

**PRAKTİK
HƏKİMƏ
KÖMƏK****В ПОМОЩЬ
ПРАКТИЧЕСКОМУ
ДОКТОРУ****HELP TO THE
PRACTICAL
DOCTOR****ŞƏKƏRLİ DİABET TİP 2 ZAMANI QLIKEMİK İDARƏETMƏ
ÜÇÜN FARMAKOLOJİ DƏRMANLAR****Hüseynova R.Ə.****Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Terapiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Şəkərli diabetli xəstələrin sayının ildən ilə artması, xroniki gedişatı və xəstələrin yüksək əlilliyik riski ciddi tibbi-sosial problemdir. Müasir diabetologiyanın ən vacib problemi, əhali arasında xəstələrin sayının artım sürətini və həmçinin mikro- və makrovaskulyar ağırlaşmaları əhəmiyyətli dərəcədə azaltmaq, xəstələrin ömrünü uzatmaq və sosial-iqtisadi xərcləri minimuma endirməkdir. Bunun üçün nəzərdə tutulmuş şəkərli diabet tip 2 müalicəsinin yeni, daha effektiv üsullarının inkişafıdır. Şəkərli diabet tip 2 idarə edilməsinin müasir yanaşmaları daha erkən və daha ciddi qlikemik nəzarətə nail olmaq, postprandial zirvələri və hipoqlikemik epizodları azaltmaq, qlikemik profil variabelliğini normallaşdırmaq və insulin rezistentliyini azaltmaq məqsədi daşıyır.

Açar sözlər: şəkərli diabet, şəkərendirici dərmanlar, hipoqlikemiya, çəki artımı.

2017-ci ildə "Amerika Diabet Assosiasiyasının Standartları"-da 12 qrup şəkərendirici dərmanların siyahısı təqdim edilmişdir [1]:

1. Biqvanidlər;
2. Sulfonil sidik cövhəri törəmələri;
3. Meglitinidlər;
4. Tiozolidindionlar;
5. Alfa glikozidaza inhibitorları;
6. DPP-4 inhibitorları;
7. Öd turşusu sekvestrantları;
8. Dopamin-2 agonistləri;
9. Natrium-qlükoza ko-transporter inhibitorları-2;
10. Qlukaqona bənzər peptid-1 reseptor agonistləri;
11. Amilinometiklər;
12. İnsulinlər (bu qrupa uzunmüddətli, qısa və ultraqısa təsir göstərən analoqlar, insan və qarışıq insuliner daxildir).

Qeyd etmək lazımdır ki, 3 qrup dərman preparatları – öd turşusu sekvestrantları, dopamine-2 agonistləri və amilinometiklər ölkəmizdə rəsmi qeydiyyata alınmamışdır.

Aşağıda şəkərli diabet tip 2 (ŞD T2) xəstələri idarə etmək üçün istifadə olunan farmakoloji dərman qruplarının əsas xüsusiyyətləri veriləcəkdir [1,2]. Tədqiqatımızda qeyri insulin şəkərendirici preparatlarına baxılmasına görə insulin və insulin analoqları haqqında məlumatlara yer verilməyəcək, baxmayaraq ki, onlar The Outcom Reduction with Initial Glargine Intervention (ORIGIN) tədqiqatı göstərilirdiyi kimi, ŞD T2 idarə olunmasına istifadə oluna bilər.

Biqvanidlər. Qaleqa Offisinalis (Fransız yasəməni) əsrlər boyu diabetin müalicəsində istifadə edilmişdir. 1918-ci ildə [3] Watanabe ilk dəfə qvanidinin qlükoza endirici təsir göstərdiyini nümayiş etdirdi. "Synthalin A" və "Synthalin B" kimi bəzi dərmanlar diabet xəstəliyinin müalicəsi üçün istifadə etməsinə çalışılarda onların toksik təsiri olunmuşdur. İnsulinin kəşfi də buqvanidlərə olan marağın azalmasına səbəb olmuşdur. Biqvanidlərin ulduzu XX əsrin 50-ci illərində yenidən işıqlandı. Onlar 3 dərmanla təqdim olundu: fenformin, buformin və metformin.

Şək. 1-də Qaleqa Offisinalis və şək. 2-də qvanidin, qaleqin, "Syntelin A" və "Syntelin B" biqvanidləri, metformin, fenformin və buforminin kimyəvi quruluşunu təqdim olunub.



Şək. 1. Qaleqa Offisinalis.

