

Н.М. Жердьова

Жердьова Надія Миколаївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри діабетології  
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Індивідуальний підхід до лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу

За визначенням експертів Міжнародної організації охорони здоров'я, цукровий діабет (ЦД) — проблема всіх вікових груп і всіх країн. ЦД 2-го типу — один із основних факторів кардіоваскулярного ризику та розвитку тяжких поліорганних ускладнень — сліпоти, хронічної ниркової недостатності, синдрому діабетичної стопи. Недостатній контроль глікемії при ЦД пов'язаний також із розвитком порушень когнітивної сфери, психічних розладів, онкологічних захворювань, ураженням внутрішніх органів та систем. Ефективний контроль захворювання може мінімізувати ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із ЦД 2-го типу, зокрема мікро- та макролігіопатії (Stratton I.M. et al., 2000).

Аналіз 10-річного клінічного дослідження з контролю діабету та його ускладнень DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) продемонстрував, що кожний відсоток зниження показника глікозильованого гемоглобіну супроводжується зниженням ризику мікросудинних ускладнень (ретинопатії, нефропатії) на 35%. Окрім того, виявлено, що агресивний контроль глікемії поряд із нормалізацією артеріального тиску значно знижує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань та ангіопатії (Nathan D.M. et al., 2005).

Сучасна епідеміологічна ситуація характеризується, з одного боку, значним зростанням захворюваності на ЦД 2-го типу, з другого — недостатньою ефективністю існуючих методів терапії.

Безсумнівно, основною метою лікування ЦД 2-го типу є компенсація порушень вуглеводного обміну. Досягнути поставленої мети дозволяє застосування комплексної, патогенетично зумовленої терапії та індивідуального підходу у виборі методів лікування.

Цільова терапія передбачає визначення цільових індикаторів лікування, досягнення яких необхідне для мінімізації ризику розвитку ускладнень ЦД. За рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association), з метою зниження частоти мікросудинних ускладнень рівень глікозильованого гемоглобіну слід знижувати до 7,0%. Таких значень можна досягнути при підтриманні рівня глюкози у межах 8,3–8,9 ммоль/л. Тобто натхнене необхідно підтримувати рівень глікемії не вище 7,2 ммоль/л, а через 2 год після прийому їжі — не вище 10,0 ммоль/л (American Diabetes Association, 2011). Більш «жорсткі» показники глікозильованого гемоглобіну (6,0–6,5%) визначають для пацієнтів із ко-

роткою тривалістю захворювання, відносно високою очікуваною тривалістю життя, відсутністю гіпоглікемічних станів та серцево-судинних захворювань. Менш жорсткі цілі, зокрема досягнення рівня глікозильованого гемоглобіну 7,5–8,0%, визначають для пацієнтів літнього віку, з тяжкими гіпоглікемічними станами в анамнезі, значною кількістю супутніх захворювань, серцево-судинними подіями (інфаркт міокарда, мозковий інсульт) (Akalin S. et al., 2009; Ismail-Beigi F. et al., 2011; Lee S.J., Eng C., 2011).

Такий підхід забезпечує взаємопорозуміння лікаря з пацієнтом і необхідний комплаенс. Участь хворого на ЦД у прийнятті медичних рішень — основна ланка доказової медицини у взаємодії між пацієнтом і лікарем. Під час спілкування із пацієнтом необхідно визначити ступінь його прихильності до запропонованого виду лікування, а саме: його преференції у таких питаннях, як частота прийому гіпоглікемізуючого препарату 1, 2 або 3 рази на добу. При такому підході до лікування лікар та хворий діють як партнери (рисунок).

Партнерські відносини з пацієнтом дозволяють підібрати оптимальну, індивідуально орієнтовану гіпоглікемізуючу терапію.

Патологічна функція β-клітин підшлункової залози є основною ланкою в патогенезі ЦД 2-го типу. На ранніх стадіях захворювання продукція інсуліну зберігається у межах норми або підвищується в абсолютних одиницях, однак є недостатньою відносно ступеня чутливості до інсуліну

(зазвичай зниженої). Спроможність β-клітин вивільнити адекватну кількість гормону синхронно з нарощуючою гіперглікемією порушується із прогресуючим погіршенням у часі. Також при ЦД 2-го типу спостерігається гіперсекреція глукагону α-клітинами підшлункової залози, що сприяє подальшій продукції глюкози печінкою.

