

УДК 615.2/3.03:37

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ
САХАРОСНИЖАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОБУЧЕНИИ
СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВУЗОВ**

**Сергиенко А.В., Ивашев М.Н., Лысенко Т.А., Арлт А.В., Зацепина Е.Е.,
Куянцова А.М., Савенко И.А., Саркисян К.Х.**

ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА» Минздравсоцразвития России, Пятигорск, e-mail: ivashev@bk.ru

В настоящей статье представлен материал, который отражает современные классификации и краткую характеристику пероральных сахароснижающих лекарственных средств. Сахарный диабет представляет собой заболевание, которое в настоящее время приводит к нарушению качества жизни у значительного количества работоспособного населения в расцвете сил. Материал, представленный в статье, преподается на практических занятиях по клинической фармакологии для студентов Пятигорской государственной фармацевтической академии.

Ключевые слова: клиническая фармакология, образовательный процесс

**CLINICAL PHARMACOLOGY PERORALNYKH SAKHAROSNIZHAYUSHCHIKH
OF MEDICINES IN TRAINING OF STUDENTS OF PHARMACEUTICAL
HIGHER EDUCATION INSTITUTIONS**

**Sergienko A.V., Ivashev M.N., Lysenko T.A., Arlt A.V., Zatsepina E.E.,
Kuyantseva A.M., Savenko I.A., Sarkisyan K.H.**

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, e-mail: ivashev@bk.ru

This article contains material that reflects the current classification and a brief description of oral antidiabetic drugs. Diabetes represents a disease that currently leads to disruption of the quality of life of the significant amount of the working population in their prime. The material presented in the article, is taught in a practical training in clinical pharmacology for students of state Pyatigorsk Pharmaceutical Academy.

Keywords: clinical pharmacology, educational process

Сахарный диабет, приводя к нарушению рационального использования глюкозы тканями организма, приводит к постепенному разрушению всех клеток у человека, что в свою очередь существенно сокращает продолжительность жизни [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

На практических занятиях у студентов высших учебных заведений по дисциплине клиническая фармакология проводится изучение раздела «Клиническая фармакология в эндокринологии». Одним из практических занятий является тема по изучению пероральных лекарственных средств, снижающих уровень сахара в крови. Для полного освещения темы на современном уровне на практических занятиях проводится комбинированная форма обучения: самостоятельно выполненные реферативные работы по заранее выбранным темам, внеаудиторная работа в рабочих тетрадях, аудиторная работа в рабочих тетрадях, экспресс-опрос, тестирование, входной контроль знаний, выходной контроль, устный опрос. Это позволяет максимально использовать потенциал преподавателей и студентов для лучшего усвоения сложного материала в минимальные сроки.

Согласно МКБ-10, лекарственные сахароснижающие средства относятся к классу IV «Болезни эндокринной системы,

расстройства питания и нарушения обмена веществ», блок «Сахарный диабет» различной этиологии и формы осложнения, сочетания патологии других органов и систем – E10, E11, E12, E13, E14.

На занятиях со студентами целесообразней всего начать разбор темы с классификации, которая ежегодно подвергается коррекции, с учетом изменения, связанной, во-первых, с появлением новых лекарственных средств на фармацевтическом рынке России, а во-вторых, с возможными изменениями стандартов лечения по тем или иным нозологиям. В классификации обязательно указывается международное непатентованное наименование препарата, что особенно важно в современных условиях рынка лекарственных средств. Возможное появление синонимичных препаратов может вызвать затруднение, как у работника аптеки, так и у врачей. Затем следует разбор отдельных препаратов согласно Федеральному Руководству лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации. Указывается механизм действия, фармакологические эффекты, фармакокинетические особенности конкретной лекарственной формы препарата. Затем следует разбор режима дозирования, показаний к применению. Противопоказания, побочные эффек-

ты и осложнения фармакотерапии каждым конкретным препаратом рассматриваются в обязательном порядке. Завершается изучение возможностями сочетания изучаемого препарата с другими лекарственными средствами для фармакотерапии конкретной нозологии и препаратами для лечения заболеваний других органов и систем.