*e-mail: ramila.huseynova.77@mail.ru

Guanidine	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$
Galegine	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{C} - \text{NH}_2 \end{array} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Synthelin A	$\begin{array}{c} \text{NH} \qquad \qquad \qquad \text{NH} \\ \qquad \qquad \qquad \quad \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$
Synthelin B	$\begin{array}{c} \text{NH} \qquad \qquad \qquad \text{NH} \\ \qquad \qquad \qquad \quad \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_{12} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$
Biguanide	$\begin{array}{c} \text{NH} \qquad \qquad \text{NH} \\ \qquad \qquad \quad \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$
Metformin	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} - \begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{C} - \text{NH} - \end{array} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{C} - \text{NH}_2 \end{array} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Phenformin	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{N} - \begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{C} - \text{NH} - \end{array} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{C} - \text{NH}_2 \end{array} \\ \\ \text{H} \end{array}$
Buformin	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_3 \\ \diagdown \\ \text{N} - \begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{C} - \text{NH} - \end{array} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{C} - \text{NH}_2 \end{array} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$

Şək. 2. Quanidin, Qaleqin, “Syntelin A”, “Syntelin B” biquanidləri metformin, fenformin və buforminin kimyəvi quruluşu.

Hal-hazırda Jean Sterne (1909-1997) tərəfindən yaradılan metformin, dünyanın əksər ölkələrində olduğu kimi, ölkəmizdə də istifadə üçün təsdiqlənmiş biquanid

qrupunun yeganə dərmanıdır [4]. Jean Sternenin metforminin antidiabetik təsirinin sınaqdan keçirildiyi Parisdə yerləşən Laennec Hospitalının fotosəkili (şək. 3).



Şək. 3. Jean Sternenin metforminin antidiabetik təsirinin sınaqdan keçirildiyi Parisdə yerləşən Laennec Hospitalı [5].

Metformin qısa təsirli-gündə iki dəfə və uzun təsirli-gündə bir dəfə istifadə etmək üçün buraxılış forması mövcuddur [1]. Metformin az hipoqlikemiya riski və gündəlik 1000-2000 mq/gün dozada müəlm çəkinin itkisi ilə bərabər yaxşı antihiperqlikemik təsiri ilə xarakterizə olunur [1, 2].

Metforminin əsas təsiri qaraciyərdə insulin həssaslığını artırmaqla qanda qlükoza səviyyəsini azaltmaqdır. Ancaq bu yeganə effecti deyil və bu gün metforminin orqanizmə bir cox təsiri haqqında danışa bilərik. Metformin təsirli və təhlükəsizdir, ucuzdur və ürək-damar hadisələri və ölüm riskini azalda bilər [1]. Metforminin B53-XL/BCL-2 inhibitoru ABT-263 ilə p53 defektli xərçəng hüceyrələrində apoptozu induksiya etməmək üçün sinergizm effekti var [6]. Metformin kolorektal xərçəngi olan xəstələrin ksenotransplantlarında hüceyrə proliferasiyasını və bioenergetikasını inhibə edir.

Fan Y. P. et al. [7] tərəfindən aparılan populyasiyon Kohort tədqiqatı göstərdi ki, metformin ilə müalicə ŞDT 2 olan xəstələrdə qeyriproliferativ diabetik retinopatiyanın inkişaf riskini azaldır.

Heyvanlar üzərində öncədən aparılan tədqiqatlar metforminin qlükoza endirici təsirindən əlavə, əhəmiyyətli dərəcədə antianqiogen və iltihab əleyhinədə təsirini göstərmişdir.

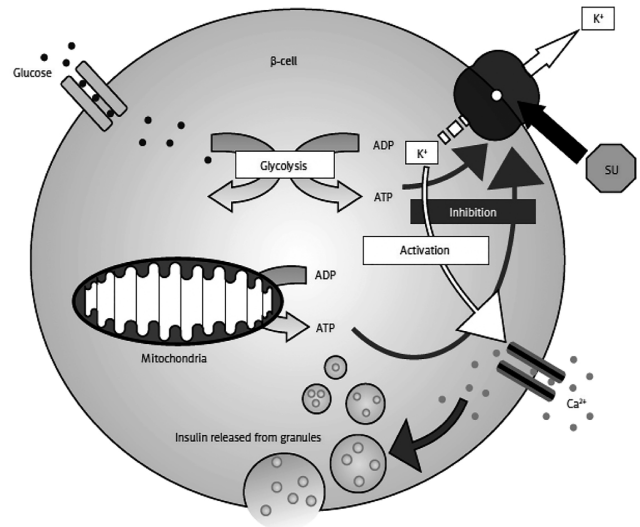
Qaraciyərin xroniki xəstəliyi zamanı metforminin farmakokinetikası saxlanılır. Metforminin əsas yan təsiri mədə-bağırsaq sistemə tərəfindən dözümsüzlüyüdür hansı ki, qarında köp, diskonfort vəziyyətləri və ishaldır [1, 2]. Bu yan təsirlər doza titrləməsi ilə aradan qaldırıla bilər [1]. Dərman böyrəklər vasitəsilə xaric edilir. Preparatın həddindən artıq dozada qəbul etmək və ya kəskin böyrək çatışmazlığı nəticəsində ortaya çıxan konsentrasiyasının qanda normadan artıq olması laktat asidozla əlaqələndirilir [1, 2].

