

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Трищук Н. М.

Национальный Фармацевтический Университет

"Согласно мировой статистике, каждые 7 секунд в мире один человек умирает от диабета, а у двоих диагностируют это заболевание", - отметил заведующий кафедрой диabetологии НМАПО имени П.Шупика Борис Маньковский.

"Больные умирают в основном от осложнений. Иногда пациенты до последнего момента не знают, что болели", - отметил Маньковский. К сожалению, к моменту постановки диагноза сахарного диабета у больных уже имеется целый ряд осложнений: офтальмопатия — у 20-30%, нефропатия — у 10-20%, гипертензия — у 30-40%, гиперлипидемия — у 50-80%, ангиопатии — у 80-100% больных. Сахарный диабет – это ведущая причина слепоты и почечной недостаточности во всем мире. Кроме того, наличие диабета повышает риск инсульта и инфаркта миокарда в 2-6 раз, а также в 10-15 раз повышает риск ампутации конечностей[1,2]. Прогнозы ВОЗ не утешают: к 2030 году диабет станет седьмой ведущей причиной смерти в мире. То есть, предполагается, что за последующие 10 лет общее количество случаев смерти от диабета увеличится более чем на 50% [3].

Ведущая причина смертности больных СД (в 70% случаев) — заболевания сердечно-сосудистой системы. Необходимо сказать, что летальность среди больных СД в 2-2,5 раза превышает среднестатистическую, а продолжительность жизни на 5 — 10 лет меньше. Именно поэтому вопросы лечения пациентов с сахарным диабетом так важны [4].

Лечение сахарного диабета начинается с применения мало углеводной диеты и физических нагрузок, режима питания, труда и отдыха, подбирающихся индивидуально [5,6,7,8].

Перед началом лечения сахарного диабета 2 типа требуется оценить работу поджелудочной железы и запущенности самого процесса. Раньше, при выявлении сахарного диабета, пытались снизить уровень сахара сначала диетой и физическими нагрузками, фитотерапией в течение 3 месяцев. В настоящее время пациенту сразу назначаются сахароснижающие препараты, т.к. когда выявляется диабет, то у человека, как правило, уже имеются начальные признаки осложнений, поскольку он прожил с повышенным уровнем сахара не один год[4,9]. В случае компенсации гипергликемии и достижения целевых значений гликированного гемоглобина возможен постепенный уход от лекарственных средств, с обязательным контролем уровня сахара и обратный возврат в случае неудачи[3].

В зависимости от воздействия на звенья патогенеза СД выделяют несколько групп

лекарственных средств: препараты, усиливающие секрецию инсулина, которые стимулируют синтез и выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы (препараты сульфанилмочевины и несульфанилмочевины (глиниды); препараты, снижающие резистентность тканей к инсулину, которые понижают образование глюкозы в печени, а также усиливают утилизацию глюкозы тканями (бигуаниды и тиазолиндионы); препараты, подавляющие всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте (ингибиторы α -люкозидазы) и препараты, потенцирующие глюкозозависимую секрецию инсулина и снижающие глюкозозависимую секрецию глюкагона (инкретомиметики и ингибиторы ДДП-IV).

Группа препаратов сульфанилмочевины (ПСМ) стимулирует синтез и выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы: глибенкламид, гликлазид, глимеперид, глипизид, гликвидон[10]. ПСМ имеют различную выраженность и продолжительность действия, что и определяет выбор препарата при назначении. На сегодняшний день данная группа препаратов не является стартовой для терапии из-за нежелательных побочных эффектов и назначается, как правило, в комбинации с другими средствами или при неэффективности других групп сахароснижающих препаратов.

Наиболее выраженным гипогликемическим эффектом из всех производных сульфанилмочевины(СМ) обладает глибенкламид. Гликлазид — второе по частоте назначения после глибенкламида пероральное гипогликемическое средство этой группы. Помимо того, что гликлазид оказывает гипогликемическое действие, он улучшает гематологические показатели, реологические свойства крови, положительно влияет на систему гемостаза и микроциркуляции; предупреждает развитие микроваскулитов, в т.ч. поражение сетчатой оболочки глаза; подавляет агрегацию тромбоцитов, значительно увеличивает индекс относительной дезагрегации, повышает гепариновую и фибринолитическую активность, увеличивает толерантность к гепарину, а также проявляет антиоксидантные свойства [11].

Мисниковой И.В. и другими российскими учеными была изучена связь стартовой пероральной сахароснижающей терапии сахарного диабета (СД) 2 типа с общей и кардиоваскулярной смертностью и риском инфаркта миокарда (ИМ) в течение пятилетнего периода наблюдения и результаты исследования были представлены на 48-й ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD, European Association for the Study of Diabetes). В исследование включали 5956 пациентов с СД 2 типа, исходно получавших монотерапию ПСМ или метформином. Авторы показали, что по сравнению с метформином препараты СМ ассоциировались с повышением общей и кардиоваскулярной смертностью, риска ИМ и инсульта. Общая смертность была существенно выше в группах пациентов, принимавших глибенкламид и гликвидон. Риск ИМ в группе

глибенкламида существенно превышал таковой в группе метформина. Пациенты, получавшие гликлазид, имели достоверно более низкий риск смерти от любой причины и от сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с группой глибенкламида. Показатель риска при применении гликлазида не превышал таковой при терапии метформином, что позволяет выделить гликлазид из всей группы ПСМ.