Существует несколько классификаций лекарственных средств, которые применяются при сахарном диабете и назначаются через рот. Приводим ниже наиболее приемлемые классификации для преподавания студентам фармацевтического вуза.

По основному эффекту

1. Гипогликемические средства – производные сульфонилмочевины и меглитиниды (глиниды). Гипогликемические препараты стимулируют синтез эндогенного инсулина (что сопровождается прибавкой веса) и способны вызывать гипогликемические состояния.

2. Антигипергликемические средства – блокаторы альфа-глюкозидазы, бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы (глитазоны). Антигипергликемические препараты улучшают периферическую утилизацию глюкозы, но не оказывают стимулирующего действия на бета-клетки поджелудочной железы. Поэтому они не повышают уровень инсулина в крови и не вызывают гипогликемических состояний (то есть не снижают содержание глюкозы в крови ниже нормального уровня).

По месту действия

1. Тощая кишка. Противодиабетические средства нарушают всасывание углеводов в кишечнике за счёт ингибирования фермента альфа-глюкозидазы. Акарбоза (Глюкобай).

2. Поджелудочная железа. Противодиабетические средства стимулируют бета-клетки поджелудочной железы выделять эндогенный инсулин: препараты сульфонилмочевины: глибенкламид (Манинил), гликлазид (Диабетон), глимепирид (Амарил); меглитиниды (глиниды) – прандиальные регуляторы глюкозы: натеглинид (Старликс), репаглинид (НовоНорм).

3. Периферические ткани. Противодиабетические средства (сенситайзеры) повышают чувствительность периферических тканей и органов-мишеней к инсулину. Сенситайзеры включают в себя: бигуаниды – метформин (Сиофор, Глюкофаж); тиазолидиндионы (глитазоны): пиоглитазон (Актос, Диаб-норм), росиглитазон (Авандия, Роглит). Место действия – гепатоциты, жировая ткань.

По химическому строению и механизму действия

1. Производные сульфонилмочевины: I поколения: толбутамид, хлорпропамид; II поколения: глибенкламид, гликлазид, гликвидон; III поколение: глимепирид.

2. Бигуаниды: метформин.

3. Меглитиниды: репаглинид, натеглинид.

4. Тиазолидиндионы: пиоглитазон, росиглитазон.

5. Ингибиторы альфа-глюкозидаз: акарбоза, миглитол.

6. Инкретиномиметики: эксенатид, ситаглиптин.

7. Препараты периферического действия для лечения ожирения, ингибитор липаз: орлистат.

8. Препараты центрального действия для лечения ожирения: сибутрамин.

9. Комбинированные препараты: глибенкламид + метформин (Глибомет), метформин + росиглитазон (Авандамет).

10. Лекарственные растения, понижающие уровень сахара в крови: аралия, брусника, винограда гребни, гимнема, девясил, жень-шень, земляника, капуста, крапива, кукурузные рыльца, лопух, малина, подорожник, солодка, фасоли стручки, цикорий, черника, чернослив.

Пероральные сахароснижающие лекарственные средства назначают пациентам с сахарным диабетом типа 2, которые адекватно не реагируют на ограничение в потреблении калорийной и углеводной пищи и повышение физической нагрузки в течение 3 месяцев. Эти препараты используют с целью усиления эффекта диеты и физических упражнений, но не в качестве замены последних.

Производные сульфонилмочевины. Сахароснижающий эффект у этой группы препаратов был обнаружен случайно, когда у больных, получавших антибактериальные сульфаниламидные средства для лечения инфекционных заболеваний, было отмечено понижение содержания глюкозы в крови. Основное действие обусловлено стимуляцией секреции инсулина (или высвобождением эндогенного запаса инсулина) бета-клетками вследствие блокады АТФ-зависимых калиевых каналов путем снижения порога раздражения глюкозой бета-клеток поджелудочной железы с последующим открытием каналов для ионов кальция. Первыми такими препаратами были карбутамид (Германия, 1955 г.) и толбутамид (США, 1956 г.). Препараты I поколения: толбутамид, хлорпропамид – практически не применяют из-за токсичности. Основное отличие препаратов II поколения от производных сульфонилмочевины I поколения –

это активность (в 50–100 раз больше), что позволяет использовать их в более низких дозах и, соответственно, снижает вероятность возникновения побочных эффектов. Препараты III поколения лучше переносятся больными. Экстрапанкреатические компоненты действия выражены существенно слабее: повышение чувствительности к инсулину и степени связывания с клетками-мишенями, усиление влияния инсулина на поглощение глюкозы мышцами и печенью, торможение липолиза в жировой ткани, стимуляция высвобождения соматостатина и подавление образования глюкагона. Производные сульфонилмочевины усиливают действие и непереносимость алкоголя, вероятно в связи с задержкой окисления ацетальдегида. Возможны антабусоподобные реакции.

