

Л. В. Деримедвідь<sup>1</sup>, І. М. Риженко<sup>2</sup>, Я. О. Бутко<sup>2</sup>

## Обізнаність фармацевтів-інтернів щодо побічних ефектів нових цукрознижувальних препаратів (частина 1)

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

<sup>2</sup>Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету, м. Харків

*Ключові слова:* цукровий діабет, побічна дія ліків, цукрознижувальні препарати, фармацевти-інтерни

Цукровий діабет (ЦД) сьогодні вважається однією з найпоширеніших ендокринних патологій і входить до 4 найбільших неінфекційних (non-communicable diseases) пандемій у світі [1, 2].

За даними ВООЗ, кількість хворих на ЦД у віці 20–79 років за останнє десятиліття зросла майже в 2 рази, причому 90 % випадків припадає на ЦД II типу [1], що характеризується відносною інсуліновою недостатністю або інсулінорезистентністю на тлі гіперінсулінемії, яка з часом переходить у відносну інсулінову недостатність.

За даними провідних фахівців-діабетологів, за відсутності дієвих заходів щодо профілактики діабету кількість хворих на ЦД у Європі в 2030 році досягне 67 млн, а на 2045 рік – 69 млн [1, 2].

За даними Міжнародної діабетичної федерації за 2021 рік, в Україні налічується 2 млн 325 тис. хворих на ЦД [3, 4], хоча Міністерство охорони здоров'я України наводить меншу кількість хворих.

Кількість хворих на ЦД стрімко зростає. В Україні в 2022 році ЦД було діагностовано в 489 934 хворих,

а вже в 2023 році – у 531 200 [5]. ЦД входить до 5 основних ризик-факторів розвитку кардіоваскулярних порушень, про що свідчать результати дослідження Pasific and Indian Ocean trial (1999 р.), щодо збільшення ризику смерті внаслідок серцево-судинних причин у 2,0 разу в пацієнтів з показниками глікемії понад 11,1 ммоль/л і в 4,0 разу – у жінок, за умов корекції інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань [1, 6].

На лікування ЦД та його ускладнень Україна витрачає 1–2,5 % ВВП (36–104 млрд грн) на рік [5].

За умов своєчасної діагностики, відсутності додаткових факторів ризику та контролю лабораторних показників ЦД має доброякісний перебіг, проте відсутність адекватного лікування або недотримання пацієнтом рекомендацій лікаря з питань дієти, модифікації способу життя тощо може спричинити погіршення глікемічного контролю та призвести до ускладнень ЦД.

*Мета дослідження* – оцінити обізнаність фармацевтів-інтернів щодо побічних ефектів нових цукрознижувальних препаратів і шляхів їхнього попередження та корекції.

Ще в 2008 році FDA надали рекомендації щодо оптимізації вибору гіпоглікемічного засобу, згідно з

якими препаратами, що застосовують за ЦД II типу, повинні не лише нормалізувати показники глікемії, а й поліпшувати прогноз в плані кардіо-васкулярних ускладнень. І наразі ці питання залишаються досить актуальними [7].

Критеріями ефективності лікування ЦД є покращання самопочуття пацієнтів і досягнення цільових показників рівня глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) < 7 %, а також глюкози в крові натще в межах 4.4—7.2 ммоль/л [8]. Показник HbA<sub>1c</sub> < 8 % може бути прийнятним лише для пацієнтів, в яких шкода від лікування є більшою за користь терапії [9].

Погано керована глікемія, особливо на тлі гіперліпідемії, призводить до зростання рівня кінцевих продуктів глікування, викликає дисфункцію мітохондріальних структур, сприяє каскаду вільнорадикальних і низькорівневих запальних реакцій та епігенетичних процесів, які призводять до системної метаболічної дисрегуляції та розвитку ускладнень ЦД [10].