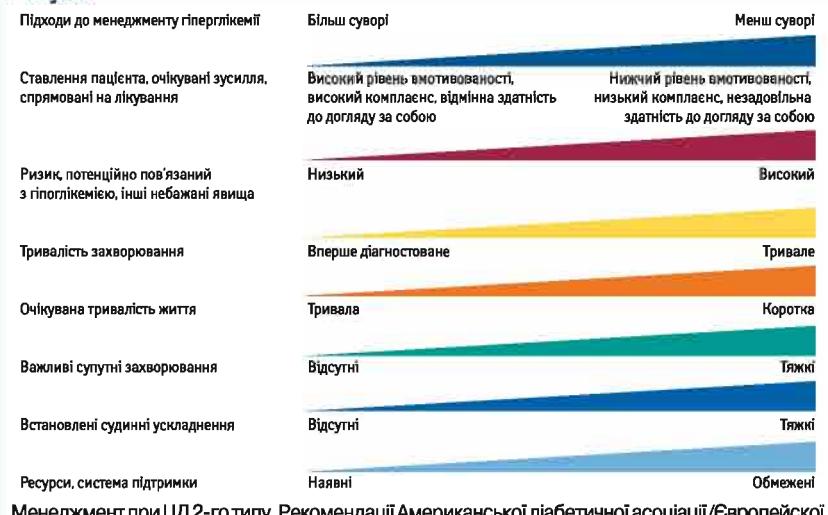
Відзначаються відхилення в інкреміновій системі, представлений гормонами кишечнику, — глукагоноподібним пептидом (ГПП)-1 і глукозозалежним інсулінотропним поліпептидом (ГІП). У хворих на ЦД 2-го типу, особливо у людей з надмірою масою тіла, інсулінорезистентність в органах-мішнях (печінка, м'язи, жирова тканина, ендотелій судин) є основною патофізіологічною ланкою захворювання. Це призводить до гіперпродукції та зниження утилізації глюкози. Більше того, збільшується надходження жирних кислот в печінку, що підсилює окиснення та підвищує глуконеогенез, в той час як абсолютний надлишок ліпідів сприяє гепатостеатозу (Groop L.C., Ferrannini E., 1993; Ferrannini E. et al., 2005; Nauck M.A., 2011).

Таким чином, ЦД 2-го типу є неоднорідним за патогенезом та клінічними проявами захворюванням. Це необхідно враховувати при прийнятті рішення щодо оптимальної терапевтичної стратегії.

Програма менеджменту ЦД включає такі завдання:

- зміна способу життя (дієта, фізичні заняття, зменшення стресу);

### Рисунок



- медикаментозне лікування (пероральні гіпоглікемізуючі препарати, інсулінотерапія).

Найбільш актуальним препаратом в лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу лишається представник групи бігуанідів метформін. Механізм його дії в основному зумовлений зменшенням синтезу глукози печінкою. Метформін вважається нейтральним відносно зменшення маси тіла та не підвищує ризик розвитку гіперглікемії.

Гіпоглікемізуюча дія метформіну зумовлена кількома механізмами:

- гальмуванням продукції глукози печінкою за рахунок зниження глуконеогенезу шляхом інгібування окиснення ліпідів;
- підвищеннем утилізації глукози периферичними тканинами шляхом активації пострецепторних механізмів дії інсуліну, а саме тирозинкінази, фосфотирозинфосфатази та активності глукозних транспортерів (ГЛЮТ)-1, -3, -4;
- підвищеннем утилізації глукози слизовою оболонкою кишечнику;
- підвищеннем транспорту глукози в ендотелії, гладких м'язах судин та серцевому м'язі (Garber A.J. et al., 1997).

Метформін має помірний вплив на зниження ліпідів у плазмі крові, зменшує інсулінорезистентність, що супроводжується зниженням рівня інсуліну в крові. Терапія метформіном сприяє зменшенню маси тіла за рахунок зменшення кількості жирової тканини.

Препарат позитивно впливає на стан серцево-судинної системи: підвищую фібриноліз, знижує рівень інгібітора активатора плазміногена 1-го типу, пригнічує проліферацію гладком'язових клітин у судинній стінці та прогресування атерогенезу (Bailey C.J., Turner R.C., 1996; Lamanna C. et al., 2011).

Титрацію метформіну починають із 500 мг/добу, доводячи до максимально допустимої дози 3000 мг/добу.

