

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
290010, м. Львів, вул. Пекарська, буд. 69

УДК:615.252.349.035.1.003.12

№ держреєстрації

Ін. №

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
проф. Луцик О.Д.

**ЗВІТ
ПРО МАГІСТЕРСЬКУ РОБОТУ**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

Керівник магістерської роботи,
завідувач кафедри організації економіки
фармації і технології ліків ФПДО,
доктор фарм.наук, проф.

Б.Л.Парновський

Магістрант

Н.А.Прилипко

2008

Рукопис закінчено 28 травня 2008 року

РЕФЕРАТ

звіт про НДР:

Об'єкт дослідження – система регіонального лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет в Україні: порівняльний аналіз показників поширеності захворюваності та фінансування і фармакотерапії; асортимент протидіабетичних лікарських засобів.

Мета роботи – розробити рекомендації щодо лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет на прикладі Гайсинського району Вінницької області шляхом оптимізації арсеналу профільних лікарських засобів та комп'ютерного інформаційного забезпечення.

Методи дослідження – метод системного аналізу, статистичний метод та методи фармацевтичної інформатики.

Узагальнили основні поняття, терміни та предмет дослідження діабетології, тенденції динаміки захворюваності на цукровий діабет у світі та в Україні.

Провели аналіз фактичного стану лікарського забезпечення хворих цукровим діабетом 1 та 2 типів з врахуванням показників поширеності діабету та фінансування фармакотерапії у розрізі Гайсинського району Вінницької області.

Вивчили шляхи опрацювання та можливості використання комп'ютерної інформаційної системи для моніторингу стану забезпечення хворих на діабет та планування потреби в гіпоглікемічних препаратах.

Провели інформаційний аналіз тематичного огляду раціональної фармакотерапії ЦД 2 типу пероральними гіпоглікемічними препаратами для введення базової інформації до комп'ютерної пошукової системи.

Отримані результати можуть бути використані для оптимізації арсеналу лікарських засобів для лікування хворих на діабет в Гайсинському районі Вінницької області, для розвитку інформаційно-пошукової системи «Споживання лікарських засобів хворими на діабет»

**ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ,
ПРЕПАРАТИ ІНСУЛІНУ, ПЕРОРАЛЬНІ ГІПОГЛІКЕМІЧНІ ЗАСОБИ,
ЛІКАРСЬКЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ,
КОМП'ЮТЕРНА ІНФОРМАЦІЙНА СИСТЕМА, КОМП'ЮТЕРНА БАЗА
ДАНИХ**

ЗМІСТ

Вступ.....	
1. Аналіз сучасного фармацевтичного ринку протидіабетичних лікарських засобів.....	
1.1. Основні поняття, терміни та предмет дослідження діабетології.....	
1.2. Методи фармакотерапії діабету.....	
1.3. Аналіз динаміки ринку протидіабетичних лікарських засобів в Україні з середини ХХ сторіччя і шляхів його оптимізації на початку ХХІ сторіччя.....	
2. Вивчення захворюваності на діабет в Україні на загальнодержавному та регіональному рівнях.....	
3. Аналіз стану споживання протидіабетичних лікарських засобів у Гайсинському районі Вінницької області.....	
Висновки.....	
Перелік посилань.....	
Додаток А.....	
Додаток Б.....	

ВСТУП

Актуальність.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності. За останні 30 років кількість людей з діагнозом “цукровий діабет” зросла від 30 до 200 мільйонів. В Україні спостерігається аналогічна тенденція. У 1997 році на обліку перебувало 887 тисяч, а на сьогодні вже понад один мільйон зареєстрованих хворих на ЦД.

Питання фармацевтичного забезпечення хворих ЦД станом на кінець 60-х років ХХ сторіччя вивчалися П.Д.Курашом (1971), а в аспекті страхової медицини - І.В.Жировою (2004), якою запропоновано формулярний довідник антидіабетичних лікарських засобів. Методичні основи вивчення індивідуалізованої потреби в лікарських засобах для лікування діабету опрацьовані та впроваджені А.І.Бойком (2006). Шляхи оптимізації фармацевтичної допомоги хворим ЦД 2 типу в контексті діяльності клінічного провізора вивчені О.Ю.Грем (2007).

Фармакоекономічні аспекти ЦД частково висвітлені О.М.Заліською (2004), яка розробила методику вивчення диференційованої потреби у гіпоглікемічних пероральних препаратах, але не розглядала препаратів інсуліну та його аналогів, комплексних пероральних гіпоглікемічних засобів та препаратів інших груп, які нещодавно були зареєстровані в Україні.

Мета і основні завдання досліджень.

Метою дослідження є розробка рекомендацій щодо лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет на прикладі Гайсинського району Вінницької області шляхом оптимізації арсеналу гіпоглікемічних лікарських засобів та комп'ютерного інформаційного забезпечення

Для досягнення даної мети були поставлені такі завдання:

- узагальнити основні поняття, терміни та предмет дослідження діабетології, тенденції динаміки захворюваності на цукровий діабет у світі та в Україні;

- розробити методичні підходи до вивчення стану лікарського забезпечення хворих з врахуванням показників динаміки захворюваності та поширеності діабету в Україні, а також у розрізі Гайсинського району Вінницької області;
- проаналізувати фактичний стан лікарського забезпечення хворих з різними формами діабету;
- розробити модель споживання протидіабетичних лікарських засобів на одного хворого з встановленням пріоритетних джерел фінансування фармакотерапії;
- вивчити шляхи опрацювання та можливості комп'ютерної інформаційної системи для моніторингу стану забезпечення хворих на діабет та планування потреби в гіпоглікемічних препаратах;
- провести інформаційний аналіз тематичного огляду раціональної фармакотерапії ЦД 2 типу пероральними гіпоглікемічними препаратами для введення базової інформації до комп'ютерної пошукової системи.

Наукова новизна.

Встановлений факт значного випередження темпу росту фінансування фармакотерапії хворих на цукровий діабет у Гайсинському районі Вінницької області у порівнянні із зростанням чисельності хворих.

Для якісного покращення арсеналу пропонується його розширення за рахунок використання вискоєфективних препаратів генно-інженерного інсуліну вітчизняного виробництва у флаконах та картриджах - Хумодар та Хумулін, препаратів інсуліну у картриджах іноземного виробництва Актрапід та Протафан; пероральних гіпоглікемічних препаратів - меглітинідів, похідних *α*-глюкозидази; попередньозаправлених шприц-ручок ФлексПен для інсулінів Левемір, НовоРапід, НовоМікс 30, виробника NovoNordisk та Optiset для інсулінів Епайдра, Лантус, виробника Sanofi Aventis, а також інсулінових помп.

Практичне значення.

Наведено інформаційне забезпечення доцільності впровадження у фармацевтичний ринок України нових позитивно апробованих у розвинутих державах лікарських форм гіпоглікемічних препаратів та засобів введення інсуліну. Для забезпечення підвищення інформованості спеціалістів охорони здоров'я з сучасних аспектів фармакотерапії діабету опрацьований для введення у базу даних інформаційно-пошукової системи матеріал лекції професора В.І.Паньківа «Раціональна фармакотерапія діабету типу 2 пероральними гіпоглікемізуючими препаратами».

Апробація роботи.

Матеріали роботи доповідалися на Всеукраїнському конгресі «Сьогодні та майбутнє фармації» (Харків, 2008 р.).

1 АНАЛІЗ СУЧАСНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

В умовах швидкого розвитку фармацевтичного ринку України особливої актуальності набули маркетингові дослідження груп лікарських засобів, які застосовують при найбільш розповсюджених та важких захворюваннях.

Арсенал антибіотиків проаналізований А.Й.Дацком(1981)[1], сульфаніламідних препаратів – Н.М.Чобану (1990)[2], вивчення фармацевтичних ринків лікарських засобів для забезпечення урологічних хворих проведено О.М.Заліською (1997)[3], для забезпечення кардіо та онкодіагностики - К.І.Рязановою (1997)[4]. Фармацевтичний ринок лікарської рослинної сировини досліджувався О.М.Фойдер (1997)[5], оториноларингологічних препаратів – О.Р.Левицькою (1998) [6]. У теоретичному плані в Україні у 2000-2002 рр. підходи до комплексного використання маркетингового та фармакоекономічного аналізу запропонувала О.М.Заліська [7, 8].

Фармацевтична складова маркетингового аналізу базується на вивченні специфіки конкретних захворювань, підходів та методів лікування, арсеналу лікарських засобів з встановленням відповідних тенденцій розвитку. Тому, перш за все, розглянемо специфічні аспекти діабету як захворювання та методи його фармакотерапії.

2.1 Основні поняття, терміни та предмет дослідження діабетології

У сучасній науковій літературі існує ряд визначень поняття “цукровий діабет”. І.М.Ганджі та В.М.Коваленко (2004) вважають, що цукровий діабет (ЦД) це хронічне ендокринно-обмінне захворювання, зумовлене абсолютною або відносною інсуліновою недостатністю, яка розвивається внаслідок поєднаної дії ендогенних (генетичних) та екзогенних факторів[9]. Ю.М.Мостовий (2004) визначає ЦД як системне гетерогенне захворювання, що виникає внаслідок абсолютної чи відносної недостатності інсуліну, яка спочатку викликає порушення вуглеводного обміну, а потім усіх видів обміну речовин, що спричиняє ураження ряду функціональних систем організму [10].

Ми будемо притримуватись сучасної термінології ВООЗ (1999), за якою ЦД - це група метаболічних (обмінних) захворювань, що характеризуються гіперглікемією, яка є результатом дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обидвох цих факторів [11].

Перша широко розповсюджена класифікація ЦД була опублікована ВООЗ у 1980 році та в зміненому вигляді у 1985 році містила клінічні класи і два статистичних класи ризику. У 1980 році Комітет експертів запропонував виділяти два основних типи ЦД і називати їх інсулінзалежний діабет, або тип 1, та інсуліннезалежний діабет, або тип 2. У класифікацію 1985 року доданий новий тип діабету – викликаний порушенням харчування, інші типи діабету і порушення толерантності до глюкози, а також гестаційний діабет (вагітних). Це знайшло відображення у міжнародній номенклатурі хвороб, що прийнята у 1991 році, та у 10-му виданні міжнародної класифікації хвороб. У 1999 р. ВООЗ опублікувала нову класифікацію, яка описує клінічні стадії, етіологічні типи ЦД та інші категорії гіперглікемії, що стало можливим у зв'язку з прогресом у вивченні причин розвитку хвороби [12,13]:

1. Цукровий діабет типу 1: а) автоімунний; в) ідіопатичний

(деструкція β -клітин підшлункової залози, що, як правило, призводить до абсолютної інсулінової недостатності)

2. Цукровий діабет типу 2

з переважаючою інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю чи з переважаючим дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю чи без неї

3. Інші типи цукрового діабету:

- генетичні дефекти функції β -клітин: MODY – 1, MODY – 2, MODY – 3, MODY – 4, мітохондральна мутація ДНК та інші;
- генетичні дефекти у дії інсуліну: резистентність до інсуліну типу А, лепречаунізм, синдром Рабсона-Менденхола, ліпоатрофічний діабет та інші;

- хвороби екзокринної частини підшлункової залози: панкреатит, травма/панкреатектомія, неплазії, кистозний фіброз, гемохроматоз, фіброкалькульозна панкреатопатія;
- ендокринопатії: акромегалія, синдром Кушинга, глюкагонома, феохромацитома, тиреотоксикоз, соматостатинома, альдостерома та інші
- діабет, індукований ліками чи хімікатами: вакор, тіазиди, пентамідин, дилантин, нікотинова кислота, α – інтерферон, β – адреноблокатори, тиреоїдні гормони, глюкокортикоїди, діазоксид;
- інфекції: вроджена краснуха, цитомегаловірус та інші;
- незвичайні форми імуноопосередкованого діабету: “Stiff-man” – синдром (синдром знерухомлення), антитіла до рецепторів інсуліну, антитіла до інсуліну та інші;
- інші генетичні синдроми, споріднені з цукровим діабетом: синдром Дауна, синдром Клайнфелтера, синдром Тернера, синдром Вольфрама, атаксія Фрідрейха, хорея Гентінгтона, синдром Лоренса-Муна-Бідля, міотонічна дистрофія, порфірія, синдром Прадера-Віллі та інші;
- гестаційний цукровий діабет (виникає під час вагітності).

Також відбулися зміни у термінології. Експерти не рекомендують користуватися термінами “інсулінзалежний” та “інсуліннезалежний” ЦД, які часто застосовували залежно від характеру лікування захворювання, а не на основі патогенезу. Рекомендовано уживати такі терміни: “тип 1” – інсулінзалежний ЦД і “тип 2” – інсуліннезалежний ЦД.

Класифікація ЦД за міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду МКХ-10:

E10 Інсулінзалежний цукровий діабет (включено: лабільний цукровий діабет; ювенільний цукровий діабет; цукровий діабет зі схильністю до кетозу; цукровий діабет I тип).

E11 Інсуліннезалежний цукровий діабет (включено: діабет (цукровий) з (без) ожирінням; з початком у повнолітньому віці; з початком у зрілому віці; без схильності до кетозу; стабільний; тип II).

Е 12 Цукровий діабет, пов'язаний з недостатнім харчуванням.

Е 13 Інші уточнені форми цукрового діабету.

Е 14 Цукровий діабет не уточнений.

Наведені нижче четверті знаки слід використовувати з рубриками Е10 – Е14:

0. Кома: а) діабетична: кома з кетоацидозом (кетоацидотична) або без нього; гіперосмолярна кома; гіпоглікемічна кома; б) гіперглікемічна.

1. Кетоацидоз. Діабетичний:ацидоз; кетоацидоз (без відомостей про кому).
2. Ниркові ускладнення: а) діабетична нефропатія; б) інтракапілярний гломерулосклероз; в) синдром Кіммельстіла-Уїлсона.
3. Офтальмологічні ускладнення. Діабетична: катаракта; ретинопатія.
4. Неврологічні ускладнення. Діабетична: аміотрофія; автономна нейропатія; мононейропатія; полінейропатія.
5. Порушення периферійного кровообігу. Діабетична: гангрена; периферійна ангіопатія; виразка.
6. Інші уточнені ускладнення. Діабетична артропатія.
7. Множинні ускладнення.
8. Не уточнені ускладнення.
9. Без ускладнень.

У клінічній практиці користуються робочою класифікацією маніфестного діабету, за А.С.Єфімовим [14].

Виділяють 3 стадії ЦД: I - предіабет; II – порушення регуляції глюкози (раніше користувалися термінами “порушення толерантності до глюкози” чи “латентний ЦД”); III – явний (маніфестний) ЦД.

Предіабет – період життя, який передуює захворюванню. Це стан схильності до хвороби. Визначено фактори, що сприяють розвитку ЦД: захворювання печінки та жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, хронічні інфекції сечових органів та органів дихання, ниркова та аліментарна глюкозурія, епізодична глюкозурія та гіперглікемія, які виявляють в стресових ситуаціях. При правильному способі життя, нормалізації маси тіла, адекватній терапії захворювань ця схильність до ЦД здебільшого залишається прихованою і не

переходить в маніфестний діабет. Особи з усіх зазначених груп потребують профілактичних обстежень з метою раннього виявлення ЦД.

Стадія порушеної регуляції глюкози, як правило, клінічно нічим себе не проявляє. Вона характеризується нормоглікемією натще. Глюкозурія спостерігається тільки за допомогою тесту толерантності до глюкози. У цих осіб глікемія може підвищуватись на фоні стресових ситуацій, гарячки, інфекції, під час вагітності, оперативних втручань.

У середньому та похилому віці захворювання, як правило, частіше всього розвивається повільно, а ознаки його проявляються поступово. У дитячому та юнацькому віці а часто і у дорослих початок ЦД гострий, клінічна картина яскраво проявляється протягом кількох днів, що особливих труднощів при встановленні діагнозу не викликає.

Типова картина гострого початку ЦД наступна: з'являється сильна спрага, яка важко тамується (хворий може випити 4-5 л води за добу), часте сечовипускання, втрата маси тіла, сильна втомлюваність, зниження працездатності, можливий свербіж шкіри, погіршення зору, біль у м'язах ніг. У дуже важких випадках при несвоєчасно встановленому діагнозі гострий початок може швидко прогресувати, призводити до нагромадження недоокислених продуктів обміну і кетоацидотичної коми. Найбільш чітким та стійким об'єктивним проявом захворювання є підвищення вмісту глюкози у крові.

Діагноз ЦД повинен бути підтверджений повторним визначенням глікемії в інші дні. Визначення глікемії (для діагностики ЦД) не проводиться: на фоні гострого захворювання, травми чи хірургічного втручання, короточасного прийому препаратів, що підвищують рівень глікемії (глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, тіазиди, β -адреноблокатори тощо), у хворих з цирозом печінки.

При ЦД також спостерігається ураження багатьох органів та систем. Часто спостерігаються захворювання шкіри та підшкірної клітковини. При декомпенсованому діабеті шкіра суха, схильна до гнійних уражень. Порушення жирового обміну проявляється ксантоматозом шкіри. На стопах спостерігаються

тріщини, ерозії, грибкові ураження. На гомілках та стопах можуть виникати трофічні виразки. Через втрату кальцію та погіршення кровопостачання проходять зміни у кістках та суглобах, розвиваються діабетичні остеоартропатії. У хворих ЦД уражається печінка (жирова інфільтрація), нирки (діабетична нефропатія), центральна та периферична нервова система (діабетична енцефалопатія, локальні нейропатії тощо). Більш важко і тривало протікають супутні інфекційні захворювання, які нерідко декомпенсують діабетичний процес. Спостерігаються ураження ясен та зубів (пародонтоз тощо). Особливе значення серед проявів та ускладнень ЦД мають ураження серця та судин, які є найбільш частою причиною інвалідності і смертності хворих. Ознаки інфаркту міокарду при ЦД часто атипові, іноді без вираженого больового синдрому, протікання більш важке. У хворих ЦД спостерігаються функціональні зміни органів травлення: хронічний гастрит, дуоденіт, холецистит, гепатит. Ураження очей (ретинопатія, катаракта тощо) можуть призводити до сліпоті. У більшості випадків причиною вищеописаних патологічних станів є обширні ураження середніх та мілких судин (діабетичні макро- та мікроангіопатії). Механізм їх розвитку дуже складний та пов'язаний з багаточисленими факторами, однак клінічні спостереження дозволяють зробити висновок, що виникнення ангіопатій тісно пов'язане з рівнем компенсації ЦД – чим краще і триваліше хвороба буде компенсована, тим більш віддаленими та менш важкими будуть ураження судин і їх наслідки [15].