Результати досліджень DCCT/EDIC та UKPDS свідчать, що максимально ранній початок лікування ЦД після досягнення фармакологічного контролю глікемії знижує ризики мікро- та макросудинних ускладнень, і цей ефект зберігається досить тривалий час [11, 12]. Водночас більш пізній початок терапії ЦД, навіть після досягнення контролю глікемії, не призводить до повного усунення подальшого розвитку ускладнень, що зумовлено ефектом «метаболічної пам'яті» [13].

Для лікування ЦД II типу широко застосовують препарати з групи похідних сульфонілсечовини (ПСС), бігуаніди, тіозолідиндіони, а з'ясування нових механізмів розвитку ЦД та його ускладнень призвели до появи на фармацевтичному ринку нових

цукрознижувальних препаратів – інкретин-модуляторів, оборотних інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 (ОІНКТГ-2), прандіальних регуляторів глікемії, комбінованих засобів тощо [1, 8, 9, 11, 14–17].

Характеристику цих фармакологічних груп наведено в таблицях 1, 2.

Слід зазначити, що низка препаратів для лікування ЦД II типу широко застосовується й за інших захворювань. Так, ОІНКТГ-2 у багатьох дослідженнях продемонстрували зниження частоти основних негативних кардіальних подій (MACE), зменшували ризик розвитку декомпенсації в хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСС) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та зменшували ризик серцево-судинної смерті [18].

За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), ОІНКТГ-2 з 2021 року рекомендовані як препарати профілактики серцевої недостатності (СН) у пацієнтів з ЦД та хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН) [9, 15, 19].

Американська діабетична асоціація (ADA) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) також рекомендують застосовувати аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) з метою зниження ризику MACE у дорослих [9].

Ураження нирок – це досить часте ускладнення ЦД. За даними джерел літератури, близько 40 % хворих на ЦД будуть мати хронічні захворювання нирок [15]. Слід зазначити, що в розвитку нефропатії на тлі ЦД має суттєве значення як гіперглікемія, так і гіпоглікемія. Згідно з результатами низки досліджень, гіпоглікемія, зокрема й спричинена неадекватною терапією ЦД, є незалежним чинником зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих на ЦД, збільшення ризиків порушень

**Класифікація та номенклатура препаратів  
для лікування цукрового діабету другого типу**

<b>Група</b>	<b>Основний препарат</b>
1. Похідні сульфонілсечовини (ПСС) 1 покоління 2 покоління 3 покоління	Толбутамід, Карбутамід Глібенкламід*, Гліклазид*, Гліквідон, Гліпізид Гліметірид
2. Бігуаніди	Метформін*
3. Ігібітори $\alpha$ -глюкозидази	Акарбоза, Vogлібоза
4. Тіазолідиндіони (глітазони)	Піоглітазон, Розіглітазон
5. Оборотні інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (ОІНКТГ-2)	Дапагліфлозин, Емпагліфлозин
6. Інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) (гліптини)	Вільдагліптин, Ситагліптин, Саксагліптин, Лінагліптин, Гемігліптин
7. Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1)	Ліраглутид, Ексенатид, Дулаглутид, Семаглутид
8. Меглітиніди (глініди)	Репаглінід, Натеглінід
9. Фітопрепарати	Арфазетин
10. Комбіновані пероральні цукрознижувальні препарати	Метформін і похідні сульфонілсечовини Метформін і ситагліптин Метформін і вільдагліптин Метформін і саксагліптин Метформін і дапагліфлозин Метформін і емпагліфлозин Саксагліптин і дапагліфлозин
11. Комбіновані ін'єкційні засоби Інсуліни в комбінації з аналогом ГПП-1 Інсуліни в комбінації з агоністами рецепторів ГПП-1	Інсулін деглюдек і ліраглутид* Інсулін гларгін і ліксисенатид*

*Примітка. \*Глібенкламід, гліклазид, метформін, а також інсулін деглюдек і ліраглутид та інсулін гларгін і ліксисенатид входять до переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації в урядовій програмі України «Доступні ліки».*

мозкового кровообігу та інфаркту міокарда [15, 20].

