

УДК:616.379-008.64-082-056.76

А.В. НОВИЦЬКА, к. мед. н., доцент

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

## Сучасні підходи до профілактики та лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу на рівні первинної ланки надання медичної допомоги, особливості медикаментозної терапії

### Резюме

У статті узагальнено дані щодо питань сучасної діагностики, лікування, первинної та вторинної профілактики цукрового діабету 2-го типу на основі даних доказової медицини. Висвітлено особливості клінічного ведення хворих на цукровий діабет 2-го типу лікарем загальної практики – сімейної медицини. Наведено інформацію про напрями медикаментозної терапії при цукровому діабеті 2-го типу, особливості призначення цукрознижуючої терапії та місце препарату сульфонілсечовини глімепіриду в схемах лікування.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, сімейна медицина, лікування цукрового діабету, пероральні цукрознижуючі препарати, глімепірид

Цукровий діабет (ЦД) внаслідок високої поширеності у світі та тяжкості перебігу захворювання, що характеризується розвитком небезпечних мікро- та макросудинних хронічних ускладнень, вже багато десятиріч є значною медико-соціальною проблемою для переважної більшості країн. Левову частку (87–95%) становлять хворі на ЦД 2-го типу. Саме при цьому типі діабету зростає кількість серцево-судинних захворювань (ССЗ), у 2–4 рази частіше порівняно із загальною популяцією розвиваються інфаркт міокарда, інсульт, облітеруючі захворювання периферичних судин, ниркова недостатність, сліпота [1, 2]. Загалом, у хворих на ЦД ризик смерті від усіх причин підвищується в 2 рази, від серцево-судинних – в 3 рази, а тривалість життя зменшується на 12–14 років [3]. Прогресуюче зростає кількість хворих на ЦД у світі. Заяві експертів про подвоєння чисельності хворих кожні 10–15 років на початку 90-х років ХХ сторіччя здавалися дещо перебільшеними. Та все ж прогнози підтвердилися. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної діабетичної федерації (IDF) чисельність хворих на ЦД в світі в 1995 році становила 135 млн осіб, у 2010 році – вже 285 млн, у 2013 році – 382 млн, у 2015 році – 415 млн. Тобто серед дорослого населення Землі (вік 20–79 років) на теперішній час ЦД наявний у одного з одинадцяти людей (!) [2, 4].

В нашій країні також відбувається невпинне зростання захворюваності на ЦД, щорічно кількість хворих збільшується на 5–7%; показник поширеності зріс з 1732,5 (1995 р.) до 2790 (2015 р.) на 100 тисяч населення, а кількість хворих на ЦД наприкінці 2015 року перевищила 2 млн осіб [5].

Хто ж повинен лікувати хворих на ЦД? В Україні згідно з чинними національними рекомендаціями весь спектр діагностичної, лікувальної, профілактичної роботи при ЦД 2-го типу серед прикріпленого населення на рівні первинної ланки здійснюють лікарі загальної практики – сімейної медицини (ЗП СМ) [6, 7]. Тому знання сучасних аспектів клінічної діабетології, а також використання у своїй щоденній практичній роботі національних стандартів обстеження та лікування хворих на ЦД лікарями ЗП СМ з урахуванням індивідуального підходу до кожного пацієнта є запорукою покращення надання медичної допомоги, зниження захворюваності, поліпшення якості життя, зниження інвалідизації та збільшення тривалості життя хворих на ЦД 2-го типу та населення в цілому.

Цукровий діабет 2-го типу – це порушення вуглеводного обміну, спричинене переважно інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю.

Основні патогенетичні ланки розвитку ЦД 2-го типу: дисфункція β-клітин підшлункової залози, інсулінорезистентність, надмірна продукція глюкози печінкою.

### Клінічна класифікація

Ступені тяжкості ЦД 2-го типу:

- ЦД 2-го типу легкого перебігу: відсутні макро- і мікросудинні ускладнення;
- ЦД 2-го типу середнього ступеня тяжкості:

- діабетична ретинопатія (непроліферативна стадія);
- діабетична нефропатія в стадії мікроальбумінурії;
- діабетична полінейропатія;
- ЦД 2-го типу тяжкого ступеня:
  - діабетична ретинопатія, препроліферативна або проліферативна стадія;
  - діабетична нефропатія, стадія протеїнурії або хронічна ниркова недостатність (ХНН);
  - вегетативна полінейропатія;
  - макроангіопатії: постінфарктний кардіосклероз, серцева недостатність, стан після гострого порушення мозкового кровообігу, оклюзійне ураження судин нижніх кінцівок.

Фази ЦД 2-го типу:

- компенсації;
- субкомпенсації;
- декомпенсації.

## Первинна профілактика

Лікар ЗП СМ оцінює наявність факторів ризику розвитку ЦД 2-го типу у кожного свого пацієнта, документує та розробляє індивідуальну програму профілактики, перегляд якої здійснюється щорічно.

