International journal of endocrinology

Практикующему эндокринологу
/To Practicing Endocrinologists/

УДК 616.379-008.64

ПАНЬКІВ В.І.
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ: КОЛИ, КОМУ І ЯКІ АЛЬТЕРНАТИВНІ ВАРІАНТИ, ОКРІМ МЕТФОРМІНУ

Резюме. *У статті розглядається питання вибору стратегії цукрознижувального лікування у хворих на цукровий діабет 2-го типу, які мають протипоказання до призначення метформіну або його непереносимість.*

Ключові слова: *цукровий діабет 2-го типу, метформін, інсулінотерапія, глімепірид.*

Цукровий діабет (ЦД) і його ускладнення залишаються однією з найсерйозніших медико-соціальних і економічних проблем сучасної охорони здоров'я. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), на сьогодні у світі на ЦД хворіють близько 382 млн осіб, і до 2035 року ця цифра зросте на 55 %, здебільшого за рахунок хворих на ЦД 2-го типу. Прогресування при ЦД макроваскулярних (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярна хвороба і хронічні облітеруючі захворювання периферичних артерій) і мікроваскулярних (діабетична ретинопатія, нефропатія і нейропатія) ускладнень виводить цю патологію на третє місце серед причин смертності після серцево-судинної та онкологічної патології. Смертність від серцево-судинних причин у хворих на ЦД 2-го типу втричі вища, ніж у популяції загалом. При цьому в більшості випадків причиною смерті є інфаркти, інсульти, серцева недостатність і ураження периферичних судин. При встановленні діагнозу ЦД понад 50 % хворих уже мають мікро- та макросудинні діабетичні ускладнення, а вартість амбулаторної медичної допомоги за наявності ускладнень зростає від 3 до 13 разів. Тільки рання ефективна багатофакторна терапія ЦД здатна забезпечити довгострокові переваги для пацієнтів.

Метою лікування ЦД 2-го типу є безпечне досягнення метаболічного контролю, тобто підтримання оптимальних для пацієнта цільових значень глікемії, показників ліпідного обміну і цифр артеріального тиску. При цьому обов'язковий індивідуальний підхід до лікування хворих.

Розглядаючи результати міжнародних і вітчизняних досліджень, а також враховуючи власний досвід лікування пацієнтів з ЦД, на підставі алгоритмів IDF (2011 р.), ADA/EASD (2012 р.), клінічних протоколів МОЗ України (2012 р.), результатів міжнародних (ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS та ін.) рандомізованих клінічних досліджень з оцінкою ефективності терапії ЦД можна навести деякі підсумки.

Патогенез ЦД 2-го типу доволі складний і характеризується **дисфункцією бета-клітин** з поступовим зменшенням секреції інсуліну, зниженням маси бета-клітин, посиленням секреції глюкагону, зменшенням інкретинової відповіді, підвищенням продукції глюкози в печінці, посиленням реабсорбції глюкози, активацією процесів ліполізу, зниженням захвату глюкози м'язами, дисфункцією нейротрансмітерів та ін. До основних патогенетичних механізмів належать зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну (інсулінорезистентність) і порушення секреції інсуліну. Інсулінорезистентність зазвичай передує розвитку ЦД. Порушення чутливості до інсуліну зустрічається у більш ніж 25 % практично здорових осіб без ожиріння, ступінь вираженості якої порівнянна з інсулінорезистентністю, що спостерігається у хворих на ЦД 2-го типу (G.M. Reaven, 1988). Вивчаючи за допомогою біостатору поширеність інсулінорезистентності у хворих із порушенням толерантності до глюкози, ЦД 2-го типу, з дисліпідемією, гіперурикемією та гіпертензією, E. Borona та співавт. (1998) показали, що інсулінорезистентність трапляється при ЦД 2-го типу у 83,9 % хворих; при порушеній толерантності до глюкози — у 65,9 %; при гіперхолестеринемії — у 53,5 %; при гіпертригліцеридемії — у 84,2 %; при зниженні ліпопро-

© Паньків В.І., 2013
© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013
© Заславський О.Ю., 2013

теїнів високої щільності — у 88,1 % і при артеріальній гіпертензії — у 58 % хворих (М.И. Балаболкин, 2002).

