

ОПТИМІЗАЦІЯ ВЕДЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ ЗГІДНО З ПРИНЦИПАМИ КОНСЕНСУСУ ADA/EASD

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) є гетерогенним захворюванням, для успішної терапії якого обов'язковою умовою є вплив на всі ланки його патогенезу.

Наразі відомо, що у патогенезі ЦД-2 важливу роль відіграють інсулінорезистентність і порушення секреції інсуліну (як 1-ї, так і 2-ї фаз) (рис. 1).



Рис. 1. Подвійний механізм розвитку цукрового діабету 2-го типу.

Цукровий діабет характеризується виключно ранньою інвалідизацією та високою смертністю, насамперед від серцево-судинних захворювань. У першу чергу це стосується ЦД-2. Сьогодні патогенез ускладнень діабету 2-го типу визначено як у рамках міжнародних багатоцентрових проспективних клінічних досліджень (DECODE, UKPDS, Helsinki Policemen Study, Kumamoto Study тощо), так і на лабораторних моделях. Підґрунтям появи ускладнень ЦД-2 є інсулінорезистентність, порушена секреція інсуліну β-клітинами і, як наслідок, хронічна гіперглікемія (рис. 2).

Розвиток ЦД-2 відбувається у декілька послідовних етапів, фіналом яких є стійке зниження секреції інсуліну (рис. 3).

У зв'язку з цим одним з основних завдань терапії ЦД-2 є не лише підтримання нормоглікемії, але й збереження резервних можливостей β-клітин під-



Рис. 2. Патогенетичні ланки діабетичної ангіопатії.

шлункової залози. Оскільки порушення вуглеводного обміну є не єдиним проявом ЦД, а гіперглікемія та інсулінорезистентність призводять до порушення всіх видів обміну речовин, терапія ЦД має здійснюватись у декількох напрямках.

У клінічній практиці добір призначуваної фармакотерапії, заснованої на наукових даних про патогенез ЦД-2, набуває великого значення. Поява нових доказів і численних клінічних даних для оцін-

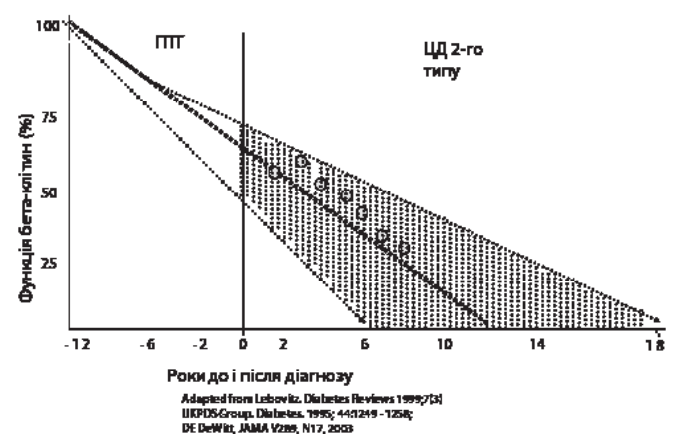


Рис. 3. Прогресуюче зниження функції β-клітин за цукрового діабету 2-го типу.