Одним із критеріїв вибору препаратів у хворих на ЦД II типу та ХНН є вплив препаратів на показники ШКФ [15]. Згідно з консенсусом ADA-EASD 2022, за цих умов оптимальне використання іДПП-4, ОІНКТГ-2, метформіну (якщо ШКФ

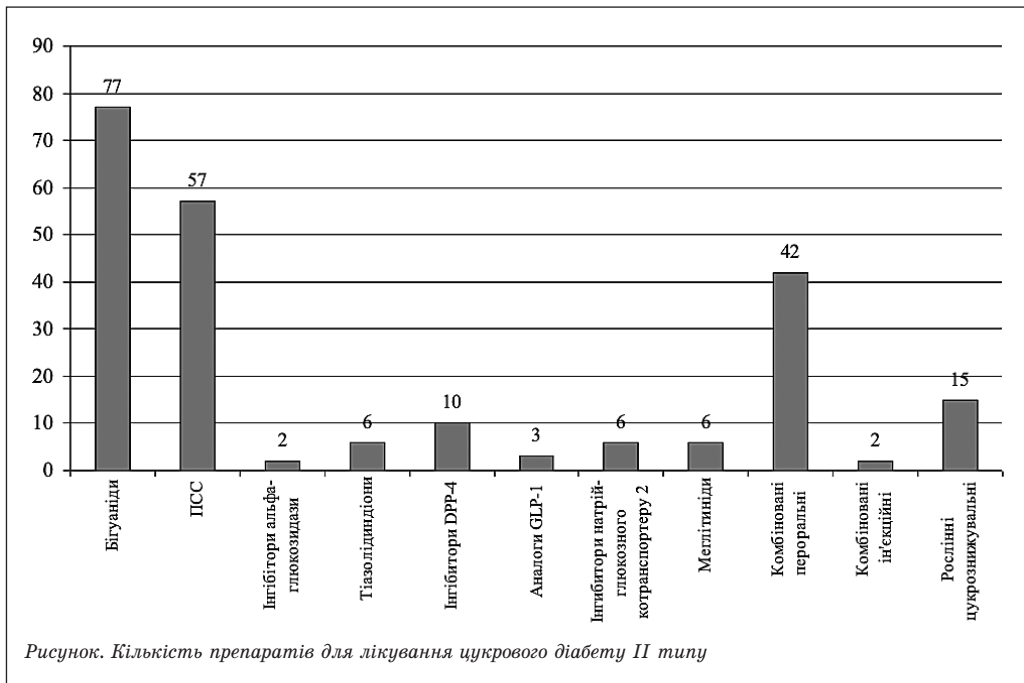
знаходиться у межах допустимих значень), аГПП-1.

ПСС застосовують у хворих з ХНН обережно, через те, що внаслідок зниженої ниркової екскреції існує великий ризик виникнення гіпоглікемій [15].