Bu yaxınlarda Food and Drug Administration (FDA), xroniki böyrək xəstəliyi (XBX) olan insanlarda, kişilərdə serum kreatinin > 1,5 mq/dl və qadınlarda serum kreatinin > 1,4 mq/dl olması halında metforminin əks göstəriş olduğunu ləğv edərək istifadə qaydalarında dəyişiklik etmişdir [8]. XBX olan insanlar üçün yeni tövsiyələr serum kreatininə səviyyəsinə əsasən deyil, yumaqcıqların filtrasiya sürətinə (YFS) görə əsaslanır. Metformin sabit YFS>30 ml/dəq/1,73 m² olan xəstələrdə istifadə olunur lakin, YFS<45 ml/dəq/1,73 m² olan xəstələrdə ilkin təyin olunmur.

Xəstələrdə sutkalıq dozanın azaldılması YFS 30-45 ml/dəq/1,73 m² arasında olan zamanı məqsədə uyğun sayılır və laktat asidoz riskinə görə YFS <30 ml/dəq/1,73 m² olan xəstələrdə istifadəsi məsləhət görülmür [9].

Bu yaxınlarda aparılmış randomizə tədqiqatı metforminin istifadəsinin B12 vitamini çatışmazlığını və neyropatiya simptomlarının pisləşməsinə təsdiqləmişdir. Bu məlumatlar Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) nəticələrinə uyğun olaraq, ŞDT 2 olan xəstələrdə periodik vitamin B12 yoxlanması təklif olunmuşdur. Oxşar nəticələr Azərbaycanda da əldə olunmuşdur. Metformini qəbul edən xəstələrdə (xüsusilə neyropatiya inkişaf etdikdə) B12 səviyyəsinə nəzarət edilməli və lazım olduqda B12 vitamin preparatları təyin olunmalıdır [8].

Sulfonil sidik cövhəri törəmələri. Sulfonil sikid cövhəri törəmələri (SSCT) reseptorla birləşərək, kalium ATF kanallarını blok edərək β-hüceyrənin depolarizasiyasına gətirir və insulin ifrazını stimullaşdırır [10]. SSCT təsir mexanizmi şəkl. 4-də təqdim olunur.

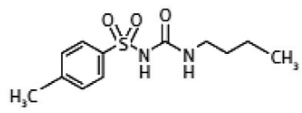
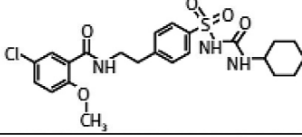
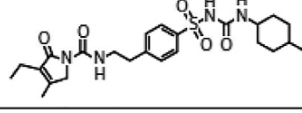
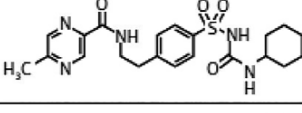
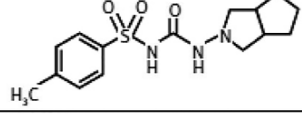
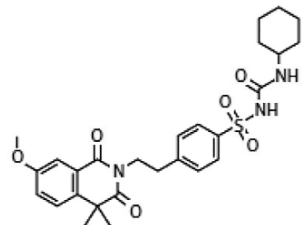


Şəkl. 4. SSCT β-hüceyrə üzərində təsir mexanizmi.

1937-ci ildə Ruiz və həmkarları tərəfindən kükürdün sintetik birləşmələrinin hipoqlikemik aktivliyi göstərilmişdir [10]. 1942-ci ildə Fransız həkimi Janbon və həmkarları, tif xəstəliyinin müalicəsi zamanı p-amino-sulfonamid izopropiltiodiazol qəbul edən xəstələrdə hipoqlikemiyanın inkişafını qeyd etmişdilər [10] və 1946-cı ilin avqustunda Lobatieres və həmkarları, bu preparatlarının β hüceyrələrə təsir etdərək insulin sekressiyasını stimullaşdırdığını müəyyənləşdirdilər.

1956-cı ildə Almaniyada ilk ticari SSCT olan tolbutamid istifadəyə başlandı. Bunun ardından SSCT ilk nəslə olan xlorpropamid, asetoqeksamid və

tolazamid qəbul olundu. Daha sonra ikinci nəsil SSCT meydana çıxdı. Şək. 5-də müxtəlif SSCT quruluşu və xüsusiyyətləri təqdim olunur.