Результаты крупномасштабного международного исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease/Лечение диабета и сосудистые заболевания) продемонстрировало, что в группе пациентов, получавших гликлазид МВ, наблюдалось значительное уменьшение риска развития нефропатии, снижение сосудистых осложнений и тенденция к снижению сосудистой смертности. Благодаря чему препарат не только безопасен в отношении почек, но и способен оказать нефропротективный эффект. Однако следует помнить, что ренопротекция доказана только для пациентов с уровнем HbA1c <7%, при более высоком уровне гликемии благоприятные почечные эффекты теряются [12]. Назначается гликлазид- по 80мг 1-3 раза в/сутки не превышая 240мг в/сутки, глибенкламид в начальной дозе по 2,5 мг 1-2 раза в/сутки, не превышая в последующем 20мг в/сут. Лечение, как правило, начинают с максимально низких доз, при необходимости постепенно увеличивая один раз в 5–7 дней до получения желаемого уровня гликемии. Дозы подбираются индивидуально. Пациентам с выраженной глюкозотоксичностью лечение можно сразу начинать с максимальной дозы, в дальнейшем, при необходимости, снижая ее по мере уменьшения уровня глюкозы крови. Общей рекомендацией в назначении препаратов данной группы является прием их не менее чем за 30 минут до еды. Это обусловлено тем, что после приема пищи всасывание ПСМ замедляется, особенно в пожилом возрасте и при употреблении большого количества клетчатки. Микронизированные формы рекомендуется принимать за 5-10 минут до приема пищи.

Нежелательными эффектами ПСМ, помимо гипогликемии, являются диспептические расстройства (тошнота, рвота, диарея), холестатическая желтуха, повышение массы тела, обратимая лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая и гемолитическая анемия, аллергические реакции (зуд, эритема, дерматит).

Пожилым пациентам не рекомендуют применять длительно действующие ЛС (глибенкламид) в связи с повышенным риском развития гипогликемии. В этом возрасте предпочтительнее использовать короткодействующие производные — гликлазид, гликвидон.

Противопоказанием для назначения производных сульфонилмочевины являются острые осложнения сахарного диабета, беременность и лактация, почечная и печеночная недостаточность, присоединение острого инфекционного заболевания, необходимость хирургического вмешательства,

прогрессирующее снижение массы тела больного при неудовлетворительных показателях состояния углеводного обмена [13,14,15].

Представитель бигуанидов - метформин обладает способностью снижать интенсивность глюконеогенеза в печени, приводя к уменьшению образования глюкозы. Уменьшает инсулинорезистентность на уровне периферических тканей (жировой и мышечной) и печени за счет потенцирования действия инсулина, повышения родства рецепторов к инсулину, восстановления нарушенных пострецепторных звеньев передачи сигнала, увеличения числа рецепторов к инсулину в клетках мишенях. Повышает утилизацию глюкозы в результате анаэробного гликолиза, замедляет абсорбцию глюкозы в кишечнике и приводит к сглаживанию постпрандиальных пиков гликемии. Благоприятно влияет на липидный спектр и на свертывающую систему крови [16,17]. Снижает триглицериды в среднем на 10–20%, снижает общий холестерин и ЛПНП, уменьшает концентрацию хиломикроннов после еды и повышает ЛПВП. Усиливает процессы фибринолиза, вследствие чего уменьшается риск тромбообразования и сосудистых осложнений диабета. Обладает слабым анорексигенным действием. Чаще всего лечение пациентов при сахарном диабете 2-го типа начинают именно с метформина [5, 13,14,15]. Начальная доза — 500 мг/сут вечером, через 7 дней при отсутствии неблагоприятных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта либо увеличивается доза до 850 мг/сут, либо даётся вторая доза в 500 мг утром. Если при увеличении дозы развиваются неблагоприятные эффекты (диарея), то дозу следует уменьшить до предыдущей и попытаться увеличить позднее. Постепенно (в течение одного-двух месяцев) метформин должен быть увеличен до максимально эффективной (контроль гликемии) и переносимой дозы. Обычная поддерживающая доза для большинства составляет 1700-2000 мг/сут, при увеличении дозы до максимальной (3000 мг/сут) эффективность препарата несколько возрастает. У больных пожилого возраста суточная доза не должна превышать 1000 мг.

Принимают препарат 2–3 раза в день во время еды, что чрезвычайно важно для максимальной эффективности применения. Длительность действия препарата составляет 8–12 ч. Приём алкоголя на фоне лечения метформином может вызывать «антабусный эффект», кроме того приём алкоголя повышает риск развития гипогликемии. Наиболее часто развиваются побочные эффекты со стороны органов желудочно-кишечного тракта (диарея, диспепсические расстройства, металлический вкус во рту). Побочные эффекты обычно исчезают при снижении дозы препарата.

Противопоказаниями к назначению метформина являются нарушения функций почек (снижение клиренса креатинина ниже 50 мл/мин или повышение креатинина в крови выше 1,5 ммоль/л) и печени, злоупотребление алкоголем, беременность, лактация, кетоацидоз, а также гипоксические состояния любой природы: недостаточность

кровообращения, дыхательная недостаточность, анемия, острые инфекции, острый инфаркт миокарда, шок, внутривенное введение йодсодержащих контрастных веществ, применение у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу. Прием метформина должен быть отменен за 1-2 дня до проведения исследования с контрастированием, перед хирургическими операциями и в течение двух дней после их проведения [13]. Метформин можно комбинировать с инсулином, с глитазонами и секретогенами (глиниды и препараты сульфонилмочевины). На комбинированной терапии остановимся позднее.

