

Л. В. Журавльова, О. М. Кривоносова

**АКТУАЛЬНІ ПІДХОДИ
ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

*Навчальний посібник
для студентів, лікарів-інтернів терапевтів,
ендокринологів та лікарів загальної практики*

*Присвячується 80-річчю від дня народження
доктора медичних наук, професора
В. М. Хворостінки*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

Л. В. Журавльова, О. М. Кривоносова

**АКТУАЛЬНІ ПІДХОДИ
ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

*Навчальний посібник
для студентів, лікарів-інтернів терапевтів,
ендокринологів та лікарів загальної практики*

*Присвячується 80-річчю від дня народження
доктора медичних наук, професора
В. М. Хворостінки*

**Харків
ХНМУ
2019**

УДК 616.379-008.64-085(075.8)

A43

Затверджено вченою радою ХНМУ.

Протокол № 6 від 26.06.2019 р.

Автори:

Л. В. Журавльова, О. М. Кривоносова

Рецензенти:

Соколова Л. К. – д-р мед. наук, ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка" НАМН України.

Караченцев Ю. І. – д-р мед. наук, професор, ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського" НАМН України.

A43 Актуальні підходи до лікування хворих на цукровий діабет : навч. посібник для студентів, лікарів-інтернів терапевтів, ендокринологів та лікарів загальної практики. Присвячується 80-річчю від дня народження доктора медичних наук, професора В. М. Хворостінки / Л. В. Журавльова, О. М. Кривоносова. – Харків : ХНМУ, 2019. – 124 с.

У навчальному посібнику наведено сучасні принципи та методи лікування ЦД як 1, так і 2 типів, гестаційного ЦД, ЦД у дітей та підлітків. Велику увагу приділено харчуванню та фізичній активності хворих на ЦД 1 і 2 типів. Цей посібник має бути корисним як для використання в навчальному процесі студентів і лікарів-інтернів, так і в практичній діяльності ендокринологів, сімейних лікарів.

Для студентів, лікарів-інтернів терапевтів, ендокринологів та лікарів загальної практики.

© Харківський національний
медичний університет, 2019

© Журавльова Л. В.,
Кривоносова О. М., 2019

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	5
Вступ	7
1. Лікування цукрового діабету 1 типу	8
1.1. Харчування пацієнтів з ЦД 1 типу	9
1.2. Фізична активність у хворих на ЦД 1 типу	14
1.3. Інсулінотерапія ЦД 1 типу	17
1.3.1. Аналоги інсуліну	20
1.3.2. Показання до інсулінотерапії	28
1.3.3. Правила призначення інсуліну	29
1.3.4. Правила вибору дози інсуліну	29
1.3.5. Рекомендовані режими інсулінотерапії	30
1.3.6. Техніка ін'єкції інсуліну	31
1.3.7. Загальні рекомендації для пацієнтів, що знаходяться на інсулінотерапії	32
1.3.8. Ускладнення інсулінотерапії	35
1.4. Сучасні досягнення в удосконаленні глікемічного контролю	36
1.4.1. Інсулінова помпа	36
1.4.2. Прилади для моніторингу глікемії	39
1.5. Терапевтична мета при ЦД 1 типу	473
1.6. Препарати, що досліджувалися при лікуванні хворих на ЦД 1 типу	45
1.7. Хірургічне лікування при ЦД 1 типу	46
2. Лікування ЦД 2 типу	47
2.1. Основні принципи харчування при ЦД 2 типу	47
2.2. Фізичні навантаження в лікуванні ЦД 2 типу	50
2.3. Медикаментозна терапія ЦД 2 типу	51
2.3.1. Бігуаніди	55
2.3.2. Препарати сульфонілсечовини	59
2.3.3. Тіазолідиндіони (глітазони)	60
2.3.4. Прандіальні регулятори (глініди)	62
2.3.5. Інгібітори α -глюкозидази	62
2.3.6. Інкретиноміметики та інкретин-енхансери	62
2.3.7. Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (інгібітори SGLT2), або гліфлозини	65
2.3.8. Аміноміметики	68
2.4. Інсулінотерапія ЦД 2 типу	68
2.4.1. Загальні показання до призначення інсулінотерапії при ЦД типу 2	71
2.4.2. Базальний інсулін	73
2.4.3. Боллосний інсулін	73

2.4.4. Премікс-інсулін	73
2.4.5. Концентрований інсулін	74
2.4.6. Інгалційний інсулін	74
2.4.7. Комбінована ін'єкційна терапія	74
2.4.8. Як призначати інсулінотерапію хворим на ЦД 2 типу	80
2.4.9. Досягнення компенсації ЦД 2 типу	83
2.4.10. Схеми застосування інсулінотерапії	83
2.5. Загальні висновки щодо лікування ЦД 2 типу	86
2.6. Дослідження серцево-судинних результатів у хворих на ЦД 2 типу	87
2.6.1. Контроль артеріального тиску у хворих на ЦД 2 типу	90
2.6.2. Лікування дисліпідемії при ЦД 2 типу	92
2.6.3. Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів з діабетом	93
2.6.4. Ведення пацієнтів зі стабільною і нестабільною коронарною хворобою серця і діабетом	93
2.6.5. Лікування серцевої недостатності при ЦД 2 типу	94
2.6.6. Ведення пацієнтів з аритміями при ЦД	95
2.7. Цілі лікування ЦД 2 типу	96
3. Особливості ведення та лікування вагітних із цукровим діабетом. Гестаційний цукровий діабет	97
4. Особливості ведення та лікування дітей та підлітків із цукровим діабетом	101
5. Навчання хворих на цукровий діабет	105
Ситуаційні завдання	108
Еталони відповідей на ситуаційні завдання	114
Література	119

Перелік умовних скорочень

- аГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1
- АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
- АРА – антагоністи рецепторів ангіотензину
- АСК – ацетилсаліцилова кислота
- АТ – артеріальний тиск
- АУС – атеросклеротичне ураження судин
- БПШ – безперервна підшкірна інфузія інсуліну
- ВЖК – вільні жирові кислоти
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГКС – гострий коронарний синдром
- ГЛЮТ-1, 4 – глюкозний транспортер 1 типу, 4 типу
- Інгібітори АДФ – інгібітори аденозиндифосфата
- іДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІР – інсулінорезистентність
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
- ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
- МА – миготлива аритмія
- НПХ – нейтральний протамін Хагедорна
- ОТ – об'єм талії
- ПСС – препарати сульфонілсечовини
- ПТГ – порушена толерантність до глюкози
- РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
- СН – серцева недостатність
- СНС – симпатична нервова система
- ССЗ – серцево-судинні захворювання
- ФА – фізична активність
- ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
- ХО – хлібна одиниця
- ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
- ЦД – цукровий діабет
- ЧШВ – черезшкірне втручання
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт
- ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
- ААСЕ – American Association of Clinical Endocrinologists
- ААДЕ – American Association of Diabetes Educators
- АСЕ – American college of endocrinology
- АДА – American Diabetes Association
- ІДФ – International Diabetes Federation

IL-6, 8 – interleukin 6, 8
інгібітори SGLT2 – інгібітори sodium/glucose cotransporter 2
FDA – Food and Drug Administration
GLP-1 – glucagon-like peptide-1
HbA1c – глікозильований гемоглобін
JDRF – Juvenile Diabetes Research Foundation
NYHA – New York Heart Association Functional Classification
PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1
PES – Pediatric Endocrine Society
PPAR – peroxisome proliferator-activated receptors
TGF- β – transforming growth factor beta

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне захворювання неінфекційного характеру, темпи зростання і поширеності якого набули масштабу світової катастрофи [1]. Останнім часом ця хвороба стала вивчатися як соціальна проблема, що стає все більш актуальною. Це пов'язано з тим, що відбувається збільшення кількості людей, які страждають на ЦД, що супроводжується хронічним характером перебігу хвороби, розвитком різного роду ускладнень, які призводять до зниження якості життя і скорочення її тривалості.

Згідно з даними Міжнародної федерації діабету (IDF), сьогодні у світі зареєстровано 415 млн чоловік, які хворіють на ЦД. До 2040 р. прогнозується збільшення кількості людей, хворих на діабет, до 642 млн осіб [2, 3]. У зв'язку з цим стає актуальною можливість отримання достовірної інформації про стан здоров'я таких пацієнтів (розвиток ускладнень, тривалість життя, інвалідність та ін.). Реалізувати збір і зберігання інформації можливо за допомогою створення в нашій країні реєстра "Цукровий діабет".

Значні економічні витрати і соціальний збиток, обумовлені зростанням поширеності ЦД і супутніх йому ускладнень, високої інвалідизації та смертності при цьому захворюванні, стали підставою для прийняття у 2006 р. Резолюції Організації Об'єднаних Націй (ООН), у якій було заявлено про всесвітню загрозу ЦД і закликалося до розвитку регіональних програм з профілактики, попередження та лікування ЦД і ускладнень, викликаних цим захворюванням [3].

Соціальний, медичний і економічний тягар ЦД величезний – кожен 6 с на нашій планеті одна людина помирає від ЦД, безліч пацієнтів страждають від ускладнень, пов'язаних із ЦД. Ця патологія є однією з причин інвалідизації і втрати працездатності. Щорічно в Україні реєструється більше 100 тис. нових випадків цього захворювання. При цьому один з трьох пацієнтів із ЦД не знає про свій стан. Як наслідок пізньої діагностики, відсутності своєчасного початку терапії і не завжди ретельно підібраної цукрознижувальної терапії, у багатьох пацієнтів розвиваються опосередковані ЦД ускладнення (діабетична ретинопатія, ниркова недостатність, серцево-судинні захворювання, синдром діабетичної стопи). У наступні роки, за прогнозами лікарів, кількість хворих на діабет буде тільки збільшуватися. Це буде відбуватися за рахунок пацієнтів з ЦД 2 типу. Вже зараз можна спостерігати таку статистику: на ЦД 1 типу в Україні хворіють близько 85 тис. пацієнтів, а решта (90 %) мають діагноз ЦД 2 типу [1, 2].

Важливим фактором, що дозволяє уникнути розвитку ускладнень і подовжити життя хворим на ЦД, є досягнення компенсації захворювання. При цьому в нашій країні, як і в багатьох інших країнах, ситуація з досягненням глікемічного контролю сумна – тільки в одного з шести пацієнтів досягається глікемічний контроль [3]. ЦД може негативно впливати на

якість життя, включаючи фінансовий та кар'єрний аспекти. Також на всій родині відбиваються стресові впливи і обсяги витрат часу з боку і дорослих, і дітей на догляд за похилими членами родини з ЦД. Все ще залишається безліч напрямків для розвитку терапії і технологій, пов'язаних з лікуванням та веденням пацієнтів, а також запобіганням загрозливих для життя ускладнень захворювання.

Як відомо, компенсація стану вуглеводного обміну при ЦД залежить від декількох компонентів: дотримання дієти, дозованого фізичного навантаження, застосування цукрознижувальних лікарських засобів, навчання хворого контролю і самоконтролю стану вуглеводного обміну, профілактики та лікування пізніх ускладнень ЦД. Необхідно зупинитися на основних моментах лікування ЦД, без виконання яких важко досягти основного завдання лікування – зниження частоти судинних ускладнень і стабілізації стану хворого.

1. ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

ЦД типу 1 – важке ендокринологічне захворювання, при якому відбувається поступова повна втрата функції β -клітин острівців Лангерганса, що виробляють інсулін. Основна причина – аутоімунне ураження Т-лімфоцитами. На жаль, до сьогодні не відомо жодного профілактичного засобу чи способу попередження розвитку ЦД 1 типу, який охоплює близько 10 % усіх хворих на первинний ЦД у світі. Зазвичай на ЦД 1 типу хворіють діти, підлітки та молоді люди до 35–40 років, але це захворювання може також зустрічатися і у старшому віці. Хвороба розвивається швидко, початок може бути раптовий [4]. Від початку перших скарг до маніфестації захворювання минає декілька днів або тижнів. Без замісної терапії інсуліном настає смерть. Найчастішою причиною летального кінця є розвиток кетоацидотичної коми.

Пацієнти з ЦД 1 типу змушені проводити визначення рівня глюкози у крові багато разів протягом дня і постійно коригувати дозування інсуліну в ін'єкціях або за допомогою інфузійної помпи 24 год на добу щодня. Передозування інсуліну небезпечно розвитком гіпоглікемії, непритомності, коми або навіть настанням смертельного результату. Гіперглікемія згодом призводить до ураження нирок, серця, нервової системи і очей. Навіть при ретельному моніторингу глюкози більшість пацієнтів із ЦД 1 типу не можуть досягти рекомендованих цільових показників глюкози в крові. Наприклад, в США лише одна дитина з п'яти і один дорослий з трьох досягають цільових показників HbA_{1c}, а в середньому пацієнт з ЦД 1 типу проводить 7 год на день у стані гіперглікемії і 90 хв в стані гіпоглікемії [3].

Лікування ЦД 1 типу пожиттєве. За умови дисципліни в дозуванні інсуліну відповідно до спожитих *хлібних одиниць (ХО)*, самоконтролю глікемії упродовж доби лікування може суттєво не впливати на обраний

хворим стиль життя (роботу, спорт, керування автомобілем, розваги тощо). Водночас будь-який вид діяльності хворого, супутні захворювання та інші життєві обставини повинні враховуватися під час обчислення необхідної до введення дози інсуліну.

За тривалістю дії препарати інсулінів поділяють на п'ять груп: ультракороткі, короткі, середні, тривалі, подовжені та комбіновані. Сьогодні розроблено аналоги людського інсуліну: ультракороткі та базальні (безпікові).

Найбільш оптимальним варіантом інсулінової терапії вважають *базисно-болусний*, оскільки він імітує базисне (постабсорбтивне) і постпрандіальне (стимульоване прийомом їжі) виділення інсуліну у здорової людини. Крім підшкірних ін'єкцій інсуліну сьогодні у світі та в Україні використовують так звані *інсулінові помпи* [4]. Інсулінові помпи здатні вприскувати інсулін ультракороткої дії дуже малими порціями через короткі проміжки часу упродовж доби та отримувати від спеціального сенсора на свій екран дані про глюкозу з міжтканинної рідини. Це дозволяє хворому швидко реагувати на зміни глюкози в крові, зменшити ризик розвитку гострих невідкладних станів та відтермінувати появу хронічних ускладнень ЦД. Інсулінові помпи підлягають індивідуальному програмуванню для кожного пацієнта та можуть використовуватися відразу після народження у дитини, якщо така потреба виникає.

1.1. Харчування пацієнтів з ЦД 1 типу

Існують вимоги до харчування пацієнтів з ЦД 1 типу, що включають такі ствердження:

- загальне споживання білків, жирів і вуглеводів при ЦД 1 типу не повинне відрізнятися від такого у здорової людини;
- необхідна оцінка засвоюваних вуглеводів за системою ХО для корекції дози інсуліну перед їдою;
- 4–5-кратний прийом їжі протягом доби;
- виключення легкозасвоюваних вуглеводів;
- достатній вміст клітковини (волокон);
- 40–50 % загальної кількості жирів, що містяться у продуктах, має бути рослинного походження [5];
- обмеження вживання солі до 3 г/добу при артеріальній гіпертензії;
- алкогольні напої: не більше 20 г/добу (у перерахунку на чистий алкоголь) за відсутності панкреатиту, вираженої нейропатії, гіпертригліцеридемії, алкогольної залежності.

Співвідношення основних інгредієнтів у добовому раціоні хворого не відрізняється від такого для здорової людини, у тому числі близько 50–60 % добової калорійності їжі компенсується за рахунок вуглеводів (складні вуглеводи – макарони, крупи, картопля, овочі, фрукти), 24–30 % – за рахунок жирів (насичені жири: молоко, сир, тваринний жир – до 10 %, поліне-

насичені: маргарин, рослинна олія – 10 %) і 16–20 % – за рахунок білків (м'ясо, риба, яйця, молоко, сир). Багаторазовий (4–5-кратний) прийом їжі протягом доби дозволяє більш адекватно моделювати взаємини між рівнем інсуліну і вмістом глюкози у крові, наближаючись до тих показників, які мають місце у здорової людини [5].

Для зручності розрахунку калорійності їжі, взаємної заміни продуктів харчування введена **система ХО**. Одна ХО відповідає 10–12 г вуглеводів, які містяться у 20 г пшеничного хліба. Кожні 10 г вуглеводів при вживанні підвищують рівень глікемії на 1,7 ммоль/л. Система ХО визначає орієнтовну потребу у вуглеводах на кожен прийом їжі та взаємну заміну продуктів (табл. 1.1). Залежно від енергетичної діяльності розподіл ХО відбувається наступним чином: при важкій фізичній праці, дефіциті маси тіла – 25–30 ХО, при помірній важкості роботи, нормальній масі тіла – 20–22 ХО, при сидячій роботі – 15–18 ХО, при малорухливому способі життя, помірній надлишковій масі тіла – 12–14 ХО, при надлишковій масі тіла – 10 ХО, ожирінні – 6–8 ХО [4, 6].

Таблиця 1.1

Заміна продуктів за системою ХО

Одиниці виміру	Продукти	Кількість на 1 ХО
Хліб і хлібобулочні вироби. Пельмені, млинці, оладки, пиріжки, сирники, вареники, котлети також містять вуглеводи, але кількість ХО залежить від розміру і рецепта виробів		
1 шматок	Білий хліб	20 г
1 шматок	Чорний хліб	25 г
	Сухарі	15 г
	Крекери (сухе печиво)	15 г
1 ст. ложка	Панірувальні сухарі	15 г
Макаронні вироби. У сирому вигляді; у вареному вигляді 1 ХО міститься в 2–4 ст. ложках продукту (50 г), залежно від форми виробів		
1–2 ст. ложки залежно від форми виробів	Вермішель, локшина, ріжки, макарони	15 г
Крупи, кукурудза, борошно. Сира крупа; у вареному вигляді (каша) 1 ХО міститься в 2 ст. ложках з гіркою (50 г)		
1 ст. ложка	Крупа (будь-яка)	15 г
1/2 качана, середнього	Кукурудза	100 г
3 ст. ложки	Кукурудза консервована	60 г
4 ст. ложки	Кукурудзяні пластівці	15 г
10 ст. ложок	Попкорн ("повітряна" кукурудза)	15 г
1 ст. ложка	Борошно (будь-яке)	15 г
2 ст. ложки	Вівсяні пластівці	20 г
Картопля		
1 штука, середня	Сира і варена картопля	75 г
2 ст. ложки	Картопляне пюре	90 г
2 ст. ложки	Смажена картопля	35 г
	Суша картопля (чіпси)	25 г

Одиниці виміру	Продукти	Кількість на 1 ХО
Молоко і рідкі молочні продукти		
1 склянка	Молоко	250 мл
1 склянка	Кефір	250 мл
1 склянка	Сливки	250 мл
	Йогурт натуральний	200 г
Фрукти і ягоди (з кісточками і шкіркою)		
2–3 шт.	Абрикоси	110 г
1 шматок (поперечний зріз)	Ананас	140 г
1 шматок	Кавун 2	70 г
1 шт., середній	Апельсин	150 г
1/2 шт., середнього	Банан	70 г
12 шт., невеликих	Виноград	70 г
15 шт.	Вишня	90 г
1 шт., середній	Гранат	170 г
1 шт., маленька	Груша	90 г
1 шматок	Диня	100 г
1 шт., великий	Ківі	110 г
10 шт., середніх	Полуниця	160 г
8 ст. ложок	Малина	160 г
1/2 шт., невеликого	Манго	110 г
2–3 шт., середніх	Мандарини	150 г
1 шт., середній	Персик	120 г
1 шт., маленьке	Яблуко	90 г
1/2 склянки	Фруктовий сік	100 мл
	Сухофрукти	20 г
Овочі, бобові, горіхи		
3 шт., середніх	Морква	200 г
1 шт., середня	Буряк	150 г
1 ст. ложка, сухих	Боби	20 г
7 ст. ложка, свіжого	Горох	100 г
3 ст. ложки, вареної	Квасоля	50 г
	Горіхи	60–90 г
Інші продукти		
2 ч. ложки	Цукор-пісок	10 г
2 шматки	Цукор кусковий	10 г
1/2 склянки	Газована вода на цукрі	100 мл
1 склянка	Квас	250 мл
	Морозиво	65 г
	Шоколад	20 г
	Мед	12 г

У раціональному харчуванні хворих на ЦД 1 типу важливо враховувати *глікемічний індекс (ГІ)*. Він являє собою ступінь підвищення глікемії після вживання певного продукту порівняно з глюкозою і виражається у відсотках. ГІ глюкози становить 100 %. Розрахунки ГІ важливі для визначення дози інсуліну. *При ГІ продукту 70–100 % одна ХО потребує 2 ОД інсуліну, 50–70 % – 1 ОД, а менше 50 % – 0,5 ОД інсуліну.* При цьому

треба брати до уваги, що прийом вуглеводів вранці супроводжується більшим підвищенням рівня глюкози, ніж вдень або увечері. Тому рекомендують *перед сніданком вводити 2 ОД інсуліну на кожну ХО, а перед обідом і вечерею – 1–1,5 ОД* [4, 6].

Продукти, що містять вуглеводи, мають наступний глікемічний індекс: цукор, мед, картопляне пюре, печена картопля, солодкі напої – 90–100 %, хліб житній, пшеничний, печиво, рис, бісквіт, торти – 70–90 %, вівсяні пластівці, кукурудза, варена картопля, хліб з висівками, банани, фруктові соки – 50–70 %, молоко, кефір, йогурт, макаронні вироби, фрукти, боби, морозиво – 30–50 %, овочі (капуста, салат, кабачки, морква, баклажани, гарбуз, перець, боби, зелень), горіхи, цукрозамінники – менше ніж 30 %.

Наводимо приклад, як розрахувати дозу інсуліну згідно з обчисленням ХО (послідовність обчислень подається від пункту А до G):

А. Бажана вага (кг) для дорослих обчислюється за такою формулою: зріст (см) – 100 (для чоловіків), ріст (см) – 100 – 10 % (для жінок).

Наприклад, зріст жінки В. 175 см, тож її ідеальна вага обчислюється наступним чином: $175 - 100 = 75$; $75 - 7,5$ (10 % від 75) = 67,5 кг.

В. Потреба в калоріях залежно від фізичної активності (ФА) дорослих упродовж дня показана в *табл. 1.2*.

Таблиця 1.2

Добовий калораж дорослих залежно від ФА

Рівень фізичної активності дорослих	ккал/кг
Легкий	30
Помірний	35
Важкий	40

Для того щоб підрахувати денний калораж, треба ідеальну вагу тіла дорослих, яка вимірюється в кг помножити на відповідну добову потребу калорій на 1 кг.

Наприклад: ідеальна вага – 60 кг. Рівень ФА – легкий.

Добовий калораж = $60 \times 30 = 1800$ ккал/добу.

Добова потреба в калоріях для дітей відповідно до віку показана в *табл. 1.3*

Таблиця 1.3

Добовий калораж для дітей залежно від віку

Вік	ккал/кг
1 рік	1000
Кожен наступний рік	+100

Після 12 років та до завершення старшого шкільного віку актуальні наступні формули: 1) для хлопців: 2600–2800 ккал/добу + 500–700 ккал для регулярної фізичної активності; 2) для дівчат: 1800–2000 ккал/добу + + 500–700 ккал для регулярної ФА.

С. Співвідношення основних складових раціону на добу показано в *табл. 1.4*.

Таблиця 1.4

Бажане співвідношення основних харчових складових на добу

Харчові складові	Добова частка, %
Вуглеводи	50 (половина добової потреби)
Жири	30
Білки	20

Д. При згоранні 1 г вуглеводів отримується 4 ккал. Відповідно, якщо розділимо денну потребу вуглеводів у ккал на 4, отримаємо денну потребу вуглеводів у грамах, як це зроблено в наступному рівнянні.

Наприклад: добовий калораж – 1800 ккал. Добова потреба вуглеводів у ккал – 900 (50 % добового калоражу). Добова потреба вуглеводів у г – $900 \text{ ккал} : 4 = 225 \text{ г}$.

Е. 1 ХО = 10 г вуглеводів. Тож наступне обчислення дозволить порахувати кількість ХО, які зможе спожити хворий на добу. ХО вираховуються лише з вуглеводів, бо для засвоєння глюкози необхідний інсулін.

Добова потреба у вуглеводах (г) : 10 = добова потреба у ХО.

Ф. Найчастіше – режим харчування хворих на ЦД представлений п'ятиразовим харчуванням. Це обумовлено потребою у прийнятті їжі після введення інсуліну і на його піку дії. Розподіл калорійності їжі упродовж доби показаний в *табл. 1.5*.

Таблиця 1.5

Розподіл калорій на добу відповідно до харчового режиму

Харчовий режим	Розподіл калорій на добу, %
Сніданок	20
Полуденок	20
Обід	30
Підвечірок	10
Вечеря	20

Г. Доза інсуліну відповідно до часу доби обчислюється наступним чином:

1 ХО зранку = 2 ОД інсуліну короткої або ультракороткої дії.

1 ХО в обідню пору = 1,5 ОД інсуліну короткої або ультракороткої дії.

1 ХО ввечері = 1 ОД інсуліну короткої або ультракороткої дії.

У випадках кетоацидозу необхідно перестати вживати жири (масло, сметана, молоко, сало, жирні страви) і збільшити прийом вуглеводів, натуральних соків, фруктів, ягід, меду на тлі збільшення доз інсуліну. Після зникнення кетоацидозу хворий поступово повертається до своєї дієти.

У хворих з діабетичною нефропатією, хронічною нирковою недостатністю калорійність їжі забезпечують за рахунок жирів та вуглеводів.

Їм рекомендують безбілковий хліб, нежирні сорти риби, птиці, м'ясо у відвареному або запеченому вигляді, овочі і фрукти в натуральному вигляді або відварені чи запечені. Хворим варто широко вживати кавуни, гарбузи, кабачки. Продукти, багаті на білок (м'ясо кролика, баранина, телятина, сир) обмежують [5].

Важливим компонентом раціонального харчування хворих на діабет є **харчові волокна**. Це частки рослинної їжі, що не піддаються впливу травних ферментів і не абсорбуються у травному тракті. Харчові волокна позитивно впливають на перебіг ЦД, посилюють перистальтику кишок, мають гепатопротекторну, абсорбційну, антиатерогенну дію, сприяють компенсації ЦД. Доза харчових волокон при ЦД має бути 30–40 г на добу. У раціоні людини 40 % харчових волокон має надходити за рахунок зернових продуктів, 51 % – овочів та 9 % – фруктів, ягід, горіхів, грибів. Найбільше харчових волокон є у висівках злаків – пшениці, жита, ячменю, вівса.

Цукрозамінники рекомендуються окремим хворим на діабет, які мають потяг до вживання солодощів. Засвоєння цукрозамінників відбувається незалежно від інсуліну. Цукрозамінники повинні бути нешкідливими, не мати токсичної, мутагенної та канцерогенної дії та не впливати на вуглеводний обмін. Усі цукрозамінники розподіляють на дві основні групи: калорійні, або енергомісткі (сорбіт, ксиліт, фруктоза), та некалорійні, або неенергомісткі (аспартам, сахарин, цикламат, ацесульфат, стевіозид). *Перевагу слід віддавати некалорійним цукрозамінникам, особливо при ЦД 2 типу* [4].

1.2. Фізична активність у хворих на ЦД 1 типу

- ФА підвищує якість життя, але не є методом цукрознижувальної терапії при ЦД 1 типу;
- ФА підвищує ризик гіпоглікемії під час і після навантаження, тому основне завдання – профілактика гіпоглікемії, пов'язаної з ФА;
- ризик гіпоглікемії індивідуальний і залежить від вихідної глікемії, дози інсуліну, виду, тривалості та інтенсивності ФА, а також ступеня тренуваності пацієнта.

Правила профілактики гіпоглікемії є орієнтовними і повинні адаптуватися кожним пацієнтом емпірично:

- Профілактика гіпоглікемії при короточасній ФА (не більше 2 год) – додатковий прийом вуглеводів:
 - виміряти глікемію перед і після ФА і вирішити, чи потрібно додатково прийняти 1–2 ХО (повільно засвоюваних вуглеводів) до і після ФА;
 - при вихідному рівні глюкози плазми > 13 ммоль/л або якщо ФА має місце в межах 2 год після їди, додатковий прийом ХО перед ФА не потрібний;
 - за відсутності самоконтролю необхідно прийняти 1–2 ХО до і 1–2 ХО після ФА.

• Профілактика гіпоглікемії при тривалій ФА (більше 2 год) – зниження дози інсуліну, тому тривалі навантаження повинні бути запланованими:

– зменшити дозу препаратів інсуліну короткої і подовженої дії, які діятимуть під час і після ФА, на 20–50 %;

– при дуже тривалих і/або інтенсивних ФА: зменшити дозу інсуліну, який буде діяти вночі після ФА, іноді – наступного ранку;

– під час і після тривалої ФА: додатковий самоконтроль глікемії кожні 2–3 год, при необхідності – прийом 1–2 ХО повільно засвоюваних вуглеводів (при рівні глюкози плазми < 7 ммоль/л) або швидко засвоюваних вуглеводів (при рівні глюкози плазми < 5 ммоль/л).

• Під час ФА потрібно мати при собі вуглеводи в більшій кількості, ніж зазвичай: не менше 4 ХО при короткочасній і до 10 ХО при тривалій ФА.

Хворим на ЦД 1 типу, які проводять самоконтроль і володіють методами профілактики гіпоглікемії, можна займатися будь-якими видами ФА, у тому числі спортом, з урахуванням наступних протипоказань і запобіжних заходів:

Тимчасові протипоказання до ФА:

– рівень глюкози плазми вище 13–14 ммоль/л в поєднанні з кетонуриєю або вище 16 ммоль/л, навіть без кетонурії (в умовах дефіциту інсуліну ФА буде посилювати гіперглікемію);

– гемофтальм, відшарування сітківки, перші півроку після лазер коагуляції сітківки;

– неконтрольована артеріальна гіпертензія;

– ІХС (за погодженням з кардіологом).

Обережність і диференційований підхід до вибору виду ФА за таких умов:

– заняття видами спорту, при яких важко лікувати гіпоглікемію (підводне плавання, дельтапланеризм, серфінг і т. п.);

– порушення розпізнавання гіпоглікемії;

– дистальна нейропатія з втратою чутливості і вегетативній нейропатії (ортостатична гіпотонія);

– нефропатія (можливість підвищення артеріального тиску);

– непроліферативна (можливість підвищення артеріального тиску), препроліферативна (протипоказана ФА з різким підвищенням артеріального тиску, бокс, ФА високої інтенсивності і тривалості) і проліферативна ретинопатія (біг, підняття важких предметів, аеробіка; ФА з ймовірністю травми ока або голови м'ячем, шайбою і т. п.).

Обсяг ФА повинен бути визначений з урахуванням віку хворого, стану серцево-судинної системи і компенсації вуглеводного обміну. Будь-яке фізичне навантаження супроводжується зниженням рівня глюкози в крові, а інтенсивність його зниження визначається двома факторами: підвищенням швидкості поглинання глюкози з крові працюючим м'язом і прискоренням всмоктування інсуліну з місця його введення завдяки

посиленню кровообігу при підвищеній ФА. Ці два фактори можуть сприяти розвитку гіпоглікемічної коми, тому в день заняття фізкультурою ін'єкцію інсуліну необхідно зробити в ділянку живота, а безпосередньо перед фізичним навантаженням прийняти додатково невелику кількість вуглеводів. Зазвичай рекомендується 20 г вуглеводів до занять фізкультурою і через кожні 60 хв, якщо заняття тривають. У разі, якщо заняття фізкультурою вимагають великих фізичних витрат або тривалі за часом, то вуглеводи приймають по 40 г кожну годину, а доза інсуліну в цей період повинна бути знижена. Щоденні фізичні навантаження повинні бути невід'ємною і складовою частиною комплексної терапії ЦД. Вони позитивно впливають на перебіг діабету і сприяють підтримці його стійкої компенсації при помітному зниженні потреби в інсуліні. Регулярні тренування сприяють нормалізації ліпідного обміну, покращують мікроциркуляцію, активують фібриноліз, нормалізують підвищену секрецію катехоламінів у відповідь на стресову ситуацію, що в результаті запобігає розвитку судинних ускладнень (ангіопатії). У хворих на ЦД, що регулярно займаються фізкультурою, відзначені стабілізація, а у ряду пацієнтів регрес судинних ускладнень ЦД [5].

Самоконтроль ЦД. Виконання хворим всіх рекомендацій, які він отримав під час навчання в школі хворого на ЦД, сприяють зниженню рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в крові на 0,9–1,5 %. У процесі навчання хворий повинен отримати чітке уявлення про щоденний режим і проведення різних маніпуляцій, необхідних для підтримки стабільного перебігу ЦД (виконання рекомендацій щодо дієти, вміння проводити визначення вмісту глюкози у крові та сечі, розрахувати кількість ХО в продуктах харчування, які вживаються в конкретний час дня, і розрахувати при цьому необхідну дозу інсуліну і т. п.). Крім цього, йому необхідно навчитися підтримувати нормальний спосіб життя (відмова від куріння, скорочення до мінімуму прийому алкоголю, дотримання часу сну, відпочинку і ФА).

Куріння. Несприятливі наслідки для здоров'я від куріння добре відомі щодо майбутніх ризиків розвитку раку і серцево-судинних захворювань (ССЗ). Незважаючи на це, показники частоти куріння значно вище серед молоді з діабетом, ніж серед молодих людей, які не страждають на діабет [5]. Молодим пацієнтам з діабетом важливо уникати додаткових факторів ризику ССЗ. Куріння збільшує ризик виникнення альбумінурії, тому важливо уникати паління для запобігання як мікросудинних, так і макросудинних ускладнень. Робота з пацієнтами з метою їх відмови від куріння сигарет, у тому числі від електронних, є важливою частиною рутинного ведення хворих з ЦД. У дітей молодшого віку важливо оцінити вплив сигаретного диму в домашніх умовах, з огляду на несприятливий вплив пасивного куріння, і переконувати юних пацієнтів ніколи не курити, якщо в дитинстві поруч з ними були курці.

1.3. Інсулінотерапія ЦД 1 типу

Незважаючи на значні досягнення за останні 10–15 років у галузі діабетології, ЦД взагалі і особливо ЦД 1 типу все ще залишається невиліковним захворюванням, і для збереження життя і працездатності хворий повинен постійно отримувати *інсулінотерапію*, яка є не патогенетичною, а замісною. Тому інсулінотерапія залишається довічною, що природно створює певні труднощі як для хворого, так і для лікаря через необхідність підтримки стану вуглеводного обміну близького до того, який є у здорової людини.

Інсулінотерапія призначається всім хворим на ЦД 1 типу, які становлять до 7–10 % популяції хворих на діабет, а також частині хворих на ЦД 2 типу (так званий вторинно інсулінозалежний діабет). На частку цієї категорії припадає 25–35 % пацієнтів з ЦД 2 типу [4, 6–10].

Раніше ЦД називали "водяним раком". Дана аналогія була викликана значним виснаженням і летальними наслідками від діабетичної коми хворих на ЦД. У 1923 р. Нобелівська премія в галузі фізіології і медицини була присуджена Ф. Бантінгу і Дж. Маклеод за відкриття і виділення інсуліну і введення в 1922 р. спиртового екстракту підшлункової залози 14-річному хворому з ЦД. Вже в 1923 р. в Харківському органотерапевтичному інституті вперше в СРСР був отриманий вітчизняний інсулін. Клінічна апробація препарату проходила під керівництвом професора В. М. Когана-Ясного [4].

Інсулінотерапія значно поліпшила якість життя хворих на ЦД. Середня тривалість життя дітей у віці до 10 років у доінсуліновий період становила 2,6 років, а в 1939–1945 рр. – 45 років. Інсулінотерапія сьогодні створює повноцінні умови для соціальної адаптації хворих на діабет.

Інсулін є гормональним препаратом білкового походження. Багато років джерелом промислового виробництва інсуліну була підшлункова залоза свиней і великої рогатої худоби. На сьогодні використовується біосинтетичний (рекомбінантний) метод виробництва людського інсуліну. Технологія генно-інженерного виробництва інсуліну передбачає використання генома людини, мавпи або кишкової палички. Використання інсулінів різного походження показало, що суттєвих клінічних відмінностей між людським інсуліном і високоякісним монокомпонентним свинячим інсуліном немає.

Останнім часом з метою створення оптимального фармакокінетичного профілю введеного інсуліну відповідно до фізіологічного ритму секреції гормону людини були розроблені так звані **аналоги інсуліну** [11–18]. Багато фармацевтичних фірм цього домагаються шляхом точкового мутагенезу окремих амінокислот, що змінює властивості молекули інсуліну.

Інсулін – єдиний гормон, що знижує рівень глюкози в крові, впливаючи на всі органи і тканини, а особливо – печінку, м'язову та жирову тканини. Свій вплив на метаболізм вуглеводів інсулін надає шляхом:

– стимуляції перетворення глюкози на глікоген в печінці;

– підвищення захоплення і утилізації глюкози м'язовою та жировою тканиною;

– пригнічення утворення глюкози з жирів і білків у печінці.

Крім того, інсулін підвищує синтез білка і ліпідів, гальмує їх розпад. Він реалізує свою дію шляхом зв'язування зі специфічним рецептором. Сьогодні в світі налічується більше 200 комерційних препаратів інсуліну. Вони відрізняються між собою клініко-фармакологічними характеристиками, тривалістю дії, ступенем очищення.

Близько 85 % **препаратів інсуліну** виробляється провідними фармацевтичними компаніями світу: Ново Нордск (Данія), Санофі-Авентіс (Німеччина), Біотон (Польща), Ліллі Франс (Франція). Промислове виробництво інсуліну в Україні почалося в 1999 р. на заводі "Індар", а потім і "Фармак", "Дарниця", "Артеріум Галичфарм". Якість інсуліну залежить від його виду і від ступеня очищення, виражається в ppm (particles per million) – кількість частинок домішок на 1 млн частинок інсуліну. Сучасні технології дозволяють отримати високоочищений монокомпонентний інсулін з незначним вмістом домішок. Згідно з вимогами Європейської фармакопеї, ppm для монокомпонентних інсулінів має бути менше 10. Крім того, рН препаратів інсуліну повинна бути нейтральною. Препарати інсуліну вважаються якісними, якщо вони: монокомпонентні за ступенем очищення; мають нейтральну рН; допускається змішування препаратів різної тривалості дії в одному шприці [6, 19, 20].

Залежно від тривалості дії інсуліни діляться на 4 групи: ультракороткої, короткої (простої) дії, середньої тривалості дії, тривалої та подовженої дії, а також комбіновані препарати інсуліну (табл. 6).

Таблиця 1.6

Характеристика препаратів інсуліну, зареєстрованих в Україні

Вид інсуліну	Міжнародна непатентована назва	Торгові назви, зареєстровані в Україні	Дія		
			Початок	Пік	Тривалість
Ультракороткої дії (аналоги інсуліну людини)	Інсулін лізпро	Хумалог (Ліллі Франс, Франція)	Через 5–15 хв	Через 1– год	4–5 год
	Інсулін аспарт	Новорапід (Ново Нордск, Данія)			
	Інсулін глулізін	Еспайдра (Санофі-Авентіс, Німеччина)			
Короткої дії	Інсулін розчинний людський генно-інженерний	Фармасулін Н (Фармак, Україна) Актрапід НМ (Ново Нордск, Данія) Хумодар Р (Індар, Україна) Генсулін Р	Через 20–30 хв	Через 2–4 год	5–6 год

Вид інсуліну	Міжнародна непатентована назва	Торгові назви, зареєстровані в Україні	Дія		
			Початок	Пік	Тривалість
		(Біотон, Польща) Хумулін R (Ліллі Франс, Франція) Інсуман Рапід (Санofi-Авентіс, Німеччина) Інсулар Актив (Артеріум Галич-фарм, Україна)			
Середньої тривалості дії* та тривалої дії	Інсулін-ізофан людський генно-інженерний	Фармасулін НР (Фармак, Україна) Протафан НМ (Ново Нордікс, Данія) Хумодар В (Індар, Україна) Генсулін Н (Біотон, Польща) Інсуман Базал (Санofi-Авентіс, Німеччина) Інсулар Стабіль (Артеріум Галич-фарм, Україна)	Через 2 год	Через 6–10 год	12–16 год
		Хумулін Ультраленте (Ліллі Франс, Франція) Ультратард НМ (Ново Нордікс, Данія)	Через 3–4 год	Через 8–18 год	28–34 год
Тривалої дії (аналогі інсуліну людини)	Інсулін гларгін	Лантус (Санofi-Авентіс, Німеччина) Айлар (Біокон Лімітед/Фармак, Індія/Україна) Тожео СолоСтар (Санofi-Авентіс, Німеччина)	Через 1–2 год	Не виражений	До 29 год
	Інсулін детемір	Левемір (Ново Нордікс, Данія)			До 36 год
					До 24 год
Подовженої дії (аналогі інсуліну людини)	Інсулін деглудек	Тресіба (Ново Нордікс, Данія)	Через 30–90 хв	Відсутній	Більше 42 год
Готові суміші інсулінів короткої дії і НПХ-інсулінів*	Інсулін двофазний людський генно-інженерний	Фармасулін Н 30/70 (Фармак, Україна) Хумулін 30/70 (Ліллі Франс, Франція)	Такі ж, як в інсулінів короткої дії і НПХ-інсулінів, тобто в суміші вони діють окремо		

Вид інсуліну	Міжнародна непатентована назва	Торгові назви, зареєстровані в Україні	Дія		
			Початок	Пік	Тривалість
		Мікстард 30 НМ (Ново Нордікс, Данія) Інсуман Комб 25 (Санофі-Авентіс, Німеччина) Генсулін М 30 (Біотон, Польща) Хумодар К 25 (Індар, Україна)			
Готові суміші аналогів інсуліну ультракороткої дії і протамінованих аналогів інсуліну ультракороткої дії*	Інсулін лізпро двофазний	Хумалог Мікс 25 (Ліллі Франс, Франція) Хумалог Мікс 50 (Ліллі Франс, Франція)	Такі ж, як в аналогів інсуліну ультракороткої дії і НПЖ-інсулінів, тобто в суміші вони діють окремо		
	Інсулін аспарт двофазний	Новомікс 30 (Ново Нордікс, Данія)			
Готові комбінації аналогів інсуліну подовженої дії і аналогів інсуліну ультракороткої дії	Інсулін деглудек + інсулін аспарт у співвідношенні 70/30	Райзодег (Ново Нордікс, Данія)	Такі ж, як у аналогів інсуліну подовженої дії і аналогів інсуліну ультракороткої дії, тобто в комбінації вони діють окремо		

* *Перед введенням слід ретельно перемішати. Інсуліни Хумалог, Новорapid, Лантус, Айлар, Левемір дозволені до застосування у дітей з 2 років і вагітних пацієнток. Інсулін Тресіба дозволений до застосування з 1 року. Інсулін Райзодег дозволений до застосування з 18 років.*

У зв'язку з наявністю на вітчизняному ринку препаратів інсуліну різних фірм використовувати препарати короткої дії і середньої тривалості одночасно можна тільки в тому випадку, якщо вони виробляються однією і тією ж фірмою, оскільки фірми використовують у препаратах інсуліну як консерванти та інші обов'язкові компоненти різні добавки, які можуть конкурувати одна з одною і надавати небажаний вплив на організм хворого [4, 19].

1.3.1. Аналоги інсуліну – це генетично модифіковані рекомбінантні препарати інсуліну, які максимально відповідають фізіологічному ритму секреції інсуліну. Вони суттєво покращують глікемічний контроль, знижують до- і постпрандіальну глікемію, коливання глікемії, стабілізують перебіг ЦД, знижують рівень глікованого гемоглобіну, що покращує якість життя хворих, уповільнює розвиток хронічних ускладнень ЦД [21–30].

Аналоги інсуліну ультракороткої дії ефективні протягом 3–5 год, знижують ризик гіпоглікемії до наступного прийому їжі, вводяться 4–6 разів на добу безпосередньо перед їдою, під час або після неї. Ці препарати всмоктуються швидко і забезпечують контроль постпрандіальної глікемії. *Показаннями* для призначення цих інсулінів є ЦД з важким і лабільним

перебігом для інтенсивної терапії, лікування кетоацидозу, інфекційних і супутніх захворювань, при хірургічних втручаннях. Певним успіхом у синхронізації постпрандіального рівня глюкози в крові і піком дії парентерально введеного інсуліну стало клінічне застосування з 1996 р. аналога інсуліну **лізпро (Хумалог)**, молекула якого структурно відрізняється від молекули природного інсуліну [11, 23, 24, 25, 31]. У природному інсуліні людини у 28-му положенні В-ланцюга локалізується амінокислота пролін, а в 29-му – лізин. У структурі аналога інсуліну лізпро ці амінокислоти "переставлені", у тому числі в 28-му положенні локалізується лізин, в 29-му – пролін. Від цього походить назва аналога – інсулін лізпро. "Перебудова" молекули інсуліну призвела до зміни його біологічних властивостей. При підшкірному введенні цього препарату початок дії коротшає порівняно з природним інсуліном короткої дії. Гіпоглікемічний ефект інсуліну лізпро починається через 15 хв після введення, його тривалість менше, ніж інсуліну людини короткої дії. Це пов'язано з тим, що традиційні препарати інсуліну короткої дії являють собою рівноважну суміш мономера і ковалентно пов'язаних між собою димерів, тетрамерів і гексамерів, кожен з яких містить два іона цинку. В циркуляції інсулін представлений тільки у вигляді мономерів, які є біологічно активною формою, тому від моменту ін'єкції інсуліну до початку його дії необхідний час для дисоціації тетра- і гексамерів до мономерів. Інсулін лізпро складається в основному з мономерів, у зв'язку з цим від його ін'єкції до початку дії потрібен невеликий відрізок часу.

Через кілька років після початку застосування інсуліну лізпро був розроблений новий оригінальний аналог інсуліну, у якому в 28-му положенні В-ланцюга амінокислота пролін замінена негативно зарядженою аспарагіною амінокислотою, що стало підставою для його назви інсулін **аспарт**. Наявність негативно зарядженої аспарагінової амінокислоти перешкоджає утворенню стабільних гексамерів і сприяє швидкому всмоктуванню молекул інсуліну з місця ін'єкції у вигляді мономерів. Дослідження показали, що інсулін **аспарт (Новорапід)** зберігає повну біологічну активність людського інсуліну, при його застосуванні у хворих на ЦД 1 типу рівень постпрандіального вмісту глюкози в крові достовірно нижче, ніж при використанні препаратів інсуліну людини короткої дії. Ці відмінності чітко виражені як в перші 6 міс застосування препаратів, так і через 12, 24 і 36 міс безперервного використання, що свідчить про більш фізіологічний вплив інсуліну аспарт на утилізацію глюкози протягом тривалого часу. Дані S. Amiel і співавторів також свідчать про кращу компенсацію вуглеводного обміну (за вмістом HbA1c протягом 36 міс) на тлі застосування аналога інсуліну аспарту порівняно з генно-інженерним інсуліном короткої дії. Вплив інсуліну аспарту на постпрандіальний рівень глюкози більш оптимальний для хворих, ніж вплив інших препаратів інсуліну короткої дії. Вивчення фармакокінетичних властивостей інсуліну аспарту показало, що він швидше абсорбується з місця ін'єкції (живіт, дельтоподібний

м'яз, передньобічна ділянка стегна), пік концентрації в крові у нього вищий, ніж в інсуліну людини короткої дії [22, 32, 33]. Швидкість абсорбції і цукрознижувальної дії інсуліну аспарту не залежить від місця введення. *Таким чином, підшкірне введення інсуліну аспарту викликає більш швидкий і інтенсивний максимальний ефект, ніж інсуліну людини короткої дії.* Ці якості препарату дозволяють рекомендувати його введення під час прийому їжі, особливо хворим з пізньою постпрандіальною гіпоглікемією. Ефективність та безпечність застосування інсуліну аспарту вивчена R.G. Bretzel і співавторами у 231 хворого на ЦД 2 типу. Обстежені пацієнти після рандомізації були розділені на три групи, які отримували терапію інсуліном аспарт, інсуліном людини короткої дії і інсуліном людини комбінованої дії. Проведене дослідження показало, що більш виражена компенсація вуглеводного обміну відзначалася у хворих при терапії інсуліном аспарт. Препарати ультракороткої дії також достовірно зменшують частоту гіпоглікемічних реакцій, особливо вночі, що є додатковим аргументом на їхню користь порівняно з препаратами інсуліну людини короткої дії. Отримані при клінічному застосуванні аналогів інсуліну дані про їх вплив на компенсацію вуглеводного обміну свідчать про переваги препаратів інсуліну ультракороткої дії перед препаратами інсуліну людини короткої дії [32, 33].

Інсулін **глулізин (Епайдра)** – аналог інсуліну ультракороткої дії, отриманий методом з використанням рекомбінантної ДНК-технології. Являє собою аналог інсуліну людини, в молекулі якого в положенні 29-му В-ланцюга амінокислота лізин замінена глутаміновою кислотою, в положенні 3-му того ж ланцюга амінокислота аспарагін – лізіном. Вивчення фармакодинаміки інсуліну глулізину із застосуванням еуглікемічної клемп-методики, проведеної на собаках з нормальним вуглеводним обміном, показало, що швидкість всмоктування інсуліну глулізину, початок і пік дії практично ідентичні зазначеним параметрам інсуліну лізпро, але відрізняються від фармакодинамічного профілю інсуліну людини короткої дії [4, 34].

Таким чином, у розпорядженні лікарів зараз є аналоги інсуліну ультракороткої дії: Новорapid, Хумалог, Епайдра, які мають переваги перед інсулінами короткої дії і дозволяють значно поліпшити постпрандіальну гіперглікемію, а отже, наблизити компенсацію і стан вуглеводного обміну у хворих на ЦД до показників, характерних для здорової людини.

Тривалість дії аналогів інсуліну або препаратів інсуліну ультракороткої дії менше, ніж у препаратів інсуліну людини короткої дії, але максимальний ефект дії збігається з постпрандіальною гіперглікемією. Чим же зумовлена розбіжність у швидкості початку дії інсуліну короткої дії і аналога інсуліну ультракороткої дії? Відомо, що природний інсулін як в β -клітинах ostrivciv підшлункової залози, так і в розчині інсуліну короткої дії присутній у вигляді гексамерів. При парентеральному введенні препаратів інсуліну відбувається спочатку дисоціація гексамерів до димерів і мономерів, у вигляді яких інсулін всмоктується в міжклітинну рідину

і кров, досягаючи клітин-мішеней, де він і робить свою біологічну дію. Швидкодіючі аналоги інсуліну людини або препарати ультракороткої дії мають знижену здатність до утворення димерів і гексамерів, у тому числі велика частина молекул аналогів інсуліну починає всмоктуватися у вигляді мономерів з підшкірної клітковини відразу після ін'єкції, створюючи протягом короткого часу концентрації, достатні для надання біологічної дії. У дітей метаболізм і фармакокінетика препаратів-аналогів інсуліну мають певні відмінності, що диктує в деяких випадках необхідність вводити ін'єкцію Новорапід або Хумалог не перед їдою, а відразу після неї [31–33].

Препарати-аналоги інсуліну короткої дії вводять 3–4 рази на добу самостійно або з препаратами середньої чи тривалої дії. Препарати інсуліну середньої дії вводять двічі на день або в комбінації з інсуліном короткої дії. Як правило, препарати інсуліну короткої дії (їх називають також розчинними) вводять підшкірно, але в разі необхідності внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Час початку і піку дії розчинного інсуліну (короткої дії) залежить від способу його введення. Так, пік дії інсуліну при внутрішньовенному введенні настає через 1 хв, при інтраперитонеальному – через 15 хв, при внутрішньом'язовому – через 60 хв, при підшкірному – через 90 хв, а при інтраназальному – через 10 хв. При підшкірному застосуванні інсуліну індивідуальний коефіцієнт варіації початку і максимальної дії становить від 25 до 35 %, а за деякими даними – навіть до 50 %. Ця відмінність пов'язана зі швидкістю абсорбції інсуліну з місця його ін'єкції, яка залежить від численних факторів (часу доби і стану мікроциркуляції, введеної дози, кількості підшкірно-жирової клітковини і т. п.).

Серед аналогів інсуліну тривалої дії використовуються аналоги гларгін (Лантус, Тожео, Айлар), детемір (Левемір), інсулін подовженої дії деглюдек (Тресіба). Інсулін гларгін отримують шляхом заміни гліцину на аспаргін в позиції А-21 і доповнення позиції І-30 двома молекулами аргініну. Комбінація гларгіну з аналогами ультракороткої дії покращує компенсацію ЦД, знижує ризик нічних гіпоглікемій, усуває ранкову гіперглікемію [21, 31, 34, 35, 36]. Інсулін гларгін (Лантус) – розчинний аналог інсуліну людини тривалої дії, він є біосинтетичним аналогом інсуліну з тривалішою дією, ніж інсулін НПХ. Структура молекули інсуліну гларгіну відрізняється від інсуліну людини тим, що в положенні А21 гліцин заміщений на аспарагін і додатково два залишки аргініну локалізуються на NH2-термінальному кінці В-ланцюга. Ці зміни в структурі молекули інсуліну зрушують ізоелектричні точки в більш кисле значення рН – від 5,4 (природний інсулін людини) до 6,7, тому інсулін гларгін менш розчинний при нейтральному значенні рН. Препарат являє собою прозорий розчин з кислим значенням рН, після підшкірного введення відбувається нейтралізація розчину, утворюються мікропреципітати, з яких поступово, протягом 24 год, відбувається абсорбція інсуліну. У зв'язку з цим інсулін

гларгін не можна використовувати для приготування препаратів інсуліну комбінованої дії, оскільки при змішуванні з препаратами короткої дії, які мають нейтральне значення рН, будуть відбуватися зазначені вище зміни.

М. Leroге і співавт. вивчали фармакокінетику гларгіну і НПХ інсуліну у 20 хворих на ЦД 1 типу. Виявилось, що початок дії інсуліну гларгіну пізніший (через 1,1 проти 0,71 год), тривалість дії більша (22,8 проти 13,8 год), у нього немає піку дії. Додаткові дослідження, проведені М. Leroге і співавт., показали, що в інсуліну подовженої дії НПХ пік дії настає через 4–6 год після введення, тривалість дії становить близько 14 год, тоді як у аналога інсуліну гларгіну – більше 24 год. Після підшкірного введення початок його дії настає через 1–1,5 год, середня тривалість – 24 год, максимальна – до 29 год. При одноразовому введенні протягом доби інсуліну гларгіну стійка середня концентрація інсуліну в крові досягається через 2–4 доби від початку застосування. В одному з перших досліджень із застосуванням інсуліну гларгіну у хворих на ЦД 1 типу було встановлено, що при однаковому рівні HbA1c зниження глікемії натще достовірно більш виражено на тлі прийому Лантусу як базального інсуліну, ніж НПХ [35]. Крім того, при використанні інсуліну гларгіну прибавка маси тіла склала 0,12 кг, НПХ інсуліну – 0,54 кг. Ризик розвитку гіпоглікемії у хворих, які отримували інсулін гларгін, достовірно нижче, ніж у тих, що лікувалися інсуліном НПХ. Р. Kurtzhals і співавт. вивчали кореляційні взаємовідносини між зв'язуванням інсуліну або його аналогів з інсуліновими рецепторами, а також їх метаболічну і мітогенну активність. Фізіологічні, метаболічні ефекти і мітогенну активність аналогів інсуліну *in vitro* оцінювали за такими параметрами: взаємодія з рецептором до інсуліну (афінність і швидкість дисоціації з рецептором); афінність і комплексування з рецептором до ІФР-1; мітогенна активність, або мітогенний потенціал. Вивчення комплексування інсуліну або його аналогів проводили на клітинах гепатоми і остеосаркоми людини, а мітогенну активність – на клітинах яєчника китайського хом'ячка. Метаболічна активність сполук корелює з афінністю до рецепторів інсуліну, а мітогенна – з афінністю до рецепторів ІФР-1 і швидкістю дисоціації з інсуліновими рецепторами, причому мітогенна активність має більш виражену кореляцію з афінністю до рецепторів ІФР-1, ніж зі швидкістю дисоціації з інсуліновими рецепторами [35].

На цей час в Україні зареєстровано новий препарат, що містить молекулу інсуліну гларгін, **Тожео** СолоСтар® (Санofi-Авентіс, Німеччина). Однак на відміну від Лантусу (100 ОД/мл) концентрація гларгіну в ньому становить 300 ОД/мл. Для однієї і тієї ж кількості одиниць інсуліну гларгін об'єм препарату, що вводиться (300 ОД/мл), становить одну третю частину від введенного об'єму препарату 100 ОД/мл. Це призводить до зменшення площі поверхні преципітату і, як наслідок, більш поступовому вивільненню інсуліну з преципітату. Гларгін 300 ОД/мл відрізняється від гларгіну 100 ОД/мл більш плавним фармакокінетичним профілем і трива-

лістю дії (до 36 год) завдяки зниженню обсягу введеного препарату, зменшенню площі поверхні підшкірного депо і більш повільному і плавному вивільненню з депо [23, 36]. Ефективність та безпечність інсуліну гларгін 300 ОД/мл порівняно з інсуліном гларгін 100 ОД/мл вивчалися в дослідженні EDITION [36]. Інсулін гларгін 300 ОД/мл продемонстрував порівнянний з інсуліном гларгін 100 ОД/мл глікемічний контроль з меншою частотою епізодів гіпоглікемії і ризиком збільшення маси тіла. Гларгін 300 ОД/мл володіє більш стабільним і пролонгованим фармакокінетичним профілем порівняно з гларгіном 100 ОД/мл. До того ж застосування інсуліну гларгін 300 ОД/мл дозволяє адаптувати час введення інсуліну з урахуванням індивідуальних особливостей способу життя пацієнтів. Ці переваги інсуліну гларгін 300 ОД/мл повинні сприяти більш стійкому глікемічному контролю і позитивно позначитися на сприфнятливості пацієнтів лікуванню і, в підсумку, на довгостроковому контролі ЦД [13, 27, 29, 37, 38].

Інсулін **детемір** отримують шляхом рекомбінації лізину в позиції В-29 на треонін в позиції В-30. Вводять його зазвичай 1–2 рази на добу. Інсулін **детемір (Левемір)** – розчинний аналог інсуліну середньої тривалості дії, який має нейтральний показник рН. Детемір є ацетильованим похідним інсуліну людини і володіє подовженим ефектом біологічної дії [15, 18]. Механізм пролонгованої дії інсуліну детемір забезпечується утворенням комплексів гексамерів інсуліну з альбуміном. Інсулін детемір в ін'єкційному розчині представлений у вигляді гексамерів, які утворюють агрегатні стани з ланцюгом С-14 жирних кислот. Після підшкірного введення інсуліну детеміру відбувається його зв'язування в місці ін'єкції з молекулами інтерстиціального альбуміну. В подальшому у вигляді мономерів інсулін детемір повільно вивільняється з утворенням комплексу і абсорбується в кров, де мономери інсуліну детеміру зв'язуються з альбуміном, пролонгуючи тим самим розподіл інсуліну в тканинах. У плазмі крові близько 98 % інсуліну детеміру знаходиться в комплексному зв'язку з альбуміном, така його форма є біологічно неактивною. Досягнувши тканини-мішені, інсулін детемір у вигляді мономера надходить з капіляра в міжклітинну рідину, де повторно комплексується з альбуміном, будучи додатковим чинником подовження його біологічної дії. Вільна частина інсуліну детеміру взаємодіє з інсуліновими рецепторами, що є, як відомо, початком багатоетапного механізму дії інсуліну [19].

Багатоцентрові дослідження з порівняльної оцінки ефективності інсуліну детеміру і НПХ (як інсуліну короткого дії застосовували інсулін аспарт), проведені у 448 хворих на ЦД 1 типу протягом 6 міс у 46 центрах п'яти європейських країн, показали зменшення протягом доби на 22 % ризику розвитку гіпоглікемії ($p < 0,05$), у нічний час – на 34 % ($p < 0,005$), зниження рівня глікемії натще ($p < 0,001$), більш виражене зниження HbA1c в групі хворих, які отримували детемір ($-0,76$ ммоль/л; $p = 0,097$) [15]. Крім того, у пацієнтів, що приймали інсулін детемір, спостерігалось достовірне

зниження маси тіла ($p < 0,001$). За даними T. Pieber і співавт., тривалість дії інсуліну детемір залежить від дози, що вводиться, а варіабельність тривалості дії значно нижче порівняно з інсуліном НПХ. Порівнюючи біологічний вплив інсуліну детемір і НПХ (компенсацію діабету, ризик розвитку гіпоглікемії, масу тіла протягом 6 міс) у 747 хворих на ЦД 1 типу, D. Russell-Jones і співавт. встановили, що у хворих на тлі терапії інсуліном детемір краще компенсується вуглеводний обмін порівняно з інсуліном НПХ, знижується ризик розвитку нічних гіпоглікемії, стає більш передбачуваним вміст глюкози в плазмі крові натще протягом спостережуваного періоду. Застосування інсуліну детемір у 400 пацієнтів з ЦД 1 типу протягом 16 тиж показало більш виражене зниження глікемії і меншу варіабельність відповіді порівняно з інсуліном НПХ [16]. Автори дослідження вказують, що інсулін детемір можна застосовувати перед сніданком і обідом або вранці і на ніч при практично однакових показниках рівня глюкози в крові. Більш того, при лікуванні інсуліном детеміром 408 хворих на ЦД 1 типу протягом 16 тиж P.D. Home і співавт. відзначили достовірно нижчу прибавку маси тіла, ніж при призначенні інсуліну НПХ. Зниження ризику розвитку гіпоглікемії на тлі терапії інсуліном детеміром дозволяє використовувати більш гнучкі схеми його застосування. Інсулін детемір достовірно знижує частоту нічних гіпоглікемії, що наочно показано в багатоцентровому дослідженні з вивчення ефективності терапії детеміром порівняно з інсуліном НПХ, що проводилося у 308 хворих на ЦД 1 типу протягом 12 міс (I. De Leeuw et al., 2002). Якщо контроль глікемії і рівень HbA1c в крові незначно різнилися у пацієнтів, які отримували терапію інсуліном детемір (212 хворих) і інсуліном НПХ (96 хворих), то ризик розвитку нічних гіпоглікемії (з 23.00 до 6.00 години ранку) був на 32 % ($p = 0,016$) нижче в осіб, які отримували інсулін детемір. Вивчення фармакокінетики інсуліну детемір у хворих з порушеною функцією печінки і нирок свідчить про те, що зазначена патологія вірогідно не впливає на швидкість всмоктування і деградації інсуліну, тим не менш, пацієнтам із ЦД при наявності печінкової і ниркової недостатності терапію інсуліном детеміром слід починати з невеликих доз, а в подальшому необхідно за допомогою титрації підібрати адекватні дози [18].

Інсулін **деглюдек подовженої дії**, розроблений компанією "Ново-Нордск" (Данія), достовірно знижує рівень глюкози крові з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії [18, 20, 30, 39]. Ультрапролонгований профіль нового інсуліну обумовлений будовою молекули, що являє собою розчинний мультигексамер інсуліну, який з постійною невисокою швидкістю розпадається на мономери інсуліну деглюдек. Інсулін **деглюдек (Тресиба)** – новий ін'єкційний (для підшкірного введення) інсулін подовженої (до 40 год) дії. Призначений для лікування діабету 1-го і 2-го типів у дорослих. Його безпека і ефективність для використання в поєднанні з інсуліном під час прийому їжі у пацієнтів з ЦД 1 типу були доведені у клінічних

випробуваннях, у яких брали участь 2 702 пацієнта [40, 41]. Вони отримували Тресіба для використання як доповнення до пероральних антидіабетичних препаратів для лікування пацієнтів з ЦД 2 типу. Пацієнти, які отримували Тресіба, досягли глікемічного контролю, аналогічного тому, що досягається з Лантусом (інсулін гларгін 100 ОД/мл) і Левемір (інсулін детемір), і досягли статистично значущих поліпшень порівняно із ситагліптіном [30]. Тресіба слід вводити підшкірно один раз на добу, в будь-який час. Інсулін тривалої дії доступний у двох концентраціях – 100 ОД/мл (U-100) і 200 ОД/мл (U-200) і у вигляді інсулінової ручки FlexTouch.

Найбільш поширеними побічними ефектами під час клінічних випробувань Тресіба були гіпоглікемія, алергічні реакції, реакції в місці ін'єкції, ліподистрофія, свербіж, висип, набряк і збільшення ваги [30].

Аналоги інсуліну, що застосовуються в клінічній практиці, показали явні переваги в компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД порівняно з інсулінами людини [15, 16]. У тому випадку, якщо хворі раніше лікувалися інсуліновими препаратами НПХ, то доза інсуліну гларгіну повинна становити 70–80 % добової дози НПХ. При необхідності зниження дози інсуліну базальної дії можна компенсувати за рахунок інсуліну короткої або ультракороткої дії, а в подальшому (через 4 дні терапії Лантусом) дозу підбирають індивідуально з урахуванням показників компенсації вуглеводного обміну. Якщо хворим робили одну ін'єкцію інсуліну НПХ, то переходити на лікування інсуліном гларгін слід в еквівалентній дозі, а потім її індивідуально титрувати, орієнтуючись на показники глікемії натще. Розробка і клінічне застосування аналогів інсуліну подовженої дії змінюють якість життя хворих на діабет, наближають вміст базального рівня інсуліну в плазмі крові пацієнтів до показників у здорової людини. У практично здорової людини секреція інсуліну підшлунковою залозою здійснюється у вигляді базальної секреції зі швидкістю 1–2 ОД/год і пікової секреції інсуліну у відповідь на постпрандіальне підвищення глюкози в сироватці крові.

Двофазний інсулін аспарт (НовоМікс) на 30 % складається з інсуліну аспарт і на 70 % – протамінізованого інсуліну. НовоМікс 30 має виражений гіпоглікемічний ефект самостійно або в комбінації з пероральними цукрознижувальними препаратами. Його призначають 1–2 рази на добу. Він істотно знижує ризик гіпоглікемії [20, 40, 41].

Двофазний інсулін Хумалог Мікс 25 містить 25 % інсуліну лізпро і 75 % інсуліну лізпро протамінової суспензії, а **Хумалог Мікс 50** містить, відповідно, 50 % лізпро і 50 % лізпро з протаміновою суспензією.

Інсулін **Райзодег 70/30** (Данія, Ново-Нордікс) являє собою комбінацію розчинних аналогів інсуліну – базального інсуліну подовженої дії (деглудек) і швидкодіючого прандіального інсуліну (аспарт). Його безпека і ефективність для використання в поєднанні з інсуліном під час прийому їжі для лікування дорослих з ЦД 2 типу була заснована на клінічно-

му випробуванні за участю 362 учасників, які отримували Райзодег [20, 40, 41, 42]. Поєднання препаратів також оцінювали в клінічних випробуваннях з 998 учасниками, які отримували Райзодег один або два рази на день для лікування ЦД 2 типу [42]. Серед учасників з 1-м і 2-м типом діабету, які мали недостатній контроль рівня цукру в крові на початку випробування, лікування Райзодег 70/30 сприяло зменшенню рівня HbA1c еквівалентно зі зменшенням, досягнутим при використанні раніше затвердженого інсуліну тривалої дії або попередньо змішаного інсуліну.

Аерозольні препарати інсуліну зустрічаються у вигляді порошку або в рідкому вигляді. Біодоступність інгаляційних інсулінів становить 10–15 % порівняно з підшкірними ін'єкціями. 1 мг інгаляційного інсуліну містить 2–3 ОД інсуліну короткої дії. Пацієнти зазвичай схвально сприймають інгаляційний метод введення інсуліну. Початок його дії – 30 хв, пік – 2–2,5 год, тривалість – 6–8 год. В кровоносне русло всмоктується близько 1/6 дози, що вдихається. Цей вид інсуліну використовується при якісному глікемічному контролі в комбінації з підшкірними ін'єкціями. Використання інгаляційних інсулінів не показано у пацієнтів з супутніми хронічними захворюваннями легенів (бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт). *Швидкодіючий інгаляційний інсулін* при використанні його перед прийомом їжі у пацієнтів з ЦД 1 типу не поступався інсуліну аспарт щодо зниження HbA1c, але при цьому в інгаляційного інсуліну рідше спостерігалися випадки гіпоглікемії [19]. Однак середнє зниження рівня HbA1c виявилось найбільш вираженим в інсуліну аспарт (0,21 % порівняно з 0,40 %) і більшість пацієнтів групи інсуліну аспарт досягли цільового рівня HbA1c < 7,0 % і < 6,5 %. Для інгаляційного інсуліну можливим лімітуючим фактором точного титрування прандіальної дози може служити наявність тільки 4-, 8- і 12-дозових картриджів.

1.3.2. Показання до інсулінотерапії:

- ЦД типу 1 незалежно від віку;
- кетоацидоз та діабетичні коми (кетоацидотична, гіперосмолярна);
- неефективність дієти і пероральних цукрознижувальних засобів при ЦД типу 2;
- тяжкі інфекційні захворювання;
- хронічні рецидивуючі захворювання (туберкульоз, панкреатит, пієлонефрит та інші);
- хронічні ускладнення ЦД з порушенням функції органів;
- хірургічні втручання, панкреатектомія;
- гострі судинні катастрофи (інфаркт міокарда, інсульт);
- вагітність, пологи, лактація;
- значна втрата маси тіла за короткий термін.

Єдиним протипоказанням до введення інсуліну є виражена алергія на інсулін.

1.3.3. Правила призначення інсуліну:

- визначити показання до інсулінотерапії;
- вибрати необхідний препарат інсуліну;
- визначити режим інсулінотерапії і час ін'єкцій;
- розрахувати дозу;
- провести пробу на чутливість;
- визначити глікемічний і глюкозуричний профіль;
- коригувати дозу під контролем глікемії;
- оцінити ефективність лікування.

Після встановлення діагнозу ЦД 1 типу призначається інсулін короткої дії підшкірно перед основними прийомами їжі (4–6 разів на день), іноді можлива комбінація швидкодіючого і тривалої дії інсуліну два рази на день [43–47]. Доза інсуліну змінюється залежно від рівня глікемії. При необхідності додатково роблять ін'єкції о 24.00 і 6.00 год, а при вираженій декомпенсації вуглеводного обміну – о 3.00, але в меншій кількості інсуліну з урахуванням відсутності прийому їжі вночі (клас 1, рівень доказовості А). Через декілька днів переходять на комбіноване введення інсулінів (або аналогів) подовженої дії (перед сніданком і на ніч) і короткої дії (перед основними прийомами їжі). Потреба в інсуліні при декомпенсації може перевищувати 1,5–2 ОД/кг маси тіла на добу. *Після досягнення компенсації вуглеводного обміну доза інсуліну, зазвичай, знижується* (клас I, рівень доказовості А).

1.3.4. Правила вибору дози інсуліну:

- ✓ Початкова доза інсуліну для дітей до 1 року становить 0,1 ОД/кг/добу.
- ✓ Середня добова потреба в інсуліні у віці від 1 до 3 років – 0,15 ОД/кг і коливається в межах 0,2–0,5 ОД/кг після 3 років.
- ✓ Потреба в інсуліні в підлітковому віці досягає 1–1,5 ОД/кг/добу під час активного росту і розвитку.
- ✓ Переважна потреба інсуліну діабетиків у молодому віці становить 0,6–0,8 ОД/кг/добу.
- ✓ *Середня добова потреба інсуліну хворого на ЦД 1 типу становить 40–60 ОД* (клас ІІА, рівень доказовості С). Корекцію дози інсуліну слід здійснювати щоденно на підставі даних самоконтролю глікемії впродовж доби.
- ✓ Дебют діабету – 0,5–0,6 ОД/кг/добу.
- ✓ Під час фази ремісії ("Медовий місяць") слід призначати інсулін у дозуванні навіть менш ніж 0,3 ОД/кг/добу.
- ✓ Тривалий діабет – 0,7–0,8 ОД/кг/добу.
- ✓ Дози інсуліну короткої дії прив'язуються до режиму харчування в таких співвідношеннях: 2 : 2 : 1 або 2 : 3 : 1.
- ✓ Рекомендоване відношення інсуліну короткої дії до інсуліну середньої дії на добу становить 25 до 75 % відповідно.

✓ $\frac{2}{3}$ загальнодобової потреби інсуліну середньої дії призначають до сніданку, а $\frac{1}{3}$ до вечері.

✓ перед сніданком і обідом – $\frac{2}{3}$ добової дози інсуліну; перед вечерею і сном – $\frac{1}{3}$ добової дози.

Вагітні з ЦД, хворі на ЦД з проліферативною ретинопатією, зі зниженням зору, діти та підлітки повинні бути забезпечені шприц-ручками для введення інсуліну (43–45).

1.3.5. Рекомендовані режими інсулінотерапії

У більшості випадків рекомендується **базис-болюсна (інтенсифікована) інсулінотерапія** із застосуванням багаторазових ін'єкцій інсуліну, що імітують фізіологічну секрецію інсуліну з поділом інсуліну на:

- *фоновий, або базальний* (використовуються препарати середньої тривалості, тривалої й подовженої дії, при помповій інсулінотерапії – препарати ультракороткої дії);

- *харчовий, або прандіальний* (використовуються препарати короткої і ультракороткої дії); слід обчислити вуглеводний коефіцієнт – кількість одиниць;

- *корекційний* – для зниження підвищеного рівня глікемії (використовуються препарати короткої і ультракороткої дії); слід обчислити *фактор чутливості до інсуліну* – на скільки ммоль/л знижує підвищений рівень глюкози крові 1 ОД інсуліну.

Також у деяких хворих на ЦД може використовуватися **традиційна** інсулінотерапія, коли відсутня гнучка залежність дози інсуліну від рівня глюкози крові. Дієта і ФА підлаштовуються під схему інсулінотерапії. При цій схемі використовуються інсуліни середньої тривалості дії, які дозволяють зменшити кількість ін'єкцій (зазвичай 2 на день). У даному випадку $\frac{2}{3}$ добової дози призначається на ранок перед сніданком і $\frac{1}{3}$ – ввечері перед вечерею. Подібний режим істотно знижує якість життя молодих і соціально активних людей і показаний розумово неповноцінним людям, психічно хворим і тим, хто має потребу в сторонньому догляді [4].

Таблиця 1.7

Режими інсулінотерапії

Перед сніданком	Перед обідом	Перед вечерею	Перед сном
K(A)	K(A)	K(A)	П
K(A)+П	K(A)	K(A)+П	–
K(A)+П	K(A)	K(A)	П
K(A)+Т	K(A)	K(A)	–
K(A)	K(A)	K(A)	Т

Примітка: К – інсулін короткої дії; П – інсулін середньої тривалості дії; А – аналоги інсуліну ультракороткої дії; Т – аналоги інсуліну тривалої дії.

Обґрунтування терапевтичних заходів стосовно фази ремісії:

✓ Призначення інсуліну запобігає появі аутоімунних реакцій, тоді як припинення інсулінотерапії може спричинити алергічну реакцію при відновленні введення.

✓ Інсуліноterapia розвантажує β -клітини від непосильної праці, спрямованої на підтримку еуглікемії, і попереджає їх швидке виснаження.

✓ Ін'єкції інсуліну відтермінують діабетичні ускладнення і пом'якшують перебіг ЦД.

✓ Постійне введення інсуліну без перерв протягом періоду ремісії попереджає психоемоційні стреси у пацієнтів. Корекцію дози інсуліну слід здійснювати щоденно на підставі даних самоконтролю глікемії впродовж доби.

Для дітей, підлітків, пацієнтів з високим ризиком судинних ускладнень препаратами першого ряду є аналоги генно-інженерного інсуліну людини ультракороткої, тривалої і подовженої дії.

Ефективність інсулінотерапії залежить від правильності виконання ін'єкцій інсуліну. Для введення інсуліну використовуються спеціальні пристрої *шприц-ручки*, які значно полегшують процедуру ін'єкції. Це пристрій нагадує авторучку, де замість резервуара з чорнилом знаходиться спеціальний резервуар (патрон, Пенфіл, картридж) з інсуліном. Зазвичай патрони або картриджі містять 1,5–3 мл інсуліну з концентрацією 100 ОД/мл. Хворим рекомендується мати 2 шприц-ручки – одну для інсуліну короткої дії, іншу – для інсуліну подовженої дії. При змішуванні інсуліну короткої і подовженої дії краще використовувати препарат однієї фірми-виробника, першим у шприц набирати простий інсулін, флакон з непрозорим інсуліном розгортають між долонями для рівномірного розподілу суспензії.

1.3.6. Техніка ін'єкцій інсуліну

• Інсулін короткої дії при близькому до нормального рівні глікемії вводиться за 20–30 хв до прийому їжі. Аналог інсуліну ультракороткої дії при близькому до нормального рівні глікемії вводиться безпосередньо перед їдою, при необхідності можна вводити відразу після прийому їжі. При підвищеному рівні глікемії перед їдою рекомендується збільшувати інтервал часу від ін'єкції короткого інсуліну або аналога інсуліну ультракороткої дії до прийому їжі.

• При виборі місць ін'єкцій слід враховувати тип інсуліну. Бажане місце введення людського інсуліну короткої дії – це живіт, тому що в цьому місці всмоктування інсуліну відбувається найшвидше. НПХ-інсуліни повинні вводитися в сідницю або стегно, оскільки ці місця мають більш повільну швидкість всмоктування. Готові суміші інсуліну (короткі та пролонговані) повинні вводитися в живіт з метою підвищення швидкості всмоктування інсуліну короткої дії. Аналоги інсуліну ультракороткої, тривалої і подовженої дії можна вводити в усі місця ін'єкцій.

- Інсулін повинен вводитися в здорову підшкірну клітковину, слід уникати внутрішньошкірних і внутрішньом'язових ін'єкцій, а також шрамів і ділянок ліпогіпертрофії.

- Необхідно використовувати 4-мм голки для шприц-ручок/6-мм інсулінові шприци або найкоротші доступні голки з метою мінімізації ризику введення. Ін'єкції інсуліну 4-мм голками для шприц-ручок можна робити під кутом 90°, незалежно від віку, статі, ІМТ. Якщо пацієнти повинні використовувати голки довжиною > 4 мм або шприци, може знадобитися формування шкірної складки і/або кут нахилу 45°, щоб уникнути внутрішньом'язової ін'єкції.

- Завжди слід дотримуватися чергування місць ін'єкцій, щоб не допустити розвитку ліпогіпертрофії, що призводить до порушення всмоктування інсуліну і варіабельності глікемії. Важливо вводити кожную наступну ін'єкцію на відстані мінімум 1 см від попередньої ін'єкції і використовувати всі можливі місця для ін'єкцій.

- Оптимальним методом ін'єкцій є одноразове використання голок для шприц-ручок та шприців.

- Канюлю при проведенні помпової інсулінотерапії слід міняти кожні 48–72 год з метою мінімізації ризику виникнення небажаних явищ і потенційного порушення глікемічного контролю. Місця установки канюлі чергуються за тим же принципом, що і місця для звичайних ін'єкцій.

- Щоб уникнути передачі інфекційних захворювань інсулінові шприц-ручки, картриджі для шприц-ручок і флакони інсуліну призначені виключно для індивідуального використання.

- Запас інсуліну повинен зберігатися при температурі +2–8°. Флакони з інсуліном або шприц-ручки, які використовуються для щоденних ін'єкцій, можуть зберігатися при кімнатній температурі (до +30 °C) протягом 1 міс; перед введенням інсулін повинен мати кімнатну температуру.

- НПХ-інсуліни та готові суміші інсуліну перед введенням слід ретельно перемішати.

Таким чином, основною метою лікування інсуліном є стабільна компенсація діабету. Наявні в розпорядженні ендокринологів різні види і типи препаратів інсуліну забезпечують широку можливість вибору оптимальних схем інсулінотерапії, максимальної індивідуалізації проведеного лікування, щоб досягати стійкої і тривалої компенсації захворювання, запобігати розвитку гострих і хронічних ускладнень.

1.3.7. Загальні рекомендації для пацієнтів, що знаходяться на інсулінотерапії

1. Ін'єкції інсуліну на час прийому їжі мають забезпечуватися у вигляді ін'єкції немодифікованого (розчинного) інсуліну або аналогів швидкодіючого інсуліну перед їдою.

2. Аналоги інсуліну швидкої дії слід використовувати як альтернативу немодифікованому інсуліну: а) за наявності нічної чи пізньої гіпоглікемії між прийомами їжі; б) у тих, у кого вони дозволяють досягти цільового рівня контролю глюкози в крові без перекусів між основними прийомами їжі і це є необхідним або бажаним.

3. Базове постачання інсуліну (у тому числі нічного інсуліну) повинно забезпечуватися шляхом використання ізофан-інсуліну (НПХ) або аналогів інсуліну тривалої дії (інсуліну гларгіну). Ізофан-інсулін (НПХ) слід вводити в години сну. Якщо дози аналога інсуліну швидкої дії, що вводиться під час їди або опівдні, недостатньо, то необхідно розглянути введення ізофан-інсуліну (НПХ) двічі на день (або частіше).

4. Аналоги інсуліну тривалої дії (інсуліну гларгін) слід застосовувати в таких випадках: а) нічна гіпоглікемія є проблемою на ізофан-інсуліні (НПХ); б) вранішня гіперглікемія на ізофан-інсуліні (НПХ) призводить до складного контролю денної глюкози в крові; в) швидкодіючі препарати інсуліну використовуються для контролю рівня глюкози в крові під час прийому їжі.

5. Схеми інсуліну двічі на день повинні використовуватися тими пацієнтами, які вважають кількість щоденних ін'єкцій важливим питанням якості життя: а) двофазні препарати інсуліну (премікси) часто є препаратами вибору в цих обставинах; б) премікс, двофазний аналог інсуліну швидкої дії, може дати користь тим, хто схильний до гіпоглікемії в нічний час; в) такі схеми два рази на день можуть також допомогти тим, кому складно дотримуватись часу обідньої ін'єкції інсуліну, а також пацієнтам з труднощами в навчанні, яким може знадобитися від інших допомога.

6. При значних змінах з дня на день типу харчування і ФА з причин умов праці та відпочинку, потрібен ретельний і детальний моніторинг їх самоконтролю і схем ін'єкцій інсуліну.

7. У пацієнтів, у яких передбачаються періоди голодування або сну після їди (наприклад, під час релігійних свят і постів або після нічної зміни), необхідно розглянути аналог інсуліну швидкої дії перед їдою (за умови, що їжа не пролонгована).

8. У пацієнтів з хаотичним і важко передбачуваним контролем рівня глюкози в крові (гіпер- і гіпоглікемія в будь-який час), а не зміною в раніше оптимізованій схемі інсуліну, слід враховувати наступне: а) ресуспензування інсуліну і техніку введення інсуліну; б) місця ін'єкцій; в) навички самоконтролю; г) знання та навички самообслуговування; д) спосіб життя; є) психологічні та психосоціальні труднощі; ж) можливі органічні причини, такі як гастропарез.

9. Безперервна підшкірна інфузія інсуліну (БПІ) або інсулінова помпа рекомендується як варіант за умови, що: а) мультидозова інсуліно-терапія (включаючи, за необхідності, застосування інсуліну гларгіну) була невдалою; б) пацієнт ставить відповідально і компетентно до лікування.

10. Часткову заміну інсуліну для досягнення цільових рівнів глюкози в крові (лише базальний інсулін або тільки інсулін перед їдою) не слід розглядати у пацієнтів, які починають інсулінотерапію, до тих пір, поки дефіцит островкових β -клітин прогресує далі.

11. Пероральні цукрознижуючі препарати, як правило, не повинні використовуватися в лікуванні ЦД 1 типу.

12. Пацієнти, які застосовують ін'єкційний інсулін, повинні мати доступ до засобів введення інсуліну, які забезпечують їм оптимальне самопочуття, часто з використанням одного або більше типів ін'єкційних інсулінових шприц-ручок.

13. Пацієнти, які мають зорові або психологічні проблеми, повинні бути забезпечені засобами для введення інсуліну без голки, які вони можуть використовувати самостійно для точного дозування.

14. Пацієнти повинні бути поінформовані про те, що черевна стінка є терапевтичним вибором для ін'єкцій інсуліну перед їдою.

15. Пацієнти повинні бути поінформовані, що суспензійний інсулін розширеної дії, наприклад інсулін-ізофан (НПХ), може дати більш тривалий профіль дії при введенні в підшкірну тканину стегна, а не в руку або черевну стінку.

16. Пацієнтам слід рекомендувати використовувати одну анатомічну ділянку для ін'єкцій в один і той же час доби, але зі зміщенням місця ін'єкції у шкіру в цій ділянці.

17. Пацієнти повинні бути забезпечені відповідними контейнерами для збору використаних голок. Повинні бути домовленості щодо утилізації цих контейнерів.

18. Метою тривалого глікемічного контролю є: 1) рівень HbA1c не більший ніж 7,0 % без частих випадків тяжкої гіпоглікемії та нічної гіпоглікемії; контролювати рівень HbA1c необхідно від 2 до 4 разів на рік (можливий більш частий контроль при тривалій декомпенсації вуглеводного обміну); прагнення досягти низького рівня HbA1c може призвести до підвищеного ризику гіпоглікемії, а високий рівень HbA1c – до розвитку хронічних мікросудинних ускладнень; 2) оптимальною метою короткотривалого глікемічного контролю натще є рівень глюкози в крові 4–8 ммоль/л та після прийому їжі менше ніж 10 ммоль/л; 3) пацієнтів слід заохочувати проводити вимірювання глюкози в крові не менше 4 разів на добу; моніторинг глюкози в сечі менш ефективний; 4) пацієнтам, які використовують схеми багаторазових щоденних ін'єкцій, необхідно рекомендувати коригувати дозу інсуліну після вимірювання глюкози в крові до їди, перед сном та іноді вночі; 5) пацієнтам з частими гіпоглікеміями або гіперглікеміями, можна запропонувати безперервний моніторинг рівня глюкози в крові; 6) вимагати ведення щоденника самоконтролю рівня глюкози в крові для досягнення цільових параметрів компенсації вуглеводного обміну та зменшення частоти епізодів гіпоглікемії [43–46].

1.3.8. Ускладнення інсулінотерапії

Негативні ефекти інсулінотерапії зумовлені білковою структурою гормону, неадекватною дозою інсуліну, недотриманням рекомендацій лікаря, іншими факторами. До основних побічних реакцій інсулінотерапії належать: алергія до інсуліну, гіпоглікемічні стани, інсулінові ліподистрофії та ліпогіпертрофії, інсулінорезистентність, інсулінові набряки, хронічне передозування інсуліну (синдром Сомоджі).

Гіпоглікемічні стани є найчастішим ускладненням інсулінотерапії і виникають внаслідок неадекватного дозування інсуліну, порушення режиму харчування та фізичних навантажень. Вони розвиваються швидко, проявляються загальною слабкістю, відчуттям голоду, пітливістю, судомами, непритомністю.

Виникнення гіпоглікемії пов'язують зі скороченням часу прийому їжі (пропуск харчування, пізній прийом їжі або недостатній). Можливе також посилення абсорбції інсуліну в місці введення через підвищену температуру тіла, в результаті масажу тощо. На появу гіпоглікемії впливають і супутні захворювання (ниркова недостатність, гіпотиреоз, Аддісонова хвороба, гіпопітуїтаризм та ін.).

До інших можливих причин відносять: надмірну ФА (вправи на тренажерах, важка фізична праця), передозування інсуліну (введення більшої дози інсуліну або таблетованих гіпоглікемічних препаратів, інколи як суїцидальна спроба), вживання надмірної кількості алкоголю, саліцилатів, тетрациклінів, β -адреноблокаторів, помилки у дозуванні, забудькуватість, неуважність.

Постгіпоглікемічна гіперглікемія (феномен Сомоджі). Хронічне передозування активує контррегуляторні гормони (глюкагон, адреналін, кортизол, гормони росту). Це призводить до появи "рикошетної" гіперглікемії, яка може тривати дві доби і навіть перерости у важкий кетоацидоз. Для попередження розвитку феномену Сомоджі визначають рівень глюкози о 3.00 год ночі. Нічна гіпоглікемія вказує на можливість розвитку "рикошетної" гіперглікемії в ранкові години. У такому випадку слід знизити дозу інсуліну у другій половині дня.

Інсуліновий набряк. Неконтрольований ЦД супроводжується втраченою рідини і натрійурезом, тоді як лікування інсуліном асоціюється із затримкою натрію і води. Вважають, що глюкагон має натрійуретичну дію, а інсулін, навпаки, затримує натрій і воду. Затримка рідини призводить до збільшення маси тіла і часом може розчаровувати хворих (особливо молодих дівчат, жінок). Призначення діуретиків у таких випадках є виправданим.

Ліпоатрофія. Наявність імуноглобулінів, які здатні виділяти цитокіни, призводить до втрати жирового прошарку в місці ін'єкцій. Така проблема може виникнути під час використання неочищених інсулінів.

Ліпогіпертрофія. Використання високо очищених інсулінів може призвести до локальної гіпертрофії підшкірного жиру. Ротація ділянок ін'єкцій є обов'язковою для профілактики інсулінової ліпоатрофії або ліпогіпертрофії.

Ортостатична гіпотензія. Вважається, що автономна нейропатія у хворих на діабет спричиняє ефект вазодилатації з подальшим розвитком гіпотензії. Ортостатична гіпотензія часом нагадує гіпоглікемію через потіння і тремор.

Алергія на інсулін. Сьогодні проблеми з алергією на інсулін практично усунуті, дякуючи малій кількості домішок. Але, якщо алергічні реакції все ж виникають, то можуть мати місцевий або системний характер. У таких випадках слід проводити десенсибілізацію, користуючись спеціально розробленими для цього схемами. Лікувальна тактика повинна також включати призначення антигістамінних препаратів, адреналін, глюкокортикостероїди і ксень.

Інсулінорезистентність пов'язана з утворенням антитіл до інсуліну, і про неї можна говорити, коли доза інсуліну перевищує 1,5 ОД/кг. Для лікування необхідно змінювати препарат інсуліну на однокомпонентні препарати та аналоги.

Інсулінова пресбіопія проявляється порушенням зору, виникає на початку інсулінотерапії, зумовлена порушенням рефракції та змінами фізичних властивостей кристалика. Вона минає самостійно через 2–3 тиж, про що необхідно попередити хворого.

1.4. Сучасні досягнення в удосконаленні глікемічного контролю

1.4.1. Інсулінова помпа

Інсулінова помпа забезпечує БПІ (помпова терапія), наближену до фізіологічних умов, методом Біопульсу по 0,05/0,1 ОД (*рис. 1*). Відомо, що підшлункова залоза здорової людини секретує інсулін кожні 10–14 хв. За таким принципом працює помпа і забезпечує контрольоване, поступове введення базальних і болусних ін'єкцій. В Україні використовуються помпи Парадигма компанії Медтронік. Найбільшою перевагою Paradigm Real-Time є зниження ризику гіпоглікемій. Якщо рівень глюкози крові знижується до 5 ммоль/л або нижче, то помпа відключається на 2 год. Складові частини: помпа Paradigm Real-Time; м'яка трубка, катетер; сенсор глюкози, дані з якого передаються на помпу; трансмітер MiniLink Real-Time – пристрій, що передає дані вимірювання рівня глюкози в інсулінову помпу за допомогою хвиль радіочастотного діапазону в безпроводниковому режимі.



Рис. 1. Інсулінова помпа

Метод постійної підшкірної інфузії інсуліну має суттєві переваги перед класичною інсулінотерапією:

1. Помпа подає розчин в кров часто, але в маленьких дозах, і завдяки цьому інсулін всмоктується практично моментально. У діабетиків часто коливання рівня цукру в крові виникають через те, що подовжений інсулін може всмоктуватися з різною швидкістю. При використанні інсулінової помпи ця проблема усувається, і в цьому її головна перевага, тому що використовується тільки "короткий" інсулін, який діє дуже стабільно.

2. Маленький крок і висока точність дозування. Крок набору болюсної дози інсуліну в сучасних помп – всього 0,1 ОД. Нагадаємо, що у шприц-ручок – 0,5–1,0 ОД. Швидкість подачі базального інсуліну можна міняти на 0,025–0,100 ОД/год.

3. Кількість проколів шкіри знижується в 12–15 разів. Нагадаємо, що інфузійну систему інсулінової помпи слід міняти 1 раз на 3 дні. А при традиційній інсулінотерапії за інтенсифікованою схемою доводиться робити 4–5 ін'єкцій щодоби.

4. Інсулінова помпа допомагає розрахувати дозу болюсного інсуліну. Для цього діабетикові потрібно з'ясувати і ввести в програму свої індивідуальні параметри (вуглеводний коефіцієнт, чутливість до інсуліну в різний час доби, цільовий рівень цукру в крові).

5. Система допомагає обчислити правильну дозу болюсного інсуліну, виходячи з результатів вимірювання глюкози в крові перед їдою і скільки вуглеводів планується з'їсти.

6. Особливі види болюсів. Інсулінову помпу можна налаштувати, щоб болюсна доза інсуліну вводилася не в один момент, а розтягнута її за часом. Це корисна функція, коли діабетик їсть вуглеводи повільного засвоєння, а також на випадок тривалого застілля.

7. Безперервний моніторинг рівня глюкози в крові в реальному часі. Якщо цукор в крові виходить за допустимі межі – інсулінова помпа попереджає пацієнта. Новітні удосконалені моделі вміють самостійно змінювати швидкість введення інсуліну, щоб нормалізувати цукор в крові. Зокрема, вони відключають подачу інсуліну при гіпоглікемії.

8. Зберігання журналу даних, передача їх на комп'ютер для обробки і аналізу. Більшість інсулінових pomp зберігають у своїй пам'яті журнал даних за останні 1–6 міс. Це інформація про те, які дози інсуліну вводили і який був рівень глюкози в крові. Ці дані зручно аналізувати як самому пацієнту, так і його лікарю.

Показання для помпової інсулінотерапії:

- бажання самого пацієнта;
- не вдається досягти компенсації діабету (HbA1c тримається вище 7,0 %, у дітей – вище 7,5 %);
- рівень глюкози в крові пацієнта часто і значно коливається;
- відзначаються часті прояви гіпоглікемії, у тому числі важкі, а також вночі;
- феномен "ранкової зорі";
- інсулін в різні дні діє на пацієнта по-різному (виражена варіабельність дії інсуліну);
- інсулінову помпу рекомендують використовувати під час планування вагітності, при її виношуванні, під час пологів та в післяпологовий період;
- дитячий вік – в США близько 80 % дітей-діабетиків використовують інсулінові помпи, в Європі – близько 70 %.

Помпова інсулінотерапія, теоретично, підходить для всіх пацієнтів з діабетом, кому потрібне введення інсуліну, у тому числі при аутоімунному ЦД з пізнім початком і при моногенних формах діабету. Але існують і протипоказання до використання інсулінової помпи.

Протипоказання для призначення помпотерапії

1. Сучасні інсулінові помпи влаштовані так, щоб пацієнтам було просто їх програмувати і використовувати. Проте помпова інсулінотерапія вимагає активної участі пацієнта у своєму лікуванні. Інсулінову помпу не слід використовувати в тих випадках, коли таку участь забезпечити неможливо.

2. Помпова інсулінотерапія підвищує для пацієнта ризик гіперглікемії і розвитку діабетичного кетоацидозу, тому що при використанні інсулінової помпи в крові діабетика немає інсуліну продовженого дії. Якщо раптом подача короткого інсуліну припиняється, то важкі ускладнення можуть проявитися вже через 4 год.

3. Протипоказанням для помпової інсулінотерапії є ситуації, коли пацієнт не може або не хоче освоїти тактику інтенсивного лікування діабету, тобто навички самоконтролю глюкози в крові, підрахунку вуглеводів за системою ХО, планування ФА, розрахунку доз болусного інсуліну.

4. Помпову інсулінотерапію не використовують для пацієнтів, у яких є психічне захворювання, здатне призвести до неадекватного поводження з приладом. Якщо у діабетика виражене зниження зору, то у нього будуть проблеми з розпізнаванням написів на екрані інсулінової помпи.

5. У початковому періоді помпової інсулінотерапії необхідно постійне спостереження лікаря. Якщо його не можна забезпечити, то перехід на помпову інсулінотерапію слід відкласти "до кращих часів".

У багатьох країнах Європи проводилось багатоцентрове міжнародне дослідження глікемічного контролю під впливом БПІ – CSII (*continuous subcutaneous insulin infusion*) у дітей та підлітків з ЦД типу 1. Доведено, що помпотерапія значно покращує глікемічний контроль, знижує рівень HbA1c. Перехід на помпову терапію необхідно проводити у спеціалізованих ендокринологічних центрах за наявності показань, з урахуванням відповідальності хворого, досвіду його у проблемі ЦД, можливості постійного спостереження у лікаря та фінансової підтримки [4].

1.4.2. Прилади для моніторингу глікемії

Для лікування хворих на ЦД необхідно проводити *моніторинг метаболічного стану*. Під ідеальним контролем ЦД розуміють щоденне, у деяких хворих – кілька разів на день, визначення рівня глюкози крові та відповідну корекцію дози інсуліну. Хворий на діабет повинен самостійно це виконувати і адекватно оцінювати. *Самоконтроль* є найважливішою частиною лікування ЦД. Експрес-визначення глюкози в крові проводиться за допомогою точних портативних приладів – **глюкометрів**. Крім показників вуглеводного обміну, необхідно контролювати рівень ліпідів і артеріальний тиск.

Визначення рівня HbA1c – простий, зручний і надійний метод діагностики ЦД. Він не вимагає особливої підготовки (наприклад, стану натще) і досить стабільний (не залежить від часу доби, фізичних навантажень або емоційного стану напередодні), через що багато лікарів віддають перевагу саме йому. Однак існує ряд ситуацій, у яких показник HbA1c може дати спотворені результати, і на це звертає увагу посібник ADA-2018. До них відносяться: серпоподібноклітинна анемія, II і III триместр вагітності, проведення гемодіалізу, недавня кровотрота або переливання крові, лікування еритропоєтином. Для діагностики ЦД у таких пацієнтів слід визначати рівень глюкози в плазмі крові [48].

Сьогодні для експрес-визначення глікемії використовуються фотометричні і електрохімічні прилади. Основними ферментами, що використовуються в глюкометрах, є глюкозооксидаза і глюкоздегідрогеназа. Ферменти тест-смужок у фотометричних глюкометрах (Betachek, Accu-Check Active) реагують з глюкозою досліджуваної крові, у результаті чого пропорційно рівню глікемії змінюється колір тестової зони; зміна забарвлення реєструється за допомогою спектрометра. В інших глюкометрах (One Touch – Ultra, Ultra Easy, Select, Select Simple, Contour Plus, Accu-

Check Performa, IME-DC, Gamma, Bionime) використовуються електрохімічні методи. У більшості електрохімічних систем використовується технологія амперометрії, під час якої вимірюється сила струму, що виникає у ході хімічної реакції між ферментом тестової зони і глюкозою крові [49].

Досягненням в удосконаленні глікемічного контролю є *Система тривалого моніторингу глюкози – CGMS System Gold (Continuous Glucose Monitoring System)*. Прилад для реалізації системи (Medtronic, Minimed, USA) складається з підшкірного сенсора для постійного моніторингу глюкози протягом трьох днів, монітора для реєстрації показників глікемії і комп'ютера. Отримані криві порівнюються з прийомом їжі, ін'єкціями інсуліну.

Система моніторингу глікемії FreeStyle Libre. Нині найбільш реальним приладом моніторингу глікемії вважається глюкометр FreeStyle Libre (корпорації Abbott), який в 2014 р. отримав європейську сертифікацію [49]. Цей глюкометр не позбавляє остаточно людину від проколів, але він робить прокол за допомогою надтонкої нитки, яка просувається не далі підшкірного шару (людина нічого не відчуває). Цей вимірювальний елемент знаходиться всередині водонепроникного датчика, який кріпиться до задньої частини передпліччя. Другим компонентом глюкометра є спеціальний пристрій, який зчитує і відображає показання датчика. Хоча зараз вже з'явився безкоштовний додаток до сучасних телефонів, що дозволяє обходитися без додаткового пристрою, що зчитує. Глюкометр веде безперервне відстеження рівня глюкози в крові. Результати вимірювань зберігаються на пристрої до 90 днів, так що користувач може переглядати свою статистику протягом тривалого часу. Датчик тримається на тілі до 14 днів. Таким чином, витратні матеріали цього глюкометра – 2 датчика на місяць. Купити FreeStyle Libre можна і в Україні через сайти Abbott в інтернеті. Користувачі цієї технології задоволені, відзначають поліпшення якості життя та інший підхід до самоконтролю при можливості візуалізації глікемії. Хочеться звернути увагу на те, що повністю відмовитися від використання стандартного глюкометра поки неможливо, оскільки сенсор FreeStyle Libre знаходиться в тканинах, а не в крові, а це означає, що дані глікемії "відстають" на 15–20 хв. Наприклад, якщо глікемія на приладі 4 ммоль/л і покаже 2 стрілки вниз, імовірна небезпека пропустити гіпоглікемію.

Американська компанія Dexcom оновила свої *глюкометри Dexcom G4 PLATINUM та G5 Mobile*, реалізувавши в їх програмному алгоритмі імітацію роботи підшлункової залози (в частині вимірювання рівня глюкози). Це дозволило досягти практично лабораторної точності вимірювань. Глюкометри Dexcom G4-7 PLATINUM та G5 Mobile дозволяють вимірювати рівень глюкози безперервно 24/7. З ним не потрібно щодня прокалювати палець. Їх датчик-патч встановлюється в районі живота і кожні 5 хв передає результати вимірювань на гаджет, схожий на MP3-плеєр. Цей гаджет не тільки відображає графік зміни кількості цукру в крові, але і попереджає носія, коли цей показник виходить з норми. Також статистику можна

синхронізувати з мобільним додатком для смартфонів. Зокрема, вже розроблено і впроваджується у виробництво програма, яка буде відображати показники в реальному часі на годиннику Apple. Американський стартап Glucovation, проводячи маркетингову компанію, розширив сферу застосування своєї нової розробки – неінвазивного глюкометра *SugarSenz*. Виробники оголосили, що вимірювати рівень цукру в крові повинні не тільки діабетики. Вони впевнені, що багатьом здоровим людям, захопленим фітнесом, або які хочуть схуднути, теж було б корисно проводити моніторинг рівня глюкози і бачити, як він змінюється після з'їденого обіду або пробіжки.

У 2018 р. компанія Dexcom оголосила про розробку нової версії *сенсора G6* з більшою тривалістю терміну служби (від 10 до 14 днів) й, імовірно, він не вимагає калібрування. Свою заяву компанія зробила на підставі результатів проведеного дослідження за участю 49 осіб, які використовували датчик G6 протягом десяти і більше днів. Похибка вимірювання порівняно з лабораторним аналізом склала всього 8,1 % при одному калібруванні і 8,8 % в тому випадку, коли калібрування не проводилося. Варто уваги, що 96 % показань сенсора були в межах 20 % діапазону розбіжностей з фактичним значенням рівня глюкози. Попередні результати дослідження говорять про те, що точність вимірювання покращилася, тривалість експлуатації збільшилася до 10–14 днів, кількість калібрувань скоротилася до одного на день або потреба в ній і зовсім відпадає.

Іншим досягненням Dexcom є партнерство з компанією Verily (частина корпорації Alphabet Inc., раніше відомої як Google Life Sciences), мета якої – розробка двох невеликих за розміром і ціною пристроїв безперервного моніторування рівня глюкози. Завдяки цьому об'єднанню друге покоління сенсора G6 значущо зменшиться в розмірах. Завтовжки датчик буде менше цукерки M&M's, а завдовжки – порівняно з монетою номіналом у пенні. За словами виробників, завдяки цьому знизиться і ціна пристрою. У числі переваг також значаться: калькулятор дози інсуліну, передача даних про рівень глюкози крові безпосередньо на смартфон через Bluetooth, новий сертер з єдиною кнопкою для установки сенсора. Таким чином, версія сенсора другого покоління очікується у 2020 р.

IBGSTAR – глюкометр в телефоні. Медична компанія "Санофі" спільно з Apple розробила спеціальний гаджет iBGStar, яким можна зробити вимірювання концентрації цукру власної крові. Правда, для того щоб користуватися цим пристроєм необхідно мати iPhone або iPod Touch. iBGStar – це невеликий пристрій, який підключається до плеєра або телефону. Для аналізу крові достатньо лише однієї краплі. Забір крові проводиться за допомогою мініатюрної смужки, яка знаходиться в нижній частині пристрою. Спеціально розроблене програмне забезпечення дозволяє обробляти дані, зберігати всі значення протягом певного часу, а також дозволяє стежити за глікемією в режимі реального часу.

Apple Watch дозволять відстежувати рівень цукру в крові. Компанія Dexcom спільно з Apple готує новий мобільний додаток для *Apple Watch*. Будь-який користувач "розумних" годин зможе дізнатися рівень цукру в крові під час використання електронного браслета. Якщо Dexcom успішно завершить розробку, то аудиторія *Apple Watch* значно розшириться за рахунок людей, які страждають на діабет. Додаток буде працювати безпроводним способом за допомогою датчика, вбудованого в "розумний" годинник. Отримувати інформацію він буде з іншого датчика товщиною з людську волосину, який розміщується під шкірою хворого. При підключенні до *Apple Watch* і запуску спеціального додатка сенсор кожні п'ять хвилин буде зчитувати і передавати дані, безперервно відслідковуючи інформацію про рівень цукру. Завдяки цьому користувач зможе аналізувати перебіг хвороби і краще її контролювати. Крім того, завдяки платформі *Apple HealthKit* результати досліджень можна передавати лікарю.

Індикаторні лінзи для хворих. Дослідники з інституту Акрона розробили спеціальні лінзи для хворих з ЦД. Рівень цукру вимірювали по слюзі. Якщо рівень глюкози в крові підвищується, то лінзи починають міняти свій колір подібно лакмусовим папірцям. Для того, щоб можна було швидко і точно визначити зміну кольору лінзи, розроблено спеціальний додаток для смартфонів з камерою. Тобто, для того щоб дізнатися рівень цукру в крові, пацієнтові необхідно себе просто сфотографувати. На даному етапі все ще проходять клінічні випробування таких лінз, і в разі їх успішного проведення через кілька років такі лінзи будуть доступні кожному.

Медична кліпса "GLUOS". Винахідник Тобіас Форцш розробив спеціальну сережку-кліпсу "Glucos", яка прикріплюється на мочку вуха. Окремо до сережки додається спеціальний адаптер, який може підключатися до айфону або смартфона. На спеціальному адаптері розташовуються три лампочки: при червоному сигналі – рівень цукру знижений, якщо білий – цукор в нормі, при жовтому – рівень глюкози підвищений. Крім того, у випадку загрози пристрій подає звуковий сигнал, а також він може підключатися за допомогою бездротового зв'язку з комп'ютерів. Ще одна кліпса *GlucosTrack* виконує три виміри одночасно, використовуючи теплові, ультразвукові та електромагнітні технології. Необхідно просто прикласти невеликий датчик-кліпсу до мочки вуха, і він виміряє цукор, як градусник для немовлят. Результати вимірювань відображаються на невеликому портативному пристрої розміром з мобільний телефон. Пристрій можна налаштувати так, що він буде повідомляти голосом отримані дані. Це дуже зручно для людей похилого віку. А мами можуть не включати вночі світло, щоб не будити дитину: доторкнувся до мочки вуха, отримав результат цукру в крові. Проводити зміну кліпси-датчика і калібрування потрібно раз на півроку для більш точних вимірювань. Цей глюкометр може бути відкалібрований відразу для трьох користувачів. *GlucosTrack* пройшов сертифікацію в Європі, в 2015 р. отримав дозвіл на використання в Америці (офіційний сайт – *GlucosTrack*).

1.5. Терапевтична мета при ЦД типу 1 (European Diabetes Policy Group):

Таблиця 1.8

Критерії компенсації вуглеводного обміну при ЦД типу 1

Показники		Адекватний рівень	Неадекватний рівень
HbA1c (%)		6,0–7,5	> 7,5
Контроль глюкози в капілярній крові, ммоль/л	Глікемія натще	5,1–6,5	> 7,5
	Постпрандіальна глікемія (через 2 год після їди)	7,6–9,0	> 9,0
	Глікемія перед сном	6,0–7,5	> 7,5
	Вночі	3,6–6,0	> 7,0

Таблиця 1.9

Показники ліпідного обміну

Показники, ммоль/л	Ризик серцево-судинних ускладнень			
	Цільові значення	Низький	Помірний	Високий
Загальний холестерол	< 4,5	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
Холестерол ЛПНЩ	< 2,5	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
Холестерол ЛПВЩ	> 1,0 (чол.) > 1,2 (жін.)	> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
Тригліцериди	< 1,7	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2

Таблиця 1.10

Показники контролю артеріального тиску

Показники	Ризик ангіопатії		
	Низький	Помірний	Високий
Рівень АТ, мм рт. ст.	< 130/80	130–140/80–85	> 140/85

Група організацій, пов'язаних з різними аспектами ЦД 1 типу, ініціювала *Програму дослідження критеріїв ЦД 1 типу* для вироблення консенсусних визначень ряду ключових критеріїв ЦД 1 типу [50]. Наглядний комітет, що включав представників Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ), Американської асоціації діабетологів-інструкторів (ААДЕ), Американської діабетичної асоціації (АДА), Товариства ендокринологів, Міжнародного дослідницького фонду ювенільного діабету (JDRF), Благодійного фонду Леони і Гаррі Хелмслі, педіатричного ендокринологічного товариства (PES) і діабетологічної бази даних The T1D Exchange, був вирішальним органом в рамках *Програми дослідження критеріїв ЦД 1 типу*. Їх робота підтримувалася даними з боку дослідників, фармацевтичної індустрії, пацієнтів з діабетом за допомогою експертних комісій, які представляли кожен з перерахованих груп учасників проекту. Наглядний комітет організував зустрічі у травні і серпні 2016 р. для огляду наявних даних, обговорення і вироблення консенсусу

щодо визначень кожного з ключових критеріїв. Діяльність групи, включаючи телеконференції, витрати на відрядження і т. п., фінансувалася JDRF і грантом, наданим Благодійним фондом Леони і Гаррі Хелмслі. Чорнова версія консенсусу була представлена на сайті JDRF протягом 30 днів в березні 2017 р. для отримання коментарів. Найбільш значущі результати в рамках Програми включають гіпоглікемію, гіперглікемію, час перебування в одному з цих станів, діабетичний кетоацидоз (ДКА) і результати, що повідомляються пацієнтами (табл. 1.11).

HbA1c – загальноприйнятий сурогатний критерій результатів для оцінки ефективності лікування діабету і різних методик, що застосовуються як в клінічній практиці, так і в дослідженнях [48]. Хоча HbA1c використовується як основний критерій для оцінки ефективності глікемічного контролю і як сурогатний критерій ризику розвитку ускладнень, він, тим не менше, має деякі обмеження. Як показник рівня глюкози крові за 2 або 3 міс HbA1c не відображає нетривалі коливання рівня глюкози, а також тривалість перебування пацієнтів з ЦД 1 типу в стані гіпер- або гіпоглікемії; також за допомогою HbA1c неможливо оцінити вплив коливань рівня глюкози крові на якість життя пацієнта. Останні дані про ЦД 1 типу уможливили оцінку ефективності терапії та інших підходів у веденні пацієнтів з використанням комплексу критеріїв крім HbA1c, а також розширення можливостей виявлення різних станів, наприклад, гіпоглікемії.

Таблиця 1.11

Консенсусні критерії

Критерій	Визначення
Гіпоглікемія	1-й ступінь: глюкоза від < 3,9 ммоль/л до ≥ 3,0 ммоль/л)
	2-й ступінь: глюкоза < 3,0 ммоль/л
	3-й ступінь: важкий стан, що характеризується порушенням як ментального, так і фізичного стану, і який потребує спеціалізованої медичної допомоги
Гіперглікемія	1-й ступінь: підвищений рівень глюкози: в діапазоні від > 10 ммоль/л до ≤ 13,9 ммоль/л
	2-й ступінь: дуже високий рівень глюкози > 250 мг/дл (13,9 ммоль/л)
Час перебування в стані	Відсоток показників, що припадають на діапазон 3,9–10,0 ммоль/л, на одиницю часу
Діабетичний кетоацидоз	Підвищення вмісту кетонових тіл у сироватці крові або сечі (вище верхньої межі норми) і бікарбонатів в сироватці крові < 15 ммоль/л або рН крові < 7,3

Таблиця 1.12

Визначення HbA1c і часу перебування в стані гіпо/гіперглікемії

HbA1c	Час перебування в стані гіпо/гіперглікемії
Оцінка тільки показників HbA1c	Постійна динамічна оцінка рівня глюкози

HbA1c	Час перебування в стані гіпо/гіперглікемії
Оцінка HbA1c з проміжком в 3 міс	Можна порівняти коливання за будь-який проміжок часу
Не відображає випадки гіпоглікемії і гіперглікемії, що трапилися протягом одного дня	Відображає всі рівні глюкози протягом заданого проміжку часу і час, проведений з нормальним показником глюкози
Малоймовірно виявити ефективність негайного терапевтичного втручання	Може динамічно відображати наслідки терапевтичних втручань

Таблиця 1.13

Моніторинг хворих

Діагностичні дослідження і консультації	
Показник	Частота
Самоконтроль глікемії (3–4 рази на добу)	У дебюті захворювання і при декомпенсації – щоденно
Глікозильований гемоглобін	1 раз на 3 міс
Біохімічний аналіз крові (загальний білок, холестерин, тригліцериди, білірубін, АСТ, АЛТ, сечовина, креатинін, калій, натрій, кальцій)	1 раз на 6 міс
Загальний аналіз крові	1 раз на 6 міс
Загальний аналіз сечі	За показаннями, але не менше 2 разів на рік
Мікроальбумінурія	1 раз на рік
Контроль АТ	При кожному відвідуванні лікаря
ЕКГ	Щорічно
Огляд ніг	При кожному відвідуванні лікаря
Ендокринолог	Щомісячно та при необхідності
Флюорографія ОГК	Щорічно
Окуліст	Щорічно, за показаннями – частіше
Невролог, хірург кабінету діабетичної стопи	Щорічно, за показаннями – частіше

1.6. Препарати, що досліджувалися при лікуванні хворих на ЦД 1 типу

Прамлінтид (синтетичний аналог аміліну) – засіб, що сповільнює випорожнення шлунка, пригнічує секрецію глюкагону підшлунковою залозою і сприяє відчуттю насичення. Препарат схвалений FDA для призначення дорослим пацієнтам з ЦД 1 типу. Доведено, що він сприяє втраті маси тіла і зниженню дозування інсуліну. Зниження прандіальної дози інсуліну, у свою чергу, необхідно для зменшення ризику тяжкої гіпоглікемії.

Метформін. Доповнення інсулінотерапії метформіном може допомогти зменшити дозу інсуліну і поліпшити метаболічний контроль у пацієнтів з ЦД 1 типу. Це було показано в одному з досліджень: *метформін дозволив знизити дозу інсуліну (6,6 ОД/день, $p < 0,001$) і привів до невеликого зменшення маси тіла і рівнів загального холестерину і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), але не поліпшив глікемічний контроль (абсолютне зниження HbA1c склало 0,11 %, $p=0,42$)* [19]. Також в рандомізова-

ному дослідженні було підтверджено, що додавання метформіну до інсулінотерапії у підлітків з ЦД 1 типу і надлишковою вагою не покращує глікемічний контроль, але підвищує ризик гастроінтестинальних небажаних явищ після 6 міс прийому порівняно з плацебо. У дослідженні REMOVAL (The Reducing With Metformin Vascular Adverse Lesions in Type 1 Diabetes) вивчалось введення метформіну в схему відтитрованої інсулінотерапії у дорослих з ЦД 1 типу і підвищеним ризиком серцево-судинної патології. Було виявлено, що прийом метформіну протягом 3 міс не поліпшив достовірно глікемічний контроль і відчутно не утримав розвиток атеросклерозу (визначалася за товщиною комплексу інтима-медіа сонної артерії), хоча відзначалися позитивні зміни щодо інших серцево-судинних факторів ризику, таких як маса тіла і рівень ЛПНЩ. *Застосування метформіну у пацієнтів з ЦД 1 типу не схвалено FDA.*

Терапевтичне застосування інкретину. Завдяки потенційній прокрективній здатності щодо β -клітин і пригніченню вивільнення глюкагону агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) [19] і інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) вивчаються як засоби лікування пацієнтів з ЦД 1 типу, але на цей момент ще не схвалені FDA за цими показанням.

Інгібітори натрійзалежного переносника глюкози 2 типу (SGLT2) здатні знижувати рівень глюкози крові крім інсулінового механізму, блокуючи реабсорбцію глюкози в проксимальних канальцях нефронів за допомогою пригнічення SGLT2. Також ці препарати сприяють невеликому зниженню маси тіла і артеріального тиску при ЦД 2 типу. FDA схвалило три препарати для пацієнтів з ЦД 2 типу, але жоден з них не схвалений для лікування ЦД 1 типу [19]. Інгібітори SGLT2 можуть мати переваги при призначенні пацієнтам з ЦД 1 або 2 типу на тлі інсулінотерапії. FDA опублікувало попередження про ризик кетоацидозу за відсутності значної гіперглікемії (еуглікемічний діабетичний кетоацидоз) у пацієнтів з ЦД 1 або 2 типу, які приймають інгібітори SGLT2. Симптоми кетоацидозу включають задишку, нудоту, блювання і біль у животі. У цьому випадку пацієнтам необхідно припинити прийом SGLT2 і негайно звернутися за медичною допомогою [19, 48].

1.7. Хірургічне лікування при ЦД 1 типу

Трансплантація підшлункової залози і острівцевих клітин

Метод лікування за допомогою трансплантації підшлункової залози і острівцевих клітин може нормалізувати рівень глюкози крові, але вимагає довічного прийому імунодепресантів, щоб уникнути відторгнення трансплантату і рецидивів аутоімунної деструкції острівців. З огляду на можливі побічні ефекти імуносупресивної терапії, трансплантацію необхідно рекомендувати пацієнтам з ЦД 1 типу, яким планують пересадку нирки або вже провели трансплантацію нирки, або пацієнтам з рецидиву-

ючим кетоацидозом або важкою гіпоглікемією, незважаючи на інтенсивний режим глікемічної терапії [19].

Загальні рекомендації щодо медикаментозної терапії ЦД 1 типу

- Більшості пацієнтів з ЦД 1 типу підходить лікування повторними ін'єкціями прандіального інсуліну протягом дня і базального інсуліну або методом постійної підшкірної інфузії інсуліну.

- Більшість пацієнтів з ЦД 1 типу повинні використовувати аналоги інсуліну короткої дії, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії.

- Розглянути питання про можливість навчання хворих на ЦД 1 типу коригувати дози прандіального інсуліну залежно від прийому вуглеводів, рівня глюкози перед прийомом їжі і очікуваної ФА.

- При успішному лікуванні пацієнтів з ЦД 1 типу за допомогою БПП це лікування має тривати і по досягненню пацієнтами віку 65 років.

2. ЛІКУВАННЯ ЦД 2 ТИПУ

Близько 90 % усіх хворих на діабет мають ЦД 2 типу. За даними ВООЗ, діабет дорослих з 177 млн у 2000 р. зростатиме до 370 млн у 2030 р., окрім того, спостерігається тенденція до "омолодження" діабету 2 типу [1, 3]. ЦД 2 типу – генетичне захворювання з порушенням інсуліносекреції та інсулінорезистентністю, що важливо для розуміння підходів для лікування цього типу діабету.

На сьогоднівилікувати ЦД 2 типу неможливо, але ним можна добре керувати і жити повноцінним життям. Програма менеджменту ЦД 2 типу містить такі способи вирішення завдань:

- зміна способу життя (дієтотерапія, фізичні навантаження, зменшення стресу);

- цукрознижувальні препарати;

- навчання і самоконтроль;

- хірургічне лікування (баріатрія) при морбідному ожирінні.

2.1. Основні принципи харчування при ЦД 2 типу

- Дробове збалансоване харчування 6 разів на добу, невеликими порціями, в один і той же час, що сприяє підтримці ваги в межах норми і запобігає різким постпрандіальним перепадам рівнів глікемії.

- При надмірній масі тіла показана низькокалорійна дієта (≤ 1800 ккал).

Всім пацієнтам з надлишковою масою тіла/ожирінням рекомендується обмеження калорійності раціону з метою помірною зниження маси тіла. Це забезпечує позитивний ефект щодо глікемічного контролю, ліпідів і артеріального тиску, особливо в ранній період захворювання. Досягнення зниження маси тіла найбільш ефективно при одночасному застосуванні фізичних навантажень і навчальних програм.

- Обмеження простих, легкозасвоюваних вуглеводів (цукор і продукти, які його містять, мед, фруктові соки).
- Збільшення споживання багатой на клітковину їжі (40 г на добу).
- Обмеження вживання насичених жирів < 10 %, поліненасичених < 10 %; перевагу слід віддавати мононенасиченим жирам.
- Добова кількість білка в їжі має становити 1,0–0,8 г/кг маси тіла, при патології нирок цю кількість слід зменшити.
- Обмеження вживання солі до 3 г на добу через високий ризик розвитку артеріальної гіпертензії, нефропатії. Слід враховувати, що в добовій кількості непідсолених продуктів вже містяться 1,5–2,0 г солі.
- Обмеження вживання алкоголю з урахуванням високої калорійності і ризику розвитку гіпоглікемії (< 30 г на добу).
- Не доведена користь від вживання у вигляді препаратів вітамінів (за відсутності ознак авітамінозу), антиоксидантів, мікроелементів, а також будь-яких харчових добавок рослинного походження при ЦД.
- Припустимо помірне споживання некалорійних цукрозамінників.

Харчування має бути частиною терапевтичного плану і сприяти досягненню метаболічних цілей при будь-якому варіанті медикаментозної цукрознижувальної терапії. У той же час, оскільки харчування є важливою складовою способу життя і впливає на його якість, при формуванні рекомендацій щодо харчування повинні враховуватися персональні переваги. У цілому мова йде не про жорсткі дієтичні обмеження, які важко реалізувати на довгостроковій основі, а про поступове формування стилю харчування, що відповідає актуальним терапевтичним цілям [5]. Різкі, нефізіологічні обмеження в харчуванні і голодування протипоказані. За даними досліджень, поліпшення, що спостерігаються при дотриманні таких дієт, як правило, короткострокові, тобто не зберігаються з плином часу (ADA-2018). Ідеального процентного співвідношення калорій з білків, жирів і вуглеводів для всіх пацієнтів з ЦД не існує. Рекомендації формуються на основі аналізу актуального зразка харчування і метаболічних цілей. Як правило, корисним для зниження маси тіла може бути максимальне обмеження жирів (перш за все тваринного походження) і цукру; помірне (в розмірі половини звичної порції) – продуктів, що складаються переважно зі складних вуглеводів (крохмалу) і білків; необмежене споживання – продуктів з мінімальною калорійністю (в основному багатих на воду і клітковину овочів). Облік споживання вуглеводів важливий для досягнення хорошого глікемічного контролю. *Якщо пацієнт з ЦД 2 типу отримує інсулін короткої дії, оптимальним підходом є навчання підрахунку вуглеводів за системою "хлібних одиниць".* В інших випадках може бути достатньо практично-орієнтованої оцінки. З точки зору загального здоров'я слід рекомендувати споживання вуглеводів у складі овочів, цільнозернових, молочних продуктів, на противагу іншим джерелам вуглеводів, що містять додатково насичені або трансжири, цукор або натрій. Важливо також включати

в раціон продукти, багаті моно- і поліненасиченими жирними кислотами (риба, рослинні олії). Вживання алкогольних напоїв можливо в кількості не більше 1 умовної одиниці для жінок і 2 умовних одиниць для чоловіків на добу (але не щодня) за відсутності панкреатиту, вираженої нейропатії, гіпертригліцеридемії, алкогольної залежності. Одна умовна одиниця відповідає 15 г етанолу або приблизно 40 г міцних напоїв, або 140 г вина, або 300 г пива. Вживання алкоголю збільшує ризик гіпоглікемії, у тому числі відстроченої, у тих пацієнтів, які отримують секретагоги й інсулін. Необхідне навчання і постійний контроль знань про профілактику гіпоглікемії.

Рекомендовані *Європейською асоціацією зміни дієти при ЦД та серцево-судинних захворюваннях (ССЗ)* менш директивні, ніж більшість раніше запропонованих форм організації харчування [5, 51]. В них вказується на ряд можливих стереотипів дієти і підкреслюється, що адекватне споживання загальної енергії і достатнє вживання фруктів, овочів, цільнозернових злакових продуктів і низькожирових джерел білка більш важливо, ніж точні кількості енергії, що вносяться тим чи іншим макронутрієнтом. Для тих, хто вважає за краще вживати більшу кількість жиру, можливе дотримання *середземноморської дієти*, оскільки в ній жири споживаються у вигляді мононенасичених олій. Це було показано в дослідженні PREDIMED з використанням оливкової олії першого віджиму. Олії, багаті на мононенасичені жирні кислоти – корисні джерела жирів і можуть становити 10–20 % загальної енергії, з урахуванням, що загальна кількість жиру не перевищує 35 %. При надлишковій масі тіла споживання < 30 % жиру сприяє зниженню ваги. Рекомендується споживати 2–3 порції жирної риби на тиждень або рослинні джерела омега-3 жирних кислот (рапсова, соєва олія, горіхи і деякі зеленолистові овочі). Щоденна кількість холестерину не повинна перевищувати 300 мг або менше, якщо підвищений рівень ХС ЛПНЩ. Споживання трансжирних кислот необхідно знизити до мінімуму, у тому числі до нуля – штучного походження і менше 1 % денної енергії – рослинного. Вуглеводи можуть становити 45–60 % загальної денної енергії. Підстав для дуже низьковуглеводної дієти при ЦД немає. Кількість, джерела і розподіл вуглеводів повинні забезпечувати довгостроковий контроль нормоглікемії. У осіб, які отримують лікування інсуліном або пероральними засобами, доза і час використання препарату повинні відповідати кількості і природі споживаних вуглеводів. Якщо кількість вуглеводів знаходиться на верхній межі рекомендованого діапазону, важливо звертати увагу на продукти, багаті на харчові волокна і з низьким ГІ. Овочі, боби, фрукти і цільнозернові пластівці мають бути включені в раціон. Харчові волокна повинні споживатися в кількості більше 40 г на день (або 20 г на 1000 ккал на день), з яких половина повинна бути у вигляді розчинних. Денне споживання 5 і більше порцій багатих на волокна овочів і тижневе – 4 і більше порцій бобів покриває

потреби в харчових волокнах. Застосовувані крупи повинні бути цільнозерновими і багатими на волокна [5, 47].

2.2. Фізичні навантаження в лікуванні ЦД 2 типу

Пацієнтам з ЦД 2 типу рекомендуються щоденні однотипні дозовані фізичні навантаження: піші прогулянки на свіжому повітрі, плавання, їзда на велосипеді та інші види фізичного навантаження. Їх інтенсивність, тривалість і частота повинні бути індивідуально підібрані для кожного пацієнта з урахуванням віку, вихідної ФА, загального стану пацієнта, наявності ускладнень діабету та супутніх захворювань. Важливо відзначити, що *фізичні навантаження не тільки позитивно впливають на показники глікемії, сприяючи утилізації глюкози (причому цей ефект зберігається ще протягом кількох годин після закінчення фізичних вправ), а й покращують ліпідний обмін (знижують рівень тригліцеридів, які сприяють розвитку мікроангіопатії, і підвищують рівень ліпопротеїдів високої щільності, що перешкоджають розвитку атеросклерозу), а також позитивно впливають на систему згортання крові (підвищують фібринолітичну активність і знижують в'язкість крові, агрегацію тромбоцитів і рівень фібриногену).* Крім цього, фізичні вправи позитивно впливають на серцево-судинну систему: підвищують ефективність серцевого викиду, сприяють електричній стабільності міокарда, знижують споживання кисню серцевим м'язом, знижують і стабілізують артеріальний тиск, покращують кровообіг в м'язах [5].

Не менш важливо, що *фізичні навантаження* викликають позитивні емоції і допомагають протистояти стресовим ситуаціям, приводять до сприятливих гормональних змін: знижують рівень гормонів стресу, підвищують рівень "гормонів задоволення" (ендорфінів) і тестостерону і, найголовніше, приводять до зниження інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Слід пам'ятати, що фізичні навантаження знижують цукор крові, якщо вихідний рівень глікемії менше 14 ммоль/л. *При рівні глюкози крові вище 14 ммоль/л фізичні вправи протипоказані, оскільки вони викликають не зниження, а підвищення цукру крові і посилюють кетогенез. Також фізичні навантаження протипоказані при рівні глікемії нижче 5,0 ммоль/л.* Тому перед заняттями, під час і після необхідно контролювати рівень цукру крові, а за наявності супутніх ССЗ це і артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень.

ФА важлива в запобіганні розвитку ЦД 2 типу в осіб з порушеною толерантністю до вуглеводів і для контролю глікемії і пов'язаних серцево-судинних ускладнень. Аеробні та силові тренування покращують роботу інсуліну і рівень глюкози, ліпідів плазми, артеріального тиску і знижують серцево-судинний ризик. Регулярні вправи обов'язкові. Небагато відомо про те, яким шляхом краще підвищувати фізичну активність у пацієнтів; однак, дані ряду досліджень підтримують необхідність стимулювання її праців-

никами охорони здоров'я. Систематичні огляди показали, що структуровані аеробні вправи або силові тренування знижували рівень HbA1c приблизно на 0,6 % при ЦД 2 типу. Оскільки зниження HbA1c асоційоване зі зниженням частоти серцево-судинних подій і вираженості мікросудинних ускладнень, довгострокові режими тренування, що ведуть до поліпшення контролю глікемії, можуть сприяти скороченню судинних ускладнень. Комбінація аеробних і силових тренувань надає більш виражений ефект на HbA1c, ніж ті або інші окремо. У недавньому метааналізі 23 досліджень показано, що структуровані тренування асоціювалися зі зниженням HbA1c на 0,7 % порівняно з контролем [5, 51]. Тренування тривалістю понад 150 хв/тиж давали 0,9 % зниження HbA1c, а менше 150 хв/тиж – 0,4 %. У цілому, модифікація фізичної активності виявлялася успішною для зниження HbA1c, тільки якщо поєднувалася з дієтою.

Додаткові фактори, що обмежують ФА при ЦД 2 типу: ІХС, хвороби органів дихання, суглобів та ін. Ризик ІХС вимагає обов'язкового проведення ЕКГ (за показаннями – навантажувальних проб і т. п.) перед початком програми ФА. У хворих на ЦД 2 типу, які отримують інсулін або пероральні цукрознижувальні препарати, що стимулюють секрецію інсуліну (і вкрай рідко – інші цукрознижувальні засоби), ФА може викликати гіпоглікемію.

Куріння підвищує ризик ЦД 2 типу, ССЗ і передчасної смерті, і має бути виключено. Відмова від паління знижує ризик ССЗ. Особам з ЦД необхідно надати консультування за програмою відмови від куріння, включаючи фармакологічну підтримку бупропіоном або варенциліном, якщо необхідно [2].

Стратегія для відмови від куріння:

1. *Питати:* систематично цікавитися статусом паління при кожній нагоді.
2. *Радити:* постійно налаштовувати всіх курців проти куріння.
3. *Зіставляти:* оцінювати ступінь залежності пацієнта і його готовність кинути палити.
4. *Сприяти:* брати участь в розробці стратегії відмови, включаючи встановлення точної дати повної відмови, рекомендації щодо поведінки і фармакологічної підтримки.
5. *Удосконалювати:* після повної відмови продовжувати спостерігати за ситуацією.

2.3. Медикаментозна терапія ЦД 2 типу

Загальні принципи початку й інтенсифікації цукрознижувальної терапії

- Основа лікування – зміна способу життя: раціональне харчування і підвищення фізичної активності.

- Стратифікація лікувальної тактики залежно від вихідного рівня HbA1c, виявленого при постановці діагнозу ЦД 2 типу.

- Персоналізація вибору цукрознижуючих препаратів залежно від домінуючої клінічної проблеми.

- Моніторинг ефективності цукрознижувальної терапії за рівнем HbA1c здійснюється кожні 3 міс. Оцінювати темп зниження HbA1c.

- Зміна (інтенсифікація) цукрознижувальної терапії при її неефективності (за відсутності досягнення індивідуальних цілей HbA1c) виконується не пізніше ніж через 6 міс.

- Медикаментозне лікування (пероральні цукрознижувальні препарати, інкретиноміметики, інсулінотерапія).

Периферична інсулінорезистентність, пов'язана з ожирінням, відіграє важливу роль у патогенезі ЦД 2 типу. *Інсулінорезистентність (ІР)* – зниження біологічної відповіді до одного або декількох ефектів дії інсуліну. ІР зустрічається при ЦД типу 2 у 83,9 % хворих, при порушеній толерантності до глюкози – у 65,9 %, при гіперхолестеринемії – у 53,5 %, при гіпертригліцеридемії – у 84,2 %, при зниженні ЛПВЩ – у 88,1 %, при гіперурикемії – у 62,8 % і при гіпертонії – у 58 % хворих [2, 4]. Найбільше клінічне значення має втрата чутливості до інсуліну м'язової, жирової та печінкової тканин. *ІР м'язової тканини* проявляється в зниженні надходження глюкози з крові в міоцити та її утилізації в м'язових клітинах, *жирової тканини* – в резистентності до антиліполітичної дії інсуліну, що призводить до накопичення вільних жирних кислот і гліцерину. Надходячи в печінку, вони стають основним джерелом утворення атерогенів ЛПДНЩ. *ІР тканини печінки* характеризується зниженим синтезом глікогену і активацією розпаду глікогену до глюкози (*глікогеноліз*) і синтезу глюкози *de novo* з амінокислот, лактату, пірувату, гліцерину (*глюконеогенез*). ІР скелетних м'язів у хворих на ЦД або ожиріння пов'язана з порушенням функції і зменшенням кількості глюкозних транспортерів – ГЛЮТ-4, що було доведено при дослідженні біоптатів м'язів *in vitro*. Також вважається, що істотною ланкою патогенезу ІР є симпатична нервова система. Катехоламіни стимулюють глікогеноліз і глюконеогенез в печінці і пригнічують вивільнення інсуліну з β -клітин підшлункової залози, одночасно порушуючи периферичну утилізацію глюкози скелетними м'язами. У жирових клітинах стимуляція β -рецепторів призводить до автоматичного компенсаторного зниження кількості рецепторів до інсуліну в тканинах і їх чутливості, до зниження транспорту глюкози всередину клітини. За сучасними уявленнями, в білій жировій тканині синтезується велика кількість сигнальних речовин, а саме: лептин, чинник некрозу пухлини- α , інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-8 (ІЛ-8), і відповідні розчинні рецептори. Серед постійно зростаючої кількості нововідкритих речовин, що секретуються адипоцитами, також можна назвати ангіотензиноген, ангіотензин-II, інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1), що трансфор-

мує фактор росту- β (TGF- β), адипонектин, резистин, вісфатин, оментин. *Лептин, резистин, оментин* впливають на чутливість до інсуліну периферичних тканин. При обліку змін об'єму жирової тканини була виявлена пряма залежність між рівнем *лептину* та ступенем інсулінорезистентності. Висловлено припущення, що лептин виконує роль сигналу, що посиляється від адипоцитів до β -клітин підшлункової залози, спрямованого на стимуляцію секреції інсуліну і тим самим сигналізує про зниження чутливості до інсуліну. Згідно з дослідженнями, проведеними в популяції американських індіанців, *резистин* можна розглядати прогностичним маркером розвитку ожиріння, порушення чутливості до інсуліну і ЦД 2 типу [4].

Таблиця 2.1

Можливі механізми інсулінорезистентності

1	Відсутність або зниження чутливості інсулінових рецепторів внаслідок гіперінсулінемії
2	Порушення функції інсулінових рецепторів і їх недостатній зв'язок з інсуліном та активаторами рецепторів
3	Розлади на рівні пострецепторних сигналів (генетичний поліморфізм пострецепторних структур)
4	Порушення функції GLUT-4
5	Накопичення тригліцеридів у скелетних м'язах ("ліпотоксичність")

Таблиця 2.2

Вплив інсулінорезистентності на функцію органів та систем

Скелетні м'язи	Зниження надходження глюкози в м'язи
Печінка	Зниження продукції глюкози Підвищення рівня неестерифікованих жирних кислот Підвищення глюконеогенезу Підвищення синтезу тригліцеридів
Симпатична нервова система	Підвищення тонуусу СНС через вплив інсуліну на гіпоталамус
Жирова тканина	Недостатнє пригнічення ліполізу Збільшення циркуляції неестерифікованих жирних кислот
Судини	Ендотеліальна дисфункція Порушення щільності артерій Підвищення прокоагуляції
Нирки	Гіперурикемія (інсулін знижує кліренс сечової кислоти в нирках)

Таблиця 2.3

Групи цукрознижувальних препаратів і механізм їх дії

Групи препаратів	Механізм дії
Препарати сульфоналсечовини (ПСС)	Стимуляція секреції інсуліну
Бігуаніди (метформін)	Зниження продукції глюкози печінкою. Зниження інсулінорезистентності м'язової і жирової тканини

Групи препаратів	Механізм дії
Глініди (меглітинід)	Стимуляція секреції інсуліну
Тіазолідиндіони (глітазони)	Зниження інсулінорезистентності м'язової і жирової тканини. Зниження продукції глюкози печінкою
Інгібітори α -глюкозидази	Уповільнення всмоктування вуглеводів в кишечнику
Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1)	Глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну. Глюкозозалежне зниження секреції глюкагону і зменшення продукції глюкози печінкою. Уповільнення спорожнення шлунка. Зменшення споживання їжі. Зниження маси тіла
Інгібітори дипептидилпептидази-4 (гліптини) (іДПП-4)	Глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну. Глюкозозалежне пригнічення секреції глюкагону. Зниження продукції глюкози печінкою. Не викликають уповільнення спорожнення шлунка. Нейтральна дія на масу тіла
Інгібітори натрій-глюкозозного котранспортера 2-го типу (гліфлозини)	Зниження реабсорбції глюкози в нирках. Зниження маси тіла. Інсулінонезалежний механізм дії
Інсуліни	Всі механізми, властиві ендogenousму інсуліну

Таблиця 2.4

Характеристика різних груп пероральних цукрознижувальних засобів

Механізм дії	Назва препарату		
	Хімічна	Міжнародна	Торгова
Стимуляція інсулінової секреції (секретогоги)	Секретогоги інсуліну		
	1. Похідні сульфанілсечовини		
	I генерація	Толбутамід	Бутамід
		Ацетогексамід	Димелор
		Карбутомід	Букарбан
		Толазамід	Толіназ
		Хлорпропамід	Діагенез
	II генерація	Гліквідон	Глюренорм
		Гліклазид	Діаглізид MR Діабетон Гліклада Гліклазид Діанорм MR
		Гліпізид	Мінідіаб
		Глібенкламід	Глібенкламід Манініл
	III генерація	Глімепірид	Амарил
2. Меглітиніди (глініди)			
	Похідні бензойної кислоти	Репаглінід	Новонорм
	Похідні фенілаланіну	Натеглінід	Старлікс
Підвищення чутливості тканин до інсуліну, зменшення інсулінорезис	Сенситайзери		
	1. Бігуаніди	Метформін	Діаформін Метформін Мегліфорт Месфарміл

Механізм дії	Назва препарату		
	Хімічна	Міжнародна	Торгова
тентності та гальмування гліконеогенезу			Інсфор Сіофор Діанормет Глюкофаж
	2. Тіазолідиндіони	Гліоглітазон	Гліоглар Гліютазон
Сповільнення всмоктування глюкози в кров	Інгібітори α -глюкозидаз	Акарбоза	Глюкобай
Регуляція глюкозозалежної секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози	Інкретин-модулятори:		
	1. Інкретиноміметики (агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1)	Ексенатид Ліраглютид	Баєта Віктоза
	2.Інкретин-енхансери (інгібітори дипептилпептидази-4)	Ситагліптин Саксагліптин Вілдагліптин	Янувія Онліза Гальвус, гліптар
Уповільнення випорожнення шлунка, гальмування секреції глюкагону	Аналог людського аміліну	Прамлінгид	
Пригнічення реабсорбції глюкози в нирках та збільшення її екскреції з сечею	Інгібітор натрій залежного котранспортера глюкози	Дапагліфлозин Емпагліфлозин	Форксига Джардинс

При лікуванні ЦД 2 типу в першу чергу необхідно знизити інсуліно-резистентність. Найбільш простим способом підвищення чутливості до інсуліну є зниження маси тіла, проте потрібно відзначити, що у більшості пацієнтів з ЦД 2 типу зміна способу життя не дозволяє досягти цільових параметрів вуглеводного обміну [1]. У такій ситуації при вихідному рівні HbA1 6,5–7,5 % починають лікування з монотерапії засобами з мінімальним ризиком гіпоглікемій – препаратами першого ряду (метформін, аГПП-1, інгібітори SGLT2). Найбільш доступним і ефективним засобом, що знижує інсулінорезистентність, на сьогодні є метформін.

2.3.1. Бігуаніди. Слід зазначити, що в лікуванні ЦД 2 типу бігуаніди почали застосовуватися більш 50 років тому. Однак у зв'язку з частими випадками виникнення лактатацидозу при прийомі феноформіну і буформіну, похідні гуанідину практично були виключені з терапії хворих на діабет. Відомо, що частота розвитку цього ускладнення у різних препаратів неоднакова. Єдиним препаратом з цієї групи, дозволеним до застосування в багатьох країнах, є метформін.

Основними механізмами дії метформіну є підвищення активності тирозинкінази інсулінового рецептора в периферичних тканинах, підви-

щення чутливості гепатоцитів до інсуліну, індукування ферментів обміну глікогену (фосфоглюкомутаза і фосфорилаза), що призводить до зменшення глікогенолізу і збільшення синтезу глікогену, а також уповільнення кишкової абсорбції глюкози. При монотерапії метформін призначають хворим на ЦД 2 типу в найбільш ранній стадії захворювання, якщо в його патогенезі переважає інсулінорезистентність. Це перш за все хворі з надмірною масою тіла або без неї, але які мають співвідношення об'єму талії і стегон більше 1,0 (для чоловіків) і більше 0,85 (для жінок). При цьому застосування метформіну більш раціонально, ніж застосування похідних сульфонілсечовини (ПСС), тому що не посилюється гіперінсулінемія (не відбувається подальша прибавка маси тіла, навпаки, вона дещо знижується), а зниження глікемії більш виражено, в середньому на 25 %. Рекомендовано починати терапію метформіном з низьких доз – 500 мг, прийнятих 1 або 2 рази на добу разом з прийомом їжі (сніданок і/або вечеря). Через 5–7 днів, якщо не відзначені побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, доза метформіну може бути збільшена до 850 або 1 000 мг після сніданку і після вечері. Якщо у відповідь на збільшення дози розвиваються побічні ефекти, то доза знижується до початкової, з подальшими спробами збільшити дозу пізніше. Було відзначено, що максимально ефективна доза метформіну зазвичай становить 850 мг два рази на добу, з помірно більш високою ефективністю при підвищенні дози до 3000 мг. Однак побічні ефекти можуть обмежувати використання більш високих доз [52].

В експериментальних і клінічних дослідженнях було показано, що метформін має сприятливу дію на ліпідний спектр і систему згортання крові. Він знижує концентрацію тригліцеридів у плазмі в середньому на 10–20 %. Достовірне зниження концентрації загального холестерину і холестерину ЛПНЩ, ймовірно, відбувається завдяки зменшенню їх біосинтезу в кишечнику і печінці. Метформін зменшує концентрації хіломікронів і залишків хіломікронів після їжі і дещо підвищує концентрацію холестерину ЛПВЩ. Препарат підсилює процеси фібринолізу, внаслідок чого зменшується ризик тромбоутворення і судинних ускладнень діабету. Крім цього, метформін має слабку анорексигенну дію. Дослідження BIGRO (Bigyanides and Prevention of the Risk of Obesity) продемонструвало, що застосування метформіну у 324 хворих з абдомінальним ожирінням супроводжувалося більш вираженим порівняно з плацебо зниженням маси тіла, інсуліну плазми, загального холестерину і показників фібринолізу [52].

Метформін має ряд побічних дій і протипоказань. Найбільш частими побічними ефектами є діарея та інші диспептичні явища (металевий присмак у роті, нудота, анорексія). На початку терапії вони спостерігаються у 20 % хворих, а потім самостійно минають через кілька днів. Ці побічні ефекти пов'язані з уповільненням всмоктування глюкози в тонко-

му кишечнику, процесами бродіння і метеоризмом. Поступова адаптація до препарату забезпечується початковим призначенням мінімальних доз (до 500 мг) після прийому їжі одноразово. Ризик розвитку лактатацидозу при використанні метформіну мінімальний, тому що препарат переважно накопичується в тонкій кишці і слинних залозах, а не в м'язах – основній лактатпродуруючій тканині організму. Дуже рідко може бути зниження всмоктування вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти в ШКТ, алергічні реакції (свербіж, кропив'янка, висип). Непереносимість метформіну спостерігається менше, ніж у 5 % хворих. **Основними протипоказаннями до призначення метформіну є порушення функції нирок, а також: зниження кліренсу креатиніну нижче 50 %, виражені патологічні зміни в печінці (цироз, гепатити); гіпоксичні стани будь-якої етіології (дихальна, серцева недостатність, анемія), зловживання алкоголем, одночасне застосування з йодвмісними препаратами (наприклад, проведення рентгеноконтрастних досліджень).** Якщо є не тільки інсулінорезистентність периферичних тканин, але і порушення секреції інсуліну, навіть максимальні дози метформіну далеко не завжди дозволяють домогтися цільового рівня HbA1c [52].

Серед препаратів метформіну в нашій країні використовуються: Діаформін, Діанормет, Метформін-Тева, Метформін-Астрафарм, Інсуфор, Мефарміл, Сіофор, Глюкофаж, Метамін, Мегліфорт, Метамін, Трипрайд (окрім метформіну (500 мг) містить глімепірид – 2 мг, піоглітазон – 15 мг), Комбогліза (окрім метформіну містить саксагліптин), Синджарді (поєднання метформіну 1000 мг та емпагліфлозину 12,5 мг) та ін.

Згідно з програмою «Доступні ліки» в Україні, станом на 22 січня 2018 р., існує реєстр лікарських засобів, що підлягають компенсації. Серед протидіабетичних цукрознижувальних препаратів до реєстру входять похідні метформіну: Діаформін ("Фармак", Україна), Метформін-Тева (Тева, Польща), Мегліфорт (Індія), Метформін-Астрафарм (Україна), Метамін ("Кусум-фарм", Україна). Інсуфор (Туреччина), Метформін (Індар, Україна), Мефарміл ("Київмедпрепарат", Україна).

При неефективності монотерапії, а також при вихідному рівні HbA1c 7,6–9,0 % терапію здійснюють комбінацією 2 цукрознижуючих препаратів, що впливають на різні механізми патогенезу ЦД 2 типу (рис. 2). Найбільш раціональними комбінаціями є поєднання метформіну та препаратів, що стимулюють секрецію інсуліну: агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1), інгібіторів SGLT2 (натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу) – препарат Синджарді (поєднання метформіну 1000 мг та емпагліфлозину 12,5 мг), інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4), ПСС або глініди, а також комбінація метформіну й інгібіторів альфа-глікозидази, яка має ефект незалежно від наявності інсуліну в крові [19].

З моменту постановки діагнозу почати зміну способу життя, встановити цільові показники Hb A1c та розпочати терапію на основі цих показників:

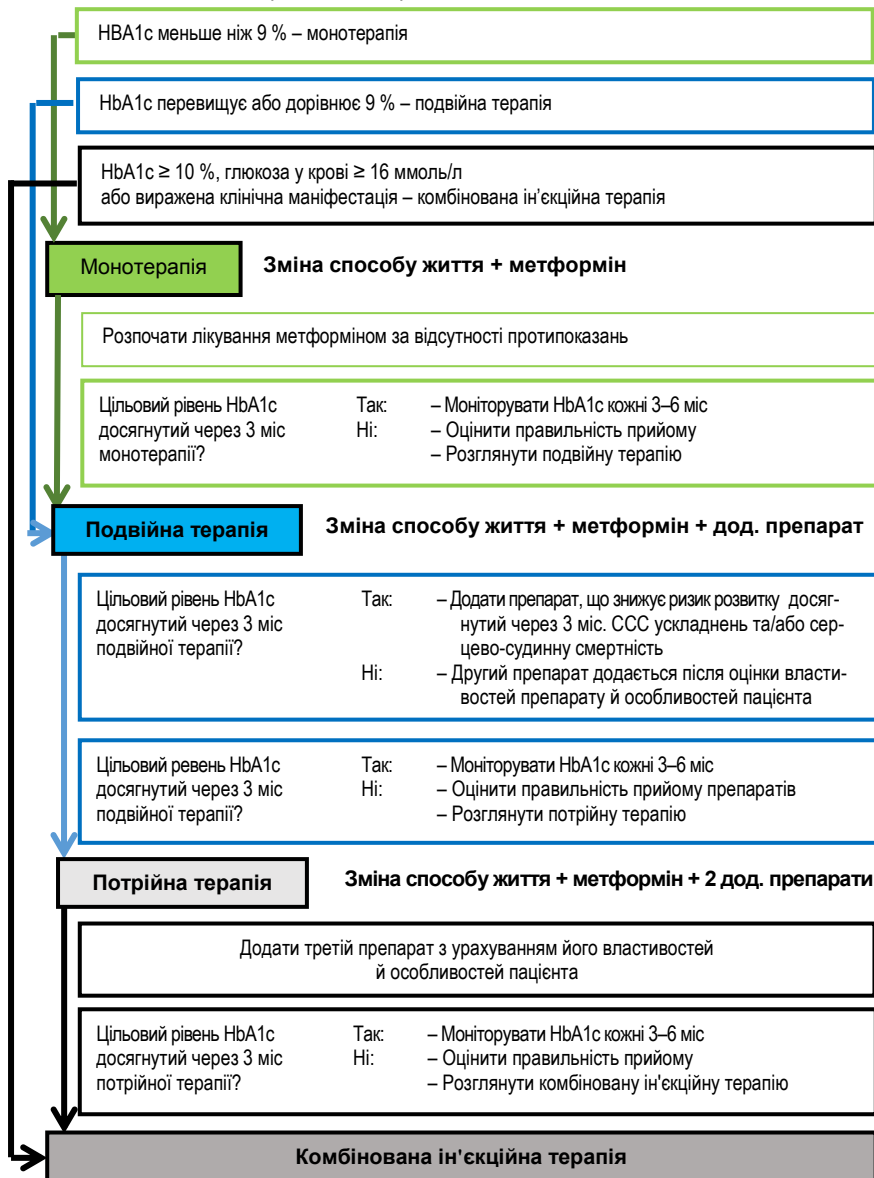


Рис. 2. Антигіперглікемічна терапія дорослих пацієнтів з ЦД 2 типу

2.3.2. Препарати сульфонілсечовини. Зниження рівня глікемії під впливом ПСС здійснюється за рахунок стимуляції секреції інсуліну. Механізм дії ПСС максимально реалізується тільки при збереженій функції інсулярного апарату підшлункової залози. У 5–20 % хворих на ЦД 2 типу зустрічається вторинна резистентність до ПСС, пов'язана зі зниженням залишкової секреції інсуліну [4]. На цей час в клінічній практиці використовуються препарати сульфонілсечовини другого (глібенкламід, гліклазид, гліпізид) і третього (глімепірид) покоління. При виборі препарату акцентують увагу на таких його характеристиках, як цукрознижувальна активність, тривалість дії препарату, здатність викликати гіпоглікемічні стани і збільшення маси тіла, а також безпеку препарату. При застосуванні ПСС як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами, *найбільш частим небажаним ефектом стає розвиток гіпоглікемічного стану*. У більшій зоні ризику знаходяться літні пацієнти, хворі, які приймають глібенкламід, що дотримуються посту, а також пацієнти зі зниженою ШКФ. Дійсно, глібенкламід має виражений цукрознижувальний ефект, але ризик гіпоглікемії достовірно зростає лише при прийомі його немікронізованих форм (порівняно з іншими секретогамми), у той час як мікронізований глібенкламід не викликає істотно збільшення частоти гіпоглікемічних станів [53, 54, 55].

Основний механізм дії ПСС полягає в стимуляції секреції інсуліну. ПСС впливають на β -клітини підшлункової залози, зокрема, зв'язуючись і закриваючи K -АТФ-залежні канали клітинної мембрани. У результаті цього відбувається деполяризація клітинної мембрани, відкриття Ca^{2+} -каналів, приплив Ca^{2+} і екзоцитоз інсуліну з гранул. Важливо відзначити, що АТФ-залежні K^+ -канали перебувають не тільки в підшлунковій залозі, але і в міокарді, гладкій мускулатурі, нейронах і клітинах епітелію. Тому надзвичайно важливою характеристикою для ПСС є специфічність зв'язування з рецепторами, розташованими саме на поверхні β -клітин підшлункової залози. Екстрапанкреатичні ефекти ПСС переконливо не доведені, швидше за все вони пов'язані зі зменшенням глюкозотоксичності завдяки стимуляції інсуліну.

Лікування ПСС, як правило, починають з максимально низьких доз, при необхідності поступово збільшуючи один раз на 5–7 днів до отримання бажаного рівня глікемії. Пацієнтам з вираженою глюкозотоксичністю лікування можна відразу починати з максимальної дози, надалі, при необхідності, знижуючи її в міру зменшення рівня глюкози крові.

До побічних ефектів ПСС відносяться гіпоглікемія, збільшення маси тіла, шкірні висипи, свербіж, шлунково-кишкові розлади, порушення складу крові, гіпонатріємія, гепатотоксичність.

Згідно з програмою "Доступні ліки" відшкодуванню підлягають наступні препарати, похідні гліклазиду: Діаглізид MR ("Фармак", Україна), Гліклада (КРКА, Словенія), Гліклазид-Здоров'я (Україна), Діанорм MR (Ін-

дія), Діабетон MR (Франція, Ірландія) та препарати, похідні глібенкламіду (Глібенкламід – "Фармак", Україна та Глібенкламід-Здоров'я, Україна).

2.3.3. Тіазолідиндіони (глітазони). Препарати цієї групи належать до класу пероральних цукрознижувальних агентів, що діють на рівні рецепторів, які активуються проліферацією пероксисом (PPAR). Ці рецептори знаходяться в основному в ядрах клітин жирової і м'язової тканини. *PPAR-γ активація підвищує чутливість до інсуліну через збільшення експресії численних генів, що кодують протеїни, які відповідають за метаболізм глюкози і вільних жирних кислот (ВЖК), в результаті чого поліпшується чутливість до інсуліну на рівні печінки, м'язової та жирової тканини.*

Тіазолідиндіони знижують інсулінорезистентність завдяки збільшенню кількості транспортерів глюкози (ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-4) і поліпшенню умов утилізації глюкози тканинами, зниження рівня ВЖК і тригліцеридів у крові, посилення інсулінового пептиду, припинення продукції глюкози печінкою, зниження фактора некрозу пухлини та ремоделювання жирової тканини [56, 57].

Тіазолідиндіони протипоказані пацієнтам з ЦД 2 типу і серцевою недостатністю III–IV класу за NYHA, при підвищенні печінкових трансаміназ > 3 разів вище верхньої межі норми, при вагітності і лактації.

Під час 46-го конгресу Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) Європейське медичне агентство заявило про призупинення дозволу на поширення в Європі препаратів, що містять розиглітазон, таких як Авандія, Авандамет, Аваглім. Це рішення було засноване на аналізі даних, отриманих у результаті проведених протягом останніх років клінічних досліджень і метааналізу, в яких були дані про можливе збільшення серцево-судинного ризику, асоційованого з використанням розиглітазону. У той же час US FDA рекомендує лише значно обмежити застосування цього препарату в пацієнтів з ЦД 2 типу. В США розиглітазон залишиться доступним, але з додатковим маркуванням безпеки обмеження для використання. Дозволено вперше призначити розиглітазон тільки в разі, якщо не вдається досягти цільового рівня глікемії, використовуючи інші цукрознижувальні препарати. Пацієнти, які вже приймають розиглітазон, зможуть продовжити лікування за умови ефективності препарату. Але всі хворі повинні бути сповіщені про підвищення серцево-судинного ризику на тлі прийому розиглітазону [58].

Також було повідомлено про припинення дослідження TIDE ("Оцінка дії тіазолідиндіонів і Вітаміну D"). У дослідженні повинна була оцінюватися відносна частота кардіоваскулярних ускладнень при лікуванні тіазолідиндіонами (розиглітазоном і піоглітазоном) порівняно з плацебо при додаванні препаратів звичайної терапії у пацієнтів з ЦД 2 типу, що мають додаткові фактори ризику кардіоваскулярних ускладнень.

Авандія (розиглітазон) відноситься до тiazолідиндіонів і є синтетичним лігандом рецепторів γ , що активуються проліфератором пероксисом (PPAR γ). PPAR γ розташовуються в ядрах клітин жирової, м'язової тканин, серцевого м'яза, печінки і нирок. З'єднавшись з рецепторами PPAR γ в ядрах клітин, тiazолідиндіони змінюють транскрипцію генів, що регулюють метаболізм глюкози, і ліпідів, що за наявності ендogenousного інсуліну призводять до підвищення транспорту глюкози і ВЖК через стінку судини в тканину. Таким чином, зниження рівня глюкози в крові відбувається в основному за рахунок підвищеної чутливості до інсуліну в периферичних тканинах.

Розиглітазон з'явився в 1999 р. і широко використовувався як у якості монотерапії, так і в комбінації з метформіном і ПСС. У 2007 р. були опубліковані дані метааналізу, засновані на 42 дослідженнях. У результаті аналізу було виявлено, що прийом розиглітазону асоційований зі статистично значимим підвищенням ризику розвитку інфаркту міокарда (OR 1,43 (95 % confidence interval [CI], 1,03–1,98; P = 0,03)), а також з підвищенням ризику серцево-судинної смертності (OR 1,64 (95 % CI, 0,98–2,74; P = 0,06)) [56]. За даними іншого метааналізу, не було знайдено значущого збільшення ризику серцево-судинної смертності ані в разі використання піоглітазону, ані розиглітазону. Крім того, в одному з метааналізів було припущення, що піоглітазон володіє захисним ефектом відносно серцево-судинних ризиків. У 2008 р. до алгоритму, запропонованого спільно ADA і EASD, тiazолідиндіони були включені в терапію другого ряду, проте було рекомендовано з величезною обережністю використовувати препарати з цієї групи, особливо у пацієнтів з ризиком розвитку або наявністю серцевої недостатності [58]. У дослідженні Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD) статистично значущого збільшення ризику розвитку інфаркту міокарда виявлено не було (hazard ratio 1,17 [95 % CI 0,75–1,82]), однак підтверджений ризик розвитку застійної серцевої недостатності в групі розиглітазону (2,15 [1,30–3,57]). FDA було рекомендовано провести додаткову оцінку дослідження RECORD для отримання інформації щодо ризику розвитку інфаркту міокарда, ґрунтуючись на індивідуальних даних пацієнтів.

Результати міжнародних досліджень показують, що глітазони ефективні для лікування ЦД 2 типу. Застосування *розиглітазону* в дозі 4 і 8 мг на добу супроводжувалося статистично достовірним зниженням як рівня глікемії натще на 0,9–2,1 ммоль/л і на 2–3 ммоль/л відповідно, так і постпрандіальної глікемії, HbA1c зменшувався на 0,3 % і 0,6–0,7 % відповідно. Крім цього, було продемонстровано, що при лікуванні тiazолідиндіонами випадки серцевої недостатності зустрічаються з тією ж частотою, що і в групі плацебо (< 1 %), в комбінації з інсулінотерапією – 1–3 %, тоді як при проведенні тільки терапії інсуліном – 1 % [58, 59].

В Україні широко використовуються препарати *піоглітазону* (Глютазон ("Кусум-Фарм", Україна та Піоглар, Індія).

2.3.4. Прандіальні регулятори (глініди) – короткодійчі препарати, які реалізують свої цукрознижувальні властивості шляхом гострої стимуляції секреції інсуліну, що дозволяє ефективно контролювати рівень глікемії після їжі. *Механізм дії препаратів цієї групи полягає в закритті АТФ-чутливих K^+ -каналів в клітинах підшлункової залози, що сприяє деполаризації і відкриттю Ca^{2+} -каналів, у зв'язку з чим збільшується надходження кальцію в β -клітини, що, у свою чергу, призводить до секреції інсуліну.* Важливо відзначити, що дію глінідів на АТФ-чутливі K^+ -канали в β -клітині можна порівняти за силою дії з ПСС, але реалізують даний ефект ці дві групи препаратів через різні місця зв'язування на поверхні β -клітини. У нашій країні найчастіше використовують препарат цієї групи репаглінід (Новонорм) [57, 60, 61, 62].

2.3.5. Інгібітори α -глюкозидази. До цієї групи препаратів відносяться такі, які конкурують з харчовими вуглеводами за зв'язування центрів ферментів шлунково-кишкового тракту, що беруть участь у розщепленні і всмоктуванні вуглеводів, тобто є конкурентними інгібіторами. Відомий препарат з цієї групи – *акарбоза*. Під дією акарбози кількість вуглеводів, що поглинаються, не зменшується, але їх всмоктування значно уповільнюється, тим самим надійно запобігаючи різкому підвищенню цукру крові після їди. При цьому сам препарат практично не розщеплюється і не всмоктується в кров. *Акарбоза не стимулює секрецію інсуліну з β -клітин підшлункової залози, тому не призводить до гіперінсулінемії, не викликає гіпоглікемії.* Всмоктування глюкози в кров під впливом даного препарату полегшує функціонування підшлункової залози і оберігає її від перенапруги і виснаження. Доведено, що *акарбоза зменшує ІР.* При тривалому застосуванні призводить до вирівнювання добової глікемічної кривої, зниження середньодобового рівня глікемії, зменшення рівня глікемії натще, а також до зниження і нормалізації рівня HbA1c, що сприяє профілактиці пізніх ускладнень ЦД [4, 6, 63, 64]. Лікування акарбозою починають з 50 мг під час вечері, поступово збільшуючи дозу до 300 мг на добу (по 100 мг 3 рази на день).

Слід відзначити результати застосування акарбози з метою профілактики ЦД 2 типу – Stop NIDDM. У рамках цього дослідження було продемонстровано, що застосування акарбози у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози дозволило знизити ризик розвитку ЦД 2 типу на 37 %.

2.3.6. Інкретиноміметики (агоністи рецепторів глюкагонподібного поліпептиду-1) та інкретин-енхансери (інгібітори дипептидилпептидази-4). Також зниження інсулінорезистентності периферичних тканин і зниження продукції глюкози печінкою відбувається при дії інкретинів. *Інкретини* – гормони шлунково-кишкового тракту, які виробляються у відповідь на прийом їжі і викликають стимуляцію секреції інсуліну. Найбільш значущим інкретиновим регулятором є глюкагонподібний поліпеп-

тид-1 (ГПП-1), він надає глюкозозалежний гіпоглікемічний ефект. Період напіврозпаду ГПП-1 становить 1–2 хв, оскільки він швидко руйнується дипептидилпептидазою-4 (ДПП-4), що стало передумовою для появи препаратів інгібіторів ДПП-4 [9]. Механізм дії цього класу лікарських засобів полягає в конкурентному зв'язуванні трансмембранного глікопротеїну, що, у свою чергу, призводить до збільшення концентрації інкретинів [65, 66]. *Наразі представлені такі міметики інкретинів – ексенатид і ліраглутид, а також інгібітори ДПП-4, такі як відагліптин, ситагліптин, саксагліптин і лінагліптин.*

Під дією ексенатиду відбувається глюкозозалежне посилення секреції інсуліну, відновлення першої фази секреції інсуліну, пригнічення секреції глюкагону і ВЖК, уповільнення випорожнення шлунка і зменшення споживання їжі. У різних міжнародних дослідженнях було продемонстровано, що ефекти ексенатиду незалежні від тривалості і ступеня тяжкості ЦД 2 типу. Стартова доза ексенатиду 5 мкг два рази на добу протягом 60 хв перед сніданком і перед вечерею. Через 1 міс від початку терапії дозу можна збільшити до 10 мкг два рази на добу. *Основним побічним явищем є нудота легкого або помірного ступеня тяжкості, що минає через 1–2 тиж.* Матеріали міжнародного багатоцентрового дослідження (2008) LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) довели, що *ліраглутид* значно покращує глікемічний контроль, знижує масу тіла. У терапії хворих на ЦД типу 2 він використовується як монотерапія або в комбінації з глімерідом, метформіном. Препарат вводиться підшкірно один раз на добу.

Першим представником ДПП-4, рекомендованим FDA, був *ситагліптин (Янувія, Мерк Шарп, Нідерланди)*. Механізм дії цього препарату, так само як і дія ексенатиду, тісно пов'язаний з основними біологічними ефектами гормонів шлунково-кишкового тракту. Ситагліптин є потужним, повністю оборотним інгібітором ферменту ДПП-4, тим самим приводить до підвищення рівня активних форм інкретинів. *Дія ситагліптину полягає в посиленні глюкозозалежної інсулінової відповіді і одночасному пригніченні глюкозозалежної секреції глюкагону на тлі підвищення рівня глюкози крові.* За результатами проведених численних міжнародних досліджень ситагліптину отримані такі дані: значне і стабільне зниження рівнів глюкози плазми натще, значне зниження коливань рівнів глюкози плазми після прийому їжі, значне зниження рівня HbA1c, поліпшення функції β-клітин. Частота гіпоглікемії у проведених дослідженнях була низькою і дорівнювала тій, яка спостерігалася при прийомі плацебо. Ситагліптин не впливає на масу тіла, що також важливо при лікуванні хворих на ЦД 2 типу та ожиріння. Даний препарат має велику тривалість дії, використовується у дозі 100–200 мг у вигляді таблеток двічі на добу. Через 24 тиж прийому HbA1c знижується на 0,79–0,94 %. Також з інгібіторів ДПП-4 використовують препарат *саксагліптин (Онліза)* в дозі 5 мг. *Відагліптин (Новартіс, Швейцарія)* є пероральним інгібітором ДПП-4, схваленим для

лікування ЦД типу 2. Шляхом інгібування ДПП-4 і збільшення рівня ГПП-1 він призводить до більш високих рівнів інсуліну і більш низьких рівнів глюкози, особливо після їди. Відагліптин зазвичай використовується в комбінації з метформіном у людей з ЦД типу 2, які вже приймають метформін, додавши відагліптин один або два рази на день до їх режиму лікування, цей препарат зменшує рівні HbA1c ще на 7–12 ммоль/л після 12 тиж лікування. Якщо відагліптин використовується окремо у людей, які не переносять метформін, він знижує рівні HbA1c в середньому на 6–9 ммоль/л.

Метааналіз 8 рандомізованих клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності і безпеки пероральної комбінованої цукрознижувальної терапії метформіном з дапагліфлозином, емпагліфлозином, ексенатидом, ситагліптином, саксагліптином, відагліптином порівняно з плацебо, продемонстрував наступні результати. Найбільш стабільне зниження рівня HbA1c, тригліцеридів і найкращий профіль безпеки зберігався в групі комбінованої терапії метформіном та відагліптином. У подальшому адитивний ефект натеглініду і відагліптину на ДПП-4 був показаний і в клінічній практиці, що відбилося на цукрознижувальній ефективності без підвищення ризику гіпоглікемії і збільшення маси тіла.

Позитивні результати дослідження DURATION-8 продемонстрували, що застосування препарату ексенатиду з уповільненим вивільненням в дозі 2 мг 1 раз на тиждень в комбінації з дапагліфлозином в дозі 10 мг 1 раз на день призводить до значного зниження рівня глікемії (за рівнем HbA1c) в порівнянні з монотерапією у пацієнтів з ЦД 2 типу, які не досягли адекватного контролю глікемії на тлі прийому метформіну. Була досягнута первинна кінцева точка: зареєстровано значне зниження показника HbA1c від вихідного значення порівняно з монотерапією ексенатидом або дапагліфлозином (1,95 % порівняно з 1,58 і 1,37 % відповідно, для кожного порівняння $p < 0,01$) протягом 28 тиж. Це було перше клінічне дослідження з вивчення комбінації цих двох різних цукрознижувальних препаратів на додаток до стандартної терапії з оцінкою потенційного позитивного ефекту для пацієнтів з ЦД 2 типу, які не мають адекватного контролю глікемії. Результати були представлені на 52-му щорічному з'їзді Європейської асоціації вивчення ЦД (EASD) в Мюнхені (Німеччина).

Численними дослідженнями підтверджується більш виражена ефективність і безпека комбінації відагліптину і метформіну порівняно з монотерапією метформіном або відагліптином на старті фармакотерапії ЦД 2 типу, навіть з урахуванням етнічної належності, що свідчить швидше про потенціювання ефектів, ніж про простий додаток ефектів один одного [53]. Також відзначено, що поєднання саме відагліптину з метформіном дозволяє досягти кращого контролю глікемії з мінімальними ризиками побічних явищ, серйозних гіпоглікемії і збільшення маси тіла, що, у свою чергу, може спостерігатися, наприклад, при комбінації метформіну і піоглітазону. В од-

ному з досліджень було виявлено більш виражена ефективність комбінації метформіну та відлагліптину щодо зниження базального рівня глікемії.

Серед критеріїв підбору препарату для конкретного пацієнта важливими є застосування при порушенні функції печінки і нирок та вплив на серцево-судинну систему. Інгібітори ДПП-4 є безпечною і ефективною групою цукрознижувальних препаратів. Основні переваги даного класу – це глюкозозалежний ефект, низький ризик гіпоглікемії, відсутність збільшення ваги. Ці препарати не мають негативного впливу на серцево-судинну систему і позитивно впливають на ліпідний обмін (відлагліптин, ситагліптин). У цих препаратів можуть бути встановлені обмеження застосування в осіб з тяжкими порушеннями функції печінки (відлагліптин, ситагліптин), у тому числі при підвищенні активності АЛТ або АСТ більш ніж у 2,5 рази вище верхньої межі норми. Крім того, протягом першого року лікування рекомендується визначати біохімічні показники функції печінки. У разі виявлення підвищеної активності амінотрансфераз в 3 рази і більше, а також при появі жовтяниці або інших ознак порушення функції печінки, їх слід скасувати. У той же час, основна частина сакагліптину (75 %) виводиться нирками. У зв'язку з цим немає необхідності контролювати рівні печінкових ферментів і цей препарат може застосовуватися у пацієнтів як з легкими, так і з важкими порушеннями функції печінки. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю доза більшості інгібіторів ДПП-4 повинна бути знижена. *Єдиним інгібітором ДПП-4, фармакокінетика якого не залежить від функції нирок, є лінагліптин.* Це було підтверджено на 216 пацієнтах в японському ретроспективному дослідженні. Соорег М.Е. et al. (2015) представили дані 13 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних випробувань, у яких брали участь 5 466 чоловік, де було показано що лінагліптин знижує ризик розвитку захворювань нирок на 16 % порівняно з групою плацебо. Серцево-судинна безпека інгібіторів ДПП-4 була показана в дослідженнях як вітчизняних, так і зарубіжних авторів [65].

2.3.7. Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (інгібітори SGLT2), або гліфлозини. На фармацевтичному ринку зареєстровані три представники цього класу препаратів: дапагліфлозин, емпагліфлозин і канагліфлозин. Їх принцип дії заснований на зниженні реабсорбції глюкози в проксимальних канальцях нирок і збільшенні екскреції глюкози із сечею з подальшим зниженням рівня глюкози в плазмі крові, причому даний механізм дії є інсуліннезалежним і, отже, має низький ризик гіпоглікемії. Препарати цієї групи можуть застосовуватися при будь-якій тривалості захворювання, у тому числі на тлі значного зниження інсулінової секреції [67]. Інгібітори SGLT2 через особливості механізму дії менш ефективні в осіб зі зниженою ШКФ і обмежені до використання в осіб з порушенням функції нирок. Незважаючи на відносно хорошу переноси-

мість інгібітори SGLT2 мають побічні ефекти, що включають генітальні мікотичні інфекції і підвищений ризик інфекцій сечовивідних шляхів, що може обмежити застосування цих лікарських засобів у деяких пацієнтів.

Дапагліфлозин (Форксіга, Астра Зенека, Велика Британія) – 10 мг 1 раз на добу, це потужний селективний інгібітор натрій-глюкозного транспортера в нирках людини. Біодоступність препарату складає понад 80 %. Також до інгібіторів SGLT2 відносять *канагліфлозин (Інвокана, Італія, Росія)* – 100 мг чи 300 мг 1 раз на добу та *емпагліфлозин (Джардінс, Німеччина)* – 10 мг 1 раз на добу. Комбіновані препарати, що мають у своєму складі як інгібітори натрій-глюкозного транспортера, так і інші складові: *Інвокамет (канагліфлозин та метформін)*, *Ксигдуо (дапагліфлозин та метформін)*, *Синджарді (емпагліфлозин та метформін)* та *Гліксамбі (емпагліфлозин та ліпагліптин)*.

Ці препарати вже показали свою безпеку щодо ССЗ (дапа-, емпагліфлозин, канагліфлозин) [67]. У 2017 р. на щорічному конгресі Американської колегії кардіологів (ACC), що проходив у Вашингтоні (США), були представлені результати обсерваційного ретроспективного дослідження CVD-REAL, в яке було включено більш ніж 300 000 пацієнтів з ЦД 2 типу з США та Європи, які отримували препарати з класу SGLT-2, а саме: канагліфлозин (Інвокана, виробник Janssen), дапагліфлозин (Форксіга, виробник AstraZeneca) або емпагліфлозин (Джардінс, виробник Boehringer Ingelheim). Ці дані є важливим доповненням до опублікованих у 2015 р. рандомізованих досліджень EMPA-REG OUTCOME, в яких пацієнти з ЦД 2 типу та підтвердженими ССЗ отримували емпагліфлозин або плацебо, і в групі емпагліфлозину був зареєстрований достовірно нижчий рівень серцево-судинних ускладнень і смертності порівняно з плацебо. Дослідження CVD-REAL ("Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors", тобто "Порівняльна ефективність з точки зору серцево-судинних кінцевих точок у нових користувачів інгібіторів SGLT-2") також продемонструвало меншу частоту госпіталізацій з приводу серцевої недостатності і зниження загальної смертності протягом 4 років у тих, хто приймав інгібітори SGLT-2, порівняно з аналогічними пацієнтами, яким нещодавно були призначені протидіабетичні препарати інших класів. На відміну від дослідження EMPA-REG OUTCOME у більшості учасників CVD-REAL не було клінічно маніфестних ССЗ, проте, результати щодо серцевої недостатності і смертності у двох дослідженнях були значною мірою схожі. Це означає, що отримані в дослідженні EMPA-REG OUTCOME дані, по-перше, відтворюються в умовах реальної практики, по-друге, їх можна застосувати й до пацієнтів з більш низьким серцево-судинним ризиком. Більш того, нові дані дозволяють припустити, що кардіопротективна дія є клас-специфічним ефектом інгібіторів SGLT-2, оскільки в дослідженні CVD-REAL не було жодних значних відмінностей ефективності в різних краї-

нах, незважаючи на наявність географічних особливостей застосування окремих представників цього класу (в США частіше використовувався канагліфлозин, а в Європі – дапагліфлозин). Середній вік пацієнтів склав 57 років, 44 % були жінками. Підтверджені ССЗ були тільки у 13 % учасників: гострий інфаркт міокарда – 3 %, нестабільна стенокардія – 2 %, серцева недостатність – 3 %, фібриляція передсердь – 4 %, інсульт – 4 %, атеросклероз периферичних артерій – 3 %. Хронічна хвороба нирок також була тільки у 3 %. Початково 80 % пацієнтів отримували антигіпертензивні препарати, дві третини також використовували статини і 80 % були на метформіні. Приблизно в половині випадків у групі інгібіторів SGLT-2 використовувався канагліфлозин (53 %), трохи рідше – дапагліфлозин (42 %), а емпагліфлозин – лише 5 % учасників. Як вже говорилося вище, між США і Європою були певні відмінності за частотою призначення окремих препаратів: в США найбільш популярним інгібітором SGLT-2 був канагліфлозин (76 %), дапагліфлозин отримували 19 %, а емпагліфлозин – 5 % учасників. Навпаки, в Європі використовувався практично виключно дапагліