

УДК 616.379-008.64-082-056.76:614.2.001.73

ПАНЬКІВ І.В.

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ПОКРОКОВА ІНДИВІДУАЛЬНА ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ. ЯКИЙ ПОДАЛЬШИЙ ВИБІР ПІСЛЯ МЕТФОРМІНУ? (Огляд літератури)

Резюме. Метформін — препарат першої лінії для лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, застосування якого зменшує прогресування порушень вуглеводного обміну і сприяє зниженню показників летальності. Прогресуючий перебіг ЦД 2-го типу призводить до того, що пацієнтам, початкова терапія яких включала лише метформін, зрештою потрібне покрокове додавання інших цукрознижувальних препаратів для досягнення і підтримання глікемічного контролю. В огляді літератури аналізуються різні підходи до покрокової індивідуальної інтенсифікації терапії ЦД 2-го типу. Найбільш популярною і вивченою комбінацією, спрямованою на обидва дефекти, що визначають розвиток метаболічних порушень при ЦД 2-го типу (відносний дефіцит інсуліну та інсулінорезистентність), залишається комбінація метформіну з препаратами сульфонілсечовини. Глімепірид має унікальне поєднання інсуліносекретогенних («ощадлива» стимуляція) та інсуліносенситайзерних властивостей при нейтральному ефекті на масу тіла і низькому ризику гіпоглікемії. Тому глімепірид на сьогодні є кращим вибором у хворих на ЦД 2-го типу за наявності кардіоваскулярного ризику порівняно з іншими сульфонілсечовинними препаратами.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, метформін, комбіноване лікування.

Чисельність хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі протягом останніх 10 років зросла більше ніж удвічі і на початок 2015 року досягла 387 млн осіб. Згідно з прогнозами Міжнародної діабетичної федерації, до 2035 року ЦД може розвинути в 592 млн осіб [1]. Таке стрімке зростання захворюваності на ЦД стало причиною ухвалення Резолюції ООН 61/225 від 20.12.2006 р. про цукровий діабет із рекомендацією всім державам-членам розробити національні стратегії профілактики і лікування діабету.

На сьогодні ЦД 2-го типу розглядається як гетерогенне захворювання, що розвивається внаслідок поєднання декількох патогенетичних процесів. В основі цього тяжкого і прогресуючого захворювання лежать такі механізми ураження: переважання інсулінорезистентності з відносним дефіцитом секреції інсуліну; переважання дефіциту секреції інсуліну з різним ступенем інсулінорезистентності [2].

Цілком очевидно, що між цими двома положеннями немає істотної різниці, оскільки зниження чутливості до інсуліну і недостатність функції β-клітин присутні в кожному з варіантів, тільки з різним ступенем вираженості. Інсулінорезистентність передуює розвитку ЦД 2-го типу за 10–15 і більше років. При

інсулінорезистентному варіанті ЦД 2-го типу гіперглікемія супроводжується гіперінсулінемією, що розвивається впродовж тривалого часу і завжди з дефіцитом резервних можливостей у плані секреції інсуліну. Для інсуліночутливого варіанта ЦД 2-го типу характерна знижена функція β-клітин підшлункової залози. Порушення секреції інсуліну і дефекти його дії часто співіснують в одного і того ж хворого, тому іноді не зовсім зрозуміло, яке порушення є причиною гіперглікемії [3].

Метою лікування ЦД 2-го типу є безпечно 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. Стратифікація лікувальної тактики здійснюється залежно від рівня глікованого гемогло-

Адреса для листування з автором:

Паньків Іван Володимирович
E-mail: vipankiv@mail.ru

© Паньків І.В., 2015

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

біну (HbA1c), виявленого при встановленні діагнозу ЦД 2-го типу. Моніторинг ефективності цукрознижувальної терапії за рівнем HbA1c проводиться кожні 3 місяці з оцінкою темпу зниження цього показника; корекція (інтенсифікація) цукрознижувальної терапії за її неефективності (тобто за відсутності досягнення індивідуальних цілей HbA1c) бажана не пізніше ніж через 6 місяців [4, 5].

Як бачимо, за останнє десятиліття мета лікування ЦД кардинально змінилася. Основне завдання лікаря полягає не лише в усуненні симптомів гіперглікемії, але й у запобіганні виснаженню бета-клітин підшлункової залози, створенні оптимального балансу глюкози в організмі, профілактиці і/або уповільненні прогресування мікро- і макросудинних ускладнень ЦД.

Незалежно від вибору лікарського препарату зміна способу життя хворого є головним фактором 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 [5]. На сьогодні лікування більшості хворих на ЦД 2-го типу необхідно розпочинати з призначення метформіну з поступовою титрацією до цільової дози (2000–2500 мг на добу).

Метформін — препарат першої лінії для лікування ЦД 2-го типу, застосування якого зменшує прогресування порушень вуглеводного обміну і сприяє зниженню показників летальності. Він застосовується на всіх етапах лікування ЦД 2-го типу, крім того, його не слід відмінити при призначенні інших цукрознижувальних препаратів включно з інсуліном. Призначення метформіну сприяє зниженню HbA1c на 1–2 %. Суттєві переваги метформіну полягають у низькому ризику гіпоглікемії, відсутності впливу на масу тіла, поліпшенні показників ліпідного профілю, зниженні ризику інфаркту міокарда (ІМ) у пацієнтів із ЦД 2-го типу з ожирінням, зниженні ризику розвитку ЦД 2-го типу в осіб із порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ), у потенційному кардіопротективному ефекті, доступності (низька ціна).

Якщо за допомогою монотерапії не вдається досягнути й підтримувати цільовий рівень HbA1c протягом трьох місяців від початку лікування, слід додати у схему лікування другий цукрознижувальний препарат. Прогресуючий перебіг ЦД 2-го типу призводить до того, що пацієнтам, початкова терапія яких включала лише метформін, зрештою потрібне покрокове додавання інших цукрознижувальних препаратів для досягнення і підтримання глікемічного контролю. Відомо, що персистентна гіперглікемія пов'язана з розвитком віддалених діабетичних ускладнень [6], а раннє забезпечення належного глікемічного контролю запобігає формуванню негативної «гіперглікемічної пам'яті» і, таким чином, забезпечує зниження ризику розвитку макроангіопатій [7, 8].

Другий крок можна доповнити призначенням препарату нового класу цукрознижувачих препаратів — пероральних інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2), які нещодавно дозволені до застосування в США і Європі. Інгібітори SGLT2 знижують концентрацію глюкози в крові за рахунок незалежного від інсуліну зменшення реабсорбції глюкози в проксимальних ниркових канальцях, тобто стимуляції її виведення із сечею. Думка експертів із приводу зареєстрованих інгібіторів SGLT2 неоднозначна. З одного боку, препарати цього класу пропонують нові можливості в лікуванні ЦД 2-го типу: передусім новий, незалежний від інсуліну механізм дії, відсутність негативного впливу на масу тіла і навіть незначне її зниження, сприятливі фармакокінетичні властивості і загалом добра переносимість [9].

З іншого боку, механізм дії інгібіторів SGLT2 скерований на клінічні прояви ЦД, а не на його причину [10]. Внаслідок пригнічення SGLT2 ступінь глюкозурії залежить від функції нирок, а оскільки в пацієнтів із ЦД вона знижується в процесі прогресування захворювання, ефективність цих препаратів у віддаленому періоді залишається невідомою. Крім того, наявність глюкози в сечі завжди розглядалася як небажане явище, тому більшість лікарів не готові призначити лікарські засоби, що призводять до глюкозурії [11]. Глюкозурія — причина найбільш поширених побічних ефектів інгібіторів SGLT2, а саме інфекцій сечовивідних шляхів і грибкових уражень статевих органів. Побоювання викликає також безпека цих препаратів при їх тривалому застосуванні.