Molecules	Gen.	Dose [mg]	Duration of action* T1/2	Activity of metabolites T1/2	Elimination	Structure
Tolbutamide	I	500–2000	Short 4.5 to 6.5 h	Inactive	Urine ≈ 100%	
Glibenclamide	II	2.5–15	Intermediate to long 5 to 7 h	Active 10 h	Bile ≈ 50%	
Glimepiride	II	1–6	Intermediate 5 to 8 h	Active 3 to 6 h	Urine ≈ 80%	
Glipizide	II	2.5–20	Short to intermediate 2 to 4 h	Inactive	Urine ≈ 70%	
Gliclazide	II	40–320	Intermediate 10 h	Inactive	Urine ≈ 65%	
Gliquidone	II	15–180	Short to intermediate 3 to 4 h	Inactive	Bile ≈ 95%	

*Short duration of activity means < 12 h, intermediate 12–24 h, long over 24 h.

Şək. 5. Müxtəlif SSCT quruluşu və xüsusiyyətləri

SSCT qlikohemoqlobin (HbA1c) səviyyəsinə təsir edərək, onu orta hesabla 1-2% azaldır [10], lakin bu təsirin azalma tendensiyasına malikdir. Bu preparatlar qrupu 65 ildir ki, dərman bazarındadır və yaxşı öyrənilmişdir. Onlar ucuz və proqnozlaşdırıla biləndir, lakin bu dərmanların hipoglikemiya riski digər qeyri insulin preparatlardan yüksəkdir və çəki artımı onların istifadəsini əhəmiyyətli dərəcədə məhdudlaşdırır [2]. Lakin tədqiqatlar göstərir ki, hipoglikemiyanın yaranması və çəki artımı bu qrupun müxtəlif preparatlarında bərabər şəkildə deyil, bu da onların bəzilərini (məsələn, qliklazid və qliklazid MR) daha təhlükəsiz edir [11].

Meqlitinidlər. Meqlitinidlər qısa təsirli, SSCT olmayan insulin sekretaqqlarıdır. Bu dərmanlar, eləcə də SSCT kimi, mədəaltı vəzinin SUR1 resep-

toru ilə birləşərək insulin ifrazını artırır [10]. Bu preparatların əsas işi postprandial qlikemiyanı idarə etməkdir və buna görə də yeməkdən 15-30 dəqiqə əvvəl təyin olunurlar. Bu sinifdəki ilk dərman 1997-ci ildə istifadəyə təsdiqlənmiş repaqlinid idi.

FDA tərəfindən bu sinfin ilk dərmanı Repaqlinid 1997-ci ildə, nateqlinidin istifadəsi isə 2000-ci ildə təsdiq edilmişdir [10].

Meqlitinidlər HbA1c səviyyəsini 1-1,5% azaldır. Azərbaycanda qeydə alınan yeganə meqlitinid Repaqlinid HbA1c səviyyəsini nateqliniddən daha effektiv azaldır. Hər yeməkdən əvvəl çoxsaylı dərman istifadəsi zərurəti onun istifadəsini məhdudlaşdırılır. Hipoglikemiya riski mövcud olsada SSCT istifadəsi ilə müqayisədə daha aşağıdır [2, 10]. Böyrək çatışmazlığı olduqda hipoglikemiya riski daha yüksəkdir [12].

Tiazolidindionlar. Tiazolidindionlar insulin dirəncini birbaşa azaldan (həm qaraciyərdə, həm də periferiyada-əzələ və piy toxumasında) HbA1c səviyyəsinin azalmasına nisbətən güclü təsir göstərən, aşağı hipoxlikemiya riski və uzun müddətli qlükemik təsir göstərən antidiabetik preparatlardır [13]. Tiazolidindionların kəşfi, dislipidemiya səbəbindən klofibrat ilə müalicəsi alan ŞD T2 xəstələrdə qlükoza səviyyəsinin daha aşağı olduğunu göstərən bir araşdırmanın müşahidəsi idi.

1980-ci illərin əvvəllərində Takeda Pharmaceuticals (Yaponiya) kompaniyası klofibrat analoglarını istehsal etdərək, ŞD T2 olan heyvanlarda hiperqlikemiya, hiperinsulinemiya və hipertrigliseridemiya müsbət təsirini nümayiş etdirmişdi. Bu qrupun ilk dərmanı, siqlitazon, müəim qlükoza endirici lipidlərə isə səmərəli təsirini göstərmişdi, lakin gəmiricilərdə ödemə və kataraktaya səbəb olmuşdu. Bu dərman bazarda heç zaman olmamışdır. 1997-ci ildə troqlitazon klinik istifadə üçün təsdiq edildi, ancaq qaraciyər üçün zərərli olduğu aşkar edildikdən sonra 2000-ci ildə geri çəkildi [10].

