

Міждисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із цукровим діабетом

25-28 листопада 2020 року, у рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», відбулося засідання секції, присвячене цукровому діабету (ЦД) як міждисциплінарній проблемі. Це складна група пацієнтів, яка потребує постійного моніторингу та уваги з боку не лише ендокринолога, а й гастроентеролога, невролога, кардіолога. Саме такий комплексний підхід дає можливість оцінити картину в цілому, мінімізувати ризики і підібрати найоптимальнішу схему лікування. У ході секційного засідання авторитетні представники різних галузей вітчизняної медицини поділилися власним досвідом ведення пацієнтів із ЦД.



Темою виступу керівниці відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Л.К. Соколової стала пероральна цукрознижувальна терапія (ЦЗТ).

Правильний режим харчування і фізичні навантаження в пацієнтів із ЦД 2 типу є важливою і невід'ємною частиною терапії, на жаль, часто недостатньою для досягнення глікемічних цілей. А саме:

- рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) <7%;
- глюкоза плазми натще (ГПН) – 4,4-7,2 ммоль/л (чим молодше пацієнт і чим менше стаж ЦД, тим ближче до нижньої межі норми);
- глюкоза через 2 год після їжі – <10 ммоль/л. Але за можливості показник має дорівнювати <7,8 ммоль/л, щоб досягти HbA_{1c} 6,5% у більш молодих пацієнтів.

А крім цього – оцінка рівня HbA_{1c} двічі на рік в усіх пацієнтів, у тому числі в тих, хто досяг контролю глікемії. При зміні терапії або

за наявності скарг на порушення вуглеводного обміну – мінімум шоквартально.

Зворотною стороною глікемічного контролю є епізоди гіпоглікемії, які вказують на декомпенсацію. Американська діабетична асоціація (ADA) виділяє 3 ступеня гіпоглікемії:

- 1 ступінь – ГПН <3,9 ммоль/л, але >3,0 ммоль/л;
- 2 ступінь – ГПН <3,0 ммоль/л;
- втрата свідомості або необхідність сторонньої допомоги незалежно від рівня глюкози в крові.

Не менш 70% з усього часу спостереження рівень ГПН пацієнтів має бути в цільовому діапазоні від 3,9 до 10 ммоль/л.

Першою лінією терапії ЦД вважається метформін (ADA, 1A). У разі його переносимості та відсутності протипоказань його необхідно призначати тривало на будь-якому етапі лікування, зокрема і на тлі інсулінотерапії.

Важливо! Інсулін є додатковим, а не основним методом лікування. Його включення не скасовує прийом пероральних засобів. Інтенсифікація терапії має бути своєчасною з контролем HbA_{1c} кожні 3-6 місяців.

Чому саме метформін? Тому що він ефективний, безпечний, пацієнти в основному його прекрасно переносять. До того ж метформін доступний за ціною, щодо нього

накопичена солідна доказова база як профілактичного засобу проти серцево-судинних захворювань, він має незначні обмеження (тяжкі порушення функції печінки й нирок).

Мінуси препарату, наприклад порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і дефіцит вітаміну B₁₂ на тлі прийому метформіну, легко нівелюються прийомом пролонгованих форм або дозцією вітаміну B₁₂. Лактоацидоз спостерігається вкрай рідко, і зазвичай – у тяжких пацієнтів.

Блокатори альфа-глюкозидази (воглібоза). Переваги блокаторів альфа-глюкозидази: прийом на початкових стадіях ЦД нормалізує виділення інсуліну завдяки впливу на постпрандіальну глікемію та інсулінемію; у поєднанні з метформіном дають можливість домогтися більш значущих результатів. В Україні зареєстрований тільки один блокатор альфа-глюкозидази – воглібоза (препарат Воксид®), який забезпечує в 15 разів менший ризик розвитку порушень із боку ШКТ.

Показання до застосування Воксид®: монотерапія ЦД 2 типу або в складі комбінованої терапії, комбінована терапія ЦД 1 типу в поєднанні з інсуліном, профілактика ЦД 2 типу в пацієнтів зі зниженою толерантністю до глюкози.



Аспектам другого етапу ЦЗТ присвятила свій виступ доцент кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук, доцент І.М. Кондрацька.