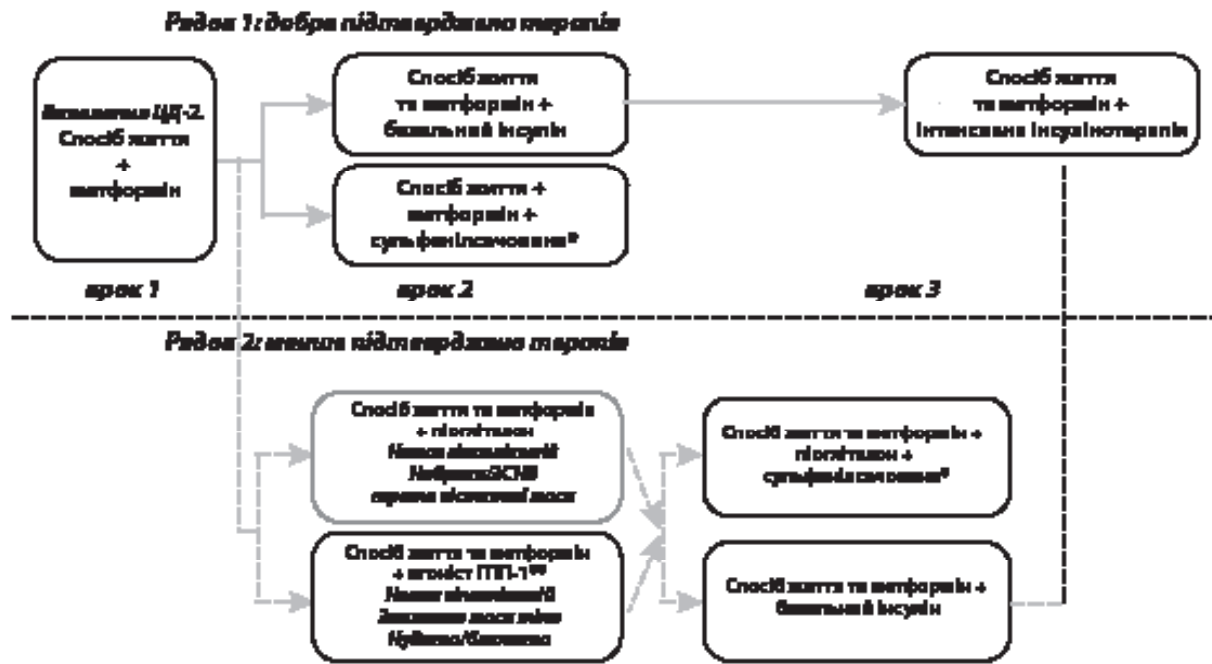


Рис. 4. Алгоритм з ведення цукрового діабету 2-го типу ADA/EASD (2008).

Примітка: * — похідні сульфонілсечовини, інші ніж глібенкламід (глібурид) або хлорпропамід; ** — недостатній період клінічного застосування для впевненості у безпеці.

ки обґрунтованості добору фармакотерапії, а також нових цукрознижувальних препаратів спонукали у жовтні 2008 р. Американську діабетичну асоціацію (ADA) разом із Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD) видати оновлений консенсус — обґрунтований практичний алгоритм для ініціювання та добору фармакотерапії ЦД-2 (рис. 4).

У матеріалах оновленого консенсусу містяться чіткі принципи добору антигіперглікемічного втручання, згідно з якими необхідно оцінювати не лише цукрознижувальну дію, але й інші фармакологічні характеристики препарату (профіль безпеки, стерпність), наявність додаткових метаболічних ефектів, які можуть уповільнити прогресування як хронічних ускладнень, так і серцево-судинної патології.

Отже, «ідеальний» пероральний цукрознижувальний препарат повинен мати такі якості:

- висока ефективність, яка визначається на підставі глікемії, як натще, так і постпрандіальної, концентрації глікованого гемоглобіну; здатність впливати на всі основні механізми, що лежать в основі патогенезу ЦД-2 (секреція інсуліну та інсулінорезистентність); швидкий початок дії та можливість комбінації з іншими препаратами;
- мінімальна кількість побічних ефектів (гіпоглікемії, негативний вплив на серцево-судинну систему тощо);
- вплив на інші метаболічні та кардіоваскулярні

ускладнення (порушення ліпідного обміну, ССЗ, альбумінурія);

- поліпшення або підтримка високої якості життя (зручний режим приймання, мінімальний вплив на масу тіла, відсутність небажаної взаємодії з ліками).

Цей практичний алгоритм, враховуючи сучасні вимоги до антигіперглікемічної терапії, передбачає послідовну покрокову стратегію фармакотерапії, починаючи з моменту діагностики ЦД-2, — лікування метформіном із модифікацією способу життя (крок 1, див. рис. 4). Зміна способу життя проводиться з метою поліпшення глікемії, ліпідного профілю, артеріального тиску, а також зниження маси тіла або відсутності її збільшення. Метформін (за відсутності протипоказань) є препаратом першого вибору завдяки його ефективності, відсутності стимуляції збільшення маси тіла, гіпоглікемії, невисокій вартості. У міру втрати ефективності терапії на цьому етапі слід розглядати питання про необхідність її швидкої зміни (крок 2, див. рис. 4). Так, за даними UKPDS, 50% пацієнтів через 3 роки та 75% — через 9 років потребують комбінованої терапії (див. рис. 3).

Наразі показано, що з пероральних цукрознижувальних препаратів похідні сульфонілсечовини (ПСС) справляють найвираженіший вплив на рівень HbA1c. Дуже важливим є уточнення авторів консенсусу щодо застосування ПСС: «ПСС, інші ніж глібен-

кламід (глібурид) або хлорпропамід». Таку позицію чітко обґрунтовано суттєвими відмінностями між представниками даної групи цукрознижувальних препаратів. За наявності загального механізму цукрознижувальної дії кожен препарат із групи ПСС має особливості фармакокінетики та фармакодинаміки.