Фактори ризику розвитку ЦД 2-го типу:

- вік – більше 45 років;
- сімейний анамнез ЦД;
- ССЗ;
- надмірна маса тіла або ожиріння;
- гіподинамія;
- раніше визначений предіабет (порушення толерантності до глюкози (ПТГ), порушення глікемії натщесерце) і/або метаболічний синдром;
- артеріальна гіпертензія (АГ);
- підвищений рівень тригліцеридів (ТГ), низький рівень концентрації холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), або обидва ці показники;
- гестаційний ЦД в анамнезі;
- народження дитини з масою тіла більше 4 кг;
- синдром полікістозних яєчників;
- антипсихотична терапія при лікуванні шизофренії та/або тяжкі біполярні захворювання.

З метою оцінки ризику розвитку ЦД 2-го типу протягом найближчих 10 років заповнюється опитувальний листок за градаціями ризику (низький, незначний, середній, високий, дуже високий) та підраховується кількість балів.

### 1. Ваш вік:

- <45 років – 0 балів
- 45–54 роки – 2 бали
- 55–64 роки – 3 бали
- >65 років – 4 бали

### 2. Індекс маси тіла (ІМТ):

(розраховується за формулою  $ІМТ = \text{маса (кг)} / [\text{зріст (м)}]^2$ )

- ≤25 кг/м<sup>2</sup> – 0 балів

25–30 кг/м<sup>2</sup> – 1 бал  
>30 кг/м<sup>2</sup> – 3 бали

### 3. Обвід талії (ОТ) вимірюється нижче ребер (зазвичай на рівні пупка)

Чоловіки	Жінки	
≤94 см	≤80 см	– 0 балів
94–102 см	80–88 см	– 3 бали
>102 см	>88 см	– 4 бали

### 4. Чи маєте Ви, як правило, щодня не менше 30 хвилин фізичної активності на роботі і/або у вільний час (у тому числі нормальної повсякденної діяльності)?

Так – 0 балів  
Ні – 2 бали

### 5. Як часто ви їсте овочі, фрукти або ягоди?

Кожен день – 0 бал  
Не кожного дня – 1 бал

### 6. Чи коли-небудь Ви приймали ліки від високого артеріального тиску регулярно?

Ні – 0  
Так – 1 бал

### 7. Чи було у Вас коли-небудь виявлено високий рівень глюкози в крові (наприклад, під час медичного огляду, під час захворювання, під час вагітності)?

Ні – 0 балів  
Так – 5 балів

### 8. Чи хто-небудь з членів Вашої сім'ї або інших родичів мав цукровий діабет (1-го типу чи 2-го типу)?

Ні – 0 балів  
Так: бабусі і дідусі, тітки, дядьки чи двоюрідні брати (сестри) (але не власні батьки, брат, сестра або дитина) – 3 бали  
Так: батьки, рідний брат, сестра або власна дитина – 5 балів

### Загальна кількість балів:

Ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу протягом 10 років:

**<7 балів:** Низький ризик. Приблизно у 1 із 100 буде розвиватися захворювання

**7–11 балів:** Незначний ризик. Приблизно у 1 із 25 буде розвиватися захворювання

**12–14 балів:** Середній ризик. Приблизно у 1 із 6 буде розвиватися захворювання

**15–20 балів:** Високий ризик. Приблизно у 1 із 3 буде розвиватися захворювання

**>20 балів:** Дуже високий ризик: Приблизно у 1 із 2 буде розвиватися захворювання

Зазвичай перебіг ЦД 2-го типу на початкових етапах розвитку – безсимптомний, за даними численних досліджень захворювання виявляється приблизно через 5–7 років від маніфестації, у 50% пацієнтів – вже на стадії ускладнень (UKPDS, 2000) [8]. Тому з метою ранньої діагностики ЦД лабораторне обстеження серед прикріпленого населення щорічно рекоменду-

ється проводити: 1) всім пацієнтам 45 років і старше незважаючи на наявність факторів ризику, 2) пацієнтам з предіабетом, 3) пацієнтам будь-якого віку з надмірною масою тіла або ожирінням у поєднанні з одним або більше додатковими факторами ризику ЦД 2-го типу, а також пацієнтам з помірним, високим та дуже високим ризиком ЦД 2-го типу.

## Діагностика

Діагностика цукрового діабету базується на визначенні глікемії натщесерце, випадкової глікемії в будь-яку годину доби, рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>).

Глікемія натщесерце означає рівень глюкози в крові натще зранку до сніданком після попереднього голодування більше 8 годин. Для встановлення діагнозу ЦД за сучасними стандартами аналізують показник плазми венозної крові, не рекомендовано користуватися для цієї мети індивідуальними глюкометрами.