1999-cu ildə FDA tərəfindən, hazırda tiazolidindion qrupunu təmsil edən rosiqlitazon və pioqlitazonun klinik istifadəsi üçün icazə verildi. Bu dərmanlar HbA1c 1-1,5% [20] azaldır. Pioqlitazonun istifadəsi bütün dünyada davam edir. Avropada və ölkəmizdə rosiqlitazonun istifadəsinə icazə verilmir. Pioqlitazon aterosklerotik ürək-damar xəstəliklərinə (AÜDX) müsbət təsir göstərə bilir [14]. Çəki artımı, postmenopauzada olan qadınlarda və yaşlı kişilərdə sümük sınıqlarının, ödem və ya ürək çatışmazlığı inkişafı risklərinin artması olan yan təsirləri Tiazolidindionların istifadəsini məhdudlaşdırır [15]. Bu yan təsirləri pioqlitazonu aşağı dozada (məsələn, ≤ 30 mq) istifadə etməklə, ödemlər olduğu halda tiazolidindionları natrium-qlükoza ko-transporter inhibitorları-2 (SGLT2 İ) ilə kombinə etməklə azaltmaq olar. Sidik kisəsinin xərçəngi yaranması ilə əlaqənin olması təqzib edildi.

Alfa-qlükozidaza inhibitorları. Alfa-qlükozidaza inhibitorları nazik bağırsağın ilgək hissəsində mövcud olan karbohidratların sorulmasını gecikdirən α -qlükozidaza fermentini inhibə edərək postprandial hiperqlikemiyanın azalmasına gətirib çıxarır [10]. Bu qrupun ilk preparatı Akarboza FDA tərəfindən 1995-ci ildə və ikincisi Miqlitol isə, 1996-cı ildə təsdiq olunmuşdur [10].

HbA1c göstəricisini 0,5% azaldaraq bu göstəriciyə əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərmir və hipoxlikemiya riski aşağıdır [2,10]. XBX xəstəliyi zamanı istifadə edildikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır [2]. Çoxsaylı prandial dozalanmaya ehtiyac və mədə bağırsağ sistemi tərəfindən meteorizm və izhal kimi yan təsirlər bu qrup dərmanların istifadəsini ciddi şəkildə məhdudlaşdırılır.

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitorları. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitorları (DPP4İ), həmçinin qlükaqonabənzər peptid 1 reseptor aqonistləri (GLP-1 RA) inkretinlər sinfinə aiddir [2, 10]. Qlükaqonabənzər peptid 1 (GLP-1), karbohidrat və ya yağ tərkibli qidaların gəbulundan bir neçə dəqiqə sonra nazik bağırsağın L hüceyrələri tərəfindən ifraz olunan bir hormondur [16]. GLP-1 insulin sintezini və qlükozadan asılı insulin ifrazını stimullaşdırır. Bundan əlavə, GLP-1 qlükaqonun ifrazını azaldır və mədə boşalmasını ləngidir [16]. Bu hormonun dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) fermenti tərəfindən sürətli parçalandığı üçün qısa ömrü var (1-2 dəq) [2, 10, 16].

DPP4İ DPP4 inhibissiya edərək GLP-1 və digər inkretin hormonlarının səviyyəsini artırmaqla antihiperqlikemik təsir göstərir. Nəticədə qlükozadan asılı insulin sintezini və ifrazı stimullaşdırılır, qlükaqon ifrazını azaldır [2]. DPP4İ HbA1c göstəricisinə orta dərəcədə azaltma (təxminən 0,8% [10]) təsiri var və bədən çəkisi ilə əlaqəsi neytraldır [2]. Bunlar monopreparatlar və metforminlə, SGLT2İ və tiazolidindionlar ilə birlikdə kompənəpreparatlar şəklində buraxılır. DPP4İ preparatların istifadəsi zamanı hipoxlikemiya riski aşağıdır [17]. DPP4İ Linagliptin istisna olmaqla, böyrəklər tərəfindən ifraz olunur, buna görə böyrək funksiyası pozulmuş xəstələr üçün doza tənzimlənməsi tövsiyə olunur. Səbəb əlaqəsi olmadığına baxmayaraq, hər ehtimala qarşı, anamnezində pankreatiti olan xəstələrdə (və pankreatit baş verərsə dayandırmaq) ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

DPP4İ ürək-damar xəstəliklərinə neytral təsiri göstərilmişdir [18]. Saksagliptin və Alogliptin istifadəsi zamanı ürək çatışmazlığı risklərinin bir qədər artması ola bilər və bu barədə xəbərdarlıq təlimatlarında yer almışdır. Azərbaycanda rəsmi qeydiyyatda olan Sitaqliptin və Vildaqliptinlə bağlı belə bir məlumat yoxdur.