За станом компенсації ЦД може бути компенсованим, субкомпенсованим та декомпенсованим.

Основні клінічні прояви ЦД описані у додатку А.1, диференціальна діагностика ЦД 1 і 2 типів подана у додатку А.2, затверджені ВООЗ у 1999 р. критерії діагностики ЦД, критерії компенсації вуглеводного обміну при ЦД типу 1 та типу 2 наведені відповідно у додатках А.3, А.4, А.5.

Наведені вище дані з етіології, клінічної симптоматики, методів фармакотерапії та профілактики ЦД будуть використані нами опрацюванні

інформаційної бази комп'ютерної інформаційно-пошукової системи з раціональної фармакотерапії ЦД.

2.2 Методи фармакотерапії діабету

Діабет – патологія ендокринної системи. Через абсолютну або відносну недостатність гормону інсуліну при ЦД виникають гіперглікемія та глюкозурія, які, внаслідок осмотичного діурезу, зумовлюють поліурію. Основною метою лікування ЦД є нормалізація обміну речовин, а критеріями компенсації служить відсутність цукру у сечі та нормалізація рівня цукру в крові. Терапевтичні цілі при ЦД 1 типу, що розроблені Європейським бюро Міжнародної Федерації діабетологів спільно з Європейським бюро ВООЗ у 1998 році наведені у додатку Б.1. Терапія ЦД комплексна і включає декілька компонентів: дієту; дозоване фізичне навантаження, застосування лікарських засобів, навчання хворого та самоконтроль, профілактику та лікування ускладнень.

Розгляд лікарських засобів для лікування ЦД закономірно почати з препаратів інсуліну. У 2008 році виповнилась 85-а річниця його застосування для лікування хворих на ЦД [16]. Фундаментальні дослідження в царині діабетології розкрили багато аспектів етіології та патогенезу захворювання, запропонували різноманітні підходи до лікування діабетичних хворих. Однак, щоденне постійне уведення інсуліну залишається єдиною умовою виживання хворих ЦД 1 типу та частини хворих ЦД 2 типу [17].

АТХ класифікація препаратів інсуліну:

A10 Антидіабетичні препарати

A10A Інсулін та його аналоги

A 10 AB Інсулін та його аналоги короткої дії

A10AC Інсулін та його аналоги середньої тривалості дії

A10AD Комбінації інсулінів короткої та середньої тривалості дії

A10AE Інсулін та аналоги тривалої дії

Основні відмінності інсулінів полягають в джерелах одержання і ступені очистки, рН препарату, допоміжних речовинах та їх концентрації, які додаються до розчину, дозах інсуліну в одному упакованні, видах упакування, ступені вираження і тривалості фармакотерапевтичної активності[18].

Інсулін – поліпептид (білкова молекула) с молекулярною масою близько 5750 дальтон, який складається з 51 амінокислоти [19]. Він має два ланцюги, які зв'язані між собою двома дисульфідними мостиками. Інсулін розкладається протеазами, тому після перорального уведення руйнується у шлунку [20]. Фармацевтичні характеристики препаратів інсуліну [21, 22, 23, 24, 25] наведені у додатку Б.2.

Інсуліни, які використовуються у клінічній практиці в Україні, мають концентрацію 40 чи 100 одиниць дії(ОД) інсуліну в 1 мл розчину(U-40 і U-100). Інсулін для шприц-ручок і дозаторів завжди містить в 1 мл 100 ОД. Згідно останніх рекомендацій ВООЗ для фармакотерапії ЦД необхідно застосовувати єдину концентрацію інсуліну U-100 (100 ОД/мл). Це потрібно для уніфікації інсулінотерапії у цілому світі. Але для дітей, хворих на діабет, найбільш зручним є інсулін U-40.

Сучасні препарати інсуліну відпускаються у одно- чи багатодозових флаконах або картриджах для шприц-ручок. Флакони призначені для змішування інсулінів, що відрізняються тривалістю дії. Картриджі не можуть використовуватись для змішування.

По тривалості дії інсуліни поділяються на 3 основні групи:

- короткої дії: початок дії через 15-30 хв, пік– через 1,5-3 год, тривалість – 4-6 год;
- середньої тривалості дії: початок – через 1,5 год, пік– через 4-12 год, тривалість – 12-18 год;
- тривалої дії: початок – через 4-6 год, пік– через 10-18 год, тривалість– 20-26 год [26, 27].

Таким чином, на даний час у медичній практиці використовується широкий арсенал інсулінів, які застосовуються із врахуванням ряду чинників, що

впливають на фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості лікарських засобів.

Головним завданням раціонального лікування хворих ЦД є досягнення стійкої компенсації порушень обміну речовин, збереження (відновлення) працездатності, підтримання доброго самопочуття, максимально можливе наближення якості життя хворого до якості життя здорових людей [28].

Для лікування ЦД 1 типу пропонується з перших днів поєднання дієти, дозованого фізичного навантаження та інсулінотерапія.

Розрахунок разових та добових доз інсуліну проводять з врахуванням рівня глікемії та глюкозурії [29]. Хворим з вперше виявленим ЦД 1 типу призначають інсулін в дозі 0,5 ОД/кг маси тіла на добу; у період ремісії – 0,4 ОД/кг; хворим з незадовільною компенсацією діабету – до 0,7-0,8 ОД/кг на добу. Як правило, добова доза більше 1 ОД/кг на добу свідчить про передозування інсуліну, окрім III триместру вагітності і пубертату, коли необхідна підвищена доза інсуліну[30].

Чутливість хворих до екзогенного інсуліну не однакова: 1 ОД уведеного підшкірно інсуліну сприяє засвоєнню від 2 до 5 г глюкози. Розрахована таким чином добова доза інсуліну розподіляється на два-три прийоми так, щоб співвідношення між ними було 2:3:1-1,5. Далі разові та добові дози коригуються у залежності від вмісту глюкози у крові та сечі.

При чотириразовому введенні інсуліну добова доза його повинна бути розподілена наступним чином: перед сніданком слід увести 35%, перед обідом – 25%, перед вечерею 30% і перед сном – 10% (тобто у співвідношенні 3,5:2,5:3:1). Орієнтовний розподіл добової дози інсуліну наведено у додатку Б.3.

Існує кілька схем лікування ЦД різними препаратами інсуліну. З 1920 р. до 1930 р. застосовувались тільки препарати інсуліну короткої дії. У 1940 році був розроблений препарат протамін-цинк інсулін та запропонована схема його використання в комплексі з інсуліном короткої дії. З 1960 р. до 1965 р. більшість лікарів рекомендували використовувати комбінації інсулінів короткої та середньої тривалості дії (ленте, лонг, ізофан, протафан тощо) 2 рази на день вранці та ввечері, або 3 рази на день перед кожним прийомом їжі інсулін

короткої тривалості дії, а на ніч препарат інсуліну семіленте (семілонг). З 1980 р. більш широко рекомендували 3-разове введення інсуліну протягом дня, а на ніч у 22-23 год – ін'єкція інсуліну середньої тривалості дії (протафан, базал тощо) чи тривалої дії ультраленте (ультратард). Рекомендували також дворазове (зранку і на ніч) введення препаратів інсуліну середньої тривалості дії.

Дослідження останніх десятиліть продемонстрували чіткий зв'язок якості метаболічного контролю ЦД, тобто стану компенсації, з розвитком, вираженістю та швидкістю прогресування діабетичних ангіо-, нейропатій, що визначають сьогодні якість і тривалість життя хворого [31].

У здорової людини секреція інсуліну проходить постійно і складає близько 1ОД за 1 год. Це базальна чи фоновіа секреція. Під час їди проходить швидке (болусне) підвищення концентрації інсуліну у кілька разів. Стимульована секреція інсуліну складає приблизно 1-2 ОД на кожні 10 г вуглеводів. Хворий ЦД 1 типу потребує постійної замісної інсулінотерапії, яка б імітувала секрецію інсуліну у фізіологічних умовах. Необхідно використовувати різні види препаратів інсуліну у різний час. Кількість ін'єкцій може бути від 1 до 5-6 на добу. Чим частіше проводяться ін'єкції, тим більше режим інсулінотерапії є наближеним до фізіологічного. Існує кілька схем уведення інсуліну:

- одна ін'єкція на добу. Застосовується лише при стабільному перебігу ЦД з відносно невеликою потребою у інсуліні (менше 30-40 ОД/добу) в основному у хворих з ЦД 2 типу. Деколи використовується у хворих з ЦД 1 типу у період ремісії;
- дві ін'єкції на добу. Вводять переважно інсулін середньої тривалості дії у комбінації з інсуліном короткої дії. Прийом їжі коригують під дію інсуліну, у зв'язку з чим хворий повинен харчуватися дробно, не менше 5-6 разів на добу у визначений час. При дворазовому призначенні інсуліну перед сніданком вводять 2/3 добової дози, решта – перед вечерею. 1/3 дози кожної ін'єкції складає інсулін короткої дії, 2/3 – середньої тривалості дії. Однак, ці співвідношення завжди індивідуальні. Використовують також комбінації

інсуліну короткої та тривалої дії. Можливі також найрізноманітніші комбінації при використанні готових сумішей інсулінів;

- три ін'єкції на добу. Вводять 40-50% дози перед сніданком (1/3 простого і 2/3 інсуліну середньої тривалості дії), 10-15% дози вводиться перед вечерею у вигляді інсуліну короткої дії, а 40% інсуліну середньої тривалості вводять перед сном;
- режим багатократних ін'єкцій. Найбільш адекватною, близькою до імітації фізіологічної секреції інсуліну є інтенсифікована (інтенсивна чи функціональна) інсулінотерапія. Даний вид інсулінотерапії може проводитись в режимі багаторазових ін'єкцій або з використанням інсулінових інфузорів-дозаторів. Використовують різні режими:

- a) інсулін короткої і тривалої дії вводять перед сніданком та вечерею, а перед обідом – тільки інсулін короткої дії;
- b) інсулін короткої і середньої тривалості дії вводять перед сніданком, інсулін короткої дії – перед вечерею, інсулін середньої тривалості дії – на ніч;
- c) базис-болусний режим: інсулін короткої дії вводять перед сніданком, обідом та вечерею, а інсулін тривалої дії – на ніч.

Основні режими інсулінотерапії, що рекомендовані до застосування наведені у табл.1.1.

Таблиця 1.1

Режими інсулінотерапії

Перед сніданком	Перед обідом	Перед вечерею	Перед сном
K(A) + T	K(A)	K(A)	T
K(A)	K(A)	K(A)	T
K(A)+T	K(A)	K(A)+T	-
K(A)+T	K(A)+T	K(A)	T

K – інсулін короткої дії; T – інсулін середньої тривалості дії; A – аналог інсуліну короткої дії

Інтенсивна інсулінотерапія змінює принцип лікування: не прийом їжі коригується з дією інсуліну, а введення інсуліну проводиться під прийом їжі.

Харчування хворого стає більш гнучким та наближається до норм здорових людей[33]. Інтенсивна інсулінотерапія забезпечує стійку компенсацію ЦД протягом тривалого часу, про що свідчить нормалізація рівня глікозильованих білків крові. Тривале підтримання глікемії в межах норми сприяє профілактиці, стабілізації і навіть регресу діабетичних мікроангіопатій [33]. Це було переконливо доведено у результаті тривалого широкомасштабного дослідження по контролю захворювання та його ускладнень (Diabetes Control and Complication Trial – DCCT) [31]. Дослідження проводилось з 1985 по 1994 рік у 29 містах США та Канади. Під спостереженням знаходився 1441 пацієнт. При інтенсивній інсулінотерапії у хворих знижувався ризик розвитку ретинопатії на 34-76%, мікроальбінурії – на 35-36%.

Успішне проведення інтенсивної інсулінотерапії потребує певних умов:

- забезпечення хворого необхідними препаратами інсуліну та засобами його уведення;
- забезпечення хворого засобами самоконтролю;
- навчання хворого та мотивація до проведення інтенсивної інсулінотерапії.

Доцільним та реальним є проведення інтенсивної інсулінотерапії у таких випадках:

- в умовах спеціалізованого стаціонару при первинному призначенні інсулінотерапії у хворих з вперше виявленим ЦД 1 типу;
- при виведенні із стану кетозу і кетоацидозу;
- у хворих з важкою формою ЦД, в яких за допомогою традиційної інсулінотерапії не вдається досягнути компенсації захворювання;
- у вагітних, що хворіють ЦД [33].

Можливі різні варіації вказаних режимів інсулінотерапії. Єдиної оптимальної схеми інсулінотерапії не існує. Адекватною є та схема, яка дозволяє постійно підтримувати стан компенсації захворювання.

Лікування ЦД 2 типу комплексне і включає дієту, дозовані фізичні навантаження, навчання хворих і самоконтроль, медикаментозну терапію, профілактику і лікування пізніх ускладнень [35]. Метою лікування ЦД 2 типу є

досягнення компенсації протягом тривалого часу. Якісні та кількісні показники компенсації протягом останніх років неодноразово переглядалися. Основна роль у механізмах патогенезу судинних уражень ЦД 2 типу належить гіперглікемії та порушенню ліпідного обміну. У додатку Б.4 наведено критерії компенсації ЦД 2 типу, запропоновані Європейським бюро Міжнародної Федерації діабетологів спільно з Європейським бюро ВООЗ у 1998 році [36].

Фармакотерапія ЦД 2 типу проводиться лікарськими засобами з різноманітною дією:

- похідні сульфонілсечовини (глібенкламід, гліпізид, гліклазид та ін.);
- бігуаніди (метформін);
- інгібітори α -глюкозидази (акарбоза);
- прандіальні регулятори глюкози (репаглінід, натеглінід);
- похідні тiazолідиндіону (розіглітазон).

Пероральні гіпоглікемічні лікарські засоби (ПГЛЗ) призначаються в разі:

- неуспішності лікування легкої форми ЦД впродовж 3 місяців дієтою, фітотерапією, фізнавантаженням;
- наявності зменшення маси тіла;
- вперше виявленого ЦД з цукром крові 13-17 ммоль/л;
- неуспішності лікування впродовж 6 тижнів дієтою, фітотерапією.

ПГЛЗ мають позитивний вплив на людей, які захворіли діабетом у віці після 40 років, хворіють діабетом не довше 5 років, мають нормальну вагу, ніколи не використовували інсулін, або використовували його не більше 40 ОД на день [37].

У тому випадку, коли не вдається досягнути компенсації ЦД за допомогою ПГЛЗ, рекомендовано застосування комбінованої терапії (пероральна цукрознижувача терапія + інсулінотерапія, частіше препаратами інсуліну середньої тривалості дії на ніч або 2 рази на день) [38].

Характеристика ПГЛЗ наведена у додатку Б.5, особливості застосування подані у додатку Б.6. Вагітним жінкам та матерям, що годують не слід приймати

ПГЛЗ тому, що їх дія на розвиток плода та грудних дітей ще досконало не вивчена.

Адекватність терапії ЦД є актуальним питанням тому, що підтриманням нормальної концентрації глюкози в крові протягом тривалого часу вдається затримати чи відтермінувати розвиток пізніх ускладнень діабету.

У разі неефективності монотерапії певним лікарським засобом, рекомендовані наступні комбінації препаратів:

- похідні сульфонілсечовини + бігуаніди
- похідні сульфонілсечовини + тiazолідиндіони
- похідні сульфонілсечовини + акарбоза
- меглітініди + бігуаніди
- меглітініди + тiazолідиндіони
- бігуаніди + тiazолідиндіони.

Наступні комбінації препаратів недопустимі: комбінації різних препаратів сульфонілсечовини; похідні сульфонілсечовини + меглітініди [39, 40].

У тих випадках, коли не вдається досягнути компенсації ЦД за допомогою пероральних цукрознижуючих препаратів, рекомендовано застосування інсулінотерапії. Покази до інсулінотерапії ЦД 2 типу: неефективність дієти та максимальної дози пероральних гіпоглікемічних засобів; Hb A1c (%) > 7,5%; глікемія натще >8 ммоль/л; кетоацидоз; оперативне втручання (можливе тимчасове переведення на інсулінотерапію). Цілі інсулінотерапії: глікемія натще \leq 6,5 ммоль/л; глікемія через 2 год після їди < 9 ммоль/л. Перед переведенням хворого ЦД 2 типу на інсулінотерапію необхідно: навчити пацієнта методів самоконтролю, попередити про ймовірність гіпоглікемії та переглянути принципи дієтотерапії.

Можливі два варіанти переходу до інсулінотерапії: комбінована терапія: додавання інсуліну до пероральних гіпоглікемічних препаратів; монотерапія: моноінсулінотерапія з відміною пероральних гіпоглікемічних препаратів .

Різноманітні комбінації препаратів при фармакотерапії ЦД 2 типу наведено у додатку Б.7, а принципи монотерапії інсуліном на фоні відміни ПГЛЗ – у додатку Б.8.