Так, у хворих, які отримували інгібітори SGLT2 (дапагліфлозин), частіше, ніж у групі плацебо, спостерігалися інфекції уrogenітального тракту (2–13 проти 0–8 %), перелому кісток у пацієнтів із помірною нирковою недостатністю й окремі випадки ураження печінки (FDA briefing document: NDA 202293). Крім того, при аналізі 11 клінічних досліджень, представлених при поданні заявки на реєстрацію в United States Food and Drug Administration (FDA), було виявлено 9 (0,16 %) випадків раку сечового міхура серед 5478 пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, порівняно з одним (0,03 %) випадком серед 3156 пацієнтів, які не отримували препарат ($p = 0,15$) [12].

Частота раку молочної залози серед 2223 жінок, які отримували дапагліфлозин ($n = 9$; 0,4 %), також виявилася вищою, ніж серед 1053 жінок контрольної групи ($n = 1$; 0,09 %), хоча відмінності не мали вірогідного характеру ($p = 0,27$). Однак число випадків раку в пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, перевищило очікуване (за епідеміологічними даними) у хворих на ЦД 2-го типу. Всі випадки раку сечового міхура були зареєстровані в перші 2 роки (43–727 днів) лікування (Jones D., 2011). Двом із дев'яти жінок із раком молочної залози діагноз був встановлений у перші 6 тижнів терапії. При цьому фактори ризику розвитку раку сечового міхура і мо-

лочної залози були однаковими в основній і контрольній групах.

Експерти підкреслюють необхідність спостереження за випадками раку сечового міхура і молочної залози і подальшого вивчення препаратів серед осіб віком понад 75 років і пацієнтів із ризиком розвитку гіповолемії, гіпотонії та електролітних порушень. При цьому дапагліфлозин не рекомендований хворим із тяжким порушенням функції нирок.

Поряд із недостатньою доказовою базою застосування інгібіторів SGLT2 обмежує й висока ціна. Визначити співвідношення «користь/ризик» нового класу цукрознижувальних засобів у віддаленому періоді та їх місце в терапії хворих на ЦД 2-го типу повинні результати нових клінічних і епідеміологічних досліджень.

Як інший варіант терапії за відсутності ефективності монотерапії метформіном розглядається додавання інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) або агоністів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). На тлі прийому цих препаратів досягається зниження рівня HbA1c на 0,5–1,0 % (ДПП-4) і 0,8–1,8 % (ГПП-1) при низькому ризикі виникнення гіпоглікемій. Крім того, вказується на потенційний протективний ефект стосовно бета-клітин підшлункової залози.

Ці два відносно нові класи препаратів залишаються недоступними з погляду ціни для більшості хворих на ЦД 2-го типу в Україні. Належна доказова база використання цих препаратів відсутня. На сьогодні також не можна говорити про віддалені наслідки терапії, оскільки досвід використання не перевищує 10 років. За співвідношенням «ціна/цукрознижувальна активність» ці препарати посідають далеко не провідні місця.

Ймовірність побічних ефектів інгібіторів ДПП-4 (ситагліптину) була вивчена у 19 великомасштабних рандомізованих дослідженнях на численній когорті пацієнтів, що включала понад 10 тис. осіб [13]. При цьому відзначалася більш висока частота запорів при прийомі ситагліптину порівняно з плацебо (2,6 проти 1,9 %; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,1–1,4), що пов'язано із впливом GLP-1 на швидкість спорожнення шлунка. Слід підкреслити, що в деяких дослідженнях спостерігалася більш висока частота назофарингіту й головного болю на тлі прийому ситагліптину, що дало підставу внести ці небажані ефекти до офіційного переліку застережень при призначенні ситагліптину.