Глюкозотолерантний тест (ГТТ) здійснюється для діагностики різних порушень вуглеводного обміну, в тому числі ранніх стадій ЦД 2-го типу (клас I, рівень доказовості B). При цьому глікемія визначається до і через 2 години після перорального навантаження глюкозою (для дорослих – 75 г глюкози, розчиненої в 300 мл води; для дітей – 1,75 г глюкози на 1 кг маси тіла, але не більше 75 г; випити впродовж 3–5 хвилин) (таблиця).

Глікозильований гемоглобін HbA<sub>1c</sub> (бажаний тест) – при рівні  $\geq 6,5\%$  діагноз ЦД вважається ймовірним та потребує підтвердження повторним тестом в інший день.

За результатом тільки одного тесту діагноз не встановлюється. При визначенні будь-якого показника на рівні, що відповідає ЦД, потрібно підтвердження повторним тестом в інший день. При рівні показників вище норми, але якщо вони не досягають діагностичного порога ЦД, для встановлення діагнозу потрібно провести тест на визначення рівня глюкози в плазмі венозної крові натщесерце.

Існують особливості виявлення ЦД у людей похилого віку. Для них характерна відсутність гіперглікемії натщесерце, наявність ізольованої постпрандіальної гіперглікемії, відсутність глюкозурії (нирковий поріг для глюкози у людей старших вікових груп підвищений). Без визначення постпрандіальної глікемії з великою ймовірністю при скринінгових обстеженнях унеможливується встановлення діагнозу ЦД. А якщо врахувати дані досліджень, що саме рівень гіперглікемії через 2 години після їжі більше 10 ммоль/л підвищує частоту ССЗ, в тому числі смертність від ССЗ в 2 і більше разів, зрозумілими стають причини виявлення ЦД 2-го типу вже на стадії ускладнень [8].

Після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу пацієнти підлягають диспансерному спостереженню лікарем ЗП СМ, що включає в себе програму обстеження, необхідну як для верифікації діагнозу, так і для своєчасної діагностики ускладнень та програму лікування. Пацієнтам пропонується принаймні один раз на рік пройти медичне обстеження. Досить чітко визначено перелік щорічних обстежень:

- проведення самоконтролю глікемії – постійно;
- визначення рівня HbA<sub>1c</sub> – щонайменше 2 рази на рік у пацієнтів зі стабільними задовільними цільовими значеннями глікемії та кожні 3 місяці – у пацієнтів при зміні схеми терапії та у тих, у кого не вдалося досягти цільових значень глікемії.

Щорічно визначається та проводиться:

- загальний аналіз крові;
- біохімічні тести сироватки крові – загальний білок, альбумін, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), білірубін, креатинін, сечовина, електроліти крові: калій, кальцій, магній, натрій;
- ліпідний профіль;
- швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розрахунковим методом;
- аналіз сечі загальний, визначення мікроальбумінурії, протеїнурії;

**Таблиця.** Діагностичні критерії цукрового діабету та інших порушень вуглеводного обміну (ВООЗ, 1999)

Діагноз	Визначення глюкози	Концентрація глюкози, ммоль/л		
		Цільна кров		Плазма
		венозна	капілярна	венозна
Норма	Натщесерце	>3,3 – <5,5	>3,3 – <5,5	>4,0 – <6,1
	Через 2 години після ГТТ	<6,7	<7,8	<7,8
Цукровий діабет	Натщесерце	$\geq 6,1$	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
	Через 2 години після ГТТ або випадкове визначення глікемії в будь-який час доби незалежно від прийому їжі	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Порушення толерантності до глюкози	Натщесерце	<6,1	<6,1	<7,0
	Через 2 години після ГТТ	$\geq 6,7$ – <10,0	$\geq 7,8$ – <11,1	$\geq 7,8$ – <11,1
Порушення глікемії натщесерце	Натщесерце	5,6–6,1	5,6–6,1	$\geq 6,1$ – <7,0
	Через 2 години після ГТТ	<6,7	<7,8	<7,8

Примітка: ГТТ – глюкозотолерантний тест.

- співвідношення альбумін/креатинін у ранковій сечі;
- електрокардіографія (ЕКГ);
- обстеження очного дна, незважаючи на наявність або відсутність скарг;
- комплексне обстеження нижніх кінцівок;
- антропометрія: визначення індексу маси тіла (ІМТ), об'єму талії (ОТ);
- вимірювання рівня АТ при кожному відвідуванні пацієнтом лікаря ЗП СМ;
- визначення психологічного стану;
- перевірка сексуального здоров'я;
- консультації спеціалістів за наявності показань (ендокринолога, офтальмолога, нефролога, кардіолога, хірурга та ін.).