2.3 Аналіз динаміки ринку протидіабетичних лікарських засобів в Україні з середини ХХ сторіччя і шляхів його оптимізації на початку ХХІ сторіччя

З метою вивчення закономірностей зміни теоретичного арсеналу лікарських засобів для лікування діабету в Україні у порівнянні зі світовими тенденціями, ми вивчили їх динаміку протягом останніх 80 років. Базою даного аналізу був Державний реєстр лікарських засобів України, довідники: “Лікарські засоби” М.Д.Машковського, “Фармакотерапевтичний довідник” Ф.П.Тринуса, “Компендіум-лікарські засоби” під ред. В.Н.Коваленко, А.П.Вікторова.

Історія препаратів інсуліну розпочинається з 1920 року, коли канадський фізіолог Фредерік Грант Бантінг розпочав дослідження щодо використання секрету підшлункової залози для лікування ЦД. У 1921 Бантінгом і його асистентом Бестом був отриманий водний екстракт ендокринної частини підшлункової залози, що містив інсулін. Після тривалих досліджень по очистці препарату у 1922 році інсулін вперше використали для лікування людини [41].

Перші препарати інсуліну містили протеолітичні ферменти і тому були нестійкими та викликали ускладнення. Але за дуже короткий період із спиртових екстрактів підшлункової залози биків методом фракційного осадження був отриманий гормон високої концентрації, який у водному розчині міг бути введений хворим без негайних видимих побічних ефектів. Розпочалося промислове виробництво препаратів інсуліну. У 1923 році на ринку, крім продукції лабораторії Торонто, з'явилися англійські (Insulin “AB Brand”, “Boots”, фірма Allen & Hanburis Ltd., Лондон) та американські інсуліни (Peltine H, Peltine U, фірма “Ely Lilly”, Індіанаполіс), розпочала виробництво інсуліну

датська фірма "Nordisk". У 1923 році інсулін вперше в Україні (і в тогочасному СРСР) був отриманий М.В.Коганом.

У кінці 20-х, на початку 30-х років на ринку західного регіону України пропонувалися препарати інсуліну – спиртові витяжки з підшлункової залози биків 3 одиниці яких клінічно відповідали 1 одиниці Торонто. У продажу були флакони з інсуліном в 1 мл якого було 20 або 40 таких одиниць. У той час аптечною мережею реалізовувався інсулін таких фірм-виробників: Burrough Welcome, Bayer, Merck, Sandoz, Panstw. Zaklad Hygien. Kahlbaum, A.B., Schering. Перші препарати інсуліну мали короткочасну дію, а домішки, що містилися у них, часто викликали побічні реакції алергічного та неалергічного походження. Кристалізація дозволила провести ефективне очищення інсуліну, з'явилися різні його модифікації.

У 40-х та 50-х роках в Україні реалізовувався простий інсулін у спеціальних флаконах по 5 та 10 мл, в 1 мл якого містилося 20 - 40 одиниць(тривалість дії 4-6 год.), протамін-цинк-інсулін та гістон-цинк-інсулін – комбіновані емульговані препарати, які забезпечували гіпоглікемічний ефект протягом 10-12 год. У кінці 50-х років крім цих препаратів, на ринку з'явився трипротамін-цинк-інсулін, що забезпечував терапевтичний ефект протягом 2-3 днів.

У 1951-1952 рр. група вчених під керівництвом М'єллера розробили препарат тривалої дії шляхом змішування інсуліну з цинком без протаміну – інсулін Ленте. В 1955 році Фредерік Сангер встановив амінокислотну послідовність молекули інсуліну. У 60-х роках на українському ринку були препарати простого інсуліну для ін'єкцій (Insulinum pro injectionibus) у флаконах по 5 і 10 мл (у 1 мл – 40 або 80 ОД), а також препарати з продовженою та сповільненою дією: протамін-цинк-інсулін для ін'єкцій (Protamin-zinc-insulinum pro injectionibus) у флаконах по 5 і 10 мл (у 1 мл - 40 або 80 ОД), інсулін-цинкова суспензія (суміш інсуліну з кристалічним цинк-інсуліном) у флаконах по 5 і 10 мл (у 1 мл – 40 ОД), глобін-цинк-інсулін (Globin-zinc-insulinum) у флаконах по 10 мл (400 ОД).

Тільки у 70-х роках ХХ століття за допомогою хроматографічних методів вдалося отримати високоочищені інсуліни. Вміст домішок у тогочасних препаратах не перевищував 20 частинок на мільйон (для порівняння, у сучасних інсулінах міститься 1-3 частинки домішок на мільйон). У 70-х роках на фармацевтичному ринку України були присутні такі препарати інсуліну: короткої дії (дія розпочинається через 30-45 хв., максимальний ефект спостерігається через 2-3 год, гіпоглікемічна дія триває до 6-8 год) Інсулін для ін'єкцій (*Insulinum pro injectionibus*) рідина у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 та 80 ОД/мл, Суінсулін (*Suinsulinum*) – інсулін, виготовлений із підшлункової залози свиней у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл; середньої тривалості дії (дія розпочинається через 1- 2 год, максимальний ефект спостерігається через 6-8 год, дія триває до 10-12 год) Суспензія цинк-інсуліну аморфного (*Suspensio Zinzi-insulini amorphi*) суспензія у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл, Суспензія цинк-інсуліну (*Suspensio Zinzi-insulini*) суспензія у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл, Інсулін китовий для ін'єкцій (*Insulinum cetacinum pro injectionibus*) рідина у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл, Інсуліндез (*Insulindesum*) суспензія у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл; довготривалої дії (дія розпочинається через 2-4 год, максимальний ефект спостерігається через 6-12 год, гіпоглікемічний ефект триває до 16-20 год) Розчин протамін – цинк - інсуліну для ін'єкцій (*Solutio Protamini- zinci-insulini pro injectionibus*) флакони по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл, Суспензія інсуліну-протаміну для ін'єкцій (*Suspensio Insulini - protamini pro injectionibus*) суспензія у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/ml, Суспензія протаміну-цинк- інсуліну (*Suspensio protamini-zinci insulini*) суспензія у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл, Суспензія цинк- інсуліну кристалічного (*Suspensio zinci- insulini crystallisati*) суспензія у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл, Інсулінкрес (*Insulincresum*) суспензія у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл (аналог суспензії цинк-інсуліну кристалічного).

В 1976 році з інсуліну свині був синтезований людський інсулін, у 1979 році був проведений повний синтез інсуліну людини, у 1981 році компанія “Novo Nordisk” вперше розпочала серійний випуск напівсинтетичного людського інсуліну, а у 1985 – людського інсуліну другого покоління, що отримується методом генної інженерії. У 80-х роках для лікування хворих діабетом в Україні почали використовувати високоочищені монокомпонентні імпорتنі інсуліни короткої дії - Актрапід МС (Actrapid MC) у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл), середньої тривалості дії - Інсулін В (Insulinum B) у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл), Інсулін Семіленте (Insulin-Semilente), довготривалої дії – Інсулін Ультраленте(Ultralente). У той час в УРСР проблеми із забезпеченням хворих препаратами інсуліну не розглядались і не вирішувались. Лікарі розвинутих країн світу під час терапії ЦД активно переходили на використання високоякісного генно-інженерного людського інсуліну, а серед інсулінзалежних пацієнтів нашої країни централізовано розподіляли тваринні інсуліни вітчизняного виробництва. Часто вони отримували найгірші тваринні препарати інсуліну – яловичі. Лише невелика частина хворих мали доступ до високоякісних імпорتنих препаратів інсуліну.

Але у кінці 80-х, на початку 90-х років Україна зітнулася з проблемою забезпечення населення інсуліном. Вітчизняні препарати в основному були зняті з виробництва у зв'язку з недостатнім ступенем очищення та частим виникненням побічних ефектів. З набуттям незалежності питання медикаментозного забезпечення хворих діабетом постало особливо гостро. Імпорт, через відсутність відповідної інфраструктури, малу відомість молодій державі серед фірм-імпортерів та певний період становлення банківської системи, не міг повністю забезпечити потребу у ліках. Через відсутність матеріальних ресурсів держави і сучасної ідеології розбудови фармацевтичної галузі України в той час єдиним ресурсом фармації були підприємницькі здібності її працівників.

Ситуацію вдалося покращити тільки після докорінної реструктуризації фармацевтичної промисловості та приватизації фармацевтичних підприємств. У

90-х роках на ринку реалізовувалися препарати інсуліну короткої дії: Моноінсулін (Monoinsulinum) у флаконах по 5 та 10 мл (40 ОД/мл), Інсулін Берлін – Хемі “AG” у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл), Інсулін ”S.N.C.” у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл), Інсулін Регуляр ілетин II (Regular illetin II) у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл), Інсулрап “SPP”, Інсулін максірапід “Cho-S” у флаконах по 10 мл (80 ОД/мл), Хоморап – Пенфіл у карпулах по 1,5 ml (150 ОД), Актрапід НМ Пенфіл (Actrapid НМ Penfill) у картриджах (100 ОД/мл), Хоморап-40 у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл), Хумулін Р (Humulin Regular), Актрапід МС, аналог інсуліну – Хумалог(Humalog) у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл); середньої тривалості дії: Хомофан –100 у карпулах по 1,5 мл (100 ОД), Суспензія інсуліну семілонг у флаконах по 5 мл (40 ОД/мл), Інсулін семіленте “Cho-S”, L-інсулін “S.N.C.”, Б-інсулін ”S.C.”, Інсулонг “S.P.P.”, Інсулін Б, Суспензія Інсуліну лонг, Ізофан інсулін НМ, Хумулін ленте, Ілетин I ленте, Ілетин НПХ (усі препарати інсуліну середньої тривалості дії випускалися у флаконах по 5-10 мл (40 ОД/мл)); довготривалої дії: Суспензія інсуліну ультралонг, Інсулін ультраленте “Cho – В”, Інсулін ленте “Cho – В”, Ілетин Ультраленте, Хумулін Ультралонг, Інсулін ізофановий (NPH), Хомолонг 40, Хомофан 100.

Донедавна ні одна країна СНД не мала досконалих технологій виробництва інсуліну, в зв'язку з чим свого часу було прийнято рішення про зупинку виробництва “брудних” інсулінів і закупівлю цих препаратів за кордоном. Доцільність випуску інсулінів в Україні широко дебатовалася. Але досвід перших років незалежності, коли хаотично закуповувалися різноманітні види інсуліну багатьох фірм, а звідси - постійні перерви у постачанні, часта вимушена зміна інсулінів, та пов'язане з цим виникнення ускладнень, змусили уряд у 1993 році прийняти рішення про створення власного виробництва інсулінів.

У 1999 році ЗАТ “Індар” розпочало виробництво препаратів нейтральних свинячих монокомпонентних інсулінів за українською технологією і препаратів людських і свинячих інсулінів за ліцензією фірми ”Hoechst”.

На кінець 2000 року у фармацевтичному ринку України було зареєстровано 53 торгових назви препаратів інсуліну у 70 формах випуску. Основу номенклатури склали препарати закордонного виробництва таких фірм, як “Berlin Chemie”, “Novo Nordisk”, “Hoechst”, “Lilly France”, “Human Serum Production”, “Endokrininiai preparatai”, “Інтерветмет”. Єдиним вітчизняним виробником інсулінів був ЗАТ “Індар”, який випускав 7 препаратів виключно у флаконах.

За останні 10 років з’явилися нові високоефективні препарати інсуліну та його аналогів. У фармацевтичному ринку нашої держави на початку XXI ст. був лише один аналог інсуліну – інсулін ультракороткої дії фірми “Eli Lilly” лізпро “Хумалог”. Компанією “Novo Nordisk” зареєстровано новий аналог інсуліну ультракороткої дії - інсулін аспарт під торговою назвою “Новорапід” у флаконах та картриджах із міжнародно прийнятим дозуванням 100 ОД/мл. Компанія “Sanofi Aventis” впровадила у ринок аналог інсуліну ультракороткої дії “Епайдра”(інсулін глюлізин) у флаконах і картриджах та ультратривалої дії (24 год) – інсулін гларгін під торговою назвою “Лантус” у флаконах та картриджах по 100 ОД/мл. Якісно та кількісно змінився асортимент препаратів ЗАТ “Індар”, розпочато виробництво вітчизняних картриджних форм інсулінів. У 2001 році в рамках Комплексної державної програми “Цукровий діабет” ВАТ “Фармак” спільно з фірмою “Eli Lilly” розпочато новий проект з виробництва в Україні людських рекомбінантних генно-інженерних інсулінів. З 2007 року препарати людського рекомбінантного інсуліну (Інсуген) розпочала виготовляти (пакуванням із in bulk фірми-виробника “Біокон ЛТД” (Індія)) ЗАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця”. Загалом, на даний час, зареєстровано близько 30 торгових назв препаратів інсуліну вітчизняного виробництва у флаконах та картриджах.

Компанія “Novo Nordisk” забезпечує хворих інсулінами у попередньозаправлених шприц-ручках ФлексПен (Левемір, НовоРапід, НовоМікс 30); “Sanofi Aventis” - шприц-ручках ОптіСет (Епайдра, Лантус).

Поступово впроваджуються у вітчизняну клінічну практику нові електромеханічні пристрої (дозатори) для підшкірного введення інсуліну – інсулінові помпи (insulin pump). В Україні перші інсулінові помпи DANA Diabecare II, DANA Diabecare IIS, DANA Diabecare II SG корейської компанії Sooil зареєстровані у грудні 2006 р. Точні дані про кількість пацієнтів, які ними користуються на даний час відсутні.

У додатку Б.9 наведені препарати інсулінів іноземного виробництва, а у додатку Б.10 – вітчизняні препарати інсуліну, що наявні у фармацевтичному ринку України станом на 01.01.2008 року.

2 ВИВЧЕННЯ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ДІАБЕТ В УКРАЇНІ НА ЗАГАЛЬНОДЕРЖАВНОМУ ТА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНЯХ

Для покращення медичної допомоги хворим ЦД в Україні у травні 1999 року була прийнята Комплексна програма “Цукровий діабет”, яка спрямована на здійснення профілактичних, психосоціальних, санітарно-освітніх заходів щодо захворюваності населення держави на ЦД, удосконалення організації служб охорони здоров’я, проведення фундаментальних епідеміологічних і клінічних досліджень у цій сфері. Мета Програми - зниження рівня захворюваності на ЦД, зменшення кількості ускладнень внаслідок цієї хвороби, а також збільшення тривалості та поліпшення якості життя хворих [42].

Одним із основних напрямків реалізації Програми є безкоштовне забезпечення хворих на ЦД інсуліном високої якості, вичаєфективними гіпоглікемічними препаратами, сучасними засобами введення інсуліну та засобами самоконтролю, що потребує оптимізації та раціонального використання обмежених бюджетних ресурсів.

Згідно даних ВООЗ і Американської діабетичної асоціації, у 2006 році в світі було зареєстровано 240 млн. хворих ЦД. За прогнозами вчених, до 2025 року число хворих збільшиться до 330 млн. У промислово розвинутих країнах Америки та Європи поширеність ЦД складає 5-6% і має тенденцію до зростання, особливо у віковій групі старших 40 років. Серед населення, що старше 60 років хворі на ЦД становлять 16%, після 80 років – 20-24% [43].

На кінець 2007 року в Україні зареєстровано 1094124 хворих ЦД. Але, опираючись на дослідження вітчизняних ендокринологів, можна з впевненістю говорити про набагато більше реальне число хворих [44].

Показники захворюваності та поширеності ЦД вивчалися нами за щорічним оглядовим виданням МОЗ України та Інституту ендокринології і обміну речовин ім.Комісаренка АМН України “Основні показники діяльності ендокринологічної служби України” (2000-2004)

Найвища поширеність ЦД на 100 тис. населення у 2004 році була у Чернівецькій обл. – 2913,6 хворих, Хмельницькій обл. – 2869,1 хворих, Черкаській обл. – 2731,6 хворих; найнижчі показники захворюваності зареєстровані у Волинській обл. - 1319,5 хворих на 100 тис. населення. Кількість вперше виявлених у 2004 році хворих ЦД на 100 тис. населення була найбільшою у Харківській обл. - 332,4 хворих, м.Києві – 288,3 хворих, Чернівецькій обл. – 272,5 хворих. Найменше виявлялося хворих у Волинській обл. – 123,4 хворих на 100 тис. населення. В абсолютних показниках поширеності та захворюваності на ЦД лідерами є Донецька обл. – 109959 хворих, Дніпропетровська обл. – 76318 хворих та Харківська обл. – 64586 хворих, що зумовлено великою чисельністю населення даних регіонів.

Розподіл захворюваності ЦД 1 типу по регіонах України у 2004 році був наступним: в абсолютних показниках передували вищевказані регіони, а у відносних показниках найбільша поширеність даного виду ЦД була у Черкаській обл.- 393,7 хворих, Харківській обл. – 366,8 хворих, Херсонській обл. – 366,3 хворих; найменше хворих зареєстровано у Житомирській обл. – 147,9 хворих та у А.Р.Крим – 149,7 хворих на 100 тис. населення.

В середньому по Україні у 2004 р. показник вперше діагностованих хворих ЦД 1 типу на 100 тис. населення дорівнює 19,4, найбільше значення даний показник має у Харківській обл. – 31,7 хворих, Херсонській та Черкаській обл. – 28,9 і 25,1 хворих відповідно; найменше – у Тернопільській обл. – 6,7 хворих.

ЦД 1 типу найбільш часто діагностується у розвинутих країнах і коливається від 10 (дігностовано вперше за рік) на 100 тис. населення у Австрії, Великобританії, Франції до 30 на 100 тис. населення у Фінляндії та на острові Сардинія у Італії. Отже, в Україні відмічаються середньосвітові показники (19,4 на 100 тис. щорічно) виявлення ЦД 1 типу (рис2.1).