Неадекватність інсулінової відповіді на початкових етапах розвитку ЦД характеризується не стільки недостатністю секреції інсуліну, скільки порушенням нормального ритму секреції гормону. Це проявляється зниженням або відсутністю першої фази вироблення інсуліну у відповідь на надходження глюкози з їжею, що насамперед полягає у збільшенні постпрандіальної глікемії. При тривалому підвищенні рівня глікемії розвивається ефект «глюкозотоксичності», що призводить до апоптозу й загибелі бета-клітин з виснаженням секреторних можливостей інсулярного апарату. **Отже, поступова зміна стадій порушення вуглеводного обміну від інсулінорезистентності і гіперінсулінемії до гіперглікемії натще, порушення толерантності до глюкози зрештою призводить до маніфестації ЦД 2-го типу.**

З моменту опублікування даних UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) маємо безперечні докази доцільності прагнення до ідеального рівня глікемічного контролю, досягнення якого гарантує запобігання або значне уповільнення розвитку ускладнень ЦД. При цьому не слід забувати, що підвищення глікованого гемоглобіну (HbA1c) всього на 1 % збільшує смертність від причин, пов'язаних з ЦД, на 21 %, ризик розвитку інфаркту міокарда — на 14 %, уражень периферичних судин — на 43 %, мікросудинних ускладнень — на 37 %. У дослідженні UKPDS також було доведено, що лише модифікація способу життя, зміна фізичної активності не можуть упродовж тривалого часу підтримувати глікемію на належному рівні, оскільки перебіг ЦД полягає в неухильному і постійному прогресуванні. Тому єдиним можливим на сьогодні кроком є ініціація медикаментозної терапії, тобто підключення до схеми управління ЦД, разом із модифікацією способу життя, пероральних цукрознижувальних препаратів.

Підходи до вибору цукрознижувальної терапії для досягнення ідеального глікемічного статусу змінюються, враховуючи появу нових даних про патогенез ускладнень ЦД. На сьогодні прийнята концепція індивідуалізації цукрознижувальної терапії, тобто підбору схеми лікування з огляду на відомості про конкретного пацієнта, його супутній анамнез, особливості перебігу й ризику розвитку діабетичних ускладнень.

При цьому на перший план, крім ефективності цукрознижувальної дії, виходить безпека здійснюваної терапії, насамперед частота і тяжкість гіпоглікемій. Рішення про вибір препарату для ініціації цукрознижувальної терапії приймається клініцистом у кожному конкретному випадку, виходячи з індивідуального статусу пацієнта. **Препаратом першого вибору, згідно з практично всіма сучасними керівництвами, є метформін.** Якщо зміна способу життя не дозволяє досягнути мети глікемічного контролю, за наявності протипоказань або непереносимості метформіну на першому етапі лікування можуть бути рекомендовані похідні сульфонілсечовини (ПСС), цукрознижувальний ефект яких цілком достатній для значущого зниження рівня HbA1c.

Індивідуальний підхід до хворого і, відповідно, визначення індивідуального цільового рівня HbA1c лежать в основі **вибору стратегії** цукрознижувального лікування. Насамперед слід враховувати вік пацієнта, тривалість хвороби, наявність серйозних ускладнень, ризик розвитку тяжких гіпоглікемій. Доведено, що серцево-судинні ускладнення і смертельний результат найчастіше трапляються у пацієнтів із гіпоглікемічними епізодами (особливо з тяжкими гіпоглікеміями). Не підлягає сумніву доцільність встановлення індивідуального цільового рівня цукрознижувальної терапії за показником HbA1c.

Незалежно від вибору лікарського препарату зміна способу життя хворого є головним чинником і повинна супроводжувати будь-який варіант терапії. Модифікація способу життя і гіпокалорійне харчування неодмінно сприятимуть зниженню маси тіла, зменшенню інсулінорезистентності і, відповідно, поліпшенню глікемічного контролю. Крім позитивного впливу на зазначені показники, схуднення та фізичні навантаження покращують прогноз щодо супутньої серцево-судинної патології, зменшуючи такі чинники ризику, як артеріальна гіпертензія, атерогенний профіль ліпідів крові та ін. Важливим аспектом менеджменту ЦД є формування в пацієнта навичок самоконтролю, адже людина з ЦД має вміти розпізнавати і вчасно ліквідувати явища гіпоглікемії, а також змінювати терапію під керівництвом медичного персоналу для досягнення цільового рівня глікемії та HbA1c.

Для початку медикаментозної терапії ЦД 2-го типу госпіталізація в стаціонар потрібна лише в окремих ситуаціях, коли його маніфестація супроводжується тяжкими метаболічними порушеннями: вираженим зниженням маси тіла, спрагою, поліурією, діабетичним кетоацидозом, гіперосмолярністю. В інших випадках ініціацію і корекцію терапії можна здійснювати **в амбулаторних умовах**.

