваних вуглеводів та обмеженням тваринних жирів залишається основним засобом в лікуванні хворих на ЦД й ожиріння. У жодному разі не можна заперечувати значення фізичних вправ для хворих незалежно від їх віку (навіть у похилому віці — ходьба упродовж 30–40 хв щоденно). Якщо ж даний підхід не є ефективним, слід призначати пероральні цукрознижуючі засоби.

В оптимізації терапії ЦД 2-го типу виділяють три аспекти. По-перше, слід використовувати засоби з високим антигіперглікемічним ефектом. По-друге, вибраний препарат повинен користуватися успіхом не лише в лікаря, який призначає його, але й у пацієнта, тобто поряд із поліпшенням клінічних показників мають відзначатися мінімум побічних впливів і зручність у застосуванні. По-третє, необхідно бути впевненим у виконанні призначень хворими, що становить складність тоді, коли пацієнт похилого віку повинен приймати ліки декілька разів на день. У таких випадках перевагу слід віддати препаратам пролонгованої дії.

Лікарським засобом, що відповідає всім зазначеним вимогам для лікування хворих на ЦД 2-го типу, є Амарил (глімпірид). Амарил є похідним сульфонілсечовини, він стимулює секрецію інсуліну шляхом закриття калієвих каналів і, як наслідок цього, відкриття кальцієвих каналів. Нагромадження кальцію в клітині запускає секрецію інсуліну. Однак уже на цьому, найсуттєвішому, етапі дії наявна відмінність між іншими похідними сульфонілсечовини й Амарилом. Тоді як інші зв'язуються на клітинній мембрані бета-клітини з рецептором, молекулярна маса якого становить 140 кДа, Амарил зв'язується з субодиницею цього рецептора масою 65 кДа. Завдяки цьому Амарил утричі швидше зв'язується із своїм рецептором порівняно з іншими препаратами. Це є свідченням такої переваги, як швидкий початок дії. Крім того, від зв'язку з цим рецептором Амарил на відміну від інших похідних сульфонілсечовини здатний вивільнюватися у 8–9 разів швидше, що зумовлює значно меншу частоту гіпоглікемічних реакцій. Слід зазначити, що ефективне зниження рівня глюкози в крові не супроводжується різким підвищенням секреції інсуліну. Численними

дослідженнями доведено, що похідні сульфонілсечовини, крім посилення секреції інсуліну, стимулюють й інсулінонезалежні ефекти, які найпомітніші саме при застосуванні Амарилу. Амарил безпосередньо може стимулювати захоплення глюкози м'язовими, жировими та іншими клітинами, знижуючи інсулінорезистентність. Ще однією перевагою Амарилу порівняно з традиційними препаратами сульфанілсечовини є його незначний вплив на серцево-судинну систему. Якщо препарати сульфонілсечовини закривають калієві канали для стимуляції секреції інсуліну, то цей процес відбувається і в клітинах серцевого м'яза, де за фізіологічних умов більшість із них закрита, але за умов ішемії канали повинні відкриватися. У дослідженнях було встановлено, що Амарил не впливає на клітини серцевого м'яза, що свідчить про переваги його використання в пацієнтів із факторами ризику серцево-судинних захворювань. Амарил не впливає на системний артеріальний тиск, а також пригнічує агрегацію тромбоцитів, що дає можливість його застосування з метою профілактики пізніх судинних ускладнень ЦД. Амарил повністю метаболізується в печінці й виводиться з організму двома шляхами: нирками — 60 % та жовчю — 40 %. Амарил не взаємодіє з такими препаратами, як інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів,  $H_2$ -блокатори. Слід зазначити, що показники фармакокінетики Амарилу в осіб похилого та старечого віку не відрізняються від таких у молодих хворих. Пацієнти з порушеннями функції нирок добре переносять Амарил, що не кумулюється в цих хворих. При прийманні Амарилу пацієнт не повинен очікувати ще 30–45 хвилин, щоб вживати їжу. У хворих, які отримували Амарил за 30 хвилин до сніданку або безпосередньо перед ним, істотних відмінностей у фармакодинамічній відповіді не було. Одноразове приймання Амарилу у відповідній дозі (1, 2, 3, 4 і 6 мг) дає можливість ефективно контролювати рівень глікемії впродовж цілої доби. При одноразовому й багатократному режимах дозування жодної різниці в фармакокінетиці Амарилу не спостерігалось. Одноразове приймання Амарилу сприяє покращенню якості життя хворих на ЦД.

