

В.І. Паньків, д.м.н., професор, відділ профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

# Актуальні питання оптимізації та індивідуалізації лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

**В** Україні, як і в усьому світі, кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) зростає здебільшого за рахунок осіб із ЦД 2 типу, частка яких у загальній популяції пацієнтів із цим захворюванням сягає понад 90%.

Добре відомо, що в основі розвитку ЦД 2 типу лежать три основні ендокринні дефекти: порушення секреції інсуліну, інсулінорезистентність (ІР) жирової і м'язової тканин, а також ІР печінки. Резистентність до інсуліну може зменшуватися внаслідок зниження маси тіла та/або фармакотерапії гіперглікемії, однак вона рідко відновлюється до нормальної. Секреція інсуліну в цих хворих неповноцінна й недостатня для того, щоб компенсувати ІР.

У своєму розвитку ЦД 2 типу проходить певні стадії. До моменту маніфестації захворювання може минути досить багато часу – від кількох років до десятиліть. У період латентного діабету (предіабету) можна виявити такі зміни обміну глюкози, як порушений рівень глюкози натще (ПГН), порушену толерантність до глюкози (ПТГ) та ІР, наявність яких призводить до розвитку мікро- і макросудинних захворювань. Добре відомо, що в момент маніфестації та діагностики захворювання у половини пацієнтів уже наявні судинні ускладнення.

Якість та обсяг медичної допомоги пацієнтам у нашій країні не повністю відповідають загальноприйнятим світовим стандартам, що переконливо демонструють дані епідеміологічних досліджень. Які ж основні причини того, що понад 75% хворих і надалі перебувають у стані декомпенсації ЦД? З одного боку, пацієнти не завжди виконують рекомендації лікаря щодо зміни способу життя, а також недостатньо регулярно здійснюють самоконтроль. З іншого боку, лікарі-практики не завжди ретельно дотримуються вимог клінічних протоколів надання допомоги хворим на ЦД 2 типу.

**Сучасний комплексний підхід до лікування ЦД 2 типу включає зміну способу життя (корекція режиму харчування і збільшення фізичної активності), раннє і своєчасне призначення пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) та інсулінотерапії, навчання хворих (здійснення самоконтролю рівня глікемії), проведення ранньої профілактики та лікування пізніх ускладнень.**

На жаль, сьогодні ПЦЗП як монотерапія навіть у максимальній дозі не здатні впродовж тривалого часу підтримувати нормальний рівень HbA1c (<7%). Це пов'язано з відсутністю препарату, який би діяв одночасно на всі механізми, що лежать в основі розвитку ЦД 2 типу. На сьогодні не існує терапії, яка б забезпечила сповільнене зниження функціонування β-клітин упродовж тривалого періоду часу у хворих на цю патологію.

Останніми роками спостерігається кардинальна зміна стратегії лікування, яка полягає в значному зменшенні часу, необхідного для переходу від однієї стадії лікування до іншої. Більшість спеціалістів добре відомий традиційний (покроковий) підхід до лікування, який стосується титрації дози ПЦЗП і додавання до терапії нових груп цукрознижувальних препаратів.

Сьогодні такий підхід образно називають «орієнтованим на невдачу», оскільки перехід до наступного етапу лікування відбувався лише після того, як неможливість досягнення компенсації глікемії

ставала очевидною. Так, першою рекомендацією пацієнтам у разі виявленого захворювання була зміна способу життя, після чого багато пацієнтів не перебували під спостереженням лікаря впродовж кількох місяців або років. Під час повторного звернення до спеціаліста хворому призначали терапію одним із ПЦЗП, і лише через деякий час дозу поступово титрували до максимальної. Лише через кілька років від початку захворювання пацієнту рекомендували комбіновану терапію ПЦЗП і, зрештою, надто пізно – інсулінотерапію (часто за наявності пізніх ускладнень ЦД або їх прогресування). Основний недолік такої покрокової тактики полягає в неминучій втраті часу під час переходу на черговий етап лікування. А відомо, що навіть нетривалі періоди гіперглікемії у пацієнтів підвищують ризик мікро- і макросудинних ускладнень.