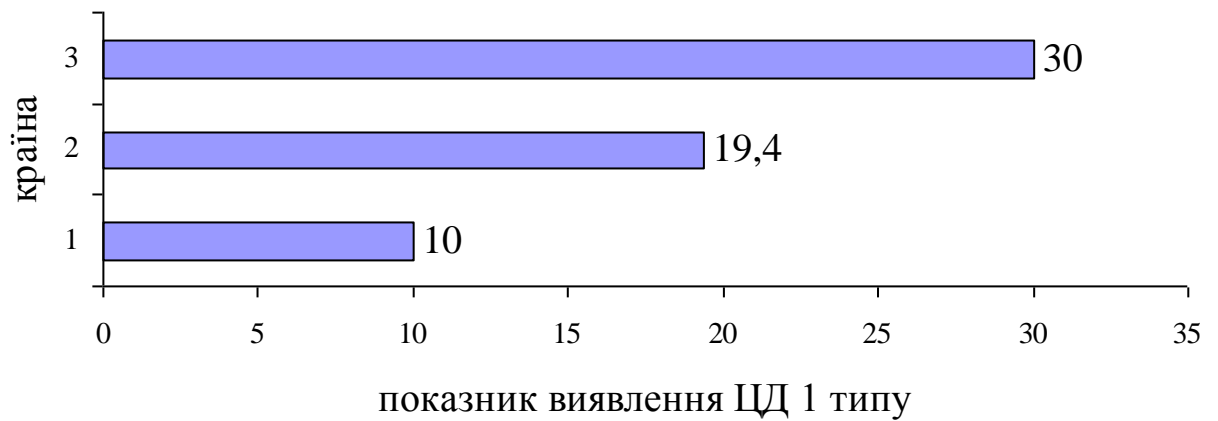


Рис. 2.1. Показники виявлення ЦД 1 типу на 100 тис населення (діагноз, встановлений вперше у житті) у Великобританії (1), Україні(2) та Фінляндії (3).

Також ми вивчили динаміку відносних показників поширеності та захворюваності на ЦД в Україні за період 2000 – 2006 рр. Отримані дані представлені у табл.2.1.

Табл 2.1.

Динаміка відносних показників поширеності та захворюваності населення України на ЦД у 2000 – 2006 рр.

Рік	Відносний показник поширеності	Відносний показник захворюваності
2000	1845,8	131,6
2001	1867,1	146,1
2002	1907,6	157,1
2003	1961,0	170,8
2004	2043,1	194,9
2005	2137,2	214,2
2006	2242,6	228,1

Таблиця 2.2

Відносні показники поширеності та захворюваності ЦД по регіонах України за 2000 – 2004 рр.

Регіон	2000		2001		2002		2003		2004	
	пош.	захв.	пош.	захв.	пош.	захв.	пош.	захв.	пош.	захв.
А.Р.Крим	1489,5	79,3	1532,0	96,2	1534,9	114,7	1536,5	124,6	1534,1	142,5
Вінницька	1864,1	139,5	1897,4	151,6	1939,5	157,9	1997,9	159,0	2035,2	175,6
Волинська	1217,7	91,5	1242,9	96,5	1249,7	109,9	1266,8	108,8	1319,5	123,4
Дніпропетровська	1975,3	123,2	1993,6	143,4	2082,8	165,5	2127,1	175,2	2180,8	186,3
Донецька	2098,8	150,9	2124,7	165,5	2189,1	178,2	2263,6	194,3	2335,6	219,5
Житомирська	1409,0	97,8	1407,4	101,1	1425,0	111,7	1436,3	116,1	1461,4	151,9
Закарпатська	1339,8	131,5	1403,3	144,0	1493,8	156,9	1583,6	155,6	1651,1	169,3
Запорізька	1648,8	125,2	1675,1	130,2	1742,0	136,2	1754,6	156,6	1849,7	186,4
Ів.-Франківська	1646,5	117,8	1682,0	131,0	1744,2	132,6	1809,0	159,1	1905,0	186,9
Київська	1832,6	136,5	1886,9	127,8	1898,2	136,2	1954,3	148,7	2021,4	164,6
Кіровоградська	1665,2	99,9	1705,7	118,3	1705,0	113,9	1746,6	134,0	1781,3	154,9
Луганська	1738,6	92,6	1716,9	117,4	1708,7	127,1	1678,7	126,8	1711,4	140,7
Львівська	1260,6	73,3	1241,9	75,8	1255,6	93,2	1287,7	117,5	1329,9	132,2
Миколаївська	1361,7	87,4	1413,2	132,2	1462,5	143,7	1615,8	166,3	1737,9	192,6
Одеська	2189,8	152,4	2218,3	164,5	2286,3	176,3	2337,9	180,9	2389,6	182,5
Полтавська	1841,9	134,2	1877,9	158,3	2025,0	187,1	2043,7	203,9	2133,1	212,9
Рівненська	1334,6	93,9	1369,2	123,5	1441,2	125,7	1509,5	141,3	1567,2	143,8
Сумська	2165,9	190,7	2210,8	180,9	2232,9	180,5	2293,1	173,9	2306,3	178,1
Тернопільська	1882,6	236,3	2062,4	239,2	2167,8	198,4	2281,4	205,3	2389,8	201,9
Харківська	2375,1	81,6	2128,7	123,5	1834,1	119,5	1906,2	188,0	2265,3	332,4
Херсонська	1513,2	135,9	1600,6	148,5	1675,7	165,8	1746,9	179,0	1840,1	183,8
Хмельницька	2562,8	200,5	2639,4	195,3	2664,8	203,2	2747,3	206,8	2869,1	231,5
Черкаська	2453,3	159,4	2483,3	159,4	2562,9	176,9	2643,5	195,1	2731,6	217,8
Чернівецька	2328,3	280,9	2445,9	245,5	2632,8	267,7	2821,4	277,3	2913,6	272,5
Чернігівська	1665,3	118,8	1698,8	127,9	1696,4	121,2	1757,9	125,9	1784,8	151,8
м.Київ	1975,3	194,0	2079,8	232,4	2278,8	270,7	2314,7	268,9	2423,8	288,3
м.Севастополь	1767,9	148,1	1791,6	172,6	1909,8	177,4	1997,7	171,7	2065,4	170,0
Всього по Україні	1845,8	131,6	1867,1	146,0	1907,6	157,1	1961,0	170,8	2043,1	194,9

Таким чином ми виявили, що найвища відносна поширеність ЦД у 2004р. була в Чернівецькій, Хмельницькій та Черкаській областях, найбільше вперше виявлено хворих на ЦД у Харківській, Чернівецькій областях та у м.Києві. Найнижча відносна поширеність ЦД у 2004 р. була у Волинській області, також у цьому регіоні найменше відносне число вперше виявлених хворих на ЦД. За період 1997 – 2004 рр. найвищий приріст поширеності ЦД відбувся у Тернопільській та Чернівецькій областях. Поряд з цим, у Луганській обл. зафіксовано зменшення поширеності цього захворювання. Нами встановлено, що в Україні відмічаються середньосвітові показники (19,4 на 100 тис. щорічно) виявлення ЦД 1 типу.

Наведені у аналітичній таблиці дані свідчать, що обрана нами для монографічного дослідження Вінницька область в основному відповідає середньорічним показникам поширеності захворюваності цукровим діабетом за вивчений період, тобто Вінницьку область можна розглядати як типову в плані фармацевтичного забезпечення фармакотерапії хворих на діабет.

3 АНАЛІЗ СТАНУ СПОЖИВАННЯ ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ГАЙСИНСЬКОМУ РАЙОНІ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Наведені в попередньому розділі результати аналізу показників поширеності та захворюваності цукровим діабетом вказали на стійку тенденцію до їх росту в тому числі у Вінницькій області. Одночасно захворюваність міського населення, як правило, вища. На неї впливають умови праці та відпочинку, традиції у харчуванні населення, екологічний стан регіону в т.ч. забрудненість території радіонуклідами[45].

Так, відповідно до наказу МОЗ України №324 від 16.11.98 “Про затвердження нормативних актів щодо хвороб, при яких може бути встановлений причинний зв’язок з дією іонізуючого випромінення та інших шкідливих чинників внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС”, ЦД внесено до переліку хвороб, для яких може бути встановлений причинний зв’язок з дією іонізуючого випромінення та інших шкідливих чинників у дорослого населення, яке постраждало внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС та до переліку хвороб, ризик виникнення яких підвищується в результаті впливу на організм дитини іонізуючого випромінення та інших шкідливих чинників цієї масштабної катастрофи. Тому раціонально проаналізувати закономірності споживання лікарських засобів для лікування діабету на регіональному рівні.

За регіональну модель ми обрали Гайсинський район Вінницької області. На першому етапі дослідження ми вивчили динаміку поширеності ЦД у даному районі. При вивченні поширеності ми використовували абсолютну чисельність хворих на ЦД. За вказаний період чисельність населення Гайсинського району практично не змінювалася.

У 2003 р. перебувало 1066 хворих ЦД, у 2007 р. їх кількість збільшилася до 1130 осіб.

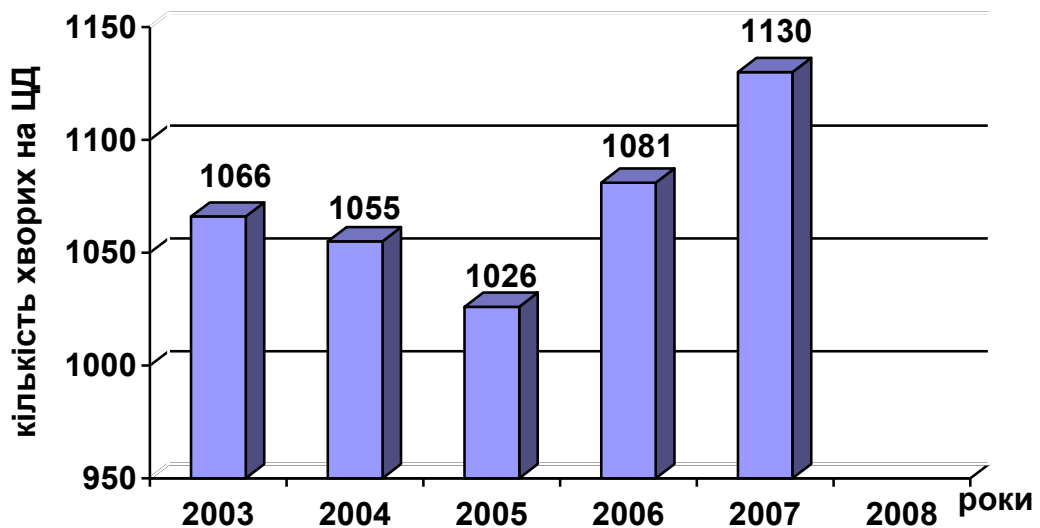


Рис 3.1. Динаміка поширеності ЦД в Гайсинському районі Вінницької області

На наступному етапі ми вивчили динаміку фінансування фармакоterapiї ЦД у даному районі. У 2003 р. фармакоterapiя ЦД була профінансована у сумі 41260 грн., у 2004 р – 58470 грн., у 2005 р. виділено 102350 грн., у 2006 р. – 155220 грн., у 2007 р. на фармакоterapiю ЦД виділено 225300 грн. Слід відмітити, що на 2008 р. з бюджетів різних рівнів для забезпечення лікарськими засобами хворих ЦД у Гайсинському районі заплановано 278740 грн. Динаміка фінансування фармакоterapiї представлена на рис 3.2.

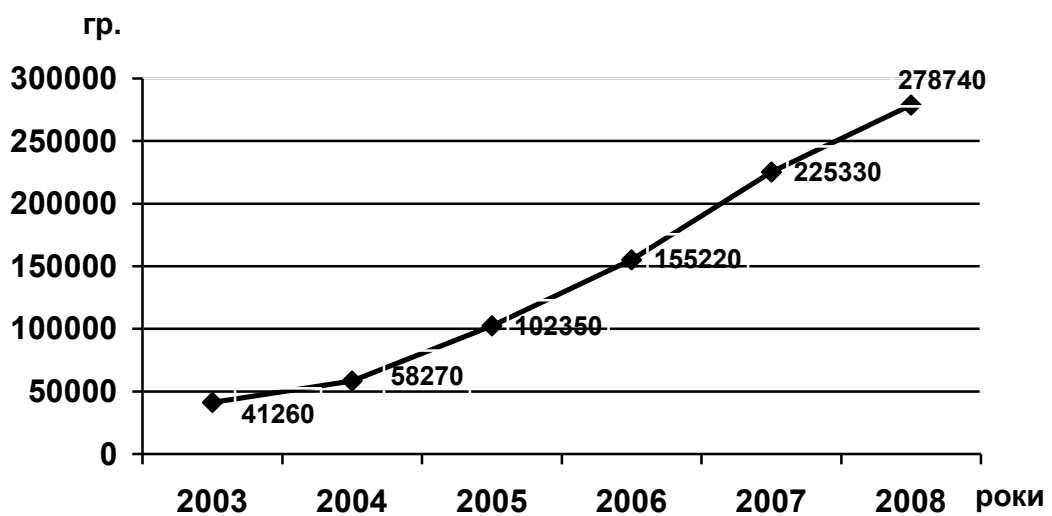


Рис 3.2. Динаміка фінансування фармакоterapiї хворих на ЦД у Гайсинському районі Вінницької області.

Нами встановлено, що в 2007 р. у порівнянні з 2003 р. чисельність хворих зросла у 1,1 рази (на 10%). За вказаний період фінансування на фармакотерапію зросло у 5,6 рази. Таким чином, темп росту фінансування суттєво випереджає темп росту абсолютної захворюваності ЦД.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення та аналіз арсеналу протидіабетичних лікарських засобів у вказаному районі.

Встановлено, що для інсулінотерапії використовуються наступні препарати вітчизняних виробників: свинні інсуліни у флаконах по 10 мл – Монодар, Монодар Б та Монодар Лонг; препарати людського інсуліну у флаконах по 10 мл – Хумодар Б, Хумодар Р 100, Фармасулін ННР, Хумодар К 25, Фармасулін Н 30/70; а також Хумодар Р 100 у картриджах по 3 мл (табл 3.1.)

Табл 3.1.

Препарати інсулінів вітчизняного виробництва, що застосовуються в Гайсинському районі Вінницької області

Тривалість дії	Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник, країна
Короткої дії	Монодар	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 ОД/мл) у флаконах	ЗАТ "Індар"
	Хумодар Р 100	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (100 ОД/мл) у флаконах; по 3мл у картриджах №3, №5	ЗАТ "Індар"
	Фармасулін Н	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 ОД/мл) у флаконах	ВАТ "Фармак"
Середньої дії	Монодар Б	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 ОД/мл) у флаконах	ЗАТ "Індар"
	Монодар Лонг	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 ОД/мл) у флаконах	ЗАТ "Індар"
	Хумодар Б	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 ОД/мл) у флаконах	ЗАТ "Індар"
	Фармасулін ННР	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 ОД/мл) у флаконах	ВАТ "Фармак"
Комбінованої дії	Хумодар К 25	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 ОД/мл) у флаконах	ЗАТ "Індар"
	Фармасулін Н 30/70	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 ОД/мл) у флаконах	ВАТ "Фармак"

Для інсулінзалежних хворих, які мали протипокази щодо застосування інсулінів вітчизняного виробництва призначались насупні препарати інсуліну імпортного виготовлення: людські інсуліни у флаконах та картриджах для шприц-ручок Актрапід НМ, Хумулін Р, Протафан НМ, Хумулін НПХ; а також аналоги людського інсуліну Новорапід (інсулін аспарт) та Лантус (інсулін гларгін) (табл 3.2.)

Табл 3.2.

Препарати інсулінів іноземного виробництва, що застосовуються в Гайсинському районі Вінницької області

Тривалість дії	Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник, країна
Короткої дії	Актрапід НМ	Р-н для ін'єкцій по 1,5мл; 3мл (100 ОД/мл) у картриджах №5	Novo Nordisk A/S, Данія
	Новорапід (інсулін аспарт)	Р-н для ін'єкцій по 10мл (100 ОД/мл) у флаконах №1	Novo Nordisk A/S, Данія
	Хумулін Р	Р-н для ін'єкцій по 1,5мл; 3мл (100 ОД/мл) у картриджах №5	Lilly France S.A., Франція
Середньої дії	Протафан НМ	Сусп. для ін'єкцій по 10мл (40 ОД/мл) у флаконах №1	Novo Nordisk A/S, Данія
	Хумулін НПХ	Сусп. для ін'єкцій по 1,5мл; 3мл (100 ОД/мл) у картриджах №5; по 10мл (40 ОД/мл) у флаконах №1	Lilly France S.A., Франція
Тривалої дії	Лантус (інсулін гларгін)	Р-н для ін'єкцій по 10мл (100 ОД/мл) у флаконах №1; 3мл (100 ОД/мл) у картриджах №5, №10	Aventis Phama Deutschland GmbH, Німеччина

За наказами Міністерства охорони здоров'я № 194 від 04.04.06, №219 від 12.04.2006, №840 від 15.12.2006 в Україні для забезпечення інсулінотерапії хворих на ЦД регіони повинні бути забезпечені наступними препаратами:

свинними: Монодар, Монодар Б; людські напівсинтетичні у флаконах по 10 мл (100 ОД / мл) Хумодар Б, Хумодар Р, Хумодар К 25; людські генно-інженерні у флаконах по 10 мл (40 ОД/ мл) Хумодар БР, Хумодар БР, Хумодар К 25 Р; людські генно-інженерні у картриджах по 3 мл (100 ОД/ мл) Хумодар Р 100 Р, Хумодар Б 100 Р, Хумодар К 25 100 Р; Хумулін Р, Хумулін НПХ, Хумулін МЗ; Фармасулін Н, Фармасулін ННР, Фармасулін Н 30/70; Актрапід НМ пенфіл 3,0; Протафан НМ пенфіл 3,0; аналоги інсуліну людини у флаконах та картриджах до шприц-ручок Лантус, Новорапід.