Бигуаниды (метформин) были внедрены в клиническую практику в 1957–1958 гг. вслед за производными сульфонилмочевины I генерации (1955–1956 гг.). Однако первые препараты — производные гуанидина — бигуаниды (фенформин, буформин) были разработаны в 1918–1920 гг. Производные гуанидина — способствуют снижению концентрации в крови глюкозы за счет подавления глюконеогенеза в печени и увеличения периферической утилизации глюкозы; тормозят инактивирование инсулина и улучшают связывание инсулина с рецепторами. Уменьшают всасывание глюкозы из кишечника, снижают концентрацию триглицеридов и холестерина, не вызывают гипогликемических реакций. Метформин широко применяется как средство профилактики развития сахарного диабета у лиц с ожирением и преходящей гипергликемией. При отсутствии инсулина эффект бигуанидов не проявляется.

Меглитиниды: репаглинид (НовоНорм — производное карбамоилметилбензойной кислоты), натеглинид (Старликс — производное Д-фенилаланина). Прандиальные (постпрандиальные — сразу после приема пищи) регуляторы гликемии. Блокируют АТФ-зависимые каналы в мембранах бета-клетках поджелудочной железы, что приводит к деполяризации бета-клеток и открытию кальциевых каналов. Повышенный приток кальция индуцирует секрецию инсулина (или высвобождение запасов). У больных инсулинозависимый эффект на прием пищи длится в течение 30 мин после приема препаратов. Рекомендуют в виде монотерапии при избыточной массе тела или непереносимости метморфина.

Глифлозины: пиоглитазон (Актос), росиглитазон (Авандия). Применяют в клинической практике с 1997 г. Инсулиновые

сенситайзеры. Механизм действия: увеличение чувствительности тканей к инсулину (мышцы, жировая ткань, печень). Селективно стимулируют ядерные гамма-рецепторы, которые активируются пероксисомным пролифератором. Участвуют в контроле плазменной концентрации глюкозы и в метаболизме липидов. Гипогликемическое действие проявляется только в присутствии инсулина. Препараты этой группы увеличивают расход инсулинзависимой глюкозы, уменьшают выброс глюкозы из печени, предотвращают повышение концентрации гликизированного гемоглобина.

Ингибиторы альфа-глюкозидаз: акарбоза (Глюкобай), миглитол (Диастабол). Ингибируя кишечные альфа – глюкозидазы препараты этой группы оказывают антигипергликемическое действие, снижают ферментативное превращение ди-, олиго- и полисахаридов до моносахаридов, уменьшая тем самым образование и всасывание глюкозы из кишечника и постпрандиальную гипергликемию. Считают, что ингибиторы альфа -глюкозидаз представляют собой псевдотетрасахариды, которые, конкурируя с ди-, олиго- и полисахаридами за места связывания на пищеварительных ферментах (сахаразе, гликоамилазе, мальтазе, декстразе и др.), замедляют процессы последовательного ферментирования и всасывания углеводов по всему тонкому кишечнику. Не стимулируют секрецию инсулина. Назначают изолированно или в сочетании с другими препаратами. Снижают риск развития сахарным диабетом, сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, инфаркта миокарда. При назначении ингибиторов альфа-глюкозидаз необходимо строгое соблюдение диеты с ограниченным содержанием сложных углеводов. Побочные эффекты акарбозы не опасны, но могут быть очень неприятны для больных. В толстый кишечник поступает значительно большее, чем обычно количество углеводов, которые перерабатываются бактериальной флорой с повышенным газообразованием. У больных возникает метеоризм и диарея.