Тиазолидиндионы (сенситайзеры) устраняют резистентность тканей к инсулину, что является основной причиной сахарного диабета II типа. Кроме этого, сенситайзеры оказывают гиполлипдемическое действие [9,10]. На сегодняшний день используется пиоглитазон (30мг/сут). Показания для назначения данной группы: впервые выявленный сахарный диабет II типа с наличием признаков резистентности тканей к инсулину, если диетотерапия оказывается неэффективной; отсутствие эффекта от приема препаратов сульфаниламочевины и бигуанидов; непереносимость других таблетированных сахаропонижающих препаратов. К признанным побочным эффектам этой группы препаратов относятся увеличение массы тела, задержка жидкости, приводящая к отеку и / или сердечной недостаточности у предрасположенных лиц и повышенный риск переломов костей [13,18,19]. Тиазолидиндионы(ТЗД) противопоказаны пациентам с сахарным диабетом 2 типа и сердечной недостаточностью III–IV класса по NYHA(функциональная классификация Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов), при повышении печеночных трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы, при беременности и лактации.

Прандиальные регуляторы(меглиитиниды) - короткодействующие препараты, реализующие свои сахароснижающие свойства путем острой стимуляции секреции инсулина, что позволяет эффективно контролировать уровень гликемии после еды. Механизм действия препаратов данной группы заключается в закрытии АТФ-чувствительных K⁺ каналов в клетках поджелудочной железы, что способствует деполяризации и открытию Ca²⁺ каналов, в связи с чем увеличивается поступление кальция в β-клетки, что, в свою очередь, приводит к секреции инсулина. Используют репаглинид(0,5-1 мг 3-4 раза в сутки) и натеглинид(120 мг/3-4 раза в сутки) перед каждым приемом пищи. Противопоказаниями для использования являются гиперчувствительность, сахарный диабет типа 1, диабетический кетоацидоз.

Ингибиторы α-глюкозидазы

Действуют путем конкуренции с пищевыми углеводами за связывающие центры ферментов ЖКТ, участвующих в расщеплении и всасывании углеводов; количество поглощаемых углеводов не уменьшается, но их всасывание значительно

замедляется, тем самым надежно предотвращая резкое повышение сахара крови после еды; облегчается функционирование поджелудочной железы и, предохраняя ее от перенапряжения и истощения; уменьшается инсулинорезистентность. При длительном применении происходит выравнивание суточной гликемической кривой, снижение среднесуточного уровня гликемии, уменьшение уровня гликемии натощак, а также снижение и нормализация уровня HbA1C[20]. Начальная доза — по 50 мг 3 раза в сутки. Дозу медленно (с 4-8 недельными интервалами) увеличивают с учётом индивидуальной переносимости. Целевая доза для взрослого человека с массой тела более 60 кг составляет 300 мг/сут. в три приёма. Максимальная доза — 600 мг/сут. Побочные эффекты встречаются редко: увеличение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ), кишечная непроходимость, желтуха, метеоризм и запор[13,14,21]. Аллергические реакции: кожная сыпь (в том числе, крапивница), гиперемия кожи. Противопоказания к назначению включают: цирроз печени; острые и хронические воспалительные заболевания кишечника, особенно осложнённые нарушениями пищеварения и всасывания, стриктуры и язвы кишечника, повышенное газообразование; хроническая почечная недостаточность; беременность и кормление грудью.

Современные препараты, основанные на действии инкретинов - гормонов, выделенных из слизи верхнего отдела кишечника и способного вызывать гипогликемию. История открытия инкретинов уходит в прошлое более чем на 100 лет. В 1902 году Bayliss и Starling обнаружили, что кишечная слизь содержит гормон, стимулирующий экзокринную секрецию поджелудочной железы, и назвали его «секретин». Название «инкретин» было предложено La Barre в 1932 году для гормона.

В 1983 году Bell и соавт. из гена проглюкагона хомяка выделили последовательность двух глюкагоноподобных пептидов, которые впоследствии были названы «глюкагоноподобный пептид-1» (ГПП-1) и глюкагоноподобный пептид-2». Высвобождение ГПП-1 и ГИП зависит от пищевых, неврогенных и гормональных стимулов и происходит сразу же вслед за приемом пищи: значительное увеличение концентрации инкретинов отмечается через 10–15 мин. Результаты исследований показали, что секреция ГПП-1 и ГИП стимулируется всасыванием жиров и углеводов, а также белков (только для ГПП-1). Общим недостатком обоих инкретинов является то, что они быстро (ГПП-1 — в течение 2 минут, ГИП — в течение 6 минут) подвергаются расщеплению ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4) [22,23].

Детальное изучение эффектов ГПП-1 показало его непосредственное влияние не только на синтез инсулина поджелудочной железой, но и на ткань печени, желудка, мозга, сердечной мышцы. ГПП-1 обладает множественным влиянием на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является

потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина. Самое важное, что инсулинотропный эффект ГПП-1 носит глюкозозависимый характер. Это означает, что ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина только при высоких значениях гликемии. Как только уровень глюкозы плазмы снижается до нормального уровня (приблизительно до 4,5 ммоль/л), инсулинстимулирующий эффект ГПП-1 исчезает.