Було встановлено, що у хворих, які протягом тривалого часу отримували монотерапію в максимальних дозах, додавання іншого класу ПЦЗП практично не давало ефекту (це твердження не стосується лікування інсуліном). Тому зроблено висновок, що більш раннє використання комбінації субмаксимальних доз різних груп ПЦЗП може значно поліпшити глікемічний контроль без збільшення частоти побічних ефектів.

Як бачимо, для досягнення основної мети терапії захворювання необхідно змінити раніше встановлений стереотип лікування хворих на ЦД 2 типу і перейти до більш агресивної тактики лікування – раннього початку комбінованої терапії.

До ухвалення в січні 2009 р. консенсусу з лікування ЦД хворий повинен був виконувати програми стосовно зміни способу життя, спрямовані на зниження маси тіла і підвищення фізичної активності. На жаль, висока частота повторного підвищення маси тіла обмежувала значення зміни способу життя як ефективного засобу для тривалого контролю глікемії. Спробувавши різні дієти і переконавшись у тому, що цільові значення контролю не досягаються, а по суті справи – втративши дорогоцінний час (адже ЦД 2 типу – це прогресуюче захворювання з тенденцією до погіршення глікемії з часом), пацієнт за призначенням лікаря вдавався до додаткового медикаментозного лікування. Консенсус орієнтує лікаря і пацієнта не втрачати час після діагностики цього захворювання. Оскільки у більшості таких осіб заходи щодо зміни способу життя не забезпечують досягнення цільових параметрів вуглеводного обміну, автори консенсусу рекомендують розпочинати терапію метформіном одночасно з програмою зниження маси тіла й підвищення фізичної активності відразу після встановлення діагнозу.

Механізм дії метформіну на відміну від похідних сульфонілсечовини і меглітинідів не пов'язаний зі збільшенням секреції інсуліну. Під впливом метформіну базальний рівень інсуліну не змінюється або навіть зменшується. Зв'язуючись із фосфоліпідами клітинних мембран, препарат сприяє зниженню продукції глюкози печінкою і збільшенню поглинання глюкози периферійними тканинами (насамперед, скелетними м'язами).

**У зв'язку з цим дію метформіну можна охарактеризувати не як гіпоглікемічну, а як антигіперглікемічну.**

Завдяки цьому під дією метформіну відбувається зменшення ІР. Крім цього, важливим ефектом препарату є зниження концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) у плазмі крові та поліпшення інших показників ліпідного спектра (зокрема, зниження рівня тригліцеридів).

Метформін сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику і до певної міри знижує апетит (анорексигенна дія), а також активує процеси фібринолізу й знижує агрегаційні властивості тромбоцитів шляхом пригнічення активності інгібітора тканинного плазміногену І типу.

Висока ефективність метформіну була неодноразово доведена у багатьох великих дослідженнях. Зокрема, у дослідженні UKPDS було показано, що компенсація ЦД за допомогою метформіну запобігає і сповільнює прогресування пізніх ускладнень захворювання у хворих на ЦД 2 типу і збільшує тривалість життя пацієнтів. Монотерапія метформіном знижує рівень HbA1c на 1,5–2%, що доводить однакову ефективність похідних сульфонілсечовини і метформіну. Крім того, порівняно з традиційною терапією застосування метформіну у хворих з надмірною масою тіла забезпечило зниження:

- ризику розвитку будь-яких ускладнень ЦД на 32% (p=0,0023);
- ризику смерті, пов'язаної з ускладненнями ЦД – на 42% (p=0,017);
- ризику смерті з будь-якої причини – на 36% (p=0,011);
- ризику інфаркту міокарда – на 39% (p=0,01).