Звісно, з огляду на головну патогенетичну ланку специфічних діабетичних ускладнень — гіперглікемію основною вимогою до препарату терапії ЦД є ефективна цукрознижувальна дія, яка часто асоціюється з надмірною стимуляцією β -клітин (що спостерігається за призначення, наприклад, глібенкламиду). У зв'язку з цим оптимальним препаратом є глімепірид (Амарил®), адже доведено його значний цукрознижувальний ефект із найменшою стимуляцією секреції ендogenous інсуліну. Так, співвідношення приріст інсуліну / зниження глікемії у плазмі крові на тлі призначення препарату Амарил® склало 0,03, що значно нижче порівняно з іншими препаратами групи ПСС. Цей ефект препарату Амарил® забезпечує можливість тривалого збереження резерву β -клітин. Глімепірид (Амарил®) характеризується не лише 100% біодоступністю, але й швидкими асоціацією та дисоціацією з рецепторами сульфанілсечовини SURX. Пролонгована дія (24 год.) препарату дозволяє призначати його один раз на день, що забезпечує як прихильність до терапії, так і безпеку. Вказані властивості препарату Амарил® пояснюють меншу ймовірність гіпоглікемічних станів, що дуже важливо, надто у пацієнтів похилого віку.

Як уже зазначалося вище, у доборі препарату треба враховувати не лише його цукрознижувальну ефективність, але й так звані «позапанкреатичні» ефекти. Так, в інсулінорезистентних жирових і м'язових клітинах стимуляція транслокації GLUT-4, спричинювана глімепіридом (Амарил®), зростає втричі і практично не відрізняється від такої у нормальних клітинах.

Ще однією практичною перевагою препарату Амарил® над іншими традиційними ПСС є висока безпечність щодо серцево-судинної системи та кардіопротекція. Селективність дії, зменшення активації системи зсідання крові у пацієнтів із ЦД-2 у постпрандіальний період, підвищення рівня адипонектину (адипокіну з прямою антиатерогенною дією) і більш виражені властивості інгібітору АТФ-індукованої агрегаційної активності тромбоцитів порівняно з іншими ПСС обґрунтовує зниження ризику та прогресування судинних ускладнень ЦД.

Така кардіопротективна дія підсилюється також вираженим «антиоксидантним» ефектом: Амарил® вибірково інгібує циклооксигеназу та знижує перетворення арахідонової кислоти на тромбоксан A2, який сприяє агрегації тромбоцитів, справляючи таким чином антитромботичну дію. Амарил® підвищує рівень ендogenous альфа-токоферолу, активність каталази, глутатіопероксидази та супероксиддисмутази, що сприяє зниженню вираженості постійно наявного за ЦД-2 оксидативного стресу в організмі хворого.

Отже, другий крок, згідно з консенсусом з ведення ЦД-2, — це комбінована цукрознижувальна терапія. Цей принцип забезпечує:

- раннє досягнення терапевтичної мети;
- потенційне зниження побічних ефектів за рахунок менших доз препаратів, що поєднуються, порівняно з максимальною дозою одного препарату;
- можливість комбінування пероральних цукрознижувальних препаратів із різними взаємодоповнюючими механізмами дії;
- зниження ризику прогресування захворювання.

Але водночас одночасне приймання декількох цукрознижувальних препаратів на додаток до інших ліків, що їх змушені постійно вживати хворі на ЦД-2, визначає ризик поліпрагмазії. І це пояснює зацікавленість у застосуванні фіксованих комбінацій цукрознижувальних й інших препаратів.

Такий підхід забезпечує:

- більшу ефективність;
- меншу кількість побічних ефектів;
- більшу прихильність до лікування;
- підсумкове зниження доз препаратів (рис. 5).

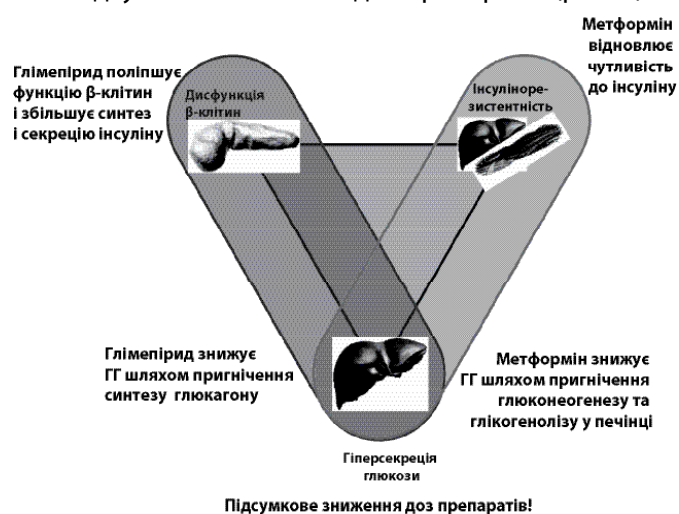


Рис. 5. Взаємодоповнюваність механізмів дії комбінації глімепіриду та метформіну.