На 47-му щорічному конгресі Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) були наведені результати дослідження, виконаного в Університеті Каліфорнії (м. Лос-Анджелес). У цьому дослідженні вчені проаналізували базу даних FDA з 2004 до 2009 р. з метою виявлення таких побічних ефектів, як панкреатит, рак підшлункової залози, рак щитоподібної залози та інші види онкологічних захворювань, для оцінки зв'язку їх розвитку з прийомом ситагліптину або екзенатиду. Вони виявили

підвищення відносного ризику панкреатиту більше ніж у 6 разів у пацієнтів, які отримували ситагліптин (відносний ризик (ВР) 6,74; 95% ДІ 4,61–10,0) або екзенатид (ВР 10,68; 95% ДІ 7,75–15,1), порівняно з контрольною групою. Рак підшлункової залози був встановлений у 2,9 раза частіше в пацієнтів на тлі прийому екзенатиду й у 2,7 раза частіше у хворих, які отримували ситагліптин ($p = 0,008$). Відносний ризик раку щитоподібної залози був значно вищий лише в групі, яка отримувала екзенатид (ВР 4,73, $p = 0,004$), порівняно з розиглітазоном. FDA виправила інструкцію із застосування ситагліптину у вересні 2009 р., а також екзенатиду в жовтні 2007 р., помістивши інформацію про виникнення гострого панкреатиту в пацієнтів у постмаркетингових дослідженнях.

Наступний варіант інтенсифікації терапії може полягати в додаванні препаратів із групи тіазолідиндіонів (піоглітазону) — бета-активаторів рецептора, активованого проліфератором пероксисом. Вони поліпшують чутливість скелетних м'язів до інсуліну, а також пригнічують утворення глюкози в печінці. Препарати цієї групи не збільшують ризик розвитку гіпоглікемічних станів на тлі зниження HbA1c на 0,5–1,4 %. Піоглітазон сприяє зниженню ризику макросудинних ускладнень, поліпшенню ліпідного спектра крові, а також має потенційний протективний ефект щодо бета-клітин, знижує ризик розвитку ЦД 2-го типу в осіб із ПТГ [14].

Однак при використанні тіазолідиндіонів були отримані дані про те, що піоглітазон сприяє збільшенню ризику розвитку раку сечового міхура. Серед побічних явищ, характерних для застосування тіазолідиндіонів, слід згадати такі: збільшення маси тіла, застій рідини, що призводить до периферичних набряків і/або серцевої недостатності у пацієнтів, які мають до цього певні передумови, а також ризик переломів трубчастих кісток у жінок. Піоглітазон протипоказаний при захворюваннях печінки, набряках будь-якого генезу; серцевій недостатності будь-якого функціонального класу, ІХС у поєднанні з прийомом нітратів, кетоацидозі, у комбінації з інсуліном [15].

Згідно з міжнародними рекомендаціями, за відсутності ефекту при використанні метформіну слід розглянути і можливість призначення інсулінотерапії. Доволі часта необхідність у призначенні інсуліну при ЦД 2-го типу зумовлена прогресуючою дисфункцією бета-клітин. Однак слід пам'ятати, що в більшості пацієнтів зберігається ендогенна секреція інсуліну навіть на пізніх стадіях захворювання. Виходячи з цього, можна зробити висновок, що у складних схемах інтенсивної терапії ЦД 2-го типу не завжди є необхідність. При призначенні препаратів інсуліну розвивається високий ризик гіпоглікемії, збільшення маси тіла. Лікування з використанням багаторазових ін'єкцій потребує ретельного навчання пацієнта з проведенням самоконтролю. Крім того, слід уникати призначення інсуліну за умов вираженої інсулінорезистентності та наявної серцево-судинної патології.