Учитывая более благоприятный спектр действия ГПП-1 по сравнению с ГИП, и его экономный инсулинотропный эффект у больных СД 2-го типа, были созданы 2 группы препаратов: вещества, имитирующие действие ГПП-1 (миметики и аналоги ГПП-1) и вещества, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1 (ингибиторы ДПП-4). Основным путем преодоления разрушающего действия фермента ДПП-4 было создание его ингибиторов [22, 24,25,26].

Первым инкретиномиметиком является эксенатид (Баета), в последующем появился лираглутид (Виктоза). Под действием эксенатида происходит глюкозозависимое усиление секреции инсулина, восстановление первой фазы секреции инсулина, подавление секреции глюкагона и СЖК, замедление опорожнения желудка и уменьшение потребления пищи. Эксенатид был разработан как средство дополнительной терапии при неэффективности лечения различными пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и доказал свою высокую эффективность в большом количестве рандомизированных многоцентровых исследований, в которых в качестве сравнительного компонента использованы различные ПССП и инсулин [23,27]. Препарат вводят подкожно в область бедра, живота или предплечья. Начальная доза - 5 мкг, которую вводят 2 раза/сут в любой момент в течение 60-минутного периода перед утренним и вечерним приемом пищи. Не следует вводить препарат после приема пищи. В случае пропуска инъекции препарата лечение продолжается без изменения дозы. Через 1 месяц после начала лечения дозу препарата можно увеличить до 10 мкг 2 раза/сут. Дальнейшее повышение дозы не усиливает эффект препарата, но повышает количество побочных эффектов.

Начальная доза Виктозы составляет 0,6 мг в сутки. Через неделю уже можно постепенно увеличить дозу до 1,2 мг. Максимальная доза 1,8 мг, которую можно начинать вводить через неделю после повышения дозы до 1,2 мг. Выше этой дозы препарат вводить не рекомендуется. Препараты данной группы используют с другими сахароснижающими препаратами (ПСМ и метформином). Их не рекомендуется применять при тяжелых нарушениях функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м²), нарушении функции печени, сердечной недостаточности III - IV функционального класса (согласно классификации NYHA), воспалительных заболеваниях кишечника, парезе желудка, детям до 18 лет, гиперчувствительности. Требуется осторожность при рецидивирующем панкреатите.

Первым представителем ингибиторов ДПП-IV является ситаглиптин. Механизм действия этого препарата, связан с подавлением глюкозозависимой секреции глюкагона на фоне повышения уровня глюкозы крови. Ситаглиптин является мощным средством лечения СД 2 типа. По результатам многочисленных исследований ситаглиптина получены следующие данные: значительное и стабильное снижение уровней глюкозы плазмы натощак; значительное снижение колебаний уровней глюкозы плазмы после приема пищи; значительное снижение уровня гликированного гемоглобина; улучшение функции β -клеток, не влияет на массу тела [27]. Данный препарат имеет большую продолжительность действия, поэтому принимается 1 раз в сутки. Препарат предназначен к применению у больных СД 2-го типа в виде монотерапии в сочетании с диетой и физическими упражнениями, а также в комбинации с метформином, глитазонами, препаратами сульфонилмочевины (СМ) или в тройной комбинации препаратов СМ и метформина. В работах Аметова А.С. и Карповой Е.В. были обобщены показания к назначению ситаглиптина пациентам с СД 2 типа [25]: пациенты с уровнем HbA_{1c} выше 7% (или гликемии натощак выше 6,1 ммоль/л), получающие метформин или сульфонилмочевину, или комбинацию этих препаратов; пациенты с впервые выявленным СД 2 типа - в виде монотерапии или стартовой терапии в комбинации с метформином; пациенты в ранней фазе заболевания, при которой количество β -клеток снижено еще незначительно, с целью защиты β -клеток; пациенты с проблемами веса: с избыточным весом, с нормальным весом, но со значительной прибавкой веса (более 2 кг за первый год) на фоне приема других пероральных сахароснижающих препаратов; пациенты с более высокой опасностью развития гипогликемии на фоне приема сульфонилмочевины: пациенты, которые нерегулярно питаются, худые; одинокие; пожилые пациенты, водители автотранспорта, пациенты, работающие с механизмами.

Препарат выпускается в таблетированной форме и рекомендуемой дозой является 100 мг/сут однократно независимо от времени суток и приема пищи. Доза 100 мг/сут применяется как при монотерапии, так и в комбинации с метформином.

Галвус (видаглиптин) также является представителем группы ингибиторов ДПП-4, принимают независимо от приема пищи. Назначается как препарат монотерапии так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Начальная доза Галвуса — 50 мг 1 раз в сутки, если имеется необходимость, то дозу повышают до 100 мг, но прием распределяют по 50 мг 2 раза в сутки. Онглиза (саксаглиптин) — последний открытый препарат группы ингибиторов ДПП-4. Выпускается препарат в таблетках по 2,5 и 5 мг. Принимается независимо от приема пищи 1 раз в сутки. Также применяют как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Не рекомендуется применять препараты этой группы детям, а также взрослым при

тяжелой почечной (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м²) и печеночной патологии, требуется осторожность при назначении пациентам с анамнестическими указаниями на рецидивирующий панкреатит.