Найперше І.М. Кондрацька нагадала, яким є критерії діагностики ЦД:

- Концентрація глюкози в венозній плазмі (після 8 год голоду) – ≥7,0 ммоль/л, або
- Рівень глюкози після орального глюкозотолерантного тесту ≥11,1 ммоль/л, або
- Класичні симптоми гіперглікемії та рівень глюкози ≥11,1 ммоль/л і
- HbA_{1c} ≥6,5% (сертифікованим методом в акредитованих лабораторіях).

Метформін протягом багатьох років залишається першою лінією терапії, але в разі необхідності її інтенсифікації, коли набуває значення вартість лікування, варто звернути увагу на препарати сульфонілсечовини (ПСС) або тіазоліндіони (ADA). Але не всі ПСС однаково ефективні – результати досліджень показують, що комбінація метформін + глімепірид майже вдвічі ефективніша в зниженні HbA_{1c} менше 7% проти комбінації метформін + глібенкламід (44,6 проти 26,8% відповідно). Крім того, частота гіпоглікемії, зумовлених прийомом ПСС, у 6,5 раза вище на тлі прийому глібенкламиду проти глімепіриду. Порівняння показників смертності пацієнтів із ЦД 2 типу протягом року показало, у 20 разів вищу смертність на тлі терапії комбінацією метформін + глібенкламід і в 5 разів вищу – комбінацією метформін + гліклазид, якщо порівняти з комбінацією метформін + глімепірид. Це пояснюється наявністю феномена ішемічного прекодирування, який дає можливість зменшувати розміри інфаркту, покращувати скоротливу активність міокарда, знижувати частоту шлуночкових аритмій на тлі ішемії. Крім цього, глімепірид має антитромботичну та антиатерогенну дію. До того ж треба зазначити, що біоеквівалентні генерики так само ефективні, як і оригінальні препарати.

Вибір цільових значень HbA_{1c} для кожного пацієнта індивідуальний. Рівень HbA_{1c} <6,5% має бути в пацієнтів:

- без імовірних проявів гіпоглікемії;
- з невеликим стажем ЦД;
- з ЦД 2 типу;
- які перебувають на дієтотерапії або монотерапії метформіном;
- з хорошим прогнозом тривалості життя;
- без серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Для того щоб досягти такого показника, уміст глюкози в крові має становити 5,0-7,0 ммоль/л, а через 2 год після їжі – не більше 8,5-9,0 ммоль/л. Для досягнення HbA_{1c} <7,0% ГПН має становити 4,5-7,0 ммоль/л, а через 2 год після їжі – не має перевищувати 10 ммоль/л.

Якщо на монотерапії метформіном не вдається досягти цих показників, додають другий препарат – глімепірид (Глімакс®) із контролем HbA_{1c} через 3 міс або фіксовану комбінацію, яка забезпечує значно вищий комплаєнс. На українському фармацевтичному ринку таким препаратом є Дуглімакс® (глімепірид + метформін SR) у двох дозуваннях. При недостатній дозі метформіну в даній комбінації додатково на ніч може бути призначений Метамін®.

Як уже неодноразово було зазначено, метформін – це перша лінія терапії, і він може бути доданий до лікування на будь-якому етапі, якщо цього не було зроблено раніше. Але в разі протипоказань до застосування метформіну лікування стартує з другої лінії препаратів, причому якщо в пацієнта рівень HbA_{1c} >9%, лікування починається з комбінованої терапії. Причому не варто забувати про тіазоліндіони, зокрема піоглітазон. На українському фармринку він представлений препаратом Глютазон® у дозах 15, 30 та 45 мг.

Препарат Глютазон® сприяє:

- зниженню інсулінорезистентності в периферичних тканинах і печінці;
- активації катаболізму медіаторів запалення при порушеннях ліпідного обміну;
- зменшенню товщини внутрішньої стінки артерій;
- зниженню рівня фібриногену і тиреоглобуліну;
- підвищенню рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), при цьому рівні ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і загальної холестерину не змінюються.

Важливо пам'ятати, що гіперглікемія – це основний патогенетичний фактор розвитку судинних уражень і не завжди монотерапія навіть сучасними препаратами допомагає домогтися нормалізації рівня глюкози. У цих випадках показана інтенсифікація терапії тіазоліндіонами або ПСС!

При ініціації інсулінотерапії прийом метформіну триває, ПСС зазвичай скасовують.

Лікування ЦД має бути персоналізованим, наголосила І.М. Кондрацька, із урахуванням коморбідних патологій і потреб пацієнта.



На антигіпертензивній терапії пацієнтів із ЦД зосередила увагу у своїй доповіді старша наукова співробітниця відділу гіпертонічної хвороби ДУ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Л.А. Міщенко.