Найбільш популярною і найбільш вивченою комбінацією, спрямованою на обидва дефекти, що визначають розвиток метаболічних порушень при ЦД 2-го типу (відносний дефіцит інсуліну та інсулінорезистентність), залишається комбінація метформіну з препаратами сульфонілсечовини [2, 7]. Для багатьох хворих комбінована пероральна терапія використовується як основний метод ведення ЦД 2-го типу поряд із дієтою і фізичними навантаженнями. Використання основних препаратів сульфонілсечовини (гліметірид, глібенкламід, гліклазид, гліквідон) призводить до швидкого досягнення ефекту зі зниженням HbA1c на 1–2 %. Глібенкламід упродовж тривалого часу розглядався як золотий стандарт терапії ЦД 2-го типу. Однак, незважаючи на високу гіпоглікемізуючу активність, глібенкламід має певні недоліки, основним із яких є підвищений ризик розвитку гіпоглікемії, особливо в осіб похилого віку (старше 60 років). Гліклазид подібно до глібенкламіду призначається двічі або тричі на добу в дозі 40–80 мг на прийом. Наявність пролонгованої форми гліклазиду дозволяє збільшити тривалість дії препарату та зменшити терапевтичну дозу при аналогічному ефекті. Гліметірид можна розглядати як вершину еволюції похідних сульфонілсечовини. Цей препарат за одноразового прийому в дозі від 1 до 6 мг на добу ефективно знижує глікемію. Крім того, гліметірид має найбільшу селективність, найкраще співвідношення між посиленням секреції інсуліну та зниженням глікемії. Все це робить гліметірид оптимальним препаратом серед похідних сульфонілсечовини.

На користь перспективності додавання гліметіриду до комбінації з метформіном при ЦД 2-го типу з тривалістю захворювання понад 10 років свідчать нещодавно опубліковані результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого перекресного дослідження, проведеного Каролінським інститутом (Швеція) [16]. На підставі отриманих результатів автори констатують, що навіть при тривалому перебігу ЦД додавання гліметіриду до терапії метформіном ефективно знижує HbA1c (еквівалентно зниженню кардіоваскулярного ризику на 11,5 %).

Гліметірид — антидіабетичний препарат сульфонілсечовини з доведеною відсутністю негативного впливу на кардіопротективний феномен ішемічного прекодиціонування у хворих на ЦД 2-го типу [17]. І хоча на сьогодні остаточно не з'ясоване клінічне значення ішемічного прекодиціонування в людини, наявні докази дозволяють говорити про корисність цього адаптивного феномену і правомірність його визначення як золотого стандарту кардіопротекції [18]. Гліметірид має унікальне поєднання інсуліносекретогенних («ощадлива» стимуляція) та інсуліносенситайзерних властивостей при нейтральному ефекті на масу тіла і низькому ризику гіпоглікемії. Тому препарат на сьогодні розглядається як кращий вибір у хворих на ЦД 2-го типу за наявності кардіоваскулярного ризику порівняно з іншими сульфонілсечовинними препаратами у зв'язку з відсутністю ушкоджую-

чого ефекту стосовно цього захисного феномену [19]. Не виключено, що збереження феномену ішемічного прекодиціонування гліметіридом (залишаються відкритими КАТФ-канали мембран мітохондрій міокарда, що домінують у генезі метаболічної адаптації до ішемії) пояснюється найменша смертність при комбінованій терапії у Флорентійському дослідженні хворих на ЦД 2-го типу [20].

У пацієнтів із недостатньо компенсованим ЦД 2-го типу при монотерапії метформіном при додаванні глібенкламіду, репаглініду або гліклазиду річна смертність була вища, ніж у хворих на комбінованій терапії (метформін + гліметірид). За нещодавно опублікованими результатами ретроспективного популяційного дослідження, додавання інсуліну до безуспішної монотерапії метформіном (n = 2948) призводило до зростання ризику нефатальних кардіоваскулярних подій і підвищення загальної смертності порівняно з групою хворих на ЦД 2-го типу на комбінованій терапії «метформін + сульфонілсечовина» (n = 39 990) [21].

Як бачимо, пацієнтам із ЦД 2-го типу у зв'язку зі спонтанною еволюцією захворювання (персистентна інсулінорезистентність у поєднанні з неминучим прогресуванням інсулінової недостатності від відносної до абсолютної) притаманне зниження ефективності глікемічного контролю препаратом першого вибору метформіном.