На відміну від похідних сульфонілсечовини і препаратів інсуліну метформін не призводить до гіпоглікемічних реакцій. Проте від 5 до 20% пацієнтів на початку лікування цим препаратом скаржаться на неприємні відчуття з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ): зниження апетиту, металічний присмак у роті, нудоту, дискомфорт в епігастральній ділянці, метеоризм і діарею. Однак у більшості хворих подібна симптоматика швидко минає. Щоб уникнути розвитку скарг з боку ШКТ, лікування метформіном слід розпочинати з низьких доз і приймати препарат під час їжі. Оптимальної дози 2000 мг/добу можна досягти шляхом титрації (поступового збільшення дози) з моменту початку лікування. Розпочинати лікування слід з 500 мг/добу, додаючи по 500 мг кожні 3–4 дні. Частота розвитку побічних ефектів не корелює з дозою препарату і не змінюється після призначення 1000 мг/добу. Під час дослідження антигіперглікемічної ефективності різних доз метформіну було встановлено, що препарат має дозозалежний антигіперглікемічний ефект, при цьому оптимальна терапевтична доза – 2000 мг/добу.

Метформін можна застосовувати також у вигляді комбінованої терапії разом з усіма групами ПЦЗП. Найчастіше комбінують метформін із похідними сульфонілсечовини (гліклазидом MR або глімепіридом) у разі неможливості досягнення компенсації ЦД за допомогою монотерапії метформіном. Крім того, у хворих



В.І. Паньків

на ЦД 2 типу з ожирінням, які отримують інсулінотерапію, метформін додатково призначають з метою зменшення ІР і запобігання подальшому збільшенню маси тіла пацієнта.

**Отже, сьогодні метформін розглядається як один з основних препаратів вибору під час лікування ЦД 2 типу.**

Аналізуючи рекомендації останніх років, можна образно сказати, що метформін – це ніби «парадний під'їзд» ЦД 2 типу, через який рекомендується пройти практично кожному хворому під час лікування цієї патології. Добре відомо, що абсолютно безпечно застосовувати метформін можна насамперед у хворих без явних серцево-судинних і ниркових ускладнень ЦД 2 типу. Водночас, за даними багатьох досліджень, на практиці цей препарат застосовується значно ширше. Важливо регулярно і послідовно оцінювати можливі протипоказання не лише перед призначенням метформіну, а й у процесі прийому препарату. Повторну оцінку протипоказань слід здійснювати принаймні щорічно, а також у разі появи будь-яких супутніх захворювань, особливо серцево-судинних ускладнень. Також слід безумовно відмінити прийом метформіну в таких випадках, як передуюча загальна анестезія (метформін відмінюється не менше ніж за 72 год), періопераційний період, гострі інфекційні захворювання і загострення хронічних, передуючі рентгенконтрастні дослідження, гострий коронарний синдром. Крім того, під час лікування метформіном необхідний регулярний лабораторний контроль гемоглобіну (один раз на півроку) і щорічний контроль рівня сечовини, креатиніну, печінкових ферментів. За умов дотримання цих досить простих правил можна повною мірою реалізувати потенційну безпечність метформіну.

Інфаркт міокарда в анамнезі за відсутності вираженої серцевої недостатності не вважається протипоказанням до призначення метформіну. Основним критерієм, який допомагає лікарю визначити доцільність призначення метформіну пацієнтам із серцевою недостатністю, є фракція систолічного викиду, що визначається ехокардіографічно. Препарат не слід призначати в разі фракції систолічного викиду <45%.

Серед засобів групи метформіну слід відзначити препарат Метфогама® виробництва «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ» (Німеччина), який випускається в дозуванні по 500, 850 і 1000 мг. Оскільки лікування метформіном слід проводити протягом тривалого часу, важливу роль відіграє ціна препарату: так, вартість препарату Метфогама® є набагато нижчою, ніж інших імпортованих метформінів. Крім того, особливістю препарату є спеціальна форма випуску – SparTab, – що дає можливість зручно розділяти таблетку.

Цікавими є результати досліджень з вивчення динаміки антропометричних і ендокринно-метаболических показників у хворих із МС. Препарат Метфогама® застосовували по 1700 мг/добу у 120 пацієнтів віком 18–50 років з ІР та ожирінням протягом 8 міс. До закінчення курсу

лікування відзначено достовірні зміни антропометричних показників: маса тіла зменшилася на 8 кг, ІМТ – на 3,8 кг/м<sup>2</sup>, окружність талії – на 13 см, стегон – на 10 см. Таким чином, терапія препаратом Метфогама® сприяє зниженню ІР і гіперінсулінемії (особливо постпрандіальної), що супроводжується зменшенням маси тіла, окружності талії, стегон та їх співвідношення, поліпшенням мікроциркуляції.