Qlükaqonabənzər peptid-1 reseptor aqonistləri. İlk GLP-1 RA olan Exenat insan GLP-1 53%

bənzəyən peptid eksendin-4 mimetikidir, Gila Monster tüpürcəkindən alınmışdır [19]. Belə ki, DPP-4 fermentinə qarşı daha davamlıdır və buna görə də daha uzun təsir müddəti var [19]. İnyeksiya şəklində mövcuddur, FDA tərəfindən 2005-ci ildə gündəlik və 2012-ci ilin yanvar ayından həftədə bir dəfə bir inyeksiya şəklində klinik istifadə üçün təsdiq edilmişdir [20]. Exenadin Azərbaycan Respublikasında qeydiyyatla alınmamışdır. Liraqlutid insan GLP-1-nə 97% homologiyası olan, 2010-cu ildə təsdiq olunan preparatdır [20].

GLP-1 RA HbA1c təxminən 1% [20] aşağı salır, adətən çəki itkisi verir, aşağı sıxlıqlı lipidlərə və qan təzyiqini aşağı salmasına kömək edir. LİDER tədqiqatında (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), Liraqlutid nefropatiya və ürək-damar xəstəliyi səbəbindən ölüm riskini əhəmiyyətli dərəcədə azaldı. FDA tərəfindən yetkin ŞD T2 və təsdiq olunmuş ürək-damar xəstəliyi olan insanlarda Liraqlutid ürək-damar xəstəliyi səbəbindən ölümü, qeyri fatal miokard infarktını və qeyri fatal insult riskini azaldan preparat kimi təsdiq olunmuşdur [20].

Semaqlutid ilə SUSTAIN-6 tədqiqatı, Dulaqlutid və Albiqlutid ilə REWIND və HARMONY tədqiqatlarının nəticələri digər GLP-1 RA-ların da ürək-damar proteksiyasını təmin etdiyini nümayiş etdirir. Eyni zamanda Exendin-4 əsaslı GLP-1 RA-lar ürək-damar xəstəlikləri üçün təhlükəsizdir, lakin ürək-damar üstünlüyünü təmin etmir. GLP-1 RA istifadəsi zamanı hipoplakemiya riski azdır və onlar qlükozadan asılı olan insulin sekresiyasını stimullaşdırmaq və qlükaqon sekresiyasını azaldaraq qlükoza dəyişkənliyini ac qarına, eyni zamanda yeməkdən sonra da azaldır [1, 2].

Mövcud və ya ailədə qalxanabənzər vəzi medullar tiroid karsinoması və ya çoxsaylı endokrin neoplaziya tip 2 sindromu olan xəstələrdə GLP-1 RA istifadə edilməməlidir [2]. YFS <30 ml/dəq/1,73 m² olduqda Exenatid istifadə edilməməlidir. XBX zamanı mədə-bağırsağ sistemi tərəfindən yan təsirlərini bildirən xəstələrdə böyrək funksiyasına nəzarət olunmalıdır lakin, Liraqlutid, Semaqlutid və Dulaqlutid dozalarının tənzimlənməsi tələb olunmur. Heç bir tədqiqat inkretin dərmanlarının istifadəsinin pankreatitə səbəb olduğunu təsdiqləməmişdir. Buna baxmayaraq, GLP-1 RA anamnezdə pankreatit olan xəstələrdə ehtiyatla istifadə olunmalı və

pankreatit inkişaf edərsə dayandırılmalıdır. Bəzi GLP-1 RA-lar mədə evakuasiyasını azalda bilər, xüsusilə ilkin istifadəsi zamanı. Bu baxımdan, bu qrupun dərmanlarının qastroparez və ya şiddətli gastroezofaqal reflüks xəstəliyi olanlarda istifadəsi ehtiyat, diqqətli monitorinq və dozanın tənzimlənməsi tələb oluna bilər.