Таким чином, до арсеналу препаратів інсуліну, які використовуються при фармакотерапії ЦД не ввійшли наступні лікарські засоби: вискоєфективні препарати людського генно-інженерного інсуліну вітчизняного виробництва у флаконах по 10 мл (40 ОД/ мл) Хумодар БР, Хумодар БР, Хумодар К 25 Р; у картриджах по 3 мл (100 ОД/ мл) Хумодар Р 100 Р, Хумодар Б 100 Р, Хумодар К 25 100 Р; Хумулін Р, Хумулін НПХ, Хумулін МЗ; людські препарати інсуліну у картриджах іноземного виробництва Актрапід НМ пенфіл 3,0; Протафан НМ пенфіл 3,0.

Ідеальна модель сучасного асортименту лікарських засобів для лікування ЦД повинна включати шприц - ручки:

- ФлексПен для інсулінів Левемір, НовоРапід, НовоМікс 30, виробника NovoNordisk [46];
- Optiset для інсулінів Епайдра, Лантус, виробника Sanofi Aventis;
- інсулінові помпи - нові електромеханічні пристрої (дозатори) для підшкірного введення інсуліну. Вперше на початку 60-х років ідею постійного введення інсуліну запропонував та реалізував Арнольд Кадиш. Виготовлена ним помпа вводила інсулін внутрішньо, мала вигляд та розміри туристичного наплечника середніх розмірів. У кінці 70-х років вперше успішно почали застосовуватись портативні помпи для підшкірного введення інсуліну. В США у 2004 р. близько 210 тис. хворих ЦД використовували помпи для інсулінотерапії. В Україні перші інсулінові помпи DANA Diabecare II, DANA Diabecare IIS, DANA Diabecare II SG корейської компанії Sooil зареєстровані тільки у грудні 2006 р.[47]

Також нами було вивчено арсенал пероральних протидіабетичних лікарських засобів, які використовуються у регіоні. Даний арсенал представлено у табл 3.3.

Табл 3.3.

Пероральні гіпоглікемічні лікарські засоби, що застосовуються в Гайсинському районі Вінницької області

Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник, країна
Бігуаніди		
Метформін		
Діанормет 500	Таблетки по 500мг № 30 (10х3) (фасування і форми in bulk Польфа-Кутно, Польща)	ВАТ "Фармак", Україна
Діанормет 850	Таблетки по 850 мг № 30	Polfa Kutno Pharmaceutical Works S.A., Польща
Метформін	Таблетки по 500 мг № 30	Polfa Kutno Pharmaceutical Works S.A., Польща
Сіофор -500	Таблетки, вкриті оболонкою по 500 мг №30, № 60, № 120	Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина
Сіофор-850	Таблетки, вкриті оболонкою по 850 мг № 30, № 60, № 120	Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина
Похідні сульфонілсечовини		
Глібенкламід		
Глібенкламід	Таблетки по 5 мг № 50	ВАТ Фармфірма "Здоров'я" м . Харків, Україна
Манініл 3,5	Таблетки по 3,5 мг № 30, № 60, № 120	Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина
Манініл 5	Таблетки по 5 мг № 120	Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина
Гліквідон		
Глюренорм	Таблетки по 30 мг № 30, № 60, № 120	Boehringer Ingelheim Ellas A.E., Греція
Гліклазид		
Діабетон MR	Таблетки по 30 мг № 60	Laboratories Servier, Франція
Глімепірид		

Амарил	Таблетки по 1 мг; 2 мг; 4 мг № 15, № 30	Aventis Phama Deutschland GmbH, Germany Німеччина
Комплексні гіпоглікемічні засоби		
Глібомет (глібенкламід + метформін)	Таблетки № 40, № 100	Lab.Guidotti (Menarini Group)
Похідні тiazолідиндіону (глітазони)		
Розіглітазон		
Авандія	Таблетки по 4 мг № 7, № 28	GlaxoSmithKline, Великобританія
Розіноорм	Таблетки по 2 мг ; 4 мг, № 10	Micro labs. Limited, Індія

Майже увесь спектр пероральних гіпоглікемічних лікарських засобів, рекомендованих провідними світовими та вітчизняними фахівцями для лікування ЦД, використовується у досліджуваному регіоні. Для зниження рівня глікемії широко застосовують препарат першого вибору у пацієнтів з ожирінням – метформін у таблетках по 500 та 850 мг наступних торгових назв: Діанормет 500, Діанормет 850, Метформін, Сіофор –500, Сіофор-850. Також застосовують широкий асортимент похідних сульфонілсечовини: глібенкламід у таблетках по 3,5 та 5 мг (Глібенкламід; Манініл 3,5; Манініл 5); Гліквідон (Глюренорм); Гліклазид модифікованого вивільнення (Діабетон MR); препарат третього покоління Глімепірид (Амарил). Застосовують комбінацію сульфаніламідів з бігуанідами: Глібомет (глібенкламід+метформін). Використовують похідний тiazолідиндіону – розіглітазон у таблетках по 2 і 4 мг (Авандія, Розіноорм).

Поряд з тим, серед пероральних гіпоглікемічних препаратів, у даному регіоні відсутні меглітиніди (репаглінід, натеглінід), препарати похідних α -глюкозидази – акарбоза [48].

Нещодавно у розвинутих країнах світу хворі ЦД отримали можливість використовувати гіпоглікемічні препарати принципово нових класів та механізмів дії.

У 2005 р. Управління по контролю за харчовими продуктами та лікарськими препаратами США (FDA) схвалило використання (а з грудня 2006

р. дозволило маркетинг) препарату Byetta (exenatide), що запропонований спільно компаніями “Eli Lilly” та “Amylin Pharmaceuticals”. Екзенатид належить до нової групи препаратів – міметики інкретинів (агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1)) (АТС код: А10ВХ04) та є синтетичним аналогом екзентину-4 – природнього пептиду, що виділений з слюни ящірки-отрутозуба (Gila monster) [21]. Даний препарат імітує дію одного з гормонів, що знаходяться в кишечнику та регулюють постпрандіальну глікемію шляхом підвищення виділення інсуліну, має глюкозозалежний характер дії, а тому не викликає гіперглікемії. “Byetta” випускається у формі попередньо заправлених шприц-ручок, що містять 60 доз препарату по 5 або 10 мкг (1,2 мл та 2,4 мл розчину відповідно). Призначається по 5 мкг підшкірно 2 рази на добу протягом першого місяця, потім – по 10 мкг 2 рази на добу, що разом з дотриманням оптимального режиму харчування дозволяє знизити рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c до 7%. При використанні екзенатиду також спостерігається зниження маси тіла у хворих ЦД [49]. Раціональним є застосування препарату у хворих при ЦД 2 типу разом з метформіном та препаратами сульфонілсечовини [50]. У даний час триває розробка аналогу GLP-1 тривалої дії – ліраглутиду.

Глюкагоноподібний пептид-1 в організмі руйнується під дією дипептидилпептидази-4 (DPP-4). В 2006 р. компанія “Merck” вивела на ринок США та Європи препарат Januvia (sitagliptin), який належить до групи інгібіторів дипептидилпептидази-4 (DPP-4) (АТС код: А10ВН01). Даний препарат випускається у таблетках по 100 мг., призначається 1 табл на добу. Доцільним є застосування разом з метформіном та тiazолідиндіонами. Препарат не впливає на масу тіла хворих. У кінці 2007 р. Американська Діабетична Асоціація та Європейська Асоціація з Вивчення Діабету ввели ситагліптин до оновленого Керівництва по лікуванню ЦД 2 типу [51].

У 2007 р. Європейське агенство по лікарських засобах (EMA) схвалило, а з 2008 р. Європейська комісія дозволила маркетинг іншого препарату групи інгібіторів дипептидилпептидази-4 (DPP-4) компанії “Novartis” – Galvus (vildagliptin) (АТС код: А10ВН02). Він випускається у таблетках по 50 мг [52]. У США схвалення препарату FDA поки що відкладено. В даний час тривають

дослідження ще одного інгібітору дипептидилпептидази-4 (DPP-4) – Саксагліптину (Saxagliptin) компанії “Bristol-Myers”.

У 2007 році препарати Byetta (exenatide) та Januvia (sitagliptin) зареєстровані у Російській Федерації.

В 2006 р. FDA як додатковий засіб при інсулінотерапії схвалило гіпоглікемічний препарат Symlin (pramlintide) компанії “Amylin Pharmaceuticals”, що належить до класу аналогів аміліну, який виділяється β-клітинами разом з інсуліном. Препарат пригнічує продукцію глюкагону. Випускається у формі шприц-ручки SymlinPen 60, яка налаштовується на введення 15, 30, 45, 60 мкг препарату і SymlinPen 120, за допомогою якої можна вводити 60 або 120 мг прамлінтиду підшкірно перед їдою, таким чином знижуючи поспрандіальну глікемію [53]. Отримані дані про зменшення маси тіла у хворих, які приймали прамлінтид.

Отже, хоча вартість цих препаратів достатньо висока та досвід використання вищеописаних препаратів у світі ще не надто тривалий, але отримані на даний час результати досліджень свідчать про те, що раціональне застосування екзенатину, ситагліптину та прамлінтиду дозволяє значно розширити можливості фармакотерапії ЦД 1 та 2 типу, контролювати масу тіла пацієнтів, уникати гіпоглікемій та знизити рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c додатково на 0,5-1%, що дозволяє попередити важкі ускладнення та значно покращити якість життя хворого цукровим діабетом.

Наступним напрямом наших досліджень було вивчення комп'ютеризації процесу лікарського забезпечення хворих ЦД на регіональному рівні.

Ендокринологічна служба України сьогодні успішно вирішує важливе завдання: у відповідності до вимог Сент-Вінсенської декларації налагодити роботу по обліку хворих ЦД та показників їх здоров'я. На базі індивідуальних листків СИНАДІАБ (система спостереження за діабетом) створюється реєстр хворих ЦД 1 типу. Спеціальна форма листка для детального обліку за найбільш важливими критеріями розроблена Інститутом ендокринології та обміну речовин (м. Київ). Лікарі районних ланок ендокринологічної служби заповнюють ці форми, таким чином формуючи базу даних.

Фармацевтична складова системи комп'ютерного обліку лікарського забезпечення хворих на ЦД на регіональному рівні опрацьована в кандидатській дисертації А.І.Бойка [54]. Принциповим напрямком в оптимізації лікарського забезпечення хворих на діабет який опрацював А.І.Бойко (2006) є функціонування спеціальної комп'ютерної бази даних «Споживання лікарських засобів хворими на діабет». Ми вивчили структуру та принципи побудови вказаної бази даних яку можна вважати типовою для України, оскільки вона офіційно зареєстрована Свідоцтвом про реєстрацію авторського права за №14329 від 10.10.2005р. Така база даних актуальна і для Вінницької області та її Гайсинського району, причому її паспортна частина (включно з реєстраційним номером хворого) повністю співпадала з аналогічною частиною загальнодержавної бази даних СИНАДІАБ (системою нагляду за діабетом).

Комп'ютерна база даних “Споживання лікарських засобів хворими на діабет” призначена для об'єктивізації споживання ліків хворими на цукровий та нецукровий діабет і складається з трьох частин:

- блок даних “Пацієнт”, структура якого представлена на рис 3.3. містить наступні дані: прізвище, ім'я, по-батькові, дата народження, стать, адреса проживання, телефон, тип діабету, яким хворіє (цукровий діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу, нецукровий діабет, інший тип), з якого часу хворіє, з якого часу проводить відповідну фармакотерапію, назву лікувально-профілактичного закладу, де лікується та прізвище лікаря, а також дату введення даної інформації. Загальний вигляд активного вікна блоку “Пацієнт” наведено на рис 3.4.

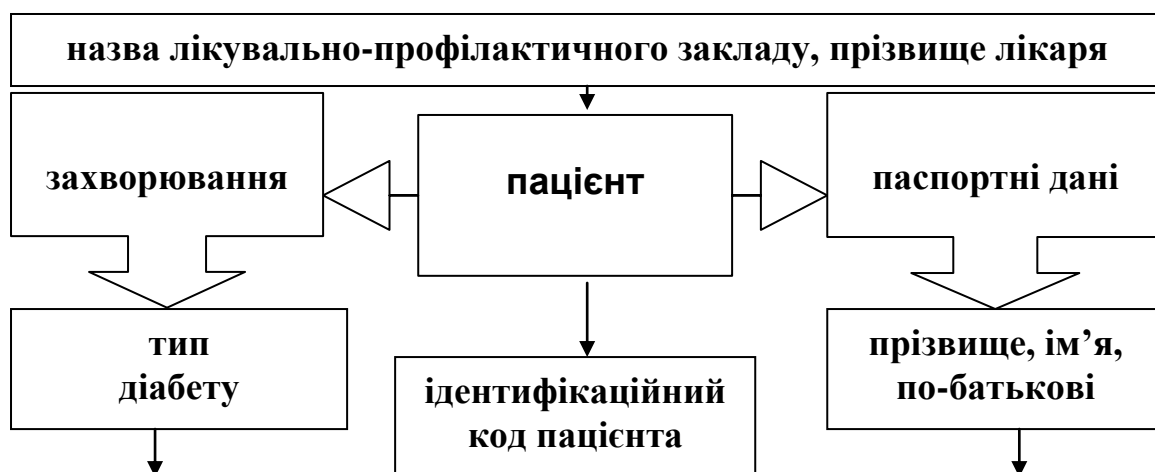




Рис 3.3. Структура блоку “Пацієнт” комп’ютерної бази даних “Споживання лікарських засобів хворими на діабет”.

Рис 3.4. Загальний вигляд активного вікна інформаційного блоку “Пацієнт” комп’ютерної бази даних “Споживання лікарських засобів хворими на діабет”.

- блок даних “Фармакотерапія” (рис 3.5.) містить дані про теоретичний арсенал лікарських засобів, які використовуються для фармакотерапії:
 - а) ПГЛЗ: бігуанід, сульфаніламід, комплексний лікарський засіб, інгібітор глюкозидази, меглітінід, глітазон чи інший лікарський засіб, дані про його добову дозу та вартість добової дози;
 - б) інсулін: назву, дозу в одиницях дії, вартість 1 одиниці дії та кількість ін’єкцій на добу;

с) препарат для лікування НЦД .

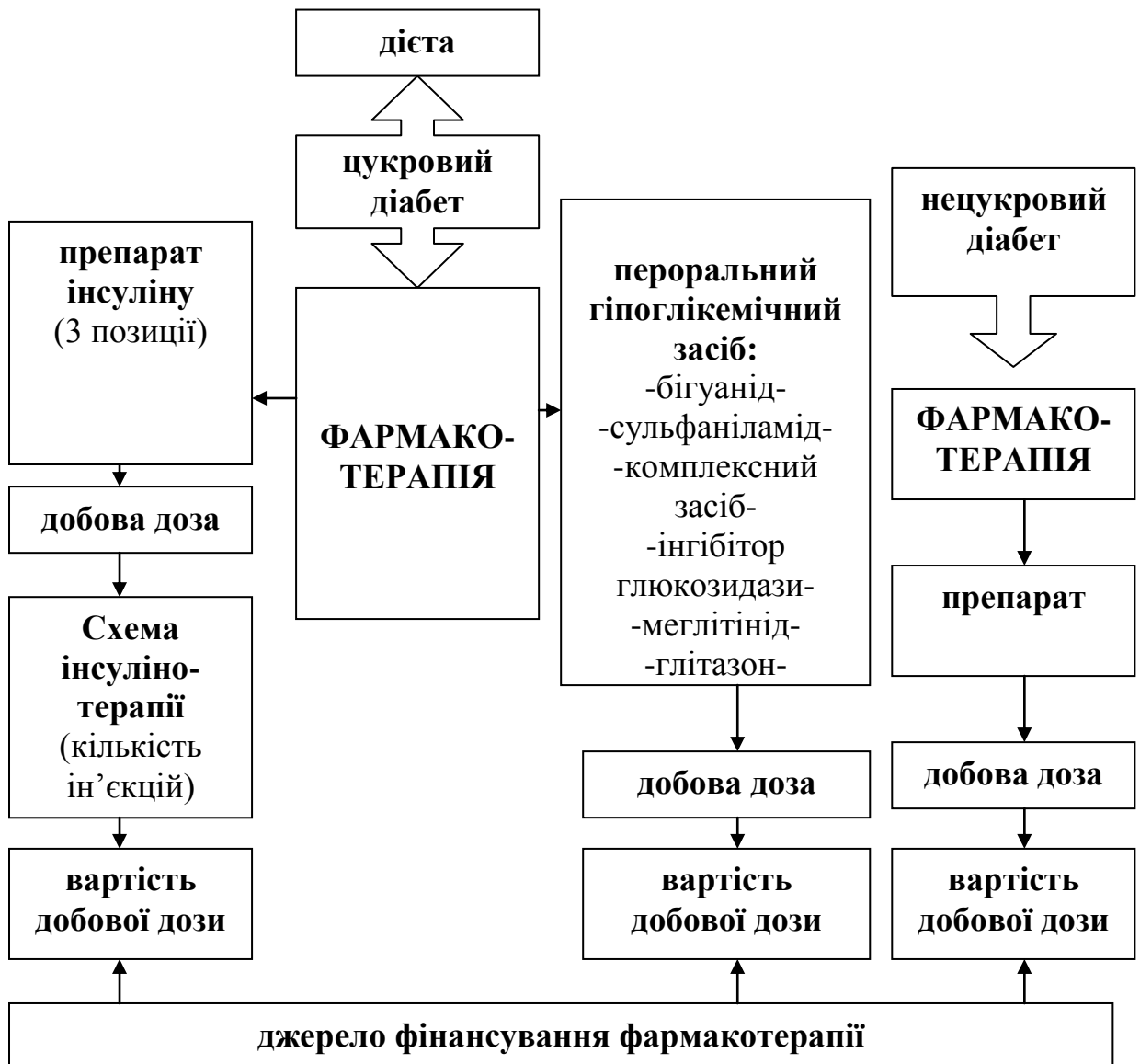


Рис 3.5. Структура блоків “Фармакотерапія” та “Джерело фінансування” комп’ютерної бази даних “Споживання лікарських засобів хворими на діабет”.