У зв'язку з цим важливо відзначити наявність оптимальної фіксованої комбінації глімепіриду та метформіну (Амарил М®). Цей препарат має високу безпечність і проявляє значну ефективність у лікуванні пацієнтів із ЦД-2, у яких не вдається компенсувати захворювання шляхом лише модифікації способу життя та монотерапії метформіном. Одна таблетка комбінованого препарату Амарил М® містить 2 мг глімепіриду та 500 мг метформіну.

ВИСНОВКИ

1. Згідно з консенсусом ADA/EASD 2008 року рекомендовано дотримувати принципу комбінованої терапії метформін + похідні сульфанілсечовини у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, якщо не вдається досягти компенсації захворювання за допомогою терапії метформіном і зміни способу життя.

2. Фіксована комбінація глімепірид + метформін (Амарил М®) має високу безпечність і проявляє значну ефективність у лікуванні пацієнтів із ЦД-2, захворювання в яких не вдається компенсувати застосуванням монотерапії метформіном на тлі зміни способу життя.

3. Існує низка доказів того, що немає необхідності у доборі дози метформіну, якщо він використовується у фіксованій комбінації з похідними сульфанілсечовини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ashcroft F.M., Gribble F.M. ATPsensitive K⁺ channels and insulin secretion their role in health and disease // *Diabetologia*. — 1999. — Vol. 42. — P. 903–919.
2. Daugherty A. Mouse models of atherosclerosis // *Am. J. Med. Sci.* — 2002. — Vol. 323. — P. 3–10.
3. Eckel J. Direct effects of glimepiride on protein expression of cardiac glucose transporters // *Horm. Metab. Res.* — 1996. — Vol. 28. — P. 508–511.
4. Esposito K. et al. Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes // *Diabetes care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 1647–1648.
5. Ingle P. V. et al. Comparison of effect of metformin in combination with glimepiride and glibenclamide on glycemic control in patient with type 2 diabetes mellitus // *J. of Pharm.Tech. Research*. — 2009. — Vol. 1, № 1. — P. 50–61.
6. Nathan D. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31. — P. 1–11.

7. UK Prospective Diabetes study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2 DM (UKPDS 34) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 854–65.
8. UK Prospective Diabetes study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in T2 DM (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 837–53.
9. Wiernsperger N.F., Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication // *Diabetes Metab.* — 2003. — Vol. 29. — P.77–87.
10. Бирюкова Е.В. Новое понимание проблемы лечения сахарного диабета 2-го типа — новые перспективы (консенсус ADA/EASD) // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55, № 6. — С. 3–7.
11. Каминский А.В. Современная терапия сахарного диабета 2 типа: комбинация препарата Амарил® и метформина — Амарил М® // *Ліки України*. — 2010. — Е. 137, № 1. — С.71–74.

РЕЗЮМЕ

Оптимизация управления сахарным диабетом 2-го типа согласно принципам консенсуса ADA/EASD

Л.Г. Полозова

В лекции обсуждаются подходы к выбору терапии больных сахарным диабетом 2-го типа, основанные на принципах доказательной медицины. Описаны преимущества применения фиксированной комбинации глімепірида и метформина — препарата Амарил М® — в лечении пациентов с диабетом 2-го типа, у которых не удается достичь компенсации путем изменения образа жизни и приема метформина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лечение, метформин, производные сульфанилмочевин.

SUMMARY

Optimization of management of diabetes type 2 diabetes type in accordance with the principles of ADA/EASD consensus

L. Polozova

The lecture deals with approaches to the choice of therapy in patients with diabetes mellitus type 2, based on the principles of evidence-based medicine. The advantages of diabetes type 2 treatment by a fixed combination of glimepiride and metformin — a drug Amaryl M® was shown for patients which failed to achieve compensation through lifestyle changes and taking of metformin.

Key words: diabetes mellitus type 2, treatment, metformin, sulfonylurea derivatives.

Дата надходження до редакції 15.09.2010 р.