Тож, у разі застосування цукрознижувальної терапії в хворих на ЦД II

**Механізми дії препаратів  
для лікування цукрового діабету другого типу**

<b>Група</b>	<b>Механізм дії</b>
1. Похідні сульфоніл-сечовини (ПСС)	Зв'язуються зі специфічними рецепторами на мембранах β-клітин, блокують АТФ-залежні калієві канали, відкривають кальцієві канали, що призводить до вивільнення інсуліну шляхом екзоцитозу. Зменшують активність інсулінази, пригнічують секрецію соматостатину. Глімепірид покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну та зменшує утилізацію печінкою інсуліну
2. Бігуаніди	Пригнічують глюконеогенез у печінці, посилюють утилізацію глюкози тканинами, зменшують вміст глікогену в печінці, гальмують інактивацію інсуліну, збільшують чутливість рецепторів до інсуліну, зменшують інсулінорезистентність, підвищують секрецію ГПП-1, підвищують ліполіз, посилюють фібриноліз
3. Ігібітори α-глюкозидази	Блокують інтестинальні α-глікозидази, порушують розпад полісахаридів до моносахаридів і перешкоджають їхній абсорбції в тонкому кишечнику, збільшують плазмову концентрацію інкретинів
4. Тіазолідиндіони (глітазони)	Модулюють транскрипцію генів, чутливих до інсуліну, підвищують чутливість рецепторів до інсуліну, зменшують інсулінорезистентність, посилюють засвоєння глюкози та утворення глікогену в м'язах
5. Оборотні інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (ОІНКТГ-2)	Оборотно блокують натрій-глюкозний котранспортер 2 типу в проксимальних канальцях нефрону, що призводить до зменшення реабсорбції до 50 % глюкози в проксимальних канальцях, глюкозурії та зниження концентрації глюкози в крові
6. Інгібітори дипептидил-пептидази-4 (іДПП-4)	Завдяки блокуванню ферменту ДПП-4 збільшують рівень і тривалість дії ендогенних інкретинів: ГПП-1 та глюкозозалежного інсулінотропного пептиду (ГІП), зменшують секрецію глюкагону
7. Аналоги глюкагоно-подібного пептиду-1 (аГПП-1)	Стимулюють ГПП-1, що посилює глюкозозалежну секрецію інсуліну, покращують функції β-клітин, пригнічують неадекватно збільшену секрецію глюкагону. Накопичуються в специфічних ділянках мозку, що відповідають за регуляцію апетиту, де активують рецептор ГПП-1R і підвищують відчуття насичення та знижують відчуття голоду. Запобігають прогресуванню атеросклерозу. Знижують резорбцію кісткової тканини; сповільнюють моторику шлунково-кишкового тракту
8. Меглітиніди (глініди)	Стимулюють швидку та короточасну секрецію інсуліну β-клітинами. Механізм дії подібний до ПСС, але препарати цієї групи мають різні сайти зв'язування на поверхні β-клітини. Цукрознижувальна дія виражена за наявності підвищеного рівня глюкози в крові
9. Фітопрепарати	Завдяки наявності в складі флавоноїдів, кумаринів, полісахаридів, алкалоїдів та інших біологічно активних речовин чинять гіпоглікемічну дію



типу потрібний індивідуальний підхід до вибору цукрознижувального засобу з урахуванням як користі, так і всіх ризиків його використання.

За даними Державного реєстру лікарських засобів [14], в Україні наразі налічується 226 препаратів для лікування ЦД II типу (рисунок), і ця цифра постійно збільшується.

Найбільша кількість препаратів приходить на бігуаніди, ПСС 2 та 3 поколінь, комбіновані пероральні засоби (рисунок). Враховуючи те, що всі 42 комбінованих засоби містять у своєму складі метформін, можна зробити висновок про те, що 52,6 % усіх препаратів для лікування ЦД II типу – це препарати метформіну.

Порівняно з даними 2022 року спостерігається збільшення асортиментних позицій серед препаратів ОІНКТГ-2, іДПП-4, аГПП-1, мегліти-

нів, а також комбінацій інсулінів з аГПП-1.

Усі ці засоби попри високу клінічну ефективність, на жаль, мають і низку побічних ефектів, які зменшують комплаєнс пацієнтів, можуть погіршувати перебіг супутніх захворювань або викликати інші патології.

## Висновок

Тож обізнаність щодо типових побічних ефектів при застосуванні цих препаратів є важливою складовою фармацевтичної опіки.

Результати дослідження можуть бути застосовані для оптимізації викладання дисциплін «Клінічна фармація та фармацевтична опіка», «Клінічна фармакологія», «Побічна дія ліків» та підготовки в інтернатурі за спеціальністю «Фармація».

1. Цукровий діабет 2-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування. М. Д. Тронько, О. В. Большова, Л. К. Соколова, Ю. Б. Бельчіна. *Практикуючий лікар*. 2021. Т. 10, №4. С. 35–44.
2. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 9th edition. P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.