Показання до направлення на консультацію лікаря-ендокринолога (вторинний рівень надання медичної допомоги):

- неможливість досягти цільовий рівень HbA<sub>1c</sub> протягом 6 місяців з моменту виявлення ЦД 2-го типу та початку лікування;
- необхідність уточнення діагнозу і погодження оптимального лікування;
- необхідність призначення інсуліну чи додавання інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1);
- настання вагітності;
- виявлення ознак ускладнень ЦД з метою уточнення діагнозу та корекції лікування;
- прогресування хронічних ускладнень ЦД 2-го типу та супутніх захворювань.

Доцільно до плану обстеження включати визначення С-пептиду сироватки крові та рівня інсулінемії з метою оцінки стану інсулінпродукуючої функції β-клітин підшлункової залози. Дані параметри є визначальними при проведенні диференціальної діагностики цукрового діабету 1-го та 2-го типу в дебюті захворювання, при призначенні патогенетично обґрунтованого лікування цукрознижуючими препаратами, в тому числі у разі необхідності переведення пацієнта з ЦД 2-го типу на інсулінотерапію.

Стан інсулінорезистентності можна також оцінювати за допомогою лабораторних тестів. Визначають натщесерце рівень глікемії та інсулінемії плазми венозної крові та розраховують індекс інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) за формулою D. Matthews [9]:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза натщесерце (ммоль/л)} \times \text{інсулін натщесерце (мкОд/мл)}}{22,5}$$

Величина індексу HOMA-IR  $\geq 2,77$  свідчить про наявність стану інсулінорезистентності тканин.

## Принципи лікування

Після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу перед лікарем ЗП СМ постає завдання розробки індивідуальної програми ефективного лікування з метою запобігання прогресуванню захво-

рювання, попередження формування та прогресування ускладнень ЦД, тобто ефективної програми вторинної профілактики.

Стандартами лікування на основі доказової медицини визначені чіткі клініко-лабораторні цільові параметри, яких треба досягти при лікуванні ЦД 2-го типу.

### 1. Параметри компенсації вуглеводного обміну:

- рівень глюкози в плазмі капілярної крові натщесерце <5,6 ммоль/л;
- рівень глюкози в плазмі капілярної крові після їжі (постпрандіальний) <10 ммоль/л;
- рівень HbA<sub>1c</sub> може встановлюватися індивідуально, враховуючи такі умови:
  - $\leq 7\%$  – для більшості пацієнтів;
  - $\leq 6,5\%$  – для пацієнтів з високою очікуваною тривалістю життя, без ССЗ, без ризику розвитку гіпоглікемічного стану, тим, у кого можливо досягти даних значень;
  - $\leq 7,5\%$  – для пацієнтів з низькою очікуваною тривалістю життя, з ССЗ і ризиком розвитку гіпоглікемічного стану.

Слід зауважити, що такий диференційований підхід щодо рівня HbA<sub>1c</sub> зумовлений результатами численних тривалих багатоцентрових рандомізованих досліджень. Так, у дослідженні ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, 2008) зниження HbA<sub>1c</sub> <6,0% в групі жорсткого контролю призвело до підвищення загальної смертності на 22% порівняно з групою стандартного лікування з підтримкою рівня HbA<sub>1c</sub> 7,0–7,9% [10]. Такі негативні результати були пов'язані, в першу чергу, із впливом гіпоглікемічного стану на організм людини. Гіпоглікемія є фізичним стресовим фактором, реалізацією ефектів якого є активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи та симпатно-адреналової системи. Тахікардія, тахіаритмія, різке звуження судин артеріолярного русла, стрімкий підйом рівня АТ, гіперкоагуляція крові та інші прояви такої активації сприяють розвитку станів, що загрожують життю, судинних катастроф: інфарктів, інсультів, прогресуванню серцевої недостатності, енцефалопатії. Викид контрінсулярних гормонів після перенесеної гіпоглікемії призводить до гіперглікемічного стану протягом кількох годин, навіть діб, що негативно впливає на довгостроковий прогноз захворювання. Крім того, на фоні розвитку гіпоглікемії значно збільшується частота раптових падінь під час ходи з отриманням травм, переломів, особливо у людей похилого та старечого віку, що може бути небезпечним для життя конкретного пацієнта.

### 2. Параметри компенсації ліпідного обміну:

- загальний холестерин <4,5 ммоль/л;
- холестерин ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) <2,5 ммоль/л (<1,8 ммоль/л – за наявності ССЗ);
- ХС ЛПВГ – жінки >1,0; чоловіки >1,2 ммоль/л;
- ТГ  $\leq 1,7$  ммоль/л.

3. Рівень АТ <140/90 мм рт.ст. (за рекомендаціями ADA, 2015) [11], <130/80 мм рт.ст. – у разі порушень функцій нирок, очей, кардіо- та при цереброваскулярних захворюваннях.

4. Антропометричні дані:

- ІМТ  $\leq 25$  кг/м<sup>2</sup>, або зменшення надмірної маси тіла, але не більше 0,5–1 кг за тиждень;
- ОТ  $\leq 88$  см (у жінок),  $\leq 102$  см (у чоловіків).