Терапевтична оптимальність комбінації метформіну з гліметіридом також ґрунтується на здатності метформіну усувати феномен «гіперглікемічної пам'яті» за рахунок підвищення експресії й активності сиртуїну-1, з одного боку, і патогенетично обґрунтованій відповідності ефектів такого поєднання із спонтанною еволюцією ЦД 2-го типу — з іншого [3].

Функціональне напруження бета-клітин при терапії гліметіридом (за рахунок поєднаної інсуліносенситайзерної дії) уповільнює або знижує розвиток феномену десенситизації інсулінової секреції, що лежить в основі так званої вторинної недостатності похідних сульфонілсечовини. Цей феномен визначається як зворотний стан зменшеної секреторної реакції бета-клітин, спричинений тривалою експозицією останніх до багатьох стимулів, включаючи фармакологічні засоби, інсуліностимулююча дія яких пов'язана з деполяризацією і надходженням Ca²⁺ у бета-клітину [22].

Отже, «ощадлива» секреція інсуліну обґрунтовує одну з переваг включення гліметіриду в комбіновану терапію з метформіном при зниженні терапевтичної ефективності метформіну, пов'язаної зі спонтанною еволюцією інсулінової недостатності. Крім того, застосування цих препаратів у комбінації дає додаткову можливість знизити ризик десенситизації і виснаження бета-клітин завдяки зменшенню ефективної дози кожного з компонентів.

Гліметірид — єдиний препарат сульфонілсечовини, схвалений FDA для комбінованої терапії з інсуліном. При комбінованій терапії потреба в інсуліні

зменшується на 40 % (глімепірид знижує сумарну добову дозу інсуліну у хворих на ЦД 2-го типу) [23].

Залежність «доза — відповідь» для глімепіриду в межах дозування по 1, 4 або 8 мг/добу вивчалася в рандомізованому дослідженні за участю 304 хворих на ЦД 2-го типу. При всіх призначених дозах глімепіриду спостерігалось вірогідне зниження рівня глюкози крові натще (ГН) і через 2 год після їжі (ГПП), а також HbA1c ($p < 0,001$). Зокрема, рівні ГН знизилися на 2,4; 3,8 і 4,1 ммоль/л при використанні відповідно до 1, 4 і 8 мг глімепіриду; ГПП знижувалася на 3,5; 5,1 і 5,0 ммоль/л відповідно; рівень HbA1c знизився на 1,2; 1,8 і 1,9 % відповідно [24].

Rosenstock і співавт. подали результати рандомізованого подвійного сліпого багаточентрового дослідження за участю 416 хворих на ЦД 2-го типу. Хворим був призначений глімепірид у чотирьох дозуваннях: 4 і 8 мг двічі на добу, 8 і 16 мг/добу впродовж 14 тижнів. У хворих, які отримували плацебо, рівень ГН дещо підвищився — з 13,0 ммоль/л на початку дослідження до 14,5 ммоль/л наприкінці, а при всіх схемах лікування глімепіридом, навпаки, ГН знизилась на 3,9–5,7 ммоль/л.

Порівняно з плацебо глімепірид також знижував рівень ГПП на 5,6–6,6 ммоль/л. Через 2 години після їжі рівні інсуліну і С-пептиду підвищувалися у хворих, які отримували глімепірид. Рівень HbA1c підвищився в групі плацебо з 7,7 % на початку дослідження до 9,7 % наприкінці ($p < 0,001$). У той же час у групі глімепіриду відповідний показник знизився з 8,0 до 7,5 % ($p < 0,001$). Не спостерігалось вірогідних відмінностей стосовно гіпоглікемічних реакцій між добовими дозами 8 і 16 мг глімепіриду або між варіантами введення один раз на добу або двічі на добу [25].