3. Centers for disease control and prevention national diabetes statistics report. (November 11, 2022). URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>.
4. IDF Diabetes atlas. URL: <https://diabetesatlas.org>.
5. Аналіз системи лікування та розрахунків економічних втрат від цукрового діабету в Україні. Association of research and development pharmaceutical producers (APRAD). Київська школа економіки (KSE). Київ, 2020. 30 с.
6. Brown J., Gerhardt T., Kwon E. Risk factors for coronary artery disease. *Stat. Pearls. Treasure Island*. 2022. V. 14. P. 3658–3665.
7. Glycemic targets: standards of care in diabetes, 2023. *Diabetes Care*. 2023. V. 46 (Supplement\_1). P. 97–110.
8. Караченцев Ю. І., Кравчун П. П. Новітні стандарти ведення цукрового діабету (за матеріалами рекомендацій ESC, 2023). *Медицина газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2023. № 19 (555).
9. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). M. J. Davies, V. R. Aroda, B. S. Collins et al. *Diabetes Care*. 2022. doi:220034.
10. Berezin A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: achieving and perspectives. *Diabetes Metab. Syndr*. 2016. No. 10 (2 Suppl 1). P. 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.03.016>.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги за цукрового діабету 2-го типу: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012, № 1118. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/view/moz21173?an=>.
12. Short-term selective alleviation of glucotoxicity and lipotoxicity ameliorates the suppressed expression of key  $\beta$ -cell factors under diabetic conditions. N. Shimo, T.-a. Matsuoka, T. Miyatsuka et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015. V. 467, Issue 4. P. 948–954.
13. Епігенетичні модифікації: вагомий механізм реалізації судинних ускладнень та метаболічної пам'яті при цукровому діабеті? О. В. Зінич, А. А. Шупрович, К. П. Комісаренко, О. М. Трофименко. *Укр. мед. часопис*. 2023. № 4 (156) – VII/VIII. С. 1–4. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.156.244855>.
14. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument>.
15. Дідушко О. М. Цукровий діабет 2-го типу і хронічна хвороба нирок: сучасні можливості цукрознижувальної терапії. *ПЛ*. 2020. Том 9, № 3–4. С. 21–25.
16. Довідник лікарських препаратів Компендіум. 2023. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>.
17. Sulfonylureas and their use in clinical practice. D. Sola, L. Rossi et al. *Archives of Medical Science*. 2015. № 11 (4). P. 840–848. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>.
18. Воронков Л. Г., Чендей Т. В. Нова реальність: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу як невід'ємний компонент сучасної фармакотерапії хронічної серцевої недостатності. *Укр. мед. часопис*. 2021. № 5 (145) – IX/X. С. 25–27. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.145.219239>.
19. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo et al. *Eur. Heart J*. 2021. № 42 (36). P. 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
20. Severe hypoglycemia as a predictor of end-stage renal disease in type 2 diabetes: a national cohort study. Y. L. Lee, S.-J. Yen, S. J. Shin et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. № 16 (5). P. 681. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050681>.

**Л. В. Деримедвідь, І. М. Риженко, Я. О. Бутко**  
**Обізнаність фармацевтів-інтернів щодо побічних ефектів**  
**нових цукрознижувальних препаратів (частина 1)**

*Мета дослідження* – оцінити обізнаність фармацевтів-інтернів щодо побічних ефектів нових цукрознижувальних препаратів і шляхів їхнього попередження та корекції.

Цукровий діабет (ЦД) входить до 4 найбільших неінфекційних пандемій у світі та до 5 основних ризик-факторів розвитку кардіоваскулярних порушень. За даними ВООЗ, кількість хворих на ЦД у віці 20–79 років за останнє десятиліття зросла майже в 2 рази, причому 90 % випадків припадає на ЦД II типу. Аналогічна тенденція спостерігається й в Україні.

З огляду на прогресуючий характер ЦД II типу, нерідко з поступовою втратою відповіді на цукрознижувальну терапію, значну кількість поліморбідних станів тощо проблема своєчасної діагностики та лікування є досить актуальною. Також розвитку ЦД II типу може сприяти тривала терапія глюкокортикостероїдами, атипівими антипсихотиками, тіазидами, інгібіторами протеази, нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази, протисудомними засобами, високими дозами антидепресантів тощо.