Ініціація цукрознижувальної терапії — одне з актуальних питань сучасної діабетології. Загалом пропонується 3 основні варіанти стартової терапії ЦД залежно від рівня HbA1c. При рівні HbA1c, що не перевищує 7,5 %, рекомендується розпочинати лікування зі зміни способу життя й монотерапії метформіном. При виборі конкретного препарату слід виважено враховувати потенційну швидкість зниження HbA1c, очікувані віддалені переваги, безпеку, а також можливі побічні ефекти, переносимість, прихильність пацієнта до лікування й неглікемічні ефекти. Згідно з алгоритмами IDF (2011 р.) і ADA/EASD (2012 р.) як альтернативний варіант може розглядатися призначення похідних сульфонілсечовини. **Ініціація терапії препаратами ПСС є одним з можливих варіантів для пацієнтів, у яких наявні протипоказання до прийому або непереносимість метформіну. Враховуючи, що ЦД характеризується порушенням першої фази секреції інсуліну, їх призначення цілком може бути виправданим.** Коли мова йде про профіль безпеки вибраного препарату, необхідно згадати про серцево-судинні ризики, оскільки в деяких дослідженнях відзначався негативний вплив стимуля-

торів секреції інсуліну на загальну смертність і смертність від серцево-судинних причин.

При показниках HbA1c від 7,6 до 9 % рекомендується будь-яка раціональна комбінація двох препаратів або комбінація з базальним інсуліном. При цьому підкреслюється, що в пацієнтів із рівнем HbA1c > 8,5 % слід віддавати перевагу препаратам із найбільш вираженою цукрознижувальною дією, до яких належать ПСС.

При виявленні на старті лікування показника HbA1c понад 9 % необхідно усунути ефект глюкозотоксичності. За відсутності виражених симптомів декомпенсації (прогресуюча втрата маси тіла, спрага, поліурія) можна розпочати лікування з комбінації двох-трьох препаратів на основі ПСС, зважаючи на їх виражену інсуліносекреторну активність. Якщо в пацієнта спостерігається картина метаболічної декомпенсації, слід інтенсивно знизити глікемію, що можливо тільки при застосуванні інсуліну.

При цьому режими застосування інсулінотерапії можуть бути різними: наприклад, комбінація ПСС, метформіну з інсуліном пролонгованої дії, одно- або дворазові ін'єкції змішаних форм інсуліну або інтенсивна базис-болюсна інсулінотерапія. Інсулінотерапія при цьому в більшості випадків носить тимчасовий характер. Якщо через короткий час вдається усунути токсичну дію глюкози, слід перейти на комбіновану або навіть монотерапію таблетованими цукрознижувальними препаратами.

Якщо впродовж двох-трьох місяців, але не пізніше шести місяців цільових значень HbA1c досягнути не вдалося, слід інтенсифікувати вибраний варіант терапії. Необхідно додати цукрознижувальний препарат, що має взаємодоповнюючу дію, при цьому слід уникати нераціональних комбінацій (наприклад, ПСС і глінід, два препарати ПСС та ін.). **На сьогодні як другий крок у лікуванні хворих на ЦД 2-го типу доступно 5 терапевтичних опцій:**

— додати препарат інсуліну — однак більшість хворих дуже негативно ставляться до інсулінотерапії і намагаються максимально повно використати можливості пероральних цукрознижувальних препаратів;

— додати препарат сульфонілсечовини — зазначений варіант є найпоширенішим у світі, найбільш вивченим із точки зору ефективності та безпеки, має прогнозовані результати у вигляді цукрознижуючої дії та безпечний щодо віддалених наслідків;

— додати інгібітор дипептидилпептидази-4 або агоніст глюкагоноподібного пептиду-1 — два відносно нових класи препаратів, які, на жаль, не є доступними для більшості хворих на ЦД 2-го типу; ці препарати дозволяють у середньому знизити рівень HbA1c на 0,9–1,1 %, однак поки не можна говорити про віддалені наслідки терапії, оскільки досвід використання менший за 10 років;

— додати препарат з групи тіазолідиндіонів — єдиний представник класу, який на сьогодні дозволений для використання у клінічній практиці, — піоглітазон.

Оскільки майже половина пацієнтів при виявленні ЦД 2-го типу вже має діабетичні ускладнення, необхідно уважно підходити до вибору цукрознижувального препарату, враховуючи його додаткові властивості, безпеку і мету лікування в кожному конкретному випадку. **До цього часу препарати з групи ПСС, зважаючи на доведену ефективність, тривалу безпеку і доступність, найчастіше призначаються при ЦД 2-го типу.** При загальній подібності її представників існують особливості фармакодинаміки і фармакокінетики, які реалізуються у клінічному застосуванні препаратів і визначають відмінності їх цукрознижувальної активності й безпеки.