Исследования по синтезу и оценке новых препаратов этой группы продолжаются. На 48-й ежегодном конгрессе EASD 2012 ежедневно несколько докладов было посвящено инкретинам. Новые пути развития терапевтической концепции, основанной на эффекте инкретинов, связаны как с совершенствованием уже известных препаратов, например, созданием ингибиторов дипептидилпептидазы-IV (иДПП-4) пролонгированного действия, которые могут приниматься 1 раз в неделю, так и разработкой инновационных направлений в этой области. В частности, на конгрессе были представлены результаты экспериментальных исследований так называемых «глюкагон-инкретиновых гибридов». Глюкагон и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) очень похожи по структуре и являются продуктами экспрессии одного гена (проглюкагона), однако вследствие различий посттрансляционного процессинга в альфа-клетках поджелудочной железы и L-клетках кишечника образуются гормоны, обладающие противоположными эффектами на углеводный и энергетический обмен. Искусственно синтезированные «гибриды», которые могут одновременно взаимодействовать с рецепторами обоих гормонов, проявляют комбинированные свойства, потенциально благоприятные для профилактики и лечения СД 2 типа (СД 2): уменьшение гиперинсулинемии, повышение толерантности к глюкозе и снижение уровня гликемии как в ходе глюкозотолерантного теста, так и натощак. У экспериментального препарата есть и еще один очень важный положительный эффект: так, применение «гибрида» в эксперименте у мышей с ожирением уже через 3 недели приводило к снижению жировой массы на 60%, несмотря на высококалорийную гиперлипидемическую диету.

Многим пациентам с СД 2 типа для достижения и поддержания целевых значений гликемии монотерапии обычно бывает недостаточно. Если у пациента уровень HbA1c около 9,0%, то вероятность достижения успеха, используя монотерапию очень мала. Поэтому, чаще всего, и начинают непосредственно с комбинации двух сахароснижающих препаратов [28], если HbA1c более 9,0%, то следует начинать лечение с инсулинотерапии.

С целью сохранения контроля гликемии и предупреждения развития осложнений диабета необходимо постоянное усиление сахароснижающей терапии. Поэтому, применение комбинированной терапии на ранних и последующих этапах

заболевания считается вполне оправданным. Наиболее предпочтительными комбинациями препаратов при СД 2 типа являются метформин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), ПСМ с эксенатидом, инсулин с метформином. Существует и терапия тремя препаратами одновременно, когда не достигается результата при использовании двойной терапии пероральными сахароснижающими препаратами [29,30].

На сегодняшний день доступны разнообразные комбинированные препараты. Глибомет (глибенкламид с метформином) - начальная доза составляет 2 таблетки в день во время еды и не более. Начальная доза препарата Галвус Мет (вилдаглиптин с метформином) при неэффективности монотерапии вилдаглиптином назначается одна таблетка дозировкой 50 мг/500 мг 2 раза/сут, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформином зависима от дозы уже принимаемого метформина, и т.о. лечение можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза/сут. Также к комбинированным препаратам относятся Амарил М (комбинация глимепирида с метформином по 1мг/250мг или 2мг/500мг, назначается 1-2 раза в/сут до или во время приема пищи), Янумет (комбинация 50 мг ситаглиптина с 500 мг метформина или 50 мг ситаглиптина с 1000 мг метформина, назначается два раза в сутки) и Дианорм М (комбинация гликлазида 80 мг и метформина 500 мг, 1-2 раза в/сут до или во время приема пищи, но не более 4-х таблеток в/сут).

Кроме выбора самого препарата, на течение и выбор стартовой схемы лечения СД 2 типа влияет такой показатель как гликированный гемоглобин (HbA1c). Благодаря этому показателю можно сделать выбор между назначением одного препарата, комбинации препаратов или же инсулина.

Если HbA1c 6,5-7,5%, то лечение начинают с одного препарата, выбрав препарат по критерию, который описан выше. Если HbA1c 7,6-9,0%, то назначают комбинацию из 2-х или 3-х препаратов. Если HbA1c более 9,1%, то назначается инсулин, поскольку эффективности от препаратов не будет [1, 4, 5, 12, 13, 15, 31].

С целью снижения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений уровень HbA1c должен быть менее 7% [2,6]. Эффективность лечения и прогноз заболевания оценивается по гликированному гемоглобину [12,13,31], целевые уровни гликированного гемоглобина указаны в таблице.

Таблица - Наличие осложнений или риска тяжелой гипогликемии у пациентов с СД 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Наличие осложнений	Уровень гликированного гемоглобина, %		
	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых	<6,5	<7,0	<7,5

осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии			
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0	<7,5	<8,0

На сегодняшний день перед началом медикаментозной терапии необходимо определить индивидуальное целевое значение уровня HbA1c конкретного пациента, и каждые три месяца определять этот показатель для оценки эффективности лечения.

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД в России, а также алгоритмам IDF (2011 г.) и ADA/EASD (2012 г.), предложено 3 варианта стартовой терапии в зависимости от уровня гликированного гемоглобина. [12,15].

Процесс подбора препарата складывается с трех этапов: стартовая терапия и два этапа интенсификации терапии с интервалом не менее 6 месяцев между каждым из этапов. При выборе препарата необходимо учесть следующие факторы: ожидаемая сахароснижающая эффективность, риск гипогликемий, масса тела, возраст, наличие сосудистых осложнений, наличие сопутствующей патологии, длительность диабета.

Препараты первого ряда для старта терапии при уровне HbA1c 6,5-7%: метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1(аГПП-1). Альтернативные препараты для стартовой терапии: препараты СМ, глиниды, тиазолидиндионы (ТЗД), ингибиторы альфа-глюкозидаз.