Одними з найбільш досліджених серед пероральних гіпоглікемізуючих препаратів є препарати групи сульфонілсечовини — секретагоги інсуліну. Вони з'явлюються з рецепторами сульфонілсечовини, локалізованими на плазматичній мембрani β-клітин підшлункової залози, що приводить до закриття АТФ-залежних калієвих каналів ( $K_{ATP}$ -каналів), деполяризації мембрани та відкриття вольтажзалежних кальцієвих каналів. Це сприяє надходженню кальцію всередину клітини, що стимулює процеси секреції інсуліну. Підвищення вмісту цитозольного кальцію активує кальційзалежні калієві канали, що зумовлює їх відкриття з подальшим виходом калію з клітини, деполяризацію мембрани та закриття кальцієвих каналів, що приводить клітину в вихідне положення. Але існують деякі відмінності між препаратами в межах групи (Ashcroft F.M., Gribble F.M., 1999; Müller G., 2000). Зокрема:

- глімепірид з'являється з рецепторами у 2,5–3 рази швидше та діє в 8–9 разів швидше, ніж глібенкламід. Таким чином, спорідненість у глімепіриду до рецепторів сульфонілсечовини у 3 рази нижча, ніж у глібенкламіду;

• глімепірид зумовлює найменший стимулюючий вплив на секрецію інсуліну та найбільш виражену гіпоглікемізуючу дію, що забезпечує нижчий ризик розвитку гіпоглікемічних станів, тобто має більш виражену периферичну дію порівняно з іншими препаратами цієї групи (Müller G., 2000);

- глімепірид стимулює рецептори адіпонектину, що приводить до підвищення продукції оксиду азоту ендотеліальними клітинами, знижує рівень фактора некрозу пухлин, зменшує адгезію моноцитів до ендотеліальних клітин, пригнічує трансформацію макрофагів у піністі клітини, проліферацію та міграцію гладком'язових клітин в артеріальну стінку і як наслідок — покращує чутливість до інсуліну, збільшує захват глукози скелетними м'язами та окиснення вільних жирних кислот, зменшує продукцію глукози печінкою, знижує вміст внутрішньоклітинних тригліцидерів (Miller G.D. et al., 1995; 2008; Iwaki M. et al., 2003; Ueba H. et al., 2005; Knobler H. et al., 2006);

• глімепірид, окрім гіпоглікемізуючої, має кардіопротекторну та антиатерогенну дію. Режим прийому препарату 1 раз на добу забезпечує високий комплаенс; його легко титрувати — починаючи з 1 мг/добу і підвищуючи дозу до максимально допустимої — 6 мг.

За даними Британського проспективного дослідження ЦД 2-го типу (UK Prospective Diabetes Study — UKPDS), 50% пацієнтів через 3 роки та 75% — через 9 років потребують застосування комбінованої терапії (Turner R.C. et al., 1999). Поступова титрація препаратів у монотерапії до максимальних доз не приводить до бажаного клінічного ефекту, що зумовлює необхідність проведення комбінованої терапії.

Для інтенсифікації гіпоглікемізуючої терапії в пацієнтів, які не досягають компенсації захворювання при монотерапії метформіном або похідними сульфонілсечовини, найбільш оптимальною та клінічно ефективною є комбінація цих препаратів. Актуальним є питання, з якими препаратами сульфонілсечовини найбільш ефективно комбінують метформін. Однією з таких комбінацій, які дозволяють ефективно та безпечно контролювати стан хворих на ЦД 2-го типу, є фіксована комбінація метформіну та глімепіриду.

З даними обсерваційного дослідження річної смертності у хворих на ЦД 2-го типу, в яких застосовували комбінації метформіну, найвища річна смертність реєстрували при призначенні комбінації метформіну та глібенкламіду — 8,7%, в той час як при прийомі комбінації метформіну та глімепіриду відзначали найнижчу смертність — 0,4% (Motamati M. et al., 2006) (табл. 1).

Сьогодні на фармацевтичному ринку України представлені декілька комбінованих препаратів сульфонілсечовини та метформіну (табл. 2).

**Таблиця 2** Комбіновані препарати сульфонілсечовини та метформіну

| Препарат   | Складові комбінації              | Доза          | Кратність прийому (разів на добу) |
|------------|----------------------------------|---------------|-----------------------------------|
| Глюкованс® | Метформін + глібенкламід         | 500 мг/2,5 мг | 2                                 |
| Глібомет®  | Метформін + глібенкламід         | 400 мг/2,5 мг | 2–3                               |
| Багомет    | Метформін + глібенкламід         | 500 мг/5 мг   | 2                                 |
| Глюкофаст® | Метформін + глібенкламід         | 400 мг/2,5 мг | 2–3 рази на добу                  |
| Амарил® М  | Метформін + Амарил® (глімепірид) | 500 мг/2 мг   | 1–2 рази на добу                  |

Підсумовуючи вищевказане, можна стверджувати, що найбільш оптимальною клінічною комбінацією в лікуванні хворих на ЦД є метформін та глімепірид, оскільки:

- застосування глімепіриду асоціюється з найнижчою річною смертністю серед хворих на ЦД 2-го типу;
- глімепірид має найменший стимулювальний вплив на секрецію інсуліну та найбільш виражену гіпоглікемізуючу дію, що забезпечує нижчий ризик розвитку гіпоглікемічних станів завдяки більш вираженій периферичній дії, порівняно з іншими препаратами цієї групи;
- глімепірид стимулює рецептори адіпонектину, що приводить до покращення чутливості до інсуліну, збільшення захоплення глукози скелетними м'язами та окиснення вільних жирних кислот, зменшення продукції глукози печінкою, зниження вмісту внутрішньоклітинних тригліцидерів, тобто зумовлює кардіопротекторний та атеросклеротичний вплив.

## Список використаної літератури

Akalin S., Berntorp K., Ceriello A. et al. (2009) Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int. J. Clin. Pract.*, 63(10):1421–1425.

American Diabetes Association (2011) Standards of medical care in diabetes — 2011. *Diabetes Care*, 34(Suppl. 1): S11–S61.

Ashcroft F.M., Gribble F.M. (1999) ATP-sensitive  $K^+$  channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia*, 42(8): 903–919.

Bailey C.J., Turner R.C. (1996) Metformin. *N. Engl. J. Med.*, 334(9): 574–579

Ferrannini E., Gastaldelli A., Miyazaki Y. et al. (2005) Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90(1): 493–500.

Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. et al. (1997) Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am. J. Med.*, 103(6): 491–497.

Groop L.C., Ferrannini E. (1993) Insulin action and substrate competition. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 7(4): 1007–1032.

**Таблиця 1** Показник річної смертності серед хворих на ЦД

| Препарат     | Смертність за рік |
|--------------|-------------------|
| Глібенкламід | 8,7%              |
| Репаглінід   | 3,1% (p<0,002)    |
| Гліклазід    | 2,1% (p=0,001)    |
| Глімепірид   | 0,4% (p<0,0001)   |

- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.** (2012) 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*, 35(6): 1364–1379.
- Ismail-Beigi F., Moghissi E., Tiktin M. et al.** (2011) Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann. Intern. Med.*, 154(8): 554–559.
- Iwaki M., Matsuda M., Maeda N. et al.** (2003) Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*, 52(7): 1655–1663.
- Knobler H., Benderly M., Boyko V. et al.** (2006) Adiponectin and the development of diabetes in patients with coronary artery disease and impaired fasting glucose. *Eur. J. Endocrin.*, 154(1): 87–92.
- Lamanna C., Monami M., Marchionni N., Mannucci E.** (2011) Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes. Metab.*, 13(3): 221–228.
- Lee S.J., Eng C.** (2011) Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA*, 305(13): 1350–1351.
- Miller G.D., Satoh Y., Geisen K.** (1995) Extra-pancreatic effects of sulfonylureas — a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 28(Suppl.): S115–S137.
- Miller G.D., Nicklas B.J., Loeser R.F.** (2008) Inflammatory biomarkers and physical function in older, obese adults with knee pain and self-reported osteoarthritis after intensive weight-loss therapy. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 56(4): 644–651.
- Monami M., Luzzi C., Lamanna C. et al.** (2006) Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 22(6): 477–482.
- Müller G.** (2000) The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug Amaryl. *Mol. Med.*, 6(11): 907–933.
- Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al.** (2005) Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*, 281(21): 2005–2012.
- Ueba H., Kuroki M., Hashimoto S. et al.** (2005) Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway. *Atherosclerosis*, 183(1): 35–39.

diovascular disease in patients with type. *N. Engl. J. Med.*, 353(25): 2643–2653.

**Nauck M.A.** (2011) Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am. J. Med.*, 124(1 Suppl.): S3–S18.

**Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al.** (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321(7258): 405–412.

**Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R.** (1999) Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*, 281(21): 2005–2012.

**Ueba H., Kuroki M., Hashimoto S. et al.** (2005) Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway. *Atherosclerosis*, 183(1): 35–39.