- блок даних “Джерело фінансування” (див.рис....): централізоване постачання, кошти місцевого бюджету, кошти фонду по виплаті компенсацій і наданню пільг громадянам, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, гуманітарна і спонсорська допомога, самофінансування, комбіноване фінансування.

Загальний вигляд активного вікна блоків “Фармакотерапія” та “Джерело фінансування” наведено на рис 3.6.

Фармакотерапія

Фармакотерапія ЦД

Назви	Добова доза	Вартість ДД	Вид інсуліну	Доза (ОД)	Вартість ОД
Бігуаніди	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Фармасулін Н	20	0,08
Сульфаніламід	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Фармасулін РНН	40	0,08
Комплексний ЛЗ	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Інгібітори глюкоз.	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Меглітініди	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Кількість ін'єкцій	2	
Глітазони	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Інші	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Лише дієта	<input type="checkbox"/>				

Фармакотерапія НЦД

Назви	Добова доза	Вартість ДД
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Джерело фінансування:

Пільги:

Рис 3.6. Загальний вигляд активного вікна інформаційних блоків “Фармакотерапія” та “Джерело фінансування” комп’ютерної бази даних “Споживання лікарських засобів хворими на діабет”.

Ця комп’ютерна база даних дозволяє вводити, зберігати, обробляти та отримувати інформацію про споживання лікарських засобів хворими на діабет з встановленням джерел фінансування їх фармакотерапії, що дозволяє аналізувати споживання ліків певним пацієнтом та обраховувати вартість його фармакотерапії, а отже дає можливість провести точні розрахунки при визначенні потреби у цих лікарських засобах.

Нашим заключним завданням було представити дані про нові лікарські засоби та лікарські форми у фармакотерапії діабету у формі зручній для введення у комп’ютерну базу даних. Зокрема нами опрацьований інформаційний огляд “Рациональна фармакотерапія цукрового діабету типу 2 пероральними гіпоглікемізуючими препаратами” для введення базової інформації до комп’ютерної пошукової системи (Паньків В.І. // Рациональная фармакотерапия.-2008.-№1.-с.31-38).

У методичному плані виділялися ключові слова та наступні блоки інформації: перелік лікарських засобів (міжнародні непатентовані назви), фармацевтична група, фармакологічні властивості, фармакодинаміка, фармакокінетика, покази, дози, побічна дія, особливі заходи безпеки, особливості застосування, несумісність та ін.

РАЦІОНАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2 ПЕРОРАЛЬНИМИ ГІПОГЛІКЕМІЗУЮЧИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет 2 типу, пероральні цукрознижуючі препарати, похідні сульфонілсечовини, меглітиніди, бігуаніди, тіазолідиндіони, інгібітори α -глюкозидази.

СТРУКТУРА ІНФОРМАЦІЙНОГО ОГЛЯДУ:

1. Визначення ЦД 2 типу та сучасна концепція терапії.
2. Класифікація пероральних цукрознижуючих препаратів за основним механізмом гіпоглікемізуючої дії:
 - а) засоби, що підвищують секрецію інсуліну (історія застосування, механізм дії та фармакологічні ефекти, фармакокінетика, переносимість і побічні ефекти протипокази, застереження, взаємодія):
 - похідні сульфонілсечовини (хлорпропамід, глібенкламід, глібенкламід мікронізований, гліпізид сповільненого вивільнення, гліклазид, гліклазид модифікованого вивільнення (MR), гліквідон, глімепірид);
 - меглітиніди (репаглінід, натеглінід);
 - б) засоби, що підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну (історія застосування, механізм дії та фармакологічні ефекти, фармакокінетика, місце в терапії, переносимість і побічні ефекти, протипоказання, застереження, взаємодія):
 - бігуаніди (метформін);
 - тіазолідиндіони (піоглітазон, розиглітазон);

в) засоби, що порушують усмоктування вуглеводів у кишечнику (механізм дії та фармакологічні ефекти, фармакокінетика, місце в терапії, переносимість і побічні ефекти, протипоказання, застереження, взаємодія)

- інгібітори α -глюкозидази.

3. Використана література.

ВИСНОВКИ

1. На регіональному рівні (Гайсинський район Вінницької області) встановлено, що за 2003 – 2007 рр. темп росту фінансування фармакотерапії цукрового діабету суттєво перевищує темп росту поширеності діабету.
2. Аналіз регіонального асортименту лікарських засобів для фармакотерапії цукрового діабету свідчить про необхідність його оптимізації шляхом використання картриджних форм генно-інженерного людського інсуліну Хумодар та Хумулін, препаратів аналогів інсуліну людини у формі попередньозаправлених шприц-ручок та інсулінових помп.
3. Для оптимізації можливостей комп'ютерної інформаційно-пошукової системи про використання лікарських засобів для фармакотерапії хворих на цукровий діабет проведена обробка релевантної інформації публікації В.І.Панківа “Раціональна фармакотерапія діабету типу 2 пероральними гіпоглікемізуючими препаратами”.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Дацко А.Й. Исследования по совершенствованию процесса управления фармацевтическим обеспечением антибиотиками: Автореф. дис. ... канд.фарм.наук: 15.00.01 / Львовский медицинский институт.-Львов,1981.-21 с.
2. Чобану Н.М. Оптимизация использования сульфаниламидных лекарственных средств: Автореф. дис. ... канд.фарм.наук: 15.00.01 / Львовский медицинский институт.-Львов,1990.-16 с.
3. Заліська О.М. Оптимізація лікарського забезпечення урологічних хворих у стаціонарі: Автореф. дис. ... канд.фарм.наук: 15.00.04 / Львівський медичний університет.-Львів,1997.-22 с.
4. Рязанова К.І. Фармацевтичне забезпечення медичної діагностики (в кардіології та онкології): Автореф. дис. ... канд.фарм.наук: 15.00.04 / Львівський медичний університет.-Львів,1997.-21 с.
5. Фойдер О.М. Організаційно-технологічні дослідження з використання рослин у гастроентерології: Автореф. дис. ... канд.фарм.наук: 15.00.01/ Львівський медичний університет.-Львів,1997.-21 с.
6. Левицька О.Р. Маркетингове дослідження лікарських засобів для оториноларингологічної практики: Автореф. дис. ... канд.фарм.наук: 08.06.02 / Львівський медичний університет.-Львів,1998.-17 с.
7. Заліська О.М. Методика маркетингового аналізу ринку урологічних лікарських засобів // Фармацевтичний журнал-2000.-№1.-С.45-50.
8. Заліська О.М. Фармакоєкономічна оцінка пероральних гіпоглікемічних засобів в Україні на основі доказової фармації // Фармацевтичний журнал.-2002.-№3.-С.11-19.
9. Внутрішні хвороби / І.М.Ганджа, В.М.Коваленко, Н.М.Шуба та ін.- К.:Здоров'я, 2002.-992 с.
10. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. д-ра мед.наук, проф. Ю.М.Мостового.-6-е видання.-Вінниця, 2004.- 463с.

11. Диагностические критерии и классификация сахарного диабета: Перевод рекомендаций Консультативного комитета по Сахарному Диабету ВОЗ, Женева, 1999 г. // *Діабет і життя*.-2000.-№1.-С.6-7.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Алгоритмы диагностики и лечения сахарного диабета и его осложнений: Пособие для врачей.-М.:Медицина, 2003.-96 с.
13. Караченцев Ю.И., Кравчун Н.О., Козаков О.В., Тихонова Т.М. Стандарты діагностики та лікування хворих на цукровий діабет // *Проблеми ендокринної патології*.-2003.-№1.-С.85-115.
14. Ефимов А.С., Скробанская Н.А., Ефимов Д.А. Лечение больных сахарным диабетом // *Клиническая диабетология*.- Киев.:Здоров'я, 1998.- С. 156-228.
15. Паньків В.І. Цукровий діабет у практиці терапевта.- К.,-1994.-160 с.
16. Mehnert H. Insulin: 75 Jahre und kein Ende ...1923 erfolgte die Zulassung des Insulins als Medikament in Deutschland // *Fortschritte der Medizin*.- 1998.-Vol.116, №28.-P.26-28.
17. Інсулінотерапія хворих на цукровий діабет / А.С.Єфімов, Н.А.Скробонська., С.М.Ткач, О.А.Сакало.- К.:Здоров'я, 2000.- 248 с.
18. Практика инсулинотерапии / М.Бергер, Е.Г.Старостина, В.Йоргенс, И.Дедов.-Берлин.:Спрингер, 1990.-365 с.
19. Sonksen P. Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease // *British Journal of Anaesthesia*.- 2000.-Vol.85, №1.-P.-69-79.
20. Мойсеенко Т.А., Хворостинка В.Н., Кривоносова Е.М. Инсулинотерапия сахарного диабета I типа: основные методы и варианты коррекции // *Врачебная практика*.- 2002.-№ 1. – С. 9-16.
21. Листопад А. Обзор рынка инсулинов // *Провизор*.-2000.-№17.-С.23-27.
22. Freeland B. Using human insulin // *American Journal of Nursing*.- 1998.-Vol.98, №3.-P.16.
23. Авраменко Т.В. Інтенсифікована інсулінотерапія при цукровому діабеті у вагітних // *Галицький лікарський вісник*. – 2000. - № 1. – С. 5-7.

24. Полтораки В.В., Караченцев Ю.І., Горшунська М.Ю. Інсулін гларгін (Лантус) – перший безпіковий базальний інсулін тривалої дії: фармакокінетика, фармакодинаміка, перспективність клінічного застосування // Український медичний часопис. – 2003.- №2(34).-С.43-59.
25. Єфімов А.С., Скоробонська Н.А. Принципи інсулінотерапії хворих на цукровий діабет // Ендокринологія.-1997.-Т.2, №2.-С.101-111.
26. Бойко А.І. Шляхи оптимізації лікарського забезпечення хворих діабетом. Повідомлення І. Історія питання // Фармацевтичний журнал.-2002.-№6.- С.91-100.
27. Бойко А.І. Шляхи оптимізації лікарського забезпечення хворих діабетом. Повідомлення ІІ. Актуальний стан питання // Фармацевтичний журнал.-2003.-№1.-С.100-104.
28. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 1998 // Diabetes Care.-1998.-№21.-Р.1-98.
29. Щербак О.В. До розрахунку добової потреби в екзогенному інсуліні у хворих на цукровий діабет // Фармацевтичний журнал.- 2002.-№ 6. – С. 88-91.
30. Virmani A. Using insulin // National Medical Journal of India.- 1997.-Vol.10, №4.-Р.186-189.
31. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // New English Medical Journal -1993.-№329.-Р.977-986.
32. Hirsch I. Type 1 diabetes mellitus and the use of flexible insulin regimens // Am.Fam.Physician.-1999.-Vol.60, №8.-Р.2343-2356.
33. Clark C Jr. The burden of chronic hyperglycemia // Diabetes Care.-1998.-Vol.21, №3.-Р.32-34.
34. Home P. Intensive insulin therapy in clinical practice // Diabetologia.-1997.-Vol.40, №2.-Р. 83-87.
35. Bloomgarden Z. American Diabetes Association Annual Meeting, 1999: type 2 diabetes Treatment // Diabetes Care. –2000.-Vol. 23, №3.-Р.405-411.

36. Настольное руководство по Сахарному диабету 2-го типа. Европейская Группа Политики Диабета // Диабет і життя.-2000.-№2(спецвыпуск).-32 с.
37. Демидова И. Сахарный диабет II типа: патогенез и лечение // Врач. – 2000. - № 1. – С. 16 -19.
38. Mudaliar S., Edelman S. Insulin therapy in type 2 diabetes // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.-2001.-Vol.30,№4.-P. 935-982.
39. Генделека Г.Ф. Комбіноване лікування цукрового діабету II типу поєднанням глюкозаю і манінілу у разі розвитку вторинної сульфамілідної резистентності // Ендокринологія.-1997.-Т.2, №2.-С.98-101.
40. Amy L. Werner, Maryann T. Travaglini. Розиглітазон в терапії цукрового діабету II типу. Огляд // Медицина світу. – 2002. – Т.13, ч.1. – Липень. – С. 30-43.
41. Арджанов Н.П. Инсулин: кто же был первым? // Провизор.-1999.-№14.-С.22-24.
42. Указ президента України Про комплексну програму “Цукровий діабет” від 21 травня 1999 року №545/99.
43. Гулько Н. Цукровий діабет – хвороба XXI століття // Інформ. вісник медицини. – 2002. – Листопад. – С.7.
44. Тронько Н. Современные проблемы диабетологии // Журнал АМН України – 2000.- № 3. – С. 460-470.
45. Руднев И. Сахарный диабет у учасників ліквідації наслідків Чернобыльской катастрофы // Ліки України.- 2000.- № 7-8.- С. 81-82.
46. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. проф.М.Д.Тронька // Довідник “VADEMECUM Доктор Ендокринолог”.- К.:ТОВ “Доктор-Медіа”, 2007.-352 с.
47. Теплая Е. На передовой наступления – сегодня и завтра диабетологии // Новая медицина тысячелетия.-2007.-№1.-С.4-6.

48. Паньків В.І. Нова редакція алгоритму лікування хворих на цукровий діабет типу 2 // *Новости медицины и фармации.*-2008.-4(235).-С.16-17.

49. Poon T., Nelson P., Shen L. et al. Exenatide improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: a dose-ranging study // *Diabetes Technol Ther.*-2005.-№7.-P.467-477.

50. Buse J.B., Henry R.R., Han J. et al. Exenatide-113 Clinical Study Group: Effects of exenatide on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.*-2004.-№27.-P. 2628–2635.

51. Aronne L., Fujioka K., Aroda V. et al. Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2007.-№ 92.-P. 2977-2983.

52. Burkey B., Li X., Bolognese L. et all. Acute and chronic effects of the incretin enhancer vildagliptin in insulin-resistant rats // *J.Pharmacol.Exp.Ther.*-2005.-№315.-P.688-695.

53. Чарьелло А., Коладжьюри С. Руководство по управлению постпрандиальным уровнем сахара крови // *Diabetes Voice.*-2007.-№52.-С.9-11.

54. Бойко А.І. Маркетингові та фармакоєкономічні дослідження лікарських засобів для лікування діабету: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук /15.00.01/ Львів. нац. мед. ун-т ім.Данила Галицького.- Львів, 2006.- 20 с.

ДОДАТКИ

Додаток А

А.1. Клінічні прояви ЦД

У середньому та похилому віці захворювання, як правило, частіше всього розвивається повільно, а ознаки його проявляються поступово. У дитячому та юнацькому віці а часто і у дорослих початок ЦД гострий, клінічна картина яскраво проявляється протягом кількох днів, що особливих труднощів при встановленні діагнозу не викликає.

Типова картина гострого початку ЦД наступна: з'являється сильна спрага, яка важко тамується (хворий може випити 4-5л води за добу), часте сечовипускання, втрата маси тіла, сильна втомлюваність, зниження працездатності, можливий свербіж шкіри, погіршення зору, біль у м'язах ніг. У дуже важких випадках при несвоєчасно встановленому діагнозі гострий початок може швидко прогресувати, призводити до нагромадження недоокислених продуктів обміну і кетоацидотичної коми. Найбільш чітким та стійким об'єктивним проявом захворювання є підвищення вмісту глюкози у крові.

Діагноз ЦД повинен бути підтверджений повторним визначенням глікемії в інші дні. Визначення глікемії (для діагностики ЦД) не проводиться: на фоні гострого захворювання, травми чи хірургічного втручання, короткочасного прийому препаратів, що підвищують рівень глікемії (глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, тіазиди, β -адреноблокатори тощо), у хворих з цирозом печінки.

При ЦД також спостерігається ураження багатьох органів та систем. Часто спостерігаються захворювання шкіри та підшкірної клітковини. При декомпенсованому діабеті шкіра суха, схильна до гнійних уражень. Порушення жирового обміну проявляється ксантоматозом шкіри. На стопах спостерігаються тріщини, ерозії, грибкові ураження. На гомілкях та стопах можуть виникати трофічні виразки. Через втрату кальцію та погіршення кровопостачання проходять зміни у кістках та суглобах, розвиваються діабетичні остеоартропатії. У хворих ЦД уражається печінка (жирова

інфільтрація), нирки (діабетична нефропатія), центральна та периферична нервова система (діабетична енцефалопатія, локальні нейропатії тощо). Більш важко і тривало протікають супутні інфекційні захворювання, які нерідко декомпенсують діабетичний процес. Спостерігаються ураження ясен та зубів (пародонтоз тощо). Особливе значення серед проявів та ускладнень ЦД мають ураження серця та судин, які є найбільш частою причиною інвалідності і смертності хворих. Ознаки інфаркту міокарду при ЦД часто атипові, іноді без вираженого больового синдрому, протікання більш важке. У хворих ЦД спостерігаються функціональні зміни органів травлення: хронічний гастрит, дуоденіт, холецистит, гепатит. Ураження очей (ретинопатія, катаракта тощо) можуть призводити до сліпоти. У більшості випадків причиною вищеописаних патологічних станів є обширні ураження середніх та мілких судин (діабетичні макро- та мікроангіопатії). Механізм їх розвитку дуже складний та пов'язаний з багаточисленими факторами, однак клінічні спостереження дозволяють зробити висновок, що виникнення ангіопатій тісно пов'язане з рівнем компенсації ЦД – чим краще і триваліше хвороба буде компенсована, тим більш віддаленими та менш важкими будуть ураження судин і їх наслідки.

За станом компенсації ЦД може бути компенсованим, субкомпенсованим та декомпенсованим.