Кроме того, на выбор препарата могут влиять: удобство использования, предполагаемая степень приверженности пациента к лечению, стоимость препарата. Приоритет в этой клинической ситуации должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий. В случае достижения индивидуальных целей метаболического контроля или снижения уровня HbA1c более чем на 0,5% от исходного за 6 мес. наблюдения, используемую ранее терапию следует продолжить.

При отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля или при снижении уровня HbA1c менее чем на 0,5% от исходного за 6 мес. наблюдения на втором этапе необходимо назначение комбинации 2-х препаратов, обладающих взаимодополняющим механизмом действия.

3й этап – дальнейшая интенсификация терапии (комбинация 3-х препаратов или инсулинотерапия). Решение о дальнейшей интенсификации терапии должно быть принято не позднее, чем через 6 мес. после 2-го этапа. В случае достижения индивидуальных целей гликемического контроля данную терапию следует продолжить. Если двойная терапия оказалась недостаточной эффективной, даже при использовании обоих компонентов в максимально эффективной дозе, то назначается тройная комбинация или инсулинотерапия.

В лечении, исходя из конкретной ситуации, могут быть использованы любые сочетания препаратов (в том числе инсулин), кроме нерациональных комбинаций. В тройной комбинации в зависимости от исходной клинической ситуации вторым и третьим компонентами могут быть препарат инкретинового ряда (иДПП-4 или аГПП-1), или препарат СМ/Глинид, или в отдельных случаях ТЗД (исключая нерациональные сочетания). Препараты инкретинового ряда являются предпочтительным компонентом комбинированной терапии с учетом их профиля безопасности, низким риском гипогликемий и потенциальным снижением веса.

Стартовая терапия при уровне гликозилированного гемоглобина 7,6-9%: комбинация 2-х сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни - инсулинорезистентность и секрецию инсулина. К наиболее рациональным комбинациям относятся сочетания метформина (базового препарата, снижающего инсулинорезистентность) и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: иДПП-4, аГПП-1 или СМ (глиниды). Назначение комбинаций метформина с иДПП-4 или аГПП-1 предпочтительно у лиц, входящих в группу высокого риска развития гипогликемических состояний, поскольку именно такие комбинации характеризуются минимальным риском гипогликемий. Эти же комбинации наиболее оправданы у лиц, имеющих избыточную массу тела или ожирение. У больных с выраженной декомпенсацией углеводного обмена (при значениях HbA1c более 8,5%) предпочтение отдается комбинации метформина с ПСМ или с инсулином. На этапе интенсификации лечения в случае достижения индивидуальных целей метаболического контроля или снижения уровня HbA1c более чем на 1,0% от исходного за 6 мес. наблюдения, используемую ранее комбинированную терапию следует продолжить. Если нет ожидаемого результата, на 2-м этапе необходимо назначение комбинации 3-х препаратов, одним из которых может быть инсулин. В любой комбинации трех препаратов рекомендуется использование метформина (при отсутствии противопоказаний).

Решение о дальнейшей интенсификации терапии (3-й этап подбора) должно быть принято не позднее, чем через 6 мес. после 2-го этапа. В случае достижения индивидуальных целей гликемического контроля применяющуюся ранее комбинация 3-х сахароснижающих препаратов следует продолжить. При отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля или при снижении уровня HbA1c менее чем на 1,0% от исходного за 6 мес.

рекомендуется инициировать или интенсифицировать инсулинотерапию [12,13,15].

После подбора группы лекарственных средств, исходя из вышеприведенного алгоритма, приступают к подбору дозы. Для этого оценивается постпрандиальная гипергликемия (повышение уровня сахара после еды через 2 часа) и гипергликемию натощак (повышение сахара не зависимо от приема пищи, за счет глюкозы, которая выделяется печенью) [31, 32].

Для оценки адекватности принимаемой дозы препарата недостаточно измерять уровень глюкозы натощак. Необходимо измерять сахар в крови через 2 часа после еды. Он не должен быть выше 7,8 ммоль/л. Натощак нужно стремиться к нормальным показателям 3,3-5,5 ммоль/л, но не более 6,0 ммоль/л.

Во время подбора дозы пациенту необходимо есть практически одно и то же, что-нибудь простое и нейтральное и, поначалу, необходимо записывать в дневник показатели уровня глюкозы, все что съедено, физические нагрузки, необычные ощущения, а также принимаемые лекарственные средства.

Необходимо помнить, что препараты, которые стимулируют поджелудочную железу, вызывают резкий выброс инсулина в течение нескольких минут после еды, тем самым, этот инсулин усваивает ту глюкозу, которая быстро всосалась сразу после еды, а потому должны приниматься за несколько минут до еды. То есть они устраняют постпрандиальную гликемию. А препараты, которые ликвидируют инсулинорезистентность, принимаются после еды, тем самым усваивая медленно всасываемые углеводы, а также глюкозу, которая вырабатывается печенью в течение суток. Они ликвидируют гипергликемию натощак.

Поэтому, смотря на уровень сахара после еды, мы можем оценить эффект первой группы, а до еды и на ночь – эффективность дозы второй группы.

Необходимо отметить что, препараты для лечения СД 2 типа максимальное свое действие оказывают не сразу, а только лишь через 2 недели, в среднем. По истечении этого срока начинают коррекцию дозы препаратов и прежде всего с нормализации гликемии натощак, т.е. утром натощак. Если у пациента в течение нескольких измерений она в норме, то это означает, что доза подобрана правильно.