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ), як і ЦД, починається з модифікації способу життя: правильного харчування, фізичного навантаження, зменшення вживання кухонної солі (добова доза – ≤5 г).

Цільові значення артеріального тиску (АТ) у хворих на ЦД у поєднанні з АГ:

ДІАКОБАЛ

ВИЙТИ З ТІНІ ДІАБЕТУ

Регістраційне посвідчення: № UA/16294/01/01. Склад: діюча речовина: метилкобаламін (methylcobalamin); 1-таблетка містить метилкобаламін 500 мкг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Периферична нейропатія. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до метилкобаламіну або до інших компонентів препарату. Еритремія, еритроцитоз. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасне призначення з фолиєвою кислотою покращує всмоктування та засвоєння метилкобаламіну. Не слід призначати одночасно інші препарати, які містять вітамін B₁₂. **Особливості застосування.** Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із проявами алергії, захворюваннями печінки в анамнезі. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують перорально дорослим. Рекомендована добова доза становить 1500 мкг (3 таблетки), яку розділяють на три прийоми. Діти. Застосування препарату протипоказано дітям (віком до 18 років). **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея. З боку центральної нервової системи: подразливість, головний біль, запаморочення.

Виробник: ТОВ «Кусум Фарм» Україна, м. Суми, тел.: (044) 495 82 88 www.kusum.ua

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

18-65 років – до 130 мм рт. ст. (при хорошій переносимості – 120 мм рт. ст.); ≥80 років – 130-139 мм рт. ст. (при хорошій переносимості);

• діастолічний АТ – 70-79 мм рт. ст.

Медикаментозна терапія проводиться блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, іАПФ), або блокаторами рецептора до ангіотензину) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів або тiazидними/ тiazидоподібними діуретиками.

За даними одного з останніх метааналізів (2018 р.), усі антигіпертензивні препарати мають приблизно однакову ефективність і здатність запобігати розвитку серцево-судинних ускладнень. Відмінності полягають у тому, що сартани належать до препаратів із плацебоподібною переносимістю, а іАПФ можуть спричинити сухий кашель.

Препаратами з доведеним позитивним впливом на прогноз ЦД є раміприл (НОРЕ) і телмісартан (Ontarget). Додатково телмісартан активує PPAR рецептори, покращуючи вуглеводний обмін і зменшуючи інсулінорезистентність. За результатами власного дослідження, прийом телмісартану (Хіпотел®) у пацієнтів із ЦД та АГ достовірно знижував HbA_{1c} на тлі зниження інсуліну та індексу НОМА. Період його напіввиведення становить 24 год, що дає можливість перекрити найбільш поширені підйоми АТ в нічні та ранкові години, асоційовані з більшістю судинних ускладнень. Додатково телмісартан (Хіпотел®) покращує функцію нирок.

При виборі другого препарату у хворих на АГ і ЦД перевага віддається антагоністам Са, оскільки ця група нейтральна щодо вуглеводного обміну. Діуретики можуть зумовити розвиток діуретик-індукованого ЦД внаслідок гіпокаліємії.

Нові препарати в лікуванні ЦД, такі як агоністи ДПП-1 та іНЗКТГ-2, мають слабку антигіпертензивну дію, але в деяких пацієнтів вона може бути вираженою. Низка досліджень демонструє зниження систолічного АТ на 9-11% на тлі застосування ліраглутиду, про що необхідно попередити і при необхідності знизити дозу основних антигіпертензивних засобів.



Професор кафедри поліклінічної терапії та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця), доктор медичних наук І.Г. Палій розповіла про метаболічний синдром (МС) як предиктор захворювань органів травлення.

Про МС, зазначила І.Г. Палій, в основному згадують у розрізі ССЗ, практично не приділяючи уваги стану органів травлення, тоді як саме вони часто стають органами-мішенями. Найчастіше в пацієнтів спостерігаються гастроентерофагальна рефлюксна хвороба, стеатоз підшлункової залози, холестероз жовчного міхура, але насамперед – неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП).

Цей орган отримує основний удар при розвитку МС, тому скринінгове дослідження на наявність НАЖХП має бути обов'язковим в усіх пацієнтів із групи ризику. Ознаки стеатозу за даними УЗД за відсутності скарг є приводом для більш детального обстеження.