5. Тютюнопаління – повна відмова пацієнта від тютюнопаління.

6. Антитромбоцитарна терапія – призначити ацетилсаліцилову кислоту (АСК), зазвичай 75 мг на добу з метою профілактики вторинних ССЗ або профілактики первинних ССЗ у пацієнтів з дуже високим ризиком.

## Немедикаментозні методи лікування

Основними напрямками немедикаментозного лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу є модифікація способу життя, в тому числі відмова від шкідливих звичок, раціональне харчування, виконання пацієнтом дозованих фізичних навантажень, корекція надмірної маси тіла [7]. Особи з ЦД 2-го типу повинні дотримуватися індивідуальної дієти, розробленої лікарем-дієтологом. Фізичні навантаження повинні бути переважно динамічними, регулярними, помірними та індивідуально дозованими: не менше 150 хвилин на тиждень, при цьому частота серцевих скорочень (ЧСС) повинна досягати 50–70% від максимальної (максимальна ЧСС під час навантажень не повинна перевищувати 130 уд./хв для людей молодше 50 років та 120 уд./хв – для людей старше 50 років). За відсутності протипоказань особам із ЦД 2-го типу можна рекомендувати силові вправи 3 рази на тиждень. Всіх пацієнтів слід переконувати відмовитися від тютюнопаління. Якщо пацієнти з ЦД 2-го типу вживають алкоголь, його добове споживання має бути зведене до помірних доз (30 мл етанолу на добу для чоловіків та 15 мл – для жінок).

## Медикаментозні методи лікування

Виходячи з наявності основних найбільш поширених клінічних проявів захворювання, виділяють такі основні напрями медикаментозної корекції цукрового діабету 2-го типу:

- цукрознижуюча терапія;
- гіпотензивна терапія;
- ліпідознижуюча терапія;
- антитромбоцитарна терапія.

### Основні групи цукрознижуючих препаратів:

- сенситайзери інсуліну – препарати, що знижують інсулінову резистентність: бігуаніди (метформін) та тіазолідиндіони (піоглітазон);
- секретогоги – препарати, що підвищують рівень інсулінової секреції: похідні сульфонілсечовини (глімепірид, гліклазид, глібенкламід) та глініди (репаглінід, натеглінід);
- інгібітори  $\alpha$ -глюкозидаз (глюкобай);
- інкретини – інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, відагліптин, саксагліптин) та агоністи ГПП-1 (ексенатид, ліраглутид);

- інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) – дапагліфлозин, канагліфлозин;
- інсулін.

### Медикаментозна гіпотензивна терапія

1. Показанням до призначення гіпотензивних препаратів є стабільно підвищений рівень АТ:  $> 140/90$  мм рт.ст. (змінений з часу попередніх рекомендацій 2012 року, що визначався як  $> 140/80$  мм рт.ст.) або  $> 130/80$  мм рт.ст. у разі наявності діабетичної нефропатії, ретинопатії, кардіо- та цереброваскулярних захворювань, незважаючи на корекцію способу життя та харчування. Рекомендації базуються на даних доказової медицини стосовно негативного впливу як незадовільного контролю з високим рівнем АТ, так і жорсткого контролю  $< 120/125/75$  мм рт.ст., що збільшувало серцево-судинний ризик [11].
2. Як препарат першої лінії призначається інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) з титруванням дози.
3. При недостатній ефективності додається препарат з групи блокаторів кальцієвих каналів або тіазидний діуретик. У випадках креатинінемії вище 150 мкмоль/л або ШКФ  $< 30$  мл/хв тіазидний діуретик замінюється на петльовий.
4. Якщо рівень АТ залишається вище цільового, незважаючи на комбіновану терапію, додають блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів або калійзберігаючий діуретик.

### Медикаментозна ліпідознижуюча терапія

1. Хворим на ЦД 2-го типу будь-якого віку з підвищеним рівнем загального ХС, підвищеним рівнем ХС ЛПНГ і низьким рівнем ХС ЛПВГ та/або із супутніми ССЗ призначають один із статинів (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) з титруванням дози до максимальної або максимально переносимої. За відсутності повноцінного ефекту при використанні максимально переносимих доз статинів задовільним результатом терапії вважається зниження концентрації ХС ЛПНГ на 30% від початкової.
2. Призначають лікування статинами всім хворим на ЦД 2-го типу у віці старше 40 років.
3. При неефективності монотерапії статинами у максимальній дозі або максимально переносимій дозі другим кроком є призначення комбінованого лікування у вигляді двох препаратів: статину та езетимібу (селективного інгібітору абсорбції холестерину і деяких рослинних стеролів у тонкому кишечнику).
4. При гіпертригліцеридемії ( $> 4,5$  ммоль/л або в межах 2,3–4,5 ммоль/л за наявності ССЗ) додатково до статину призначається фенофібрат.
5. Не рекомендується використовувати лікарські засоби (ЛЗ), що містять кислоту нікотину та її похідні, у хворих на ЦД 2-го типу внаслідок здатності їх посилювати інсулінорезистентність.