Цікавими є результати багатоцентрового відкритого проспективного дослідження ефективності і безпеки застосування глімепіриду для ініціації цукрознижувальної терапії у пацієнтів з ЦД 2-го типу, нещодавно опубліковані в журналі «Сахарный диабет» (2013, № 4), автори — А.С. Аметов, Ф.Т. Абаєва. У дослідженні взяли участь 245 пацієнтів, які не досягнули цільових показників глікемічного контролю після зміни способу життя впродовж 12 тижнів після постановки діагнозу ЦД 2-го типу (у дослідження включалися хворі, у яких були або протипоказання до призначення метформіну, або індивідуальна непереносимість метформіну).

Через 12 тижнів лікування рівень HbA1c (7,9 ± ± 0,5 %) вірогідно знизився і становив 7,2 ± 0,6 % ($p < 0,001$). Через 24 тижні терапії показник HbA1c досягнув 6,6 ± 0,7 % ($p < 0,001$). Загалом 71,7 % пацієнтів досягнули рівня HbA1c < 7 % до кінця дослідження. Підсумкове зниження глікемії натще і постпрандіальної глікемії становило відповідно –2,3 ± 1,3 ммоль/л і –3,1 ± 1,9 ммоль/л ($p < 0,001$). Частота симптоматичної гіпоглікемії (глікемія < 3,9 ммоль/л) становила 10,2 %, частота нічних гіпоглікемій — 1,6 %. Епізодів тяжкої гіпоглікемії не спостерігалося. Індекс маси тіла пацієнтів, який на етапі включення в дослідження становив 30,3 ± 4,1 кг/м^2, впродовж подальших 24 тижнів значуще не змінився (середня зміна –0,4 кг/м^2). Автори дійшли висновку, що ініціація цукрознижувальної терапії глімепіридом здатна значно поліпшити стан вуглеводного обміну пацієнтів. Високий профіль безпеки при цьому забезпечений за рахунок низького ризику розвитку симптоматичних і нічних гіпоглікемій, повної відсутності тяжких гіпоглікемій, а також відсутності збільшення маси тіла та інших небажаних явищ.

Отже, ЦД 2-го типу — дуже поширене захворювання у всьому світі. Зменшити його віддалені наслідки і поліпшити якість життя пацієнтів можуть тільки своєчасна діагностика і заходи, спрямовані на досягнення оптимального рівня глікемії. Тому надзвичайно важливо досягати і підтримувати цільові рівні глікемії і HbA1c від моменту маніфестації захворювання, а вибираючи стратегію лікування, слід керуватися принципами персоніфікованого підходу. На сьогоднішній день лікування більшості хворих на ЦД 2-го типу необхідно розпочинати з призначення метформіну з поступовою титрацією до цільової дози (2000–2500 мг на добу). Результати лікування можна оцінити за 3 місяці. **У випадку індивідуальної непереносимості або наявності**

протипоказань до призначення метформіну необхідно розглянути альтернативні варіанти стартової терапії. Призначення глімепіриду, останнього представника похідних сульфонілсечовини, дозволяє досягнути контролю рівня глікемії у більшості хворих, що можливо пояснити подвійним механізмом дії молекули — впливом як на секрецію інсуліну, так і на порушення чутливості до інсуліну. Призначення глімепіриду є не тільки ефективним, а й безпечним — у випадку правильно підібраної дози ризик гіпоглікемій зводиться до мінімуму.

Список літератури

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — 6-е изд. — М., 2013.

2. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 808 с.

3. International Diabetes Federation: Treatment algorithm for people with type 2 diabetes 2011.

4. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse et al. // Diabetologia DOI 10.1007/s00125-012-2534-0.

4. Patel A. et al. ADVANCE Collaborative Group // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358 (24). — P. 2560-2572.

5. Kahn S.E. et al. ADOPT Study Group // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2427-2443.

6. Diabetes Prevention Program Research Group: Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28(4). — P. 888-894.

7. Standards of medical care in diabetes — 2014. American Diabetes Association // Diabetes Care. — January 2014. — Vol. 37 (Suppl. 1). — S. 14-79.

Отримано 20.12.13

Панькив В.И.
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА: КОГДА, КОМУ И КАКОВЫ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ, КРОМЕ МЕТФОРМИНА

Резюме. В статье рассматривается вопрос выбора стратегии сахароснижающего лечения у больных сахарным диабетом 2-го типа, имеющих противопоказания к назначению метформина или его непереносимость.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метформин, инсулинотерапия, глимепирид.

Pankiv V.I.
Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

INDIVIDUAL APPROACH TO THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 2: WHEN, TO WHOM AND WHAT ARE THE ALTERNATIVE OPTIONS BESIDES METFORMIN

Summary. The article discusses the question of strategy choice for hypoglycemic treatment in patients with diabetes type 2 who have contraindications to metformin or its intolerance.

Key words: diabetes mellitus type 2, metformin, insulin therapy, glimepiride.