Основний принцип терапії НАЖХП – це модифікація способу життя: дієтотерапія і фізична активність. Доказова база щодо фармакотерапії при НАЖХП відсутня. Водночас, за наявності коморбідної патології в поєднанні з НАЖХП, рекомендується відповідне лікування, яке може позитивно вплинути, зокрема, і на печінку. Статини є обов'язковими в цій ситуації, але вони не завжди ефективні в разі порушення функції печінки, тому в пацієнтів із гіперхолестеринемією, які не відповідають на терапію статинами, рекомендується збільшити їх дозу вдвічі або додати до схеми лікування урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) (Укрлів®). Така комбінація виявилася значно

ефективнішою за підвищені дози статинів (симвастатин, аторвастатин). На тлі прийому Укрлів® досягається додатковий гіпохолестеринемічний ефект завдяки активації фарнезойд-Х-асоційованого рецептора і рецептора TGR-5. Крім цього, препарати з УДХК рекомендують тим пацієнтам, які худнуть (до таких належать усі хворі з МС) для уникнення ризику шлунково-кишкових захворювань.



Профілактиці неврологічних ускладнень у хворих на ЦД присвятив свою доповідь завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор М.М. Орос.

Ураження центральної нервової системи (ЦНС) при ЦД зумовлені мікроангіопатією і накопиченням продуктів розпаду глюкози, а саме молочної кислоти, яка стає причиною набряку та ураження мозку. У пацієнтів із декомпенованим ЦД зазначається зниження мозкової активності й когнітивних здібностей. Поглиблює це похилий вік, підвищений ІМТ, порушення ліпідного обміну, атеросклероз і стійкий підвищений рівень глюкози. Набагато рідше енцефалопатія розвивається стрімко на тлі інсульту, гострих гіпоглікемічних або гіперглікемічних станів.

Патогномонічні ознаки діабетичної енцефалопатії (ДЕ) відсутні, але виділяють деякі симптомокомплекси: неврозоподібні стани, органічну неврологічну симптоматику, порушення когнітивних функцій.

У пацієнтів із ЦД 2 типу когнітивні порушення більш виражені, ніж у хворих на ЦД 1 типу, але важливо пам'ятати, що епізоди гіпоглікемії призводять до масової загибелі нейронів, посилюючи когнітивні розлади, особливо в осіб літнього віку.

ЦД може стимулювати як хворобу Альцгеймера, так і класичну судинну деменцію, незважаючи на різні механізми розвитку. Пацієнти з ЦД гірше відновлюються після ішемічних інсультів через ендотеліальну дисфункцію, а когнітивні порушення підвищують смертність у цих хворих на 20% за 2 роки. Антихолінестеразні засоби можуть уповільнити розвиток деменції, але не мають ніякого профілактичного ефекту. У 2009 р. J.C. Nohat опублікував роботу, в якій показав, що є чітка кореляція між діабетичною периферійною нейропатією (ДПН) та змінами в соматосенсорній системі головного й спинного мозку. Тобто нервова провідність порушується не тільки в периферичній системі, але й у ЦНС, і профілактикою цих змін може бути метилкобаламін – єдиний мієлінізуючий вітамін. Він легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і створює високу концентрацію в ЦНС. В Україні для цього використовують препарат Діакобал® від компанії «Кусум». Інструкція не обмежує тривалість застосування, що дуже важливо, оскільки за 30 днів вилікувати ДЕ неможливо. З іншого боку, призначення метилкобаламіну обґрунтоване його дефіцитом (зниження на 19%) на тлі прийому метформіну – базового препарату в лікуванні ЦД. Таким чином, нейроактивна форма вітаміну B_{12} – метилкобаламін є хорошим засобом запобігання розвитку ДПН і ДЕ поряд із модифікацією способу життя.



Статинотерапія в пацієнтів із ЦД – такою була тема виступу керівника Експертно-консультативного центру з легеневої гіпертензії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктора медичних наук, професора Ю.М. Сіренка.

Цукровий діабет 2 типу – найбільш важливий фактор ризику ССЗ в усіх вікових

категоріях, адже він запускає каскад ферментних реакцій, які призводять до накопичення холестерину та інших продуктів жирового обміну, що надають атерогенний ефект.

Цілями при лікуванні дисліпідемії у хворих на ЦД 2 типу є:

- Зниження рівня ЛПНЩ.
- Підвищення рівня ЛПВЩ.
- Зниження рівня тригліцеридів.