Natriy-qlükoza ko-transporter-2 inhibitorları. SGLT2İ HbA1c, çəki və sistolik qan təzyiqinin azalmasına səbəb olan qlükozurik təsir göstərir. Empaqliflozin Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (Empa-REG OUTCOME trial) tədqiqatında bütün səbəblərdən eyni zamanda ürək-damar xəstəliyi səbəbindən ölümü və ürək çatışmazlığı səbəbindən xəstəxanaya yerləşdirilmə risklərinin aşağı olması ilə əlaqələndirildi [21]. Canagliflozin ilə müalicə kombinə ürək-damar hadisələrini həmçinin ürək infarktı, qeyri fatal insult, ürək çatışmazlığı səbəbindən xəstəxanaya yerləşdirilmə risklərini əhəmiyyətli dərəcədə azaltmışdır, lakin amputasiya riskinin artmasını göstərmişdir (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction (DECLARE-TIMI) tədqiqatında dapagliflozin ürək-damar ölümünü və ürək çatışmazlığı səbəbindən xəstəxanaya yerləşdirmə riskini azaldır, lakin ürək-damar ölümü, qeyri fatal ürək infarktı və insult kombinə riskləri əhəmiyyətli dərəcədə azaltmamışdır. Dərc olunmuş tədqiqatlarda ürək çatışmazlığı ilə əlaqəli son nöqtələr müşahidə olunan üstünlüklərin izah edir; ertugliflozin ürək-damar nəticələrinin öyrənilməsi davam edir [2]. Aterosklerotik ürək-damar xəstəliyi olan ŞD T2 yetkinlərdə, empagliflozin, FDA tərəfindən ürək ölümünü və canagliflozin əsas ürək-damar hadisələrinin riskini azaltmaq üçün təsdiq edilmişdir. Canaqliflozin, Dapaqliflozin və Empaqliflozin böyrək xəstəliyinin proqressivləşməsini azaltmışdır [21]. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE) böyrək fəaliyyətini qiymətləndirən tədqiqatda Kanaqliflozin XBX 3-cü mərhələsi və albuminuriya olan xəstələrdə terminal böyrək çatışmazlığı (dializ, transplantasiya, stabil YFS <15/ml/dəq/1,73 m²), kreatinin səviyyəsinin ikiqat artması və ya böyrək ya ürək-damar səbəblərindən ölümü 30% azaltmışdır. Ürək çatışmazlığı səbəbindən xəstəxanaya yerləşdirilmə riski də 39%

azaldılmışdır. Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events—Thrombolysis in Myocardial Infarction (DAPA-HF) tədqiqatında ürək çatışmazlığı və azalmış atım fraksiyası (58% şəkərli diabet xəstəliyi olmayanlar) olan xəstələrdə, dapagliflozin ürək çatışmazlığının pisləşməsi və ya ürək-damar ölümü riskinin 26% azalması ilə əlaqələndirildi. SGLT2İ istifadəsi genetal mikotik infeksiyanın və aşağı sıxlıqlı lipid xolesterininin müəlim artmasına səbəb ola bilər. Sidik ifrazının artması səbəbindən susuzluğa, ilkin böyrək çatışmazlığına, təzyiqin düşməsinə, huşun itməsi və yıxılmağa səbəb ola bilər. Hal-hazırda, SGLT2i ilə əlaqəli tədqiqatların nəticələrinə əsasən yüksək hiperqlikemiya olmayan (euglikemik diabetik ketoasidoz) şəkərli diabet tip 1 (ŞD T1) və ŞD T2 xəstələrdə diabetik ketoasidozun yaranması araşdırılır [22]. SGLT2İ ilə əlaqəli 2500

tədqiqatın təhlili göstərdi ki, ŞD T1 xəstələrin 5%-də diabetik ketoasidoz, 10%-də isə ketoz inkişaf etmişdir. ŞD T2 SGLT2İ istifadəsi zamanı diabetik ketoasidozun yayılması 1000 xəstə başına 0,16 ilə 0,76 arasında dəyişmişdir. Elmi və Klinik İcmal Ekspert Konsensus Qrupu AACE/ACE 2015-ci ilin oktyabr ayında keçirilən iclası zamanı, SGLT2İ-nin gəbulunu planlaşdırılmış əməliyyatlardan, metabolik stres tədbirlərdən (məsələn, ekstremal idman) və eyni qaydada SGLT2İ-ni insulinlə gəbul edən xəstələrə isə çox aşağı karbohidrat tərkibli yemək və artıq spirtli içki içmə planlarından 24-48 saat əvvəl dayandırılmasını tövsiyə etdi. Bu sinif dərmanlar, eyni zamanda nadir, lakin ciddi bir genital infeksiyası olan perineumun nekrotik fasiitinin (Fournier gangrene) inkişaf riskinin artması ilə əlaqələndirilir [23].

ƏDƏBİYYAT – ЛІТЕРАТУРА – REFERENCES

1. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2017 // *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1):S64–S74.
2. Garber A.J., Handelsman Y., Grunberger G., Einhorn D. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary // *Endocrine Practice* 2020, v.26, (No1), p.107-139.
3. Watanabe C.K. (1918) Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases // *J. biol. Chem.* 33, 253.
4. Summers S. Biguanides: [Elektron resurs] / -UK. Diabetes.co.uk, 15th January, 2019. <https://www.diabetes.co.uk/diabetes-medication/biguanides.html>
5. Bailey C.J., Day C. Metformin: its botanical background // *Pract Diab Int* April 2004 Vol. 21 No. 3, p.115-117.
6. Li X., Li B., Ni Z., Zhou P. et al. Metformin Synergizes with BCL-XL/BCL-2 Inhibitor ABT-263 to Induce Apoptosis Specifically in p53-Defective Cancer Cells // *Molecular Cancer Therapeutics*, 2017, v.16, Iss.9, p.1806-1818.
7. Fan Y.-P., Wu C.-T., Lin J.-L., Chao A. et al. Metformin Treatment Is Associated with a Decreased Risk of Nonproliferative Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study // *Journal of Diabetes Research*, 2020, v.2020, Article ID 9161039, 12 p., <https://doi.org/10.1155/2020/9161039>
8. Hüseyinova A. Метформин и недостаточность витамина B12 у больных сахарным диабетом типа 2 в Азербайджане // - Bakı: Azərbaycan Metobalizm Jurnalı, -2021. cild 18, N2, s.66-73
9. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency // *Diabetes Care*. 2011;34:1431-1437.
10. Quianzon C.C.L., Cheikh I.E. History of current non-insulin medications for diabetes mellitus // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2012, 2: 19081, 4 p. - <http://dx.doi.org/10.3402/jchimp.v2i3.19081>
11. Douros A., Yin H., Yu O.H.Y., Filion K.B. et al. Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events // *Diabetes Care* 2017; 40:1506–1513.
12. Hasslacher C for the Multinational Repaglinide Renal study Group. Safety and Efficacy of Repaglinide in Type 2 Diabetic Patients With and Without Impaired Renal Function // *Diabetes Care* 26:886–891, 2003
13. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N Engl J Med*. 2006; 355:2427-2443
14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2005; 366:1279-1289.
15. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) // *Diabetes Care*. 2008; 31:845-851.
16. Abu-Hamdah R., Rabiee A., Meneilly G.S., Shannon R.P. et al. Clinical review: The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides // *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1843-1852.
17. Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin - diabetes control and potential adverse events // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23:487-498
18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2015; 373:232-242
19. Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors // *J Am Pharm Assoc* (2003) 2009;

49(Suppl 1): S16-29.

20. Princeton. N. Victoza (liraglutide rDNA origin) injection prescribing information: [Elektron resurs] / -Denmark, Novo Nordisk, Inc; 2017 // https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022341s027lbl.pdf

21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N Engl J Med. 2015; 373:2117-2128.

22. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition // Diabetes Care. 2015; 38:1687-1693.

23. Erondur N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program // Diabetes Care. 2015;38: 1680-1686.

РЕЗЮМЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ГЛИКЕМИЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

Гусейнова Р.А.

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А. Алиева, кафедра терапии, Баку, Азербайджан

Сахарный диабет представляет собой серьезную медико–социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных. Важнейшей проблемой современной диабетологии является разработка новых, более эффективных способов терапии сахарного диабета типа 2, призванных сократить темпы роста численности больных в популяции, а также значительно уменьшить риск развития микро– и макрососудистых осложнений, полиневропатии, увеличить продолжительность жизни больных и минимизировать социально–экономические потери. Современные проблемы управления сахарным диабетом типа 2, ставят задачи достижения более раннего и жесткого гликемического контроля, снижения постпрандиальных пиков и гипогликемических эпизодов, нормализации вариабельности гликемического профиля, уменьшения инсулинорезистентности.

Ключевые слова: сахарный диабет, сахароснижающие препараты, гипогликемия, прибавка массы тела.

SUMMARY

PHARMACY FOR THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

Huseynova R.A.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev, Department of therapy, Baku, Azerbaijan

Diabetes mellitus is a serious medical and social problem, due to its high prevalence, a continuing trend toward an increase in the number of patients, a chronic course that determines the cumulative nature of the disease, and the high disability of patients. The most important problem of modern diabetology is the development of new, more effective methods of treating type 2 diabetes mellitus, designed to reduce the growth rate of the number of patients in the population, as well as significantly reduce the risk of micro- and macrovascular complications, polyneuropathy, increase the life expectancy of patients and minimize socio-economic losses. Modern problems of managing type 2 diabetes mellitus are aimed at achieving earlier and more stringent glycemic control, reducing postprandial peaks and hypoglycemic episodes, normalizing glycemic profile variability, and reducing insulin resistance.

Keywords: diabetes mellitus, sugar-lowering therapy, hypoglycemia, weight gain.

Redaksiyaya daxil olub: 29.01.20233

Çapa tövsiyə olunub: 24.02.2023

Rəyçi: dosent S.S.Sultanova