Глімепірид має низку переваг порівняно з іншими похідними сульфонілсечовини: швидкий початок і більша тривалість дії, можливість використання менших дозувань (мінімальна доза, що сприяє зменшенню концентрації глюкози, становить 0,6 мг), значно менша частота епізодів гіпоглікемічних станів на тлі фізичного навантаження, наявність додаткових, не пов'язаних із цукрознижуючою дією ефектів, таких як позитивний вплив на ліпідний обмін і мікроциркуляцію, без підвищення маси тіла.

У реальній клінічній практиці максимально можлива доза глімепіриду становить 6 мг. Слід підкреслити, що з моменту появи на фармацевтичному ринку України препарату Олтар 6 мг це буде єдиний глімепірид із таким дозуванням. Тому в пацієнтів виникає можливість максимально використовувати фармакокінетичні властивості препарату без збільшення кількості вживаних таблеток.

Отже, на сьогодні глімепірид — найбільш оптимальний препарат сульфонілсечовини для оптимізації комбінованої терапії з метформіном, оскільки забезпечує максимальну відповідність специфічних ефектів такої комбінації із детермінуючими патогенетичними факторами ЦД 2-го типу.

Список літератури

1. International Diabetes Federation. *Diabetes atlas*. — 2013. — 6th edition; Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. *Management of hyperglycemia 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) // Diabetes Care*. — 2012. — 35. — 1-16. doi:10.2337/dc12-0413.
3. Reaven G.M. *Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences // J. Clin. Hypertens*. — 2011. — Vol. 13 (4). — P. 238-243.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2015. — № 1. — С. 1-112.
5. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу». — Режим доступу до док.: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1118.html
6. Полторак В.В., Горишунська М.Ю., Красова Н.С. *Адипонектин та цукровий діабет 2-го типу (патогенетичні аспекти як підґрунтя для оптимізації антидіабетичної фармакотерапії) // Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2014. — № 5 (61). — С. 95-104.
7. Amate J., Lopez-Cuadrado T., Almendo N. et al. *Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // Int. J. Clin. Pract*. — 2015 Mar. — 69(3). — 292-304. doi: 10.1111/ijcp.12605. Epub 2015 Feb 16.
8. Hemmingsen B., Schroll J.B., Lund S.S. et al. *Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database Syst Rev*. — 2013 Apr 30. — 4. — CD009008. doi: 10.1002/14651858.CD009008.pub2.
9. Rosenstock J., Seman L.J., Jelaska A. et al. *Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia // Diabetes Obes Metab*. — 2013 Dec. — 15(12). — 1154-60. doi: 10.1111/dom.12185. Epub 2013 Aug 22.
10. Kaku K., Watada H., Iwamoto Y. et al. *Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study // Cardiovasc. Diabetol*. — 2014 Mar 2. — 13. — 65. doi: 10.1186/1475-2840-13-65.
11. Mikhail N. *Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes // World J. Diabetes*. — 2014 Dec 15. — 5(6). — 854-9. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.854.
12. Taylor S.I., Blau J.E., Rother K.I. *Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone // Lancet Diabetes Endocrinol*. — 2015 Jan. — 3(1). — 8-10. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70227-X. Epub 2014 Dec 16.
13. Williams-Herman D., Engel S.S., Round E. et al. *Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes // BMC Endocr. Disord*. — 2010. — 10. — 7.

14. Joly D., Choukroun G., Combe C. et al. Glycemic control according to glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy: A prospective observational study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2015 Feb 12. pii: S0168-8227(15)00049-2. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.029. [Epub ahead of print]

15. Lee E.J., Marcy T.R. The impact of pioglitazone on bladder cancer and cardiovascular events // *Consult. Pharm.* — 2014. — Vol. 29, № 8. — P. 555-558.

16. Nyback-Nakell A., Adamson U., Lins P.E., Landtadt-Hallin L. Adding glimepiride to insulin+metformin in type 2 diabetes of more than 10 years' duration — A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 103. — P. 286-291.