А.2 Диференціальна діагностика ЦД

Ознака	ЦД 1 типу	ЦД типу 2
Вік до початку захворювання	Діти, підлітки, молодий вік (до 30 років)	Старший вік (після 30 років)
Частота діабету у родичів	Менше 10%	Більше 20%
Вплив сезонних факторів на виявлення хвороби	Осінньо-зимовий період	Відсутній
Початок хвороби	Гострий, можлива кома	Повільний, поступово
Маса тіла	Нормальна або знижена	Підвищена (у 80%)
Стать	Частіше у чоловіків	Частіше у жінок
Клініка захворювання	Виражена чітко	Непевна
Перебіг	Лабільний, часто важкий	Стабільний
Діабетичні ангіопатії	Через кілька років, частіше мікроангіопатії	Часто на час встановлення діагнозу
Схильність до кетозу	Значна	Не властива
Рівень інсуліну та С-пептиду у крові	Різко знижений	Часто підвищений, нормальний чи знижений
Сеча	Наявність глюкози і ацетону	Наявність глюкози
Антитіла до острівців підшлункової залози	Знаходять майже у всіх випадках у перші тижні захворювання	Звичайно відсутні
Лікування	Дієта, інсулін	Дієта, пероральні цукрознижуючі препарати, рідше – інсулін

**А.3 Діагностичні критерії цукрового діабету та інших порушень
вуглеводного обміну (ВООЗ, 1999)**

Концентрація глюкози в ммоль/л (мг%)			
Час вимірювання	Цільна кров		Плазма
	Венозна	Капілярна	Венозна
Норма			
Натще чи	$\geq 3,3$ $< 5,5$ (≥ 59 < 99)	$\geq 3,3$ $< 5,5$ (≥ 59 < 99)	$\geq 4,0$ $< 6,1$ (≥ 72 < 110)
Через 2 години після ГТТ	$\leq 6,7$ (≤ 120)	$\leq 7,8$ (≤ 140)	$\leq 7,8$ (≤ 140)
Цукровий діабет			
Натще	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 7,0$ (≥ 126)
Через 2 год. після ГТТ чи через 2 год. після прийому їжі	$\geq 10,0$ (≥ 180)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 11,1$ (≥ 200)
Випадкове визначення глікемії у будь-який час дня без залежності від прийому їжі	$\geq 10,0$ (≥ 180)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 11,1$ (≥ 200)
Порушення толерантності до глюкози			
Натще (якщо визначається) і	$< 6,1$ (< 110)	$< 6,1$ (< 110)	$< 7,0$ (< 126)
Через 2 години після ГТТ	$\geq 6,7$ $< 10,0$ (≥ 120 < 180)	$\geq 7,8$ $< 11,1$ (≥ 140 < 200)	$\geq 7,8$ $< 11,1$ (≥ 140 < 200)
Порушена глікемія натще			
Натще і	$\geq 5,6$ $< 6,1$ (≥ 100 < 110)	$\geq 5,6$ $< 6,1$ (≥ 100 < 110)	$\geq 6,1$ $< 7,0$ (≥ 110 < 126)
Через 2 години після їди (якщо визначається)	$< 6,7$ (< 120)	$< 7,8$ (< 140)	$< 7,8$ (< 140)

Глікемія натще – рівень глюкози у крові ранком перед сніданком після попереднього голодування протягом більше 8 годин.
 Постпрандіальна глікемія – рівень глюкози у крові через 2 години після прийому їжі.
 ГТТ – пероральний глюкозотолерантний тест. Проводиться у випадку сумнівних значень глікемії для уточнення діагнозу. При цьому глікемія визначається перед і через 2 години після перорального навантаження глюкозою.

А.4 Критерії компенсації вуглеводного обміну при ЦД типу 1

Показники		Компенсація	Субкомпенсація	Декомпенсація
Hb A1c (%)		6,0 – 7,0	7,1 – 7,5	> 7,5
Само-контроль глюкози в капілярній крові ммоль/л (мг %)	Глікемія натще	5,0 – 6,0 (90 – 109)	6,1 – 6,5 (110 – 120)	6,5 (>120)
	Постпрандіальна глікемія (2 год після їди)	7,5 – 8,0 (136 – 144)	8,1 – 9,0 (145 – 160)	>9,0 (>160)
	Глікемія перед сном	6,0 – 7,0 (110 – 126)	7,1 – 7,5 (127 – 135)	>7,5 (>135)

А. 5 Критерії компенсації вуглеводного обміну при ЦД типу 2

Показники		Компенсація	Субкомпенсація	Декомпенсація
Hb A1c (%)		6,0 – 6,5	6,6 – 7,0	> 7,0
Само-контроль глюкози в	Глікемія натще	5,0 – 5,5 (90 – 99)	5,6 – 6,5 (100 – 117)	>6,5 (>117)

капілярній крові ммоль/л (мг %)	Пост-прандіальна глікемія (2 год після їди)	<7,5 (<135)	7,5 – 9,0 (135 – 162)	>9,0 (>162)
	Глікемія перед сном	6,0 – 7,0 (110 – 126)	7,1 – 7,5 (127 – 135)	>7,5 (>135)

Додаток Б

Протидіабетичні лікарські засоби

Б.1 Терапевтичні цілі при ЦД 1 типу (European Diabetes Policy Group, 1998)

Показники контролю артеріального тиску				
При відсутності протеїнурії		<135/85 мм. рт.ст.		
При протеїнурії >1 г/добу та при хронічній нирковій недостатності		<125/75 мм. рт.ст. (якщо можливо досягнути)		
Показники вуглеводного обміну				
Показники		Норма (без діабету)	Адекватний рівень	Неадекватний рівень
Hb A1c (%) при нормі 4,0 – 6,0		< 6,1	6,1 – 7,5	>7,5
Самоконтроль глюкози в капілярній крові ммоль/л (мг %)	Натще /перед їдою	4,0 – 5,0 (70 – 90)	5,1 – 6,5 (91 – 120)	>6,5 (>120)
	Через 2 год після їди	4,0 – 7,5 (70 – 135)	7,6 – 9,0 (136 – 160)	>9,0 (>160)
	Пред сном	4,0 – 5,0 (70 – 90)	6,0 – 7,5 (110 – 135)	>7,5 (>135)

Б.2 Фармацевтичні характеристики препаратів інсуліну

Як біологічно активна речовина для виготовлення лікарських препаратів використовуються інсулін свинячий, яловичий і людський. Тваринні інсуліни відрізняються від людського за амінокислотним складом: яловичий - за трьома амінокислотами, а свинячий - за однією. Через значні побічні ефекти, які спостерігалися при терапії яловичим інсуліном, в Україні він не використовується.

Інсулін, який одержують з підшлункових залоз тварин, очищають методом хроматографії. Після одноразової хроматографії препарату, який попередньо очистили методом кристалізації, отримують монопікові інсуліни. Вони містять домішки, які практично повністю видаляються після багаторазової очистки методом хроматографії. Такі інсуліни називаються монокомпонентним і, як правило, на флаконі мають маркування МС.

Препарати інсуліну людини за хімічною будовою повністю ідентичні до людського інсуліну[53]. Як лікарський препарат він став доступним тільки протягом останніх 23 років. Інсулін людський можна отримувати напівсинтетичним способом за допомогою ферментно-хімічної заміни у свинячому інсуліні амінокислоти аланіну на треонін у 30-В положенні ланцюга чи біосинтетичним способом за генноінженерною технологією

Прогрес у розробці ДНК-технологій сприяв створенню аналогів інсуліну. Слід відмітити появу на вітчизняному ринку цих нових препаратів для особливо успішного проведення інтенсифікованих схем лікування цукрового діабету.

Для контролю постпрандіального рівня глюкози доступний аналог людського інсуліну ультракороткої дії Новорапід (Novo Nordisk). Після підшкірної ін'єкції він розпочинає діяти миттєво, пік настає через 45-60 хвилин, тривалість дії – 3- 4 год. Такий препарат зручний для хворих, які ведуть активний спосіб життя.

Інсулін гларгін - препарат Лантус (Aventis Pharma) – новий біосинтетичний аналог людського інсуліну, який вводиться 1 раз на добу, має стабільний глюкозознижуючий ефект та безпиковий характер дії.

До недоліків деяких видів інсуліну належить низький рН, який зумовлений фармако-технологічними особливостями. При потраплянні кислих інсулінів під шкіру, рН якої нейтральний, випадають аморфні частинки, які зумовлюють болючість, ліподистрофії, імунні реакції. До препаратів цієї групи належить Б-інсулін “Берлін-Хемі”. Для пролонгування дії цього препарату додають сурфен (1,3-4-аміно-2-метил-6-хінолілсечовина). Наявність сурфену забезпечує прозорість вказаних видів інсуліну та їх кислу реакцію. Кислі інсуліни не можна змішувати в одному шприці з нейтральними.

Препарати інсуліну можуть містити різні додаткові речовини, які забезпечують оптимальне значення рН ін'єкційного розчину (фосфатний чи ацетатний буфер), консерванти (фенол, ніпагін, ніпазол) або речовини, які продовжують тривалість дії інсуліну (сурфен) чи сприяють його кристалізації (цинку хлорид, натрію хлорид, фосфатні буферні розчини). Токсикологічні

дослідження свідчать про те, що усі дезінфікуючі речовини, у тих концентраціях, що наявні в препаратах інсуліну, безпечні для хворих.

Б.3 Орієнтовний розподіл дози інсуліну

Добова потреба в інсуліні (ОД\кг маси тіла)	Дебют діабету	“Медовий місяць”	Тривалий діабет	Декомпенсація (кетацидоз)	Препубертат	Пубертат
	0,5-0,6	<0,5	0,7-0,8	1,0-1,5	0,6-1,0	1,0-2,0
Перед сніданком і обідом - 2/3 добової дози						
Перед вечерею та сном – 1/3 добової дози						
Корекція дози інсуліну здійснюється на основі самоконтролю протягом доби.						

Б.4 Терапевтичні цілі при ЦД 2 (European Diabetes Policy Group, 1998-1999)

Показники вуглеводного обміну			
Показник	Низький ризик ангіопатії	Ризик макроангіопатії	Ризик мікроангіопатії
Hb A1c (%)	<6,5	>6,5	>7,5
Глікемія натще ммоль/л (мг%) - у плазмі венозної крові - капілярна кров (самоконтроль) -	<6,0 (<110)	>6,0 (>110)	>7,0 (>125)
	<5,5 (<100)	>5,5 (>100)	>6,0 (>110)
Постпрандіальна глікемія (2 год після їди) (ммоль/л) у плазмі венозної крові і у капілярній крові (самоконтроль)	<7,5 (<135)	>7,5 (>135)	>9,0 (>160)

Показники контролю артеріального тиску			
	Низький ризик ангіопатії	Помірний ризик ангіопатії	Високий ризик ангіопатії
Рівень АТ (мм.рт.ст.)	<130/80	130-140/ 80-85	>140/85

Б.5 Характеристика пероральних гіпоглікемічних лікарських засобів

Сульфаніламідні препарати є основною групою засобів, які використовуються для лікування ЦД 2 типу. Механізм дії полягає у стимулюванні продукування інсуліну підшлунковою залозою, і в результаті цього клітини організму можуть поглинати більше глюкози. Сульфанілові препарати також зменшують розкладання глікогену до глюкози у печінці. Використовуються з 1956 року. Історично склалась наступна класифікація похідних сульфанілсечовини: препарати першої, другої та третьої генерації. Препарати першої генерації (найстаріші з сульфаніламідів) першими почали використовувати для лікування хворих на ЦД. Це похідні карбутаміду, толбутаміду, хлорпропаміду. Тривалість їх дії – до 6 годин (хлорпропаміду – до 24 годин). Добова доза – від 750 мг для хлорпропаміду до 3000 мг для карбутамідів. Дані препарати фактично вже відіграли свою роль у лікуванні ЦД і в сучасній фармакотерапії практично не використовуються.

У даний час в терапії ЦД 2 типу в основному застосовуються препарати другої генерації. У порівнянні з лікарськими засобами першого покоління вони мають у 50-100 разів більш виражений цукрознижуючий ефект. Починають терапію з мінімальних доз, які, якщо це необхідно, поступово збільшують. Дозу препарату підбирають індивідуально, враховуючи високий ризик виникнення гіпоглікемії в осіб похилого віку.

Глібенкламід. Один із найстаріших препаратів другої генерації, який широко використовується і зараз. В Україні застосовуються препарати вітчизняного

та іноземного виробництва по 5 мг, а також мікронізована форма глібенкламід (з вищою біодоступністю і активністю) по 1,75 та 3,5 мг у таблетці.

Механізм цукрознижуючого ефекту полягає у здатності глібенкламід зв'язуватися з АТФ-залежними калієвим каналами на поверхні β -клітин підшлункової залози, що призводить до виділення ними інсуліну [94]. Слід відмітити, що глібенкламід зв'язується з рецепторами тривало і стимулює β -клітину до виділення інсуліну незалежно від концентрації глюкози у крові, тому при його застосуванні можливе значне зниження вмісту цукру у плазмі крові з розвитком клінічного симптомокомплексу гіпоглікемії. Глібенкламід також стимулює АТФ-залежні калієві канали на поверхні клітин мускулатури судин і міокарду, що, за умови гіпоксії, може мати згубний вплив на серцевий м'яз.

Тривалість дії глібенкламід – 18-24 години. Приймають один раз на добу, чи розділяють дозу на два прийоми. Сучасні схеми терапії не рекомендують приймати препарат тричі на день тому, що за умови вечірнього прийому глібенкламід зростає ймовірність нічних гіпоглікемій. Починають прийом з мінімальної дози. Кожні 3 дні дозу нарощують до зменшення гіпоглікемії та досягнення стану компенсації. Якщо на фоні прийому 20 мг глібенкламід на добу компенсації не досягнуто, потрібна фармакотерапія комбінацією кількох препаратів або інсулінотерапія.

Гліпізид. Препарат другої генерації. Початок дії – через 1,5-2 год після прийому. Коли препарат потрапляє у кров, він виділяється з жовччю у кишечник і звідти знову всмоктується. Така циркуляція підтримує терапевтичну дію препарату до 24 години. Початкова доза 2,5-5 мг, кожні 3 дні під контролем глікемії доза гліпізиду може збільшуватися до терапевтично необхідної. Як правило, ефективна доза близько 15 мг, а максимальна добова доза – 40 мг. Враховуючи кінетику пролонгованої форми гліпізиду, його доцільно приймати один раз на добу за 30 хвилин до прийому їжі. Ризик виникнення гіпоглікемії мінімальний.

Гліквідон. Препарат другої генерації швидкої та короткотривалої дії. Препарат випускається у таблетках по 30 мг. Початкова доза – 30 мг, ефективна терапевтична – до 120 мг, вища добова – 180 мг. Гліквідон починає діяти через 1,5-2 години після прийому і діє впродовж 8-10 годин, тому добова доза поділяється на два – три прийоми і вживається за 30 хвилин до прийому їжі. 95% препарату у вигляді неактивних метаболітів виводиться з жовччю у кишечник, а решта (лише 5%) через нирки з сечею. Ці особливості виведення гліквідону зумовлюють можливість застосування його за умов початкових проявів ниркової недостатності.

Гліклазид. Препарат другої генерації. Добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація у крові через 2-6 години після прийому, період напіврозпаду – 12 год. Початкова добова доза – 80 мг, ефективна терапевтична – 160 мг, максимальна добова – 320 мг. Приймають препарат 1-3 рази на добу у залежності від важкості захворювання за 30 хвилин до прийому їжі. Винятковість препарату полягає у високій селективності до β -клітин підшлункової залози й у практичній відсутності взаємодії з м'язовими клітинами серця і судин. Час взаємодії з рецепторами β -клітин нетривалий, сила взаємодії з часом зменшується. Завдяки такому механізмові імітується природний викид інсуліну на подразник (спочатку перша - пікова фаза виділення інсуліну, потім друга фаза – поступове виділення гормону з підшлункової залози). Крім гіпоглікемічної, гліклазиду властива антиоксидантна дія, покращення реологічних властивостей крові, зменшення адгезії тромбоцитів та лейкоцитів до судинної стінки. В Україні застосовується модифікована форма лікарського засобу – Діабетон MR, у якій діючу речовину розташовано в комірках гідрофільного матриксу, що набухає під впливом травних соків та поступово виділяє гліклазид з таблетки. Кінетика вивільнення препарату відповідає активності травлення і всмоктуванню глюкози, та попереджує виникнення гіпоглікемії, особливо у нічний час. Вміст діючої речовини у Діабетоні MR - 30 мг в таблетці, а тривалість дії – 24 години. Приймається раз на добу, вранці. Початкова доза, як правило, 60 мг.

Збільшують дозу поступово, не більше, ніж на 30 мг у тиждень. Максимальна добова доза – 120 мг. Препарат має інсулінзберігаючі властивості, тому потреба у введенні препаратів інсуліну настає значно пізніше, ніж при лікуванні глібенкламідом.

Глімепірид. Належить до третьої генерації. Випускається у таблетках по 1,2,3,4 та 6 мг. Препарат діє 24 години, тому приймається раз на добу. Починають призначення з мінімальної дози, поступово, з інтервалом 1 тиждень, збільшуючи її до оптимальної. Глімепірид швидко зв'язується з рецепторами β -клітин підшлункової залози і швидко дисоціює з ними. Має інсулінміметичну дію – сприяє проходженню глюкози у клітини через кавеоли. Може використовуватись пацієнтами, які резистентні до впливу глібенкламїду.

Бігуаніди. Препарати даної групи знижують продукування глюкози печінкою. Вони також підсилюють активність інсуліну та зменшують кількість глюкози, що поглинається з їжі тонким кишечником. Почали використовуватись у 1957 році. На даний час застосовується лише метформін. Випускається по 500 мг та 850 мг у таблетках. Призначається з початкової дози 500-850 мг вранці під час їди, поступово збільшуючи до 500 мг 4 рази або 850 мг 2-3 рази на добу. Ефективною вважається доза 2000 мг на добу, а максимальною добовою – 2550 мг. Під час монотерапії даними препаратами практично виключений ризик гіпоглікемії. Вони знижують рівень холестерину у крові та надлишкову вагу. При застосуванні є ризик виникнення лактоацидозу, основні симптоми якого: загальна слабкість, втомлюваність, м'язевий біль, утруднене дихання, відчуття голоду, головокружіння, порушення серцевого ритму. Ймовірність лактоацидозу вища у тих, хто страждає захворюваннями печінки і нирок, тому бігуаніди їм протипоказані. Препарати не можна приймати людям, що зловживають алкоголем. Найбільш сприятливим контингентом для лікування метформіном є молоді, без судинних ускладнень пацієнти з надмірною масою тіла.