Если уровень гликемии превышает показатели нормы, то следует пересмотреть дозу ночного препарата или начать его прием. Назначают на ночь препараты метформина и тиазолиндона, т.к. они устраняют гипергликемию натощак. После смены дозировки лучше подождать в течение недели, пока эта доза окажет свое максимальное действие. После можно посмотреть в течение нескольких дней уровень сахара утром. Когда у пациента утром уровень сахара в норме, тогда

можно приступать к компенсации завтрака. Определяется сахар в крови через 2 часа после завтрака, если он больше 7,8 ммоль/л, то это означает нехватку препарата, который убирает постпрандиальную гипергликемию, таких как глибенкламид, гликлазид и пр. Когда нормализуется и этот показатель, можно оценивать компенсацию в обед и ужин. Не следует увеличивать дозу утреннего препарата, поскольку можно вызвать гипогликемию. Это одно из негативных моментов вышеупомянутых препаратов. А вот у метформина или пиоглитазона таких побочных эффектов нет, поэтому их порой назначают каждый раз после еды. В ночь пациент должен уходить с нормальным уровнем сахара, который будет поддерживать ночная доза метформина.

Данные рекомендации ориентировочны и доза препаратов подбирается индивидуально. Когда будут подобраны все дозы, можно будет периодически измерять уровень сахара и гликированный гемоглобин [13].

Подбор адекватной сахароснижающей терапии и достижение желаемой степени компенсации заболевания у больных СД2 представляют определенные сложности. Это обусловлено значительной гетерогенностью СД2, которая затрудняет поиск патогенетического лечения в каждом конкретном случае [5, 9,13, 33].

Выводы

Исходя из данного обзора, можно сказать, что в арсенале врачей есть множество препаратов для лечения СД 2-го типа, но надо умело подбирать и использовать те или иные средства, учитывая фармакологическое действие, совместимость, побочные эффекты, противопоказания, особенности применения. Достижение благоприятного уровня гликемии позволит уменьшить количество осложнений, улучшит течение заболевания и, в конечном итоге, должно снижать смертность пациентов страдающих СД [3,12,15].

References

1. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [Text] / A. Patel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
2. Meier, M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies [Text] / M. Meier, M. Hummel // Journal: Vascular Health and Risk Management. – 2009. – Vol. 5. –P. 859-71
3. Vigersky, R.A. An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / R.A. Vigersky // J. Diabetes Sci. Technol. — 2011. — Vol. 5. — P. 245-250.
4. Dailey, G. Early and intensive therapy for management of hyperglycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes [Text] / G. Dailey // Clin. Ther. – 2011. – Iss. 33. –Vol. 6. – P. 665-78.

5. ADA Standards of medical care in diabetes—2011 [Text] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol.34. – Suppl. 1. – P. 11–61.
6. Akalin, S. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control [Text] / S. Akalin [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol.63. – P.1421–1425.
7. Anderson, J.W. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with metaanalysis of clinical studies [Text] / J.W. Anderson., C.W. Kendall, D.J. Jenkins // *J. Am Coll. Nutr.* – 2003. – Vol. 22. –P. 331–339.
8. Klein, S. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition [Text] / S. Klein, N.F. Sheard, X. Pi-Sunyer [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 2067–2073.
9. Nathan, D.M. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [Text] / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P.193–203.
10. Bryan, J. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K (ATP) channels [Text] / J. Bryan, A. Crane, W.H. Vila-Carriles [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11. – P. 2699–2716.
11. Avogaro, A. Treating diabetes today with gliclazide MR: a matter of numbers [Text] / A. Avogaro // *Diabetes Obes. Metab.* – 2012. – Suppl. 1. – P. 14-9
12. Petunina, N.A. Individualnyiy podhod k lecheniyu bolnyih saharnym diabetom 2-go tipa [Text] / N.A. Petunina, L.V. Truhina, E.I. Sinitsyina // *RMZh* . – 2013. – N.28. – S. 1412.
13. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bolnym saharnym diabetom [Text] / I. I. Dedov, M.V. Shestakova.— [6-e izd.]. – M. – 2013.
14. Upravlenie saharnym diabetom 2 tipa [Text] / M-vo zdravoohraneniya Habar. kraja, GOUDPO «In-t povyisheniya kvalifikatsii spetsialistov zdravoohraneniya», kaf. vnutr. bolezney; sost. Ushakova O.V. – Habarovsk: Izd. tsentr IPKSZ, 2010. – 84 s.
15. Nedosugova, L.V. Diagnostika i lechenie saharnogo diabeta 2 tipa [Text] / L.V. Nedosugova. – M., 2013.
16. Bailey, C. J. Metformin [Text] / C.J. Bailey, R.C. Turner // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. –P. 574–579.
17. Lamanna, C. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a metaanalysis of randomized clinical trials [Text] / C. Lamanna, M. Monami, N. Marchionni [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011. – Vol.13. – P. 221–228.
18. Dormandy, J. A. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial [Text] / J. A. Dormandy, B. Charbonnel, D. J. Eckland [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1279–1289.
19. Kahn, S.E. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy [Text] / S. E. Kahn, S. M. Haffner, M.A. Heise [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2427–2443.
20. Van de Laar, F.A. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose [Text] / F.A. Van de Laar, P.L. Lucassen, R.P. Akkermans [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* Issue 4. Art. No.: CD005061. doi:10.1002/14651858.CD005061. – Pub. 2. – 2006.
21. Blonde, L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / L. Blonde // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123. – P. 12-18.
22. Russell, S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction [Text] / S. Russell // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2013. – Iss. 35. – Vol.2. – P. 159-72.
23. Jellinger, P.S. Focus on incretin-based therapies: targeting the core defects of type 2 diabetes [Text] / P.S. Jellinger // *Postgrad. Med.* – 2011. – Iss.123. – Vol.1. – P.53-65.
24. Russell-Jones, D. Recent advances in incretin-based therapies [Text] / D. Russell-Jones, S. Gough // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2012. – Iss.77. – Vol.4. – P.489-99
25. Ametov, A.S. Pervyi ingibitor dipeptidilpeptidazy-IV sitagliptin: dostizhenie tseli v lechenii sakharnogo diabeta 2 tipa [Text] / A.S. Ametov, E.V. Karpova // *Endokrinologiya stolitsy: materialy VI moskovskogo gorodskogo syezda endokrinologov.* – M. – 2008. – S.28-33.
26. Pankiv, V.I. Inkretiny: novaya vekha v lechenii sakharnogo diabeta 2-go tipa. Vozmozhnosti sitagliptina v dostizhenii kompensatsii sakharnogo diabeta 2-go tipa [Text] / V.I. Pankiv // *Mezhdunarodnyi endokrinologichesky zhurnal.* – 2011. – №6. – S.38.
27. Vikulova, O.K. Klinicheskaya effektivnost mimitika inkretinov eksenatida: rezultaty issledovany i pokazaniya k primeneniyu u bolnykh saharnym diabetom tipa 2 [Text] / O.K. Vikulova, M.V. Shestakova // *Consilium Medicum.* – 2008. – № 10 (9). – S. 35–41.
28. Simonson, G.D. International Diabetes Center treatment of type 2 diabetes glucose algorithm [Text] / G.D. Simonson, R.M. Cuddihy, D. Reader [et al.] // *Diabetes Management.* – 2011. – Vol.1. – P. 175–189.
29. Bell, D. S. Triple oral fixed-dose diabetes polypill versus insulin plus metformin efficacy demonstration study in the treatment of advanced type 2 diabetes (TriED study-II) [Text] / D. S. Bell, M. Dharmalingam, S. Kumar [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011. – Vol. 13. –P. 800–805.
30. Zinman, B. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in

patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD) [Text] / B. Zinman, J. Gerich, J.B. Buse [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 1224–1230.

31. Yu, P.C. The importance of glycated haemoglobin (HbA(1c)) and postprandial glucose (PPG) control on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [Text] / P.C. Yu, Z. Bosnyak, A. Ceriello // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Iss. 89. – Vol.1. – P.1-9.

32. Laakso, M. Glucose control in diabetes: which target level to aim for? [Text] / M. Laakso, H. Cederberg // *J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 272(1). – P.1-2.

33. Skyler, J.S. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association [Text] / J.S. Skyler [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 187–192.

УДК:616-08-039.73

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Тришук Н. М.

Епідеміологічний рівень зростання захворюваності на цукровий діабет триває. Лікування пацієнтів з цукровим діабетом є складним завданням через низку факторів: низький рівень діагностики, складності у виборі лікарських засобів, обмежене використання самоконтролю рівня глюкози пацієнтами, клінічна неефективність лікарських засобів. У статті визначені основні групи лікарських засобів для лікування ЦД 2-го типу, враховуючи механізм дії, дози, побічні ефекти, протипоказання та алгоритми призначень. Дані статті допоможуть раціонально підібрати цуккорознижуючий лікарський засіб для хворих на цукровий діабет 2-го типу, що покращить стан діабетиків та зменшить ризик розвитку ускладнень.

Ключові слова: фармакотерапія, цукровий діабет 2-го типу

УДК:616-08-039.73

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Тришук Н. М.

Эпидемиологический рост заболеваемости сахарным диабетом по-прежнему продолжается. Лечение пациентов с сахарным диабетом является сложной задачей из-за ряда факторов: низкого уровня диагностики, сложностей в выборе лекарственных средств, ограниченного использования самоконтроля уровня глюкозы пациентами, клинической неэффективности лекарственных средств. В статье представлен обзор по основным лекарственным средствам для лечения СД 2-го типа, учитывая механизм действия, дозы, побочные эффекты, противопоказания и алгоритмы назначений.

Данные статьи помогут рационально подобрать гипогликемические лекарственные средства для больных сахарным диабетом 2-го типа, тем самым улучшая состояние диабетиков и уменьшая риск развития осложнений.

Ключевые слова: фармакотерапия, сахарный диабет 2-го типа

УДК:616-08-039.73

FEATURES PHARMACOTHERAPY OF DIABETES MELLITUS II TYPE

Tryshchuk N. M.

Epidemiological increased incidence of diabetes mellitus is still ongoing. Treatment of patients with diabetes mellitus is challenging due to several factors: low level of diagnostics, difficulties in choice of drugs, the limited use of self-monitoring of glucose by patients, clinical failure medicines. Article defines the main groups of drugs that are needed for the treatment of diabetes mellitus type 2, based on the mechanism of action, dosage, side effects, contraindications and applications of algorithms. These articles will help to rationally choose hypoglycemic drugs for patients with diabetes mellitus type 2, thereby improving the condition of diabetics and reducing the risk of complications.

Key words: pharmacotherapy, diabetes mellitus II type