Одержано 16.12.2013

## Тестові запитання

(одна або декілька правильних відповідей на кожне запитання)

- 1. Дайте визначення інсульнорезистентності:**
- стан, який супроводжується підвищеною чутливості периферичних тканин до біологічної дії інсуліну
  - стан, який супроводжується підвищеною рівнем інсуліну в організмі
  - стан, який супроводжується зниженням чутливості периферичних тканин до біологічної дії інсуліну
- 2. Назвіть цільові значення глікозильованого гемоглобіну при лікуванні хворого на ЦД?**
- 7,5%
  - 9,0%
  - 6,0%
- 3. У хворого, який вперше обстежується на ЦД, рівень глікозильованого гемоглобіну — 6,2%. Про що це свідчить?**
- відсутні дані щодо наявності ЦД
  - порушення толерантності до вуглеводів
  - ЦД 2-го типу
- 4. У хворого, який вперше обстежується на ЦД, рівень глікозильованого гемоглобіну — 6,7%. Про що це свідчить?**
- відсутні дані щодо наявності ЦД
  - порушення толерантності до вуглеводів
  - ЦД 2-го типу
- 5. У хворого, який вперше обстежується на ЦД, рівень глікозильованого гемоглобіну — 5,6%. Про що це свідчить?**
- відсутні порушення вуглеводного обміну
  - порушення толерантності до вуглеводів
  - ЦД 2-го типу
- 6. Пацієнта, 78 років, хворіє на ЦД 2-го типу протягом 20 років, в анамнезі — інфаркт міокарда; хронічна хвороба нирок, I ст.; серцева недостатність ІІА ст. Який рівень глікозильованого гемоглобіну ви визначите як цільовий?**
- 6,0–6,5%
  - 6,5–7,0%
  - 7,0–7,5%
  - 7,5–8,0%
- 7. Пацієнт, 52 роки, хворіє на ЦД 2-го типу протягом 1 року, в анамнезі — артеріальна гіpertenzія 2-го ступеня. Який рівень глікозильованого гемоглобіну ви визначите як цільовий?**
- 6,0–6,5%
  - 6,5–7,0%
  - 7,0–7,5%
  - 7,5–8,0%
- 8. Назвіть органи-мішенні для прояву інсульнорезистентності?**
- м'язи, печінка, жирова тканина, ендотелій судин
  - м'язи, печінка, жирова тканина
  - м'язи, печінка, жирова тканина, головний мозок
- 9. Який із зазначених препаратів сульфонілсечовини підвищує вміст адіпонектину в крові?**
- гліклазид
  - глімепірид
  - глібенкламід
- 10. Який із зазначених препаратів сульфонілсечовини підвищує продукцію оксиду азоту?**
- гліклазид
  - глімепірид
  - глібенкламід
- 11. Який із препаратів сульфонілсечовини має найменший стимулювальний вплив на секрецію інсуліну та найбільш виражену гіпоглікемізуючу дію?**
- гліклазид
  - глімепірид
  - глібенкламід
- 12. Який препарат групи сульфонілсечовини приймати 1 раз на добу?**
- глібенкламід
  - глімепірид
  - глілізид
  - гліклазид
- 13. Назвіть комбінацію метформіну та сульфонілсечовини, яка асоціюється з найнижчою річною смертністю?**
- метформін + глібенкламід
  - метформін + глімепірид
  - метформін + глілізид
  - метформін + гліклазид
- 14. Механізм дії метформіну зумовлений:**
- зниженням швидкості утворення глюкози печінкою за рахунок зниження глюконеогенезу шляхом інгібування окиснення ліпідів
  - закриттям  $K_{ATP}$ -каналів на плазматичних мембронах  $\beta$ -клітин підшлункової залози
  - активацією фактора ядерної транскрипції PPAR- $\gamma$
  - інгібуванням активності дипептидилпептидази-4 (ДГП-4), підвищенням постпрандіальної концентрації активного інкретину (ГПП-1, ГІП)

**15. Механізм дії сульфонілсечовини зумовлений:**

- зниженням швидкості утворення глюкози печінкою за рахунок зниження глюконеогенезу шляхом інгібування окиснення ліпідів
- закриттям  $K_{ATP}$ -каналів на плазматичних мембронах  $\beta$ -клітин підшлункової залози

- активацією фактора ядерної транскрипції PPAR- $\gamma$
- інгібуванням активності ДПП-4, підвищеннем постпрандіальної концентрації активного інкретину (ГПП-1, ГІП)

**16. Максимально припустима доза метформіну становить:**

- 500 мг
- 1000 мг

- 2000 мг
- 3000 мг

**17. Амарил® М — комбінований препарат, до складу якого входять:**

- глібенкламід + метформін 5 мг/500 мг
- глімепірид + метформін 2 мг/500 мг
- глібенкламід + метформін 2,5 мг/400 мг

*Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»*

**Контактные данные:**

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_  
 область \_\_\_\_\_  
 район \_\_\_\_\_  
 город \_\_\_\_\_  
 улица \_\_\_\_\_  
 дом \_\_\_\_\_  
 квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_  
 E-mail \_\_\_\_\_