### Антиромбоцитарна терапія

Призначають ацетилсаліцилову кислоту (АСК) 75 мг на добу пацієнтам у віці 50 років і старше за умови досягнення ефективного контролю АТ. При рівні АТ  $\leq 145/90$  мм рт.ст. зводиться до мінімуму ризик розвитку геморагічного інсульту. Показанням до призначення АСК 75 мг на добу пацієнтам молодше 50 років є наявність чинників ризику ССЗ (сімейний анамнез ССЗ, метаболічний синдром, тютюнопаління, АГ, мікроальбумінурія). Терапія АСК не рекомендована особам молодше 30 років у зв'язку з недостатністю досліджень щодо користі та ризику її застосування. АСК також протипоказана особам молодше 21 року у зв'язку з ризиком виникнення синдрому Рея (ADA, 2012). Клопідогрель слід використовувати замість АСК тільки в разі вираженої непереносимості або наявності протипоказань до застосування АСК (крім випадків гострих серцево-судинних ускладнень) [7].

## Особливості початку цукрознижуючої терапії при цукровому діабеті 2-го типу

Вибір препарату проводять, враховуючи його основні механізми дії при ЦД, очікувану цукрознижуючу ефективність, наявність протипоказань чи непереносимості препаратів, вік пацієнта, ІМТ (як непрямий маркер інсулінорезистентності), наявність судинних ускладнень, супутньої патології, тривалість ЦД 2-го типу. Крім того, на вибір препарату можуть впливати зручність використання, комплаєнс, вартість препарату.

Алгоритм вибору ЛЗ визначається з урахуванням вихідного рівня  $\text{HbA}_{1c}$ . При рівні 7–8,9% рекомендується монотерапія одним із препаратів, якщо рівень становить 9–11% – комбінована терапія двома та більше ЛЗ, при вихідному рівні  $>11\%$  може бути рекомендована інсулінотерапія (ADA, 2015).

Як препарат першої лінії при ЦД 2-го типу за відсутності протипоказань призначають **метформін**. Основний механізм його дії полягає у підвищенні чутливості інсулінових рецепторів до інсуліну, зниженні печінкового глюконеогенезу, зниженні всмоктування глюкози у кишківнику. Призначається препарат за наявності надмірної маси тіла, ожиріння, інсулінорезистентності (ожиріння за андрюїдним типом, підвищення індексу  $\text{НОМА-IR}$ ), високому рівні глікемії натщесерце. Має додаткові позитивні ефекти, крім цукрознижуючого, – кардіопротективний, гіполіпідемічний. Побічні явища: диспептичні (діарея, нудота, дискомфорт у животі), особливо на початку лікування, дефіцит вітаміну  $\text{B}_{12}$ . Лактоацидоз розвивається рідко, але є потенційно фатальним ускладненням лікування. Під час лікування звертають увагу на дозу метформіну, якщо рівень креатиніну перевищує 130 мкмоль/л або ШКФ  $<45$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Протипоказання до призначення: порушення функції нирок – рівень креатиніну  $>150$  мкмоль/л або ШКФ  $<30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, стан, що супроводжується гіпоксією тканин (гостра серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, сепсис, тяжка печінкова недостатність, алкоголізм із підвищенням рівня печінкових ферментів вище ніж у 2,5 разів від норми), серцева недостатність стадії ІІВ та ІІІ або зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка  $<40\%$ .

Особливості призначення: початкова доза метформіну становить 500 мг один раз на добу (зі сніданком), збільшення дози можна проводити поступово по 500 мг з інтервалом 1–2 тижні залежно від переносимості та ефективності з метою мінімізації ризику побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Максимальна добова доза метформіну становить 3 г у кілька прийомів, клінічно ефективна доза – 2,0–2,5 г.

**Похідні сульфонілсечовини (ПСС)** розглядаються як варіант для цукрознижувальної терапії першої лінії, якщо у пацієнта нормальна маса тіла, переважає постпрандіальна гіперглікемія, наявний помірний інсулінодефіцит, визначається непереносимість або протипоказання до застосування метформіну, у випадках необхідності швидкого зниження глікемії. Рекомендуються також для комбінованої пероральної терапії. Переваги: значний досвід застосування, знижують ризик мікросудинних ускладнень.