Инкретиномиметики: эксенатид, ситаглиптин. Инкретины — гормоны, которые секретируются некоторыми типами клеток тонкого кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. Выделены два гормона — глюкагоноподобный полипептид (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинозависимый полипептид (ГИП). К инкретиномиметикам относят 2 группы препаратов: — вещества, имитирующие действие (ГПП-1) — аналоги ГПП-1 (эксенатид, лираглутид); — вещества, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1

вследствие блокады дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — фермента, разрушающего ГПП-1 – ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин). Выпускаются в виде таблеток и в виде раствора для подкожной инъекции.

Препараты периферического действия для лечения ожирения, ингибитор липаз: орлистат (Орсотен, Ксеникал). Специфический ингибитор липаз поджелудочной железы с продолжительным действием. Уменьшение поступления жира в организм приводит к снижению массы тела. Увеличивает концентрацию жира в каловых массах через 24-48 ч после приема.

Препараты центрального действия для лечения ожирения: сибутрамин (Меридиа). Анорексигенное средство, усиливает чувство насыщения. Ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина, что способствует снижению аппетита и увеличению термопродукции (термогенез). Возбуждает бета-3-адренорецепторы, воздействует на бурую жировую ткань.

Комбинированные препараты: глибенкламид + метформин (Глибомет), метформин + росиглитазон (Авандамет). Рациональным сочетанием считается производные сульфонилмочевины и бигуанидов или тиазолидиндионов. Комбинация глибенкламида (производное сульфонилмочевины II поколения) и метформина (бигуанид) оптимально сочетает их свойства, позволяя достичь требуемого гипогликемического эффекта при меньшей дозе каждого из ЛС и снизить, тем самым, риск развития побочных эффектов. Растительное комбинированное средство арфазетин (побеги черники, створки плодов фасоли обыкновенной, корень аралии маньжурской или корневище с корнями заманихи, плоды шиповника, трава хвоща, зверобоя, цветы ромашки).

Лекарственные растения, понижающие уровень сахара в крови: аралия, брусника, винограда гребни, гимнема, девясил, жень-шень, земляника, капуста, крапива,

кукурузные рыльца, лопух, малина, подорожник, солодка, фасоли стручки, цикорий, черника, чернослив. Применяются на начальной стадии заболевания, как возможное сочетание к медикаментозному лечению. В данном случае следует учесть возможное изменение дозы водимого инсулина, поскольку лекарственные растения обладают комплексным и разносторонним механизмом действия на организм.

Список литературы

1. Арлыт А.В. Влияние предуктала и триметазидина на мозговой кровоток / А.В. Арлыт, А.М. Салман, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2007. – №2. – С. 32–34.
2. Арлыт А.В. Фармакологическая активность новых веществ и препаратов в эксперименте / А.В. Арлыт [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2009. – Т. 11. – №1. – С. 142–142.
3. Бондаренко Д.А. Моделирование патологических состояний кожи у крыс и мышей / Д.А. Бондаренко [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9. – № 4. – С. 28–31.
4. Дугин С.Ф. Исследование роли нейро – гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин, Е.А. Городецкая, М.Н. Ивашев, А.Н. Крутиков // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. – Т.2. – №4. – С. 292.
5. Ивашев М.Н. Особенности кардиогемодинамики при применении золетила у лабораторных животных / М.Н. Ивашев [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – №4(123). – Вып. 17/1. – С. 168–171.
6. Ивашев М.Н. Биологическая активность соединений, полученных синтетическим путем / М.Н. Ивашев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – Ч.2. – С. 441–444.
7. Савенко И.А. Фармакологическое исследование влияния когитума на моделированную патологию желудка крыс / И.А. Савенко, А.В. Крищенко, А.В. Сергиенко, М.Н.Ивашев // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С. 123–125.
8. Савенко И.А. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии / И.А. Савенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – Ч.2. – С. 422–425.
9. Сергиенко А.В. Фармакологическое изучение алфлутопа, как хондропротектора в эксперименте / А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №2. – С. 140.
10. Сергиенко А.В. Влияние метронидазола и ликопида на экспериментальное воспаление / А.В. Сергиенко, М.У. Алиева, К.Т. Сампиева, М.Н. Ивашев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – №8. – С. 68–74.