Рівень загального холестерину на 1 ммоль/л вище норми вдвічі підвищує ризик смерті від ішемічної хвороби серця, а ЛПНЩ – у 3-4 рази. Водночас зниження ЛПНЩ на тлі лікування до 50-60 мг/дл значно зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, що диктує необхідність застосування ефективних засобів, якими на сьогодні вважаються статини. У рамках первинної профілактики дисліпідемії важливо враховувати, що більш високі ризики потребують максимального зниження порогового рівня ЛПНЩ.

Сходінки інтенсивності терапії статинами для досягнення цільових значень. Зниження ЛПНЩ на:

- ≥50% – ефективність показали тільки аторвастатин і розувастатин у високих дозах;
- 30-49% – будь-які статини в середніх дозах;
- >30% – будь-які статини в низьких дозах.

Примітно, що утилізація розувастатину відбувається без залучення системи цитохрому P450, що є безперечною перевагою в умовах поліфармакотерапії. Клінічна ефективність аторвастатину і розувастатину абсолютна зів'язана, що було показано в ході дослідження SATURN за участю пацієнтів із гострим коронарним синдромом.

Первинна профілактика:

- Високий 10-річний ризик ССЗ ≥20% – призначають статини, для того щоби знизити ЛПНЩ на ≥50%.
- Середній ризик 5-7,5% – корекція способу життя і застосування статинів у середніх дозах за наявності факторів ризику.

• Проміжний ризик 7,2-20% – призначення статинів обговорюється з пацієнтом, маючи за мету зниження ЛПНЩ на 30-49%.

• Низький ризик <5% – статини не показані, лише модифікація способу життя.

Для вторинної профілактики всім пацієнтам призначають високоінтенсивну постійну статинотерапію до досягнення віку 75 років. Згідно з останніми публікаціями в пацієнтів, які приймають статини, на 25% знижується ризик смерті, а прийом ацетилсаліцилової кислоти разом зі статинами в пацієнтів старше 75 років знижує всі серцево-судинні ризики. За даними досліджень CARDS і TNT, застосування статинів у хворих на ЦД 2 типу знижує на 37% кумулятивний ризик розвитку серцево-судинних подій.

У популяційному дослідженні ОЗІРКА (2019 р.) з ефективності препарату Озалекс (розувастатин) у лікуванні порушень ліпідного обміну і гіперхолестеринемії в різних категоріях хворих (n=17530) 53% учасників отримували 20 мг, 47% – 10 мг озалексу. У 19% хворих під час дослідження доза була збільшена з 10 до 20 мг.

Було показано, що рівень ЛПНЩ знизився на 35% у хворих, які приймали 20 мг, – на 38%, 10 мг – на 32%. Тобто спрацювало «правило 6» для статинів – зі збільшенням дози статинів удвічі ефективність підвищується на 6%. У пацієнтів із ЦД 2 типу – на 34%. При цьому в усіх категоріях хворих спостерігалось незначне підвищення ЛПВЩ.

Таким чином, невід'ємним компонентом лікування ЦД і його ускладнень є модифікація способу життя, що, зокрема, передбачає правильне харчування і фізичні навантаження. Сучасні можливості фармакотерапії допомагають суттєво знизити ризики серцево-судинних подій і смерті в цій категорії хворих, а українські фармацевтичні компанії роблять ці можливості доступними для вітчизняного споживача, пропонуючи пацієнтам якісні біоеквівалентні генеричні препарати.

Підготувала Ірина Чумак



ОЗАЛЕКС®

Розувастатин 10 мг або 20 мг № 28

ВЕЛИКИЙ ТА МОГУТНІЙ

ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми
тел.: (044) 495 82*88
www.kusum.ua

Склад. Діюча речовина: розувастатин (rosuvastatin). **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Механізм дії. Розувастатин збільшує кількість рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку терапії, а через 2 тижні лікування ефект досягає 90% від максимального можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно зберігається. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних порушень. Запобігання значимим серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення. **Спосіб застосування та дози.** Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і протягом лікування. Розувастатин можна приймати у будь-який час дня незалежно від прийому їжі. Лікування гіперхолестеринемії. Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально 1 раз на добу. У разі необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні. **Побічні реакції.** З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості. **Лікарські розлади:** депресія. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, поліневропатія. З боку органів дихання, рудної клітки та серцевої діяльності: кашель, задишка. З боку травного тракту: запор, нудота, абдомінальний біль, панкреатит, діарея. З боку гепатобілярної системи: підвищення рівня печінкових трансаміназ. З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висип, кропив'янка. З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: міалгія, міопатія, рабдоміоліз, артралгія, ураження сухожиль. **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.