Інгібітори α -глюкозидази. Ці препарати впливають на роботу тонкого кишечника, тимчасово зупиняють дію ферменту глюкозидази, таким чином сповільнює ферментний гідроліз полісахаридів до глюкози (гідроліз

зупиняється на рівні дисахаридів). Препарати потрібно приймати незадовго до їди або під час їди, щоб уникнути пікового підняття рівня цукру в крові після вживання їжі. Монотерапію акарбозою найкраще застосовувати пацієнтам, у яких діабет 2 типу має помірні прояви. Також її можна поєднувати з іншими цукрознижуючими препаратами, наприклад, похідними сульфонілсечовини. Однак, таке поєднання підвищує ризик виникнення гіпоглікемії. Для уникнення розладу роботи шлунково-кишкового тракту (здуття живота, пронос тощо), потрібно розпочинати лікування з малих доз (25 мг), та поступово їх збільшувати до терапевтичного рівня. Побічні ефекти, як правило, зникають через 3-4 тижні. Вища добова доза препарату – 300 мг. Інгібітори α -глюкозидази протипоказані при хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту чи печінки.

Тіазолідиндіони. Дія цих препаратів базується на зниженні резистентності до інсуліну м'язової та жирової тканини. Крім цього, вони сприяють зниженню утворення глюкози у печінці. Тіазолідиндіони потрібно приймати 1 раз на день. Прийом не пов'язаний з вживанням їжі. Добова доза - 4-8 мг. Вони знижують рівень холестерину в крові та зменшують надлишкову вагу. Монотерапію тіазолідинами найкраще застосовувати пацієнтам, у яких ЦД 2 типу має помірні прояви. Також їх можна поєднувати з іншими цукрознижуючими препаратами, наприклад, похідними сульфонілсечовини. Однак, таке поєднання підвищує ризик виникнення гіпоглікемії. Не рекомендовані пацієнтам із захворюваннями печінки та серцево-судинної системи.

Прандіальні регулятори глюкози (меглітініди). Стимулюють продукування інсуліну. Вони, як і сульфаніламід, зв'язуються з рецепторами калієвих каналів на поверхні β -клітин підшлункової залози, але, маючи власні місця зв'язування, з ПСС не конкурують. Репаглілід - похідний бензойної кислоти. Випускається у таблетках по 2, 1 та 0,5мг. Швидко всмоктується, швидко діє і швидко виводиться з організму через кишечник. Починає діяти через 10 хвилин, пікова концентрація у крові – через 1 годину після прийому, тривалість дії – до 3 годин. Може використовуватись для боротьби з

підвищеним рівнем глюкози в крові після їди. Для ефективного контролю над рівнем глюкози ліки потрібно приймати під час прийому їжі. Натеглінід - похідний фенілаланіну. випускається у таблетках по 60 та 120 мг. Приймається перед їдою, але не раніше, ніж за 30 хвилин до вживання їжі. Початкова доза препарату – 120 мг перед кожним вживанням їжі, дозу можна збільшувати до 180 мг. Дані лікарські засоби є препаратами вибору для молодих, мобільних хворих на ЦД 2 типу, з уперше діагностованим діабетом, коли дієта і фізична активність не забезпечують компенсації захворювання.

Б.6 Характеристика доз та прийому пероральних гіпоглікемічних препаратів

Препарат	Добова доза (мг)	Кратність прийому (раз/день)	Тривалість дії (години)
Похідні сульфонілсечовини			
Глібенкламід	5-20	1-2	12-24
Глібенкламід мікронізований	1,75-12	1-2	12-24
Гліклазид	80-320	1-2	10-20
Гліклазид МВ	30-120	1	24
Гліпізид	5-20	1-2	12-24
Гліпізид GiTS	5-20	1	24
Глімепірид	1-8	1	16-24
Гліквідон	30-120	1-3	6-8
Прандіальні регулятори глюкози (меглітініди)			

Репаглінід	0,5-16	3-4	4-6
Натеглінід	60-240	3-4	3-4
Бігуаніди			
Метформін	500-850	2-3	8-12
Похідні тiazолідиндіону(глітазони)			
Розіглітазон	2-8	1-2	12-24
Інгібітори α -глюкозидази			
Акарбоза	150-300	3	6-8

Б.7 Комбінація інсуліну та пероральних гіпоглікемічних препаратів (орієнтовані дози)

Етап	Вид інсуліну	Стартова доза	Час введення	Корекція дози
1	Інсулін середньої тривалості дії	8-12 ОД	Перед сном	Корекція дози інсуліну (+2+4ОД) кожні 2-3 дні до досягнення мети: глікемія натще <6,5 ммоль/л; 2 год після їди < 9 ммоль/л
2	Інсулін середньої тривалості дії	8-12 ОД	Перед сніданком і перед сном	
3	Відміна пероральних гіпоглікемічних препаратів та призначення змішаних інсулінів (30/70)	12 ОД 8 ОД	Перед сніданком Перед вечерею	
Перехід від першого етапа до наступного у випадку недосягнення мети.				

Б.8 Монотерапія інсуліном на фоні відміни пероральних гіпоглікемічних препаратів (орієнтовні дози)

Етап	Вид інсуліну	Стартова доза	Час введення	Корекція дози
1	Змішаний інсулін 30/70	12 ОД 8 ОД	Перед сніданком Перед вечерею	Корекція дози інсуліну (+2+4ОД) кожні 2-3 дні до досягнення мети: глікемія натще <6,5 ммоль/л; 2 год після їди < 9 ммоль/л
2	Інсулін середньої тривалості дії	8 ОД	Перед сніданком і перед сном	
3.	Інсулін короткої дії	6 ОД	Перед основними прийомами їжі	

Б.9 Препарати інсулінів іноземного виробництва в сучасному ринку України (станом на 01.01.08)

Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник, країна
Інсулін та його аналоги короткої дії		
Ілетин II Регуляр	Р-н для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у фл. № 1	Human Serum Production and Medicine Manufacturing Company Ltd, Угорщина
Акрапід НМ	Р-н для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	Novo Nordisk A/S , Данія
Акрапід НМ Пенфіл	Р-н для ін'єкцій по 1,5 мл , 3 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5	Novo Nordisk A/S , Данія
Моносуінсулін МК	Р-н для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	JS Endokrininiai preparatai, Литва
Хумулін Регуляр	Р-н для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у фл.№ 1; 1,5 мл, 3 мл (100 ОД/мл) у картриджах № 5	Lilly France S.A., Франція
Інсуман рапід	Р-н для ін'єкцій по 5 мл (100 МО/мл) у фл.№ 1; 3 мл (100 ОД/мл) у картриджах № 5	Aventis Phama Deutschland GmbH, Німеччина
Хумалог (інсулін лізпро)	Р-н для ін'єкцій по 3 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5	Lilly France S.A., Франція
Новорапід (інсулін аспарт)	Р-н для ін'єкцій по 10 мл (100 МО/мл) у фл.№ 1	Novo Nordisk A/S , Данія
Новорапід Пенфіл (інсулін аспарт)	Р-н для ін'єкцій по 3 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5	Novo Nordisk A/S , Данія

Інсулін та його аналоги середньої тривалості дії		
Ілетин ІІ Л	Сусп. для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	Human Serum Production and Medicine Manufacturing Company Ltd, Угорщина
Ілетин ІІ НІХ	Сусп. для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	Human Serum Production and Medicine Manufacturing Company Ltd, Угорщина
Моносуїнсулін МК – Семілонг	Сусп. для ін'єкцій по 10 мл у фл. in bulk №100	JS Endokrininiai preparatai, Литва
Інсулін-семілонг СМК	Сусп. для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у фл. № 1	JS Endokrininiai preparatai, Литва
Б-Інсулін S.C.Берлін-хемі	Р-н для ін'єкцій по 10 мл у фл.№ 1, № 5	Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина
Монотард НМ	Сусп. для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у фл. №1	Novo Nordisk A/S , Данія
Монотард МС	Сусп. для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у фл.№1	Novo Nordisk A/S , Данія
Протафан НМ Пенфіл	Сусп. для ін'єкцій по 1,5 мл, 3 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5	Novo Nordisk A/S , Данія
Протафан МС	Сусп. для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у фл. № 1	Novo Nordisk A/S , Данія
Хумулін Л	Сусп. для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у фл. № 1	Lilly France S.A., Франція
Хумулін НІХ	Сусп. для ін'єкцій (100 МО/мл) по 1,5 мл, 3 мл у картриджах № 5; по 10 мл (40 МО/мл) у фл. № 1	Lilly France S.A., Франція
Інсуман базал	Сусп. для ін'єкцій по 5 мл (100 МО/мл) у фл.№ 1; 3 мл (100 ОД/мл) у картриджах № 5	Aventis Phama Deutschland GmbH, Німеччина
Комбінації інсулінів короткої та середньої тривалості дії		
Мікстард 30 НМ	Сусп. для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у фл. № 1	Novo Nordisk A/S , Данія
Мікстард 30 НМ пенфіл	Сусп. для ін'єкцій по 3 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5	Novo Nordisk A/S , Данія
Хумулін М2 (20/80)	Сусп. для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1; по 1,5 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5	Lilly France S.A., Франція
Хумулін М3 (30/70)	Сусп. для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1; 1,5 мл	Lilly France S.A., Франція

	(100 МО/мл) у картриджах № 5	
Інсуман Комб 25	Сусп. для ін'єкцій по 5 мл (100 МО/мл) у фл.№ 1; 3 мл (100 ОД/мл) у картриджах № 5	Aventis Phama Deutschland GmbH, Німеччина
Інсулін та його аналоги тривалої дії		
Ультратард НМ	Сусп. по 10 мл (40 МО/мл) у фл.№1	Novo Nordisk A/S , Данія
Лантус (інсулін гларгін)	Р-н для ін'єкцій по 10 мл (100 МО/мл) у фл.№ 1 ; 3 мл (100 ОД/мл) у картриджах № 5, №10	Aventis Phama Deutschland GmbH, Німеччина

Б.10 Препарати інсулінів вітчизняного виробництва в сучасному ринку України (станом на 01.01.08)

Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник, країна
Інсулін та його аналоги короткої дії		
Монодар	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 МО) у флаконах	ЗАТ “Індар”
Монодар Р	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 МО) у флаконах	ЗАТ “Індар
Хумодар Р	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	ЗАТ “Індар”
Хумодар Р 100	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (100 МО/мл) у флаконах; по 3 мл у картриджах №3, № 5	ЗАТ “Індар”
Фармасулін МК	Розчин для ін'єкцій по 10 мл у флаконах	ВАТ “Фармак”
Фармасулін Н	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах (фасування із in bulk фірми Lilly France S.A.)	ВАТ “Фармак”
Інсулін та його аналоги середньої тривалості дії		
Монодар Б	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	ЗАТ “Індар”

Монодар Лонг	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	ЗАТ “Індар”
Хумодар Б	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	ЗАТ “Індар”
Хумодар Б 100	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (100 МО/мл) у флаконах; по 3 мл у картриджах №3, № 5	ЗАТ “Індар”
Фармасулін семілонг МК	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл у флаконах	ВАТ “Фармак”
Фармасулін НL	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах (фасування із in bulk фірми Lilly France S.A.)	ВАТ “Фармак”
Фармасулін Н NP	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах (фасування із in bulk фірми Lilly France S.A.)	ВАТ “Фармак”
Комбінації інсулінів короткої та середньої тривалості дії		
Монодар К15	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (400 МО) у флаконах	ЗАТ “Індар”
Монодар К30	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (400 МО) у флаконах	ЗАТ “Індар”
Монодар К50	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (400 МО) у флаконах	ЗАТ “Індар”
Хумодар К 15	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	ЗАТ “Індар”
Хумодар К 25	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	ЗАТ “Індар”
Хумодар К 50	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	ЗАТ “Індар”
Хумодар К 25 100	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (100 МО/мл) у флаконах; по 3 мл у картриджах №3, № 5	ЗАТ “Індар”
Фармасулін Н 30/70	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах (фасування із in bulk фірми Lilly France S.A.)	ВАТ “Фармак”
Інсулін та його аналоги тривалої дії		
Монодар Ультралонг	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	ЗАТ “Індар”

Б.11 Сучасна класифікація пероральних гіпоглікемічних засобів

	Група	Міжнародна назва	Торгова назва
Гіпоглікемічні препарати	Інгібітори α -глюкозидази	Акарбоза	Глюкобай
		Воглібоза	
		Міглітол	Глісед
	Похідні сульфонілсечовини		
	Бігуаніди	Буформін	Адебіт, глібутид, силубін
		Метформін	Глікон, глюкофаг, діанормет, метфорал, метформін, сіофор
		Фенформін	Діаботин
	Прандіальні регулятори глюкози (несульфаніламідні інсулінові секретогени)	Репаглінід	Новонорм
		Натеглінід	Старлікс
	Тіазолідиндіони	Розіглітазон	Авандіа
		Піоглітазон	Актос
Перспективні гіпоглікемічні засоби	Похідні аденозину – антагоністи A_1 рецепторів		
	Пептидні сполуки (інсулінподібний фактор росту IGF-1; активний фрагмент людського гормону росту hGH тощо)		
	Похідні метилпальмоксирату		
	Похідні піразину		
	Похідні піримідину		
	Похідні бензопірану		
	Похідні індолу		
	Похідні органічних кислот		
Сполуки V^{5+} , Cr^{3+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mo^{6+} тощо			

Б. 12 Пероральні гіпоглікемічні лікарські засоби в сучасному ринку України

(станом на 01.01.08)

Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник, країна
Бігуаніди		
Метформін		
Діанормет	Таблетки по 500 мг № 30 (10x3) (фасування із форми in bulk Польфа-Кутно, Польща)	ВАТ "Фармак", Україна
Діанормет 850	Таблетки по 850 мг № 30	Polfa Kutno Pharmaceutical Works S. A., Польща
Метформін	Таблетки по 500 мг № 30	Polfa Kutno Pharmaceutical Works S. A., Польща
Сіофор - 500	Таблетки, вкриті оболонкою по 500 мг № 30, № 60, № 120	Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина
Сіофор - 850	Таблетки, вкриті оболонкою по 850 мг № 30, № 60, № 120	Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина
Метфогама 500	Таблетки по 500 мг № 30, №120	Woerwag Pharma
Метфогама 850	Таблетки по 850 мг № 30, №120	Woerwag Pharma
Похідні сульфонілсечовини		
Глібенкламід		
Глібамід	Таблетки по 5 мг № 30 у баночках полімерних	ЗАТ "Технолог", м.Умань, Черкаська обл, Україна
Глібенкламід	Таблетки по 5 мг № 50	ВАТ Фармфірма "Здоров'я" м.Харків, Україна
Глюкобене	Таблетки по 3,5 мг № 30, № 60	Merckle GmbH, Німеччина
Маніл	Таблетки по 5 мг № 10, № 400	Elegant India, Індія
Манініл 1,75; 3,5	Таблетки по 1,75 мг; 3,5 мг № 30, № 60, №120	Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина
Манініл 5	Таблетки по 5 мг № 120	Berlin-Chemie AG (Menarini Group),

		Німеччина
Гліпізид		
Мінідіаб	Таблетки по 5 мг № 30	Pharmacia & Upjohn S.p.A., Італія
Гліквідон		
Глюренорм	Таблетки по 30 мг № 30, № 60, № 120	Boehringer Ingelheim Ellas A.E., Греція
Гліклазид		
Глізид	Таблетки по 40мг; 80 мг № 60	Panacea Biotec Ltd, Індія
Діаглізид	Таблетки по 80 мг № 30, № 60	ВAT “Фармак”, Україна
Діабетон	Таблетки по 80 мг № 60	Laboratories Servier, Франція
Діабетон MR	Таблетки по 30 мг № 60	Laboratories Servier, Франція
Діанорм ретард	Таблетки по 80 мг № 30	Micro labs. Limited, Індія
Глімепірид		
Амарил	Таблетки по 1мг; 2мг; 3мг; 4мг; 6мг № 15, № 30	Aventis Phama Deutschland GmbH, Germany Німеччина
<i>Комплексні гіпоглікемічні засоби</i>		
Глібомет (глібенкламід+метформін)	Таблетки №40, №100	Lab. Guidotti (Menarini Group)
Діанорм – М (гліклазид +метформін)	Таблетки № 60	Micro labs. Limited, Індія
Дібізид-М (гліпізид+метформін)	Таблетки №10, № 60	Micro labs. Limited, Індія
Інгібітори α -глюкозидази		
Акарбоза		
Глюкобай	Таблетки по 50 мг; 100мг	Bayer AG, Німеччина

	№ 30	
Прандіальні регулятори глюкози (меглітініди)		
Репаглінід		
Новонорм	Таблетки по 0,5мг;1мг;2мг №30,№90	NovoNordisk A/S, Данія
Натеглінід		
Старлікс	Таблетки по 60мг;120мг;180 мг №12,№24,№84	Novartis Pharma AG, Швейцарія, Японія, Італія
<i>Похідні тiazолідиндіону(глітазони)</i>		
Піоглітазон		
Піонорм	Таблетки по 15 мг, №10	Micro labs. Limited, Індія
Розіглітазон		
Авандія	Таблетки по 4 мг №7, №28	GlaxoSmithKline , Великобританія
Розінорм	Таблетки по 2 мг; 4 мг, №10	Micro labs. Limited, Індія