17. Lee T.M., Chou T.F. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 2. — P. 531-537.

18. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.F. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning // *Pharmacol. Rev.* — 2007. — Vol. 59. — P. 418-458.

19. Zeller M., Danchin N., Simon D. et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 4993-5002.

20. Mannucci E., Monami M., Masotti G. et al. All-cause mortality in diabetic patients treated with combination of sulfonylureas and biguanides // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2004. — Vol. 20. — P. 44-47.

21. Roumie C.L., Greevy R.A., Grijava C.G. et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes // *JAMA.* — 2014. — Vol. 311, № 22. — P. 2288-2296.

22. Grill V., Bjorklund A. Overstimulation and β -cell function // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — P. S122-S124.

23. Mori R.C., Hirabara S.M., Hirata A.E. et al. Glimepiride as insulin sensitizer: increased liver and muscle responses to insulin // *Diabetes Obes. Metab.* — 2008. — Vol. 10, № 7. — P. 596-600.

24. Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. The Glimepiride Protocol #201 Study Group // *Diabetes Care.* — 1996. — 19(8). — 849-856.

25. Rosenstock J., Samols E., Muchmore D.B., Schneider J. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group // *Diabetes Care.* — 1996. — 19(11). — 1194-9

Отримано 15.02.15 ■

Паньків І.В.

Кафедра клінічної іммунології, алергології і ендокринології, Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці

ПОШАГОВАЯ ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА. КАКОЙ ДАЛЬНЕЙШИЙ ВЫБОР ПОСЛЕ МЕТФОРМИНА? (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. Метформин — препарат первой линии для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа, применение которого уменьшает прогрессирование нарушений углеводного обмена и способствует снижению показателей летальности. Прогрессирующее течение СД 2-го типа приводит к тому, что пациенты, начальная терапия которых включала только метформин, в конечном итоге нуждаются в пошаговом добавлении других сахароснижающих препаратов для достижения и поддержания гликемического контроля. В обзоре литературы анализируются различные подходы к пошаговой индивидуальной интенсификации терапии СД 2-го типа. Наиболее популярной и изученной комбинацией, направленной на дефекты, которые определяют развитие метаболических нарушений при СД 2-го типа (относительный дефицит инсулина и инсулинорезистентность), остается комбинация метформина с препаратами сульфонилмочевины. Глимепирид имеет уникальное сочетание инсулинсекретогенных и инсулинсенситайзерных свойств при нейтральном эффекте на массу тела и низком риске гипогликемий. Поэтому глимепирид сегодня является лучшим выбором у больных СД 2-го типа при наличии кардиоваскулярного риска по сравнению с другими сульфонилмочевинными препаратами.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метформин, комбинированное лечение.

Pankiv I.V.

Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

STEP-BY-STEP INDIVIDUAL INTENSIFICATION OF THERAPY FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS. WHAT IS FURTHER CHOICE AFTER METFORMIN? (LITERATURE REVIEW)

Summary. Metformin — first-line drug for the treatment of diabetes mellitus (DM) type 2, the use of which reduces the progression of carbohydrate metabolism disorders and helps to reduce mortality rates. The progressive course of DM type 2 leads to the fact that patients, in which initial therapy contained only metformin, ultimately required step-by-step addition of other glucose-lowering drugs to achieve and maintain glycemic control. This literature review examines different approaches to step-by-step individual intensification of therapy for DM type 2. The most popular and most studied combination aimed at both defects determining the development of metabolic disorders in DM type 2 (relative insulin deficiency and insulin resistance) is a combination of metformin with sulfonylurea agents. Glimepiride has a unique combination of insulin secretagogue («careful» stimulation) and insulin sensitizing properties at neutral effect on body weight and lower the risk of hypoglycemia. Therefore, glimepiride today is regarded as the best choice in patients with DM type 2 in the presence of cardiovascular risk compared with other sulfonylurea drugs.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, combined treatment.