Серед представників даного класу на теперішній час широко використовуються глімепірид, гліклазид, глібенкламід. Ефективно знижуючи рівень глікемії (очікуваний цукрознижуючий потенціал становить 1–2%  $\text{HbA}_{1c}$ ), препарати різняться між собою за особливостями дії та співвідношенням «ефект–ризик», особливо щодо ризику виникнення гіпоглікемії. Найбільш небезпечним є глібенкламід (препарат сульфонілсечовини другої генерації): він характеризується високим ризиком розвитку гіпоглікемії, збільшення маси тіла, підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень, тому даний препарат рекомендується призначати з обережністю, особливо особам похилого віку та за наявності супутньої серцево-судинної патології [7].

Найбільш привабливим з цієї точки зору є **глімепірид** (препарат сульфонілсечовини третьої генерації) завдяки основним перевагам: ефективний добовий контроль глікемії при одно-разовому прийомі, швидкий початок дії, менше дозування, більш низька інсулінемія, виражена екстрапанкреатична дія, понижений ризик розвитку гіпоглікемії, практично відсутність впливу на серцево-судинну систему.

### Особливості механізму дії глімепіриду

Як і інші ПСС, препарат стимулює секрецію інсуліну шляхом закриття АТФ-залежних калієвих каналів і як наслідок – відкриття кальцієвих каналів. Накопичення кальцію в клітині запускає процес секреції інсуліну. Існує різна спорідненість ПСС до клітинних рецепторів: ПСС другої генерації зв'язуються на клітинній мембрані  $\beta$ -клітини з рецептором, молекулярна маса якого становить 140 кД, ПСС третьої генерації (глімепірид) зв'язується з субодиницею цього рецептора масою 65 кД. Внаслідок цього глімепірид у 2,5–3 рази швидше зв'язується зі своїм рецептором порівняно з іншими ПСС, що зумовлює швидкий початок його дії, а також у 8–9 разів швидше вивільняється, що забезпечує менший ризик розвитку гіпоглікемії.

Стимуляція інсулінової секреції та ефективно зниження рівня глікемії не супроводжуються різким підвищенням рівня інсулінемії внаслідок наявності у препарату інсулін-незалежних ефектів: стимуляції захоплення глюкози м'язовими, жировими та іншими клітинами, стимуляції транслокації білка-переносника ГЛЮТ-4 на плазматичній мембрані, що знижує інсулінорезистентність.

Крім того, глімепірид пригнічує глюконеогенез за рахунок підвищення внутрішньоклітинної концентрації інгібітору глюконеогенезу фруктозо-2,6-дифосфату, що дозволяє знизити рівень глікемії натщесерце та глікемії після їжі.

Глімепірид меншою мірою впливає на серцево-судинну систему (ССС) внаслідок значно слабшої спорідненості до АТФ-чутливих калієвих каналів клітинних структур кардіоміоцитів та гладеньком'язових клітин, що свідчить про переваги його використання у пацієнтів з факторами ризику ССЗ. Не впливає на системний АТ. Має антиатерогенний ефект, що проявляється сприятливим впливом на ліпідний обмін та пригніченням формування атеросклеротичних бляшок: знижує рівень атерогенних фракцій ХС, підвищує рівень антиатерогенних фракцій – ХС ЛПВГ. Має антитромботичну дію внаслідок зниження агрегації тромбоцитів: вибірково пригнічує активність циклооксигенази, перешкоджає синтезу важливого ендогенного фактора агрегації тромбоцитів тромбоксану А [12].

### Особливості клінічного застосування глімепіриду

Одноразовий прийом глімепіриду у відповідній дозі ефективно контролює рівень глікемії протягом цілої доби. Зазвичай лікування розпочинають з призначення мінімальної дози 1 мг внутрішньо. Таблетку приймають цілою, не розжовують, запивають великою кількістю рідини. Оскільки препарат починає діяти через 15–20 хвилин після прийому, таблетку приймають безпосередньо перед їжею, що є досить зручним, не потрібно витримувати певний інтервал перед їжею, як, наприклад, при прийомі глібенкламіду. Гіпоглікемічний ефект сягає максимуму через 2–3 години, триває більше 24 годин та стабілізується впродовж двох тижнів. Титування дози глімепіриду проводять під контролем глікемії, збільшуючи на 1 мг протягом 1–2 тижнів до досягнення цільових рівнів глікемії та  $HbA_{1c}$ . Максимальна рекомендована доза становить 6 мг. Фармакодинамічна відповідь глімепіриду не залежить від режиму дозування, одноразового або багаторазового, тому немає сенсу виходити за рамки одноразового прийому. Фармакокінетичні параметри подібні у пацієнтів різної статі та віку.

Побічні ефекти: іноді – транзиторні порушення зору, зумовлені зміною концентрації глюкози в крові, особливо на початку лікування, свербіж, кропив'янка, шкірний висип; рідко – гіпоглікемія, тромбоцитопенія; в окремих випадках – лейкопенія, гемолітична анемія, гранулоцитопенія, панцитопенія, які зазвичай мають зворотний характер після відміни препарату.