Узагальнюючи сказане, слід відзначити основні переваги Амарилу порівняно з традиційними препаратами сульфонілсечовини: менше дозування; швидкий початок дії; тривала дія після одноразового приймання; одноразовий режим приймання; нижча інсулінемія; незначна частота гіпоглікемічних реакцій; практично відсутній вплив на серцево-судинну систему; виражена позапанкреатична дія. Амарил можна використовувати в комбінації з акарбозою, метформіном, у яких інший механізм дії, а також у комбінації з інсуліном.

Нами вивчена ефективність Амарилу в 34 хворих на ЦД 2-го типу (14 чоловіків, 20 жінок), які впродовж 6 місяців отримували цей препарат. Середній вік хворих становив  $54,2 \pm 2,8$  року (від 41 до 65 років), середній індекс маси тіла —  $29,6 \pm 1,7$  кг/м<sup>2</sup> (від 24,5 до 37,2 кг/м<sup>2</sup>). До призначення Амарилу 7 хворих не отримували пероральних цукрознижуючих препаратів (тривалість захворювання 2–3 місяці), 4 хворі одержували впродовж 6 місяців акарбозу, 23 хворі — препарати сульфонілсечовини II генерації. До початку лікування і шоквартально хворим здійснювали загальноклінічні та біохімічні дослідження з визначенням основних показників вуглеводного, білкового, ліпідного та мінерального обміну, а також імунореактивного інсуліну (ІРІ) й глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Показники вуглеводного обміну (базальна й постпрандіальна глікемія, глюкозурія), гемодинаміки (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск) і маси тіла контролювали щомісячно. Гіпоглікемізуючий ефект Амарилу оцінювали так: відмінно — при базальній глікемії до 5,6 ммоль/л, аглюкозурії та вмісті HbA1c < 7,0 %; добре — при базальній глікемії до 8,8 ммоль/л, глюкозурії до 10 г/л та HbA1c < 8,5 %; незадовільно — при базальній глікемії понад 8,8 ммоль/л, глюкозурії понад 10 г/л і HbA1c > 8,5 %. Повної компенсації ЦД досягнуто в 14 хворих (41,2 %), які до призначення Амарилу отримували акарбозу або перебували на дієтотерапії. Добрі показники компенсації спостерігалися у 18 хворих (52,9 %) на ЦД середньої тяжкості. Середньодобова доза Амарилу становила 4 мг/добу (від 2 до 6 мг). При цьому в 3 хворих із надмірною масою тіла Амарил призначався в комбінації з препаратами групи бігуанідів (сіофор) у добовій дозі 0,85 г. Ще у 2 хворих цієї групи впродовж 6 місяців здійснювалося поєднане лікування Амарилом з інсулінотерапією (лантус у добовій дозі 18 ОД), що дозволило значно поліпшити показники вуглеводного обміну. Не вдалося досягти стану компенсації у 3 хворих із тривалим перебігом ЦД і розвитком вторинної сульфаніламідорезистентності. Оцінка функціонального стану серцево-судинної системи, стану печінки, нирок не виявила негативної динаміки ні з боку клінічної симптоматики, ні з боку даних електрокардіографічного обстеження та біохімічних показників. Лише в одного хворого зареєстровано нерізко виражений стан гіпоглікемії, що виник у період між вживанням їжі. Інших побічних явищ на фоні лікування Амарилом не зареєстровано.

Отже, застосування Амарилу при лікуванні хворих на ЦД 2-го типу забезпечує адекватний метаболічний контроль, а також сприяє досягненню компенсації захворювання, не збільшуючи рівень інсуліну в крові та запобігаючи розвитку вторинної сульфаніламідорезистентності. □