Результати останніх досліджень в ендокринології відносно нових механізмів розвитку ЦД та його

---

---

ускладнені сприяли появі на фармацевтичному ринку нових класів цукрознижувальних ліків. Низка цукрознижувальних засобів за рахунок своїх полімодальних властивостей увійшли до схем лікування інших патологій, включаючи серцево-судинні захворювання, нейродегенерацію, захворювання нирок тощо. З'явилися нові комбіновані цукрознижувальні засоби для лікування ЦД II типу, зокрема й комбінації інсулінів з аналогами глюкагоноподібного пептиду 1.

Аналіз фармацевтичного ринку показав, що в Україні наявні практично всі класи цукрознижувальних засобів для лікування ЦД II типу. 52,6 % усіх зареєстрованих в Україні препаратів для лікування ЦД II типу це препарати метформіну (як монокомпонентні, так і в комбінаціях).

Проте засоби для лікування ЦД II типу, попри свою клінічну ефективність, мають і низку побічних ефектів та протипоказань щодо їхнього застосування.

Результати дослідження можуть бути застосовані для оптимізації викладання дисциплін «Клінічна фармація та фармацевтична опіка», «Клінічна фармакологія», «Побічна дія ліків» та підготовки в інтернатурі за спеціальністю «Фармація».

*Ключові слова: цукровий діабет, побічна дія ліків, цукрознижувальні препарати, фармацевти-інтерни*

**L. V. Derymedvid, I. M. Ryzhenko, Ya. O. Butko**

### **Awareness of pharmacist interns regarding the side effects of new sugar lowering drugs (part 1)**

*The aim of the study was to assess the awareness of pharmacist interns regarding the side effects of new hypoglycemic drugs and ways to prevent and correct these side effects.*

Diabetes mellitus (DM) is one of the 4 largest non-infectious pandemics in the world and up to five main risk factors for the development of cardiovascular disorders. According to WHO estimates, the number of patients with diabetes aged 20–79 years has almost doubled over the last decade, with type II diabetes accounting for 90% of cases. A similar trend is observed in Ukraine.

Given the progressive nature of type II diabetes, often with a gradual loss of response to hypoglycemic therapy, a significant number of polymorbid conditions, etc., the problem of timely diagnosis and treatment is quite urgent. Also, long-term therapy with glucocorticosteroids, atypical antipsychotics, thiazides, protease inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, anticonvulsants, high doses of antidepressants, etc., can contribute to the development of type II diabetes.

The results of recent researches in endocrinology regarding new mechanisms of development of diabetes and its complications contributed to the emergence of new classes of hypoglycemic drugs on the pharmaceutical market. Due to their polymodal properties, a number of hypoglycemic agents have entered the treatment regimens of other pathologies, including cardiovascular diseases, neurodegeneration, kidney diseases, etc. New combined hypoglycemic drugs have appeared for the treatment of type II diabetes, including combinations of insulin with analogues of glucagon-like peptide 1.

The analysis of the pharmaceutical market showed that Ukraine has almost all classes of hypoglycemic drugs for the treatment of type II diabetes. 52.6% of all drugs registered in Ukraine for the treatment of type II diabetes are metformin drugs (both monocomponent and in combinations).

However, drugs for the treatment of type II diabetes, despite their clinical effectiveness, have a number of side effects and contraindications for their use.

The results of the research can be applied to optimize the teaching of the disciplines «Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care», «Clinical Pharmacology», «Side Effects of Medicines» and internship training in the specialty «Pharmacy».

*Key words: diabetes, side effects of drugs, hypoglycemic drugs, pharmacists intern*

---

*Надійшла: 30 вересня 2024 р.*

*Прийнята до друку: 27 листопада 2024 р.*

**Контактна особа:** Деримедвідь Людмила Віталіївна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 30 69.  
Електронна пошта: derimedved67@gmail.com