Питання контролю ЦД 2 типу на сучасному етапі передбачають досягнення більш раннього і жорсткого глікемічного контролю, зниження постпрандіальних піків і гіпоглікемічних епізодів, нормалізацію варіабельності глікемічного профілю, зменшення ІР. Медикаментозна терапія ЦД не лише повинна бути безпечною та ефективною, а й має сприяти сповільненню темпів прогресування захворювання і навіть сприяти відновленню маси функціонуючих β-клітин тощо.

Для виконання поставлених завдань пропонуються визначені тактичні підходи.

По-перше, це регулярний контроль рівня HbA1c (1 раз на 3 міс) і призначення більш інтенсивної терапії залежно від отриманого результату. Згідно з клінічними протоколами надання допомоги хворим на ЦД 2 типу (МОЗ України, 2009), цільовим значенням HbA1c є рівень <7%.

**!** Слід акцентувати увагу на необхідності індивідуалізації цільового значення HbA1c та важливості максимального, але безпечного (без епізодів гіпоглікемії) наближення його до діапазону норми (4-6%).

Більш низькі цільові параметри глікемічного контролю можна рекомендувати лише для пацієнтів із незначною тривалістю ЦД 2 типу, з більшою очікуваною тривалістю життя, за відсутності серцево-судинної патології. Ця категорія хворих на ЦД 2 типу може отримати додаткові мікроеваскулярні переваги від досягнення більш низького цільового рівня HbA1c <7%. Інша популяція пацієнтів, в анамнезі яких відзначаються тяжкі або часті гіпоглікемічні реакції, з обмеженою очікуваною тривалістю життя, тривалим перебігом ЦД, з мікро- і макросудинними ускладненнями, навпаки, отримують користь від менш жорсткого цільового рівня HbA1c – 7,0-7,5%. Оптимальне співвідношення між потенційними перевагами і можливими ризиками жорсткого глікемічного контролю, а також інтенсифікації лікування слід визначати в кожному конкретному випадку. Крім того, велике значення має самоконтроль показників глюкози плазми натще (≤5,5 ммоль/л) і після прийому їжі (≤7,5 ммоль/л).

Другий підхід передбачає ранній перехід на комбіновану терапію. Відомо, що невід'ємною складовою лікування хворих на ЦД 2 типу є заходи, що стосуються змін способу життя, спрямовані на корекцію харчової поведінки, підвищення рівня фізичної активності, зниження маси тіла. Поряд з цим визнана необхідність одночасного приєднання метформіну за відсутності протипоказань або значущих побічних ефектів. Постає завдання одночасної ранньої корекції всіх патогенетично значущих дефектів ЦД 2 типу поряд із метаболічним контролем з метою зниження темпів прогресування основного захворювання. Вид обраної протидіабетичної монотерапії здебільшого визначає динаміку цих важливих аспектів. Темпи зниження функціональної здатності β-клітин на тлі метформіну (Метфогама®) становлять 3% на рік, у той час як на тлі терапії глібенкламідом – 6% на рік. Безумовно, можливість підтримувати секреторну функцію β-клітин є дуже важливою перевагою.

Третім тактичним підходом є чітке виконання пацієнтом рекомендацій лікаря, систематичний прийом препаратів (комплаєнс). Результати досліджень свідчать про незадовільний рівень прихильності хворих до лікування – від 31 до 60%. За узагальненими даними J.A. Srameg і спів-авт., лише 58% хворих на ЦД приймають

ПЦЗП регулярно (понад 80% днів на рік). Крім цього, досить поширеним є повне припинення медикаментозної терапії за власною ініціативою хворого (8-16% випадків). Аналіз основних причин невиконання лікарських рекомендацій показав, що лише частина з них стосується пацієнта (соціальне й фінансове становище, недостатнє розуміння важливості для здоров'я, упередженість стосовно лікування тощо); інші чинники полягають у тривалому, хронічному перебігу захворювання, необхідності позитивного лікування, характеристиках призначеного лікарського засобу, зручності введення, складності режиму дозування, реальних або ймовірних побічних ефектах тощо.