Протипоказання до призначення глімепіриду: ЦД 1-го типу; діабетичний кетоацидоз, діабетичні прекома і кома; підвищена чутливість до глімепіриду, інших ПСС або до сульфаніламідних препаратів; тяжкі порушення функції печінки; тяжкі порушення функції нирок (в тому числі у хворих, що перебувають на гемодіалізі; період вагітності та лактації; непереносимість галактози, недостатність лактази.

Альтернативним підходом при неможливості призначення метформіну або ПСС як препарату першої лінії рекомендуються інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази, стимулятори секреції інсуліну швидкої дії (глініди), похідні тіазолідиндіону (IDF, 2013). Інгібітори

$\alpha$ -глюкозидази (акарбоза) знижують всмоктування глюкози в кишечнику, мають відносно скоромний цукрознижувачий потенціал та виражені побічні ефекти з боку ШКТ, що зумовлює вкрай низьку прихильність до лікування у пацієнтів. Позитивним є відсутність гіпоглікемії. Стимулятори секреції інсуліну швидкої дії (натеглілід і репаглілід) можуть бути ефективними у пацієнтів з ЦД 2-го типу за наявності переважно постпрандіальної гіперглікемії, зазвичай призначаються пацієнтам із невпорядкованим способом життя. Похідні тіазолідиндіону за механізмом дії відносяться до сенситайзерів інсуліну, рідко бувають причиною гіпоглікемії, але зазвичай викликають збільшення маси тіла, затримку рідини, набряки, збільшення об'єму плазми (призводить до ризику анемії та серцевої недостатності), підвищують ризик переломів кісток. Тому не рекомендується починати або продовжувати прийом тіазолідиндіонів (піоглітазон) особам із серцевою недостатністю або тим, хто має високий ризик переломів. Розиглітазон згідно з консенсусом Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету (2008) не рекомендується призначати внаслідок більш виражених побічних явищ (застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, переломів кісток). В разі неефективності монотерапії призначають комбіновану цукрознижувачу терапію. Неприпустимою комбінацією препаратів є комбінація різних препаратів сульфонілсечовини і меглітинідів. Питання про призначення інсулінотерапії, інгібіторів ДПП-4, агоністів рецепторів ГПП-1 вирішує ендокринолог [7].

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Список використаної літератури

1. Міжнародна Діабетична Федерація (IDF). – Режим доступу: <http://www.idf.org>.
2. IDF Diabetes Atlas, 7th edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. – 144p. – Online version of IDF Diabetes Atlas: [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
3. Taylor K.S., Heneghan C.J., Farmer A.J. et al. All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36 (8). – P. 2366–2371.
4. Всесвітня організація охорони (ВООЗ). – Режим доступу: [www.who.int/ru](http://www.who.int/ru).
5. Центр медичної статистики МОЗ України. – Режим доступу [www.medstat.gov.ua](http://www.medstat.gov.ua).
6. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Цукровий діабет тип 2». – Київ, 2012. – 309 с.
7. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. №1118 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу».
8. Stratton I., Adler A., Neil A et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321 (7258). – P. 405–412.
9. Matthews D., Hosker J., Rudenski A. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28 (7). – P. 412–419.
10. Gerstein H.C., Miller M.E. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (24). – P. 2545–2559.
11. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. – 2015 // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38 (1). – S49–57.
12. Kramer W. et al. Differential interaction of glibemipride and glibenclamide with the b-cell sulfonylurea receptor. Photoaffinity labeling of a 65 kDa by glibemipride // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1994. – Vol. 1191. – P. 278–290.

## Резюме

### Современные подходы к профилактике и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на уровне первичного звена оказания медицинской помощи, особенности медикаментозной терапии

А.В. Новицкая

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

В статье обобщены данные по современной диагностике, лечению, первичной и вторичной профилактике сахарного диабета 2-го типа на основе данных доказательной медицины. Освещены особенности клинического ведения больных сахарным диабетом 2-го типа врачом общей практики – семейной медицины. Приведена информация о направлениях медикаментозной терапии при сахарном диабете 2-го типа, особенностях назначения сахароснижающей терапии и месте препарата сульфонилмочевины глимепирида в схемах лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, семейная медицина, лечение сахарного диабета, пероральные сахароснижающие препараты, глимепирид

## Summary

### Current approaches to prevention and treatment of patients with type 2 diabetes at the primary level of care, characteristics of drug therapy

A.V. Novytska

Bogomolets National Medical University, Kyiv

The paper summarizes data on issues of modern diagnostics, treatment, primary and secondary prevention of type 2 diabetes based on evidence-based medicine. It highlights the clinical management of patients with type 2 diabetes by doctors of general practice and family medicine. It provides the information on trends of drug therapy for type 2 diabetes, especially the appointment of hypoglycemic drug therapy, and a sulfonylurea glimepiride in treatment regimens.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, family medicine, treatment of diabetes, oral hypoglycemic drugs glimepiride