

ФАРМАКОЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

І.О. Дорошкевич, О.О. Яковлева, М.В. Власенко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: фармакоепідеміологія, цукровий діабет, N-ацетилтрансфераза, інвалідність, інсуліни.

Останніми роками діабетологів всього світу цікавлять питання захворюваності та поширеності цукрового діабету (ЦД) й чинників, що визначають їхній рівень. ЦД є серйозною проблемою охорони здоров'я, що стосується осіб будь-якого віку та національності. Це захворювання призводить до ранньої інвалідазації хворих внаслідок розвитку ускладнень, тим самим завдаючи державі значних соціально-економічних збитків, оскільки знижується працездатність населення (Т.В. Мохорт, Н.В. Карлович, 2002).

ЦД становить 36% від усіх ендокринних захворювань і належить до одного з найтяжчих за критеріями перебігу та ускладнень, за показниками інвалідності й смертності. Оскільки хворі на ЦД потребують довічного медичного нагляду, а рівень ускладнень його в окремих регіонах досягає 70%, ця проблема стає однією з найактуальніших.

Частота ЦД у промислово розвинених країнах становить у середньому 3—6%. В Україні нараховується майже один мільйон хворих на ЦД (С.В. Іванов, 2002). Більшість хворих (90—95%) страждає на ЦД 2 типу, в основі якого лежать генетична схильність, ожиріння, малорухомих спосіб життя (Б.М. Маньковський, 2002).

ЦД 2 типу виявляють у 20% людей, старших 65 років, і ще в 10% осіб цього віку реєструють приховану форму хвороби (О.О. Лякішев, С.Г. Козлов, 2001).

Щороку уперше виявлених випадків більше на 4—5%. За таких темпів до 2010 року загальна кількість хворих у світі досягне 240 мільйонів, з яких майже 24 мільйони — ЦД 1 типу, 216 мільйонів — ЦД 2 типу (І.Л. Дворнік, 2002, В.В. Ліпсон, 2002).

Серцево-судинні ускладнення є головною причиною смерті у хворих на ЦД 2 типу. Це пов'язано з тим, що ЦД є чинником ризику розвитку атеросклерозу і відповідно ішемічної хвороби серця (Карпов Ю.А., 2001).

За даними А.С. Єфімова, Н. А. Скробонської (1998), ураження серцево-судинної системи ле-

жить в основі 65—75% усіх випадків смерті серед цього контингенту. У великих клініко-епідеміологічних дослідженнях було доведено, що захворюваність на інфаркт міокарда і церебральний інсульт у 2—5 разів вища при ЦД порівняно з аналогічними показниками в загальній популяції (Ю.А. Карпов, 2001). Виявлено: ЦД є сам по собі чинником ризику розвитку інфаркту міокарда, що співставляється за значущістю із наявністю встановленого діагнозу ішемічної хвороби серця (Маньковський Б.М., 2002).

Відносний ризик смерті у осіб із порушенням толерантності до глюкози підвищений на 30%, у пацієнтів із нерозпізнаним ЦД 2 типу — на 80% порівняно з тими, хто має нормальну толерантність до глюкози (О.О. Лякішев, С.Г. Козлов, 2001). У структурі хронічних ускладнень ЦД особливе місце займають ураження нижніх кінцівок. Так, серед причин смерті від ЦД гангрена стопи становить 13,2% (Т.М. Тіхонова, С.І. Лисікова, 2002).

Саме актуальність цієї проблеми спонукає до всебічного аналізу її розв'язання на різних сходинках соціальної та медичної ієрархії: від найнижчої ланки — на рівні дільниці, міста — до державних масштабів. Узагальнення досвіду лікування та його наслідків, на жаль, мало привертає увагу науковців, а дослідження із фармакоепідеміології цукрового діабету в Україні не проводили взагалі.

Недостатня ефективність фармакотерапії ЦД також може визначатися: з боку хворого — індивідуальною варіабельністю метаболізму ліків, з боку препарату — особливостями його фармакокінетики. Характеристики генетичного поліморфізму N-ацетилтрансферази 2 (NAT2) у хворих на ЦД значно відрізняються у світі, що зумовлено неоднорідністю популяцій. Роль цього ферменту в детоксикації ендо- та екзогенних сполук дуже значна, більшість таблетованих цукорзнижувальних лікарських засобів також підлягають ацетилюванню в організмі людини. Раніше нами показано, що у здорових осіб у центральному регіоні України

спостерігається бімодальний розподіл активності NAT2, який мало відрізняється від європейських популяцій: повільні ацетилятори становлять — 47,6%, швидкі — 52,4% (Яковлева О.О. і співавт., 2001). Розподіл фенотипів NAT2 у популяціях України при ЦД не відомий, в той же час ці дані потрібні для прогнозування переносності цукорзнижувальних препаратів та визначення індивідуальних режимів дозування. Роль цього ферменту практично реалізується в житті людини: NAT забезпечує високий рівень захисту від канцерогенезу (при зловживанні нікотином), від професійних шкідливостей (асбестозу тощо) та від інтоксикації ліками. Максимально ці негативні впливи реалізуються у повільних ацетиляторів. З огляду на це ВООЗ вважає за потрібне створення банку даних із генетичного поліморфізму в кожній країні, що дасть змогу створювати індивідуальні програми професійної орієнтації та прогнозу лікування.

Отже, на сучасному етапі медицини фармакогенетичні аспекти метаболізму ліків є актуальною проблемою, яку в Україні не досліджують і не розробляють шляхів її розв'язання стосовно хворих на ЦД.

Мета роботи — оцінити реальний стан діагностики, захворюваності, інвалідизації та лікування хворих на ЦД, що перебувають на обліку в поліклініці міської лікарні, провести фармакологічне тестування цих пацієнтів для визначення активності NAT2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На базі міської клінічної лікарні міста Вінниці проведено оцінку клінічної симптоматики у хворих із вперше виявленим ЦД за період від серпня 2002 до лютого 2003 року. На другому етапі роботи оцінювали вікову, нозологічну структуру та структуру інвалідності 173 пацієнтів, що приймають інсуліни. Проведено ретроспективний аналіз лікування 1226 хворих на ЦД 2 типу.

Третім етапом дослідження стало фармакологічне тестування із сульфадимезином 37 хворих на ЦД 2 типу. Для цього проведено забір двох порцій сечі (1-ша — 8⁰⁰—14⁰⁰, 2-га — 14⁰⁰—20⁰⁰) після вживання пацієнтами 1 г сульфадимезину. В обох порціях сечі визначався відсоток вільного стрептоциду: при виділенні 70% і більше вільного стрептоциду хворого вважали швидким ацетилятором, менше 70% — повільним.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

1. Оцінка клінічної симптоматики цукрового діабету

Як відомо, від скарги пацієнта може залежати до 50% успіху в діагностиці хвороби. Визначальними симптомами ЦД є сухість у роті, спрага, полідипсія, поліурія. Саме вони змушують лікарів запідозрити ЦД у хворого й направити його на аналіз крові на цукор. Проте останнім часом клінічні вияви діабету не завжди визначаються традиційними симптомами. Існують так звані малі симптоми діабету (парадіабетичні): загальна слабкість, втрата

маси тіла, свербіж шкіри та промежини, тривале незагоєння ран, піодермія, фурункульоз та інше.

Під час обстеження нами 33 хворих на вперше виявлений ЦД 2 типу малі симптоми були в 27,3%. Так, одного пацієнта непокоїла виражена загальна слабкість і втрата маси тіла; у двох — підвищення цукру в крові виявлено випадково на профілактичному огляді; три жінки через свербіж у ділянці промежини звернулися до гінеколога і тільки після тривалого невдалого лікування вагініту лікарі запропонували їм здати аналіз крові на цукор; одна пацієнтка скаржилася на свербіж в ділянці передньої черевної стінки; один чоловік — на свербіж у стегнах; одна хвора попросила надати медичну допомогу з приводу рани стопи, що тривалий час не гоїлася, і тільки в умовах стаціонарного лікування виявлено підвищення цукру в крові. При детальному опитуванні пацієнтка не пред'являла традиційних діабетичних скарг ні до, ні під час лікування.

Отже, оскільки традиційні симптоми ЦД спостерігаються не завжди, основним діагностичним критерієм повинен бути аналіз крові на цукор, цукрова крива (тест толерантності до вуглеводів). Але саме цього часто не виконують, на що ми не раз натрапляли в поліклініці. Не слід забувати проводити це дослідження під час профілактичних оглядів, особливо у хворих з групи ризику на ЦД (виражений атеросклероз, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіперліпідемія, наявність ЦД у родичів, затяжний фурункульоз та інше), з метою раннього виявлення та своєчасного лікування таких пацієнтів.

2. Вікова нозологічна структура та структура інвалідності хворих на ЦД

Кількість населення, що підлягає обслуговуванню лікарні, становить 81330 осіб. Серед них було зареєстровано 6166 пацієнтів з ендокринною патологією (7,6%). На ЦД хворі 1318 (1,6% населення), тобто майже кожен сотий мешканець. На інсулінозалежний ЦД припадає 92 (6,98%) хворих, ЦД 2 типу — 1226 (93,02%). Протягом 2002 року вперше зареєстровано 118 хворих на ЦД (1 типу — 8, або 6,8%, 2 типу — 110, або 93,2%), тобто приріст захворювання дорівнював 9%.

На диспансерному обліку у дільничного ендокринолога зареєстровано 173 хворих на ЦД, що приймають інсуліни. Їхню нозологічну та вікову характеристику наведено в табл. 1, 2.

Як видно з таблиць, основна маса хворих — працездатного віку (71,1%). Стаж захворювання коливається від 1 до 40 років, в середньому (15,3±5) років.

Розподіл за статтю засвідчив приблизно однакове співвідношення хворих жінок та чоловіків: 92 жінки (53,2%) та 81 чоловік (46,8%).

ЦД середньої тяжкості діагностовано в 61 пацієнта — 35,3%, тяжкого перебігу — у 112 (64,7%). При цьому 79 осіб (45,66%), тобто майже половина мають ту чи іншу групу інвалідності з приводу ускладненого ЦД (табл. 3). Переважно це також хворі працездатного віку — 73,4%.

На ринку України інсуліни представлені в широкому асортименті різними зарубіжними та вітчиз-

няними компаніями (табл. 4). Вітчизняні інсуліни приймають 49,7% хворих. Значних відмінностей у схемах інсулінотерапії, добових доз, побічних реакцій між інсулінами закордонного та вітчизняного виробництва в нашому дослідженні не зауважено. Зважаючи на ціну 1 флакона інсуліну і те, що пацієнт потребує на місяць від 2 до 8 флаконів, можна уявити, які великі кошти витрачає держава на придбання інсулінів.

Одним із завдань дослідження була оцінка адекватності комплексного лікування ЦД 2 типу, що побудоване на таких принципах:

- дієта: зменшення загальної калорійності їжі, виключення продуктів, що містять легкозасвоювані вуглеводи; обмеження жирів, збільшення частки продуктів, що містять клітковину;
- регулярна адекватна фізична активність;
- у разі потреби рекомендовано застосування пероральних таблетованих цукорзнижувальних засобів, початок — з прийому одного препарату, за неефективності — комбінація ліків різних груп;
- за відсутності ефекту від прийому цукорзнижувальних таблеток, у разі тяжких ускладнень — призначення інсуліну.

Для реалізації цих підходів на сучасному етапі є багатий арсенал цукорзнижувальних препаратів:

1. Похідні сульфонілсечовини:

- препарати I генерації — толбутамід, карбутамід, цикламід, хлорпропамід;

- препарати II генерації — глібенкламід, гліклазид, глюренорм, гліпізид, гліборнурід, глізоксепід;
- препарати III генерації — гліметіпід.

2. Бігуаніди:

- бутилбігуаніди — глібутид, буформін-ретард;
- диметилбігуаніди — метформін, метформін-ретард.

3. Тіазолідиндіони:

- препарати I генерації — троглітазон;
- препарати II генерації — піоглітазон, розіглітазон.

4. Прандіальні регулятори глюкози (меглітініди):

- похідні бензойної кислоти — репаглінід;
- похідні феніланіну — натеглінід.

Проведено оцінку структури тяжкості та лікування ЦД 2 типу. На диспансерному обліку в терапевтичному відділенні поліклініки перебуває 1226 хворих на 2 тип цукрового діабету. Серед них із легким перебігом захворювання 675 (55,1%), тобто ті, що корегують цукор в крові лише дієтою, фізичною активністю та фітотерапією; 487 пацієнтів із середньою тяжкістю (39,7%), та 64 особи з тяжким перебігом ЦД 2 типу (5,2%). При цьому 474 (38,7%) хворим призначено цукорзнижувальні таблетки — а саме: 235 — манініл, 50 — глібенкламід, 1 — амарил, 4 — діабетон, 4 — новонорм, 80 — сіофор, 100 — глюренорм. Інсуліни приймають 77 чоловік (6,3%).

Порівняння цін на цукорзнижувальні препарати в різних аптеках міста дало змогу визначити їхню середню вартість (табл. 5).

Таблиця 1. Хворі на ЦД, що приймають інсуліни

Діагноз	Кількість хворих	
	абс.	%
ЦД 1 типу	92	53,2
ЦД 2 типу	77	44,5
Стероїдний ЦД	1	0,6
Панкреатогенний ЦД	3	1,7
Разом	173	100

Таблиця 2. Вікова структура хворих на ЦД, що приймають інсуліни

Діагноз	Кількість хворих	
	абс.	%
До 20 років	5	2,9
21—40 років	41	23,7
41—60 років	82	47,4
Понад 60 років	45	26
Разом	173	100

Таблиця 3. Структура інвалідності хворих на ЦД, що приймають інсуліни, залежно від віку

Група	До 60 років		Після 60 років		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група	2	2,5	4	5,1	6	7,6
II група	16	20,25	12	15,19	28	35,44
III група	40	50,63	5	6,33	45	56,96
Разом	58	73,38	21	26,62	79	100

Таблиця 4. Структура інсулінів

Назва препарату	Вид інсуліну	Кількість хворих, що приймають цей інсулін	Вартість 1 флакона, грн.
Інсуліни фірми НОВО-НОРДІСК			
Актрапід НМ	людський, короткої дії	3	38,25
Актрапід НМ пенфіл	– » – для шприц-ручки	17	29,96
Актрапід МС	свинячий, короткої дії	29	19,09
Протафан НМ	людський, середньої дії	3	39,81
Протафан НМ пенфіл	– » – для шприц-ручки	18	29,96
Монотард НМ	людський, середньої дії	1	36
Монотард МС	свинячий, середньої дії	26	14,06
Мікстард НМ	людський, комбінований	5	29,81
Мікстард НМ пенфіл	– » – для шприц-ручки	7	29,96
Разом пенфіл		60 25	
Інсуліни фірми ЛІЛЛІ (США)			
Хумулін R	людський, короткої дії	3	45,80
Хумулін R пенфіл	– » – для шприц-ручки	8	256,90
Хумулін HNP	людський, середньої дії	3	36
Хумулін HNP пенфіл	– » – для шприц-ручки	9	197,90
Хумулін МЗ	людський, комбінований	1	35,80
Ілетін ленте	свинячий, тривалої дії	1	14
Разом пенфіл		14 9	
Інсуліни фірми БЕРЛІН ХЕМІ (Німеччина)			
В інсулін SC	свинячий, середньої дії	13	18,62
Інсуліни фірми ІНДАР (Україна)			
Монодар	свинячий, короткої дії	10	17
Монодар Б	свинячий, середньої дії	12	17
Хумодар Р	людський, короткої дії	29	27,75
Хумодар Б	людський, середньої дії	36	30
Хумодар К ₂₅	людський, комбінований	17	30
Разом		65	
Інсуліни фірми ФАРМАК (Україна)			
Фармасулін Н	людський, короткої дії	12	30
Фармасулін HNP	людський, середньої дії	9	30
Фармасулін HL	людський, тривалої дії	5	30
Фармасулін 30/70	людський, комбінований	7	30
Разом		21	

Таблиця 5. Середня вартість цукорзнижувальних препаратів

Назва препарату	Середня вартість упаковки, грн.
Амарил 2 мг № 30	47,8±4,36
Амарил 4 мг № 30	86,4±6,21
Манініл 5 мг № 120	9,78±0,78
Манініл 3,5 мг № 120	11,23±0,95
Глібенкламід 5 мг № 50	1,86±0,21
Діабетон 30 мг № 60	40,21±3,15
Глюренорм 30 мг № 60	32,47±2,93
Новонорм 0,5 мг № 30	60,32±5,27
Сіофор 500 мг	26,7±2,12
Сіофор 850 мг	32,3±2,84
Діанормет 500 мг	12,45±1,24

Наш аналіз засвідчив: що досить часто терапевти рано призначають цукорзнижувальні препарати, не даючи можливості відкорегувати цукор в крові дієтою, нормалізувати масу тіла хворого, а призначення таблеток у великій дозі в дебюті діабету може призводити до прихованих гіпоглікемій, що ускладнює перебіг захворювання. Рідко призначають секретогоги (новонорм, старлікс), хоча вони є препаратами вибору в дебюті захворювання, що відповідає патогенезу розвитку 2 типу цукрового діабету. Аналогічно неадекватним підходом можна вважати непризначення амарилу, попри досить часте поєднання ЦД та ішемічної хвороби серця. Не завжди є диференційований підхід до призначення препаратів з урахуванням маси тіла пацієнта, наявності супутньої патології (захворювань печінки, нирок, облітеруючих захворювань судин нижніх кінцівок). Поділ таблетованих препаратів зумовлений передусім тим, що більшість хворих на ЦД 2 типу пенсійного віку, висока ціна на цукорзнижувальні ліки робить манініл найдоступнішим. Проте нехтування диференційованим підходом до лікування в подальшому може призвести до значно більших затрат і ускладнень. Несвоєчасний перехід до комбінованої терапії (двома цукорзни-

жувальними препаратами або поєднання таблетованих форм з інсуліном) є причиною розвитку ускладнень цукрового діабету. За літературними даними, монотерапія ЦД 2 типу може тривати до трьох років, потім має бути комбіноване лікування; через 9 років від початку захворювання всі пацієнти з ЦД 2 типу потребують комбінованої терапії або призначення інсуліну. А тому вчасна діагностика та правильне диференційоване лікування є основним завданням лікарів та охорони здоров'я в цілому для продовження та збереження якості життя таких хворих.

3. Аналіз генетичного поліморфізму N-ацетилтрансферази 2 у хворих на ЦД

Проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне дослідження 37 хворих на ЦД 2 типу. Середній вік пацієнтів становив (59,03±6,47) року, з них чоловіків — 14 хворих (37,8%), жінок — 23 (62,2%). Середня тривалість захворювання — (11,48±5,39) року. 66,7% пацієнтів з ЦД 2 типу мали надмірну масу тіла. Тяжку форму ЦД 2 типу виявлено у 10 хворих (27%), середньотяжку — у 23 (62%), легку форму — у 4 (11%).

За даними фармакологічного тестування з сульфадимезином 10 (27%) хворих є швидкими ацетиляторами, 27 (73%) — повільними ацетиляторами. Серед швидких ацетиляторів 2 мали тяжку форму діабету, 5 — середньотяжку, 3 — легку форму цукрового діабету. Серед повільних ацетиляторів тяжка форма ЦД спостерігалася у 8 пацієнтів, середній ступінь тяжкості — у 18, легка форма — у 1 хворого.

Проведений аналіз свідчить, що цій проблемі слід надавати багато уваги. Літературні дані про поширення різних типів NAT2 суперечливі. Ми поки не дістали достовірної інформації про розподіл активності NAT2 у хворих на ЦД, тому потрібно подальше проведення цього дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз діяльності ендокринологічної служби свідчить, що ЦД є досить поширеним захворюванням, що становить 1,6% населення регіону обслуговування лікарні. Воно призводить до ранньої інвалідазації хворих: 45,66% є інвалідами, серед яких 73,4% особи працездатного віку.

2. Оцінка лікування хворих віддзеркалює часте неадекватне призначення цукорзнижувальних препаратів.

3. У нашому попередньому дослідженні у хворих на ЦД 2 типу переважає повільний тип ацетилювання. Кореляційного зв'язку між тяжкістю ЦД і типом ацетилювання не виявлено.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дворнік І.Л. Особливості метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу // Проблеми ендокринної патології.— Харків.— 2002.— С. 47—54.
2. Іванов С.В. Токсикологічна оцінка деяких антидіабетичних сполук у порівняльному аспекті // Проблеми ендокринної патології.— Харків.— 2002.— С. 66—71.
3. Карпов Ю.А. Артеріальна гіпертонія у больных сахарным диабетом: основные направления лечения // Рус. мед. журн.— 2001.— Т. 9.— № 24.— С. 1—7.
4. Липсон В.В. Современные направления в создании средств профилактики и лечения специфических диабетических микрососудистых осложнений // Проблеми ендокринної патології.— Харків.— 2002.— С. 17—24.
5. Лякишев А.А., Козлов С.Г. Гиполипидемическая терапия при сахарном диабете 2 типа // Рус. мед. журн.— 2001.— Т. 9.— № 24.— С. 8—18.
6. Маньковский Б.Н. Использование глимепирида в терапии больных сахарным диабетом 2 типа // Новые медицинские технологии.— 2002.— № 4.— С. 44—46.
7. Мохорт Т.В., Карлович Н.В., Гармаев Д.И. Сахарный диабет 1 типа: эпидемиология, современные подходы к ранней диагностике // Проблеми ендокринної патології.— Харків.— 2002.— С. 3—11.
8. Тихонова Т.М., Лыскова С.Н. Клинико-патогенетические аспекты развития диабетической стопы // Проблеми ендокринної патології.— Харків.— 2002.— С. 87—93.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

И.О. Дорошкевич, О.О. Яковлева, М.В. Власенко

Рассмотрены вопросы клинической симптоматики, заболеваемости и инвалидности больных сахарным диабетом в г. Виннице. На первом этапе исследования нами было обследовано 33 больных с впервые выявленным сахарным диабетом и показаны особенности клинической симптоматики. На втором этапе мы проанализировали возрастную и типовую структуры, а также структуру инвалидности среди 173 больных, которые получают инсулины. На третьем этапе мы проследили особенности терапии 1226 больных сахарным диабетом 2 типа. Также проведено исследование типа ацетилирования у 37 больных сахарным диабетом.

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PHARMACOTHERAPEUTIC ASPECTS OF N-ACETYL TRANSFERASE AT DIABETES MELLITUS

I.O. Doroshkevich, O.O. Yakovleva, M.V. Vlasenko

The issues of clinical symptomatology, morbidity and disability of patients with diabetes mellitus in Vinnitsa. On the first stage of the study 33 patients with the newly revealed onset diabetes mellitus have been investigated and the peculiarities of symptomatology have been shown. On the second stage the age- and type-related structure has been analyzed as well as the structure of disability among 173 patients receiving insulin. On the third stage the specificity of therapy of 1226 patients of 2 type diabetes mellitus have been traced. Moreover the acetylation types have been studied in 37 patients with diabetes mellitus.