У нещодавньому дослідженні (D. Li et al., 2009) було вперше показано статистично достовірний зв'язок між видом цукрознижувальної терапії і ризиком розвитку раку підшлункової залози. Зокрема, застосування метформіну у хворих із тривалим (понад 5 років) перебігом ЦД 2 типу значно знижує ризик раку

підшлункової залози порівняно з пацієнтами, які ніколи не використовували цей препарат. Отримані дані свідчать про те, що терапія з допомогою інсуліну або стимуляторів його секреції супроводжується збільшенням ризику раку підшлункової залози. Останнє спостереження через незначну кількість випадків потребує підтвердження у великому клінічному дослідженні. Дизайн дослідження не дозволив встановити, з чим пов'язаний менший ризик раку підшлункової залози на тлі терапії метформіном – з менш тяжким перебігом ЦД 2 типу, для лікування якого було вибрано метформін, або з кращим контролем цього захворювання в разі терапії метформіном, або з його безпосередньою антинеопластичною дією (останній факт встановлений в експериментах). І все ж, якщо канцеропро-текторний ефект препарату підтвердиться в подальших дослідженнях, метформін може стати ще й засобом для первинної профілактики раку підшлункової залози у хворих на ЦД 2 типу.

Запропоновані сучасні алгоритми й клінічні протоколи надання допомоги хворим на ЦД 2 типу певною мірою враховують зазначені потреби. Вибір конкретної комбінації медикаментозних засобів ґрунтується на оцінці вираженості й тривалості гіперглікемії, рівня HbA1c, наявності ускладнень в органах-мішенях. Крім того, важливо враховувати наявність вісцерального ожиріння, супутніх захворювань, вік, переконання і мотивацію хворого. На вибір способу лікування впливає дотримання харчових рекомендацій, переносимість медикаментозної терапії, вираженість побічних ефектів, ризик розвитку гіпоглікемії.

З урахуванням міжнародних рекомендацій і вимог щодо підбору адекватної та ефективної гіпоглікемічної терапії можна підвищити ефективність лікування і досягти кращих віддалених результатів.

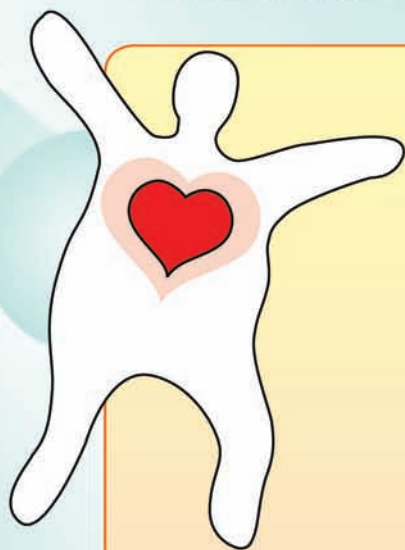
Список літератури знаходиться в редакції.

37

# МЕТФОГАМА®

## ПРЕПАРАТ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ ДЛЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

**ДОЗУВАННЯ: 500, 850 ТА 1000 мг МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ**  
**УПАКОВКИ ПО 30 ТА 120 ТАБЛЕТОК**



- ➔ Зменшує глюконеогенез
- ➔ Знижує масу тіла
- ➔ Збільшує в присутності інсуліну периферичну утилізацію глюкози м'язами та жировою тканиною
- ➔ Знижує гіперглікемію у хворих на цукровий діабет 2 типу і ожиріння
- ➔ Гальмує всмоктування глюкози в кишечнику
- ➔ Має антитромботичну дію
- ➔ Покращує ліпідний обмін

Унікальна форма таблеток

**Snap Tab**



ДОСТУПНА  
НІМЕЦЬКА  
ЯКІСТЬ

**ЕКОНОМІЧНА УПАКОВКА**  
**120 ТАБЛЕТОК**



WÖRWAG  
PHARMA

Представництво "Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ" в Україні:  
04112, м. Київ, вул. Дегтярівська, 62  
Тел./факс: (044) 501-55-47  
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua, www.woerwagpharma.kiev.ua

PC.: UA/5247/01/02; UA/5247/01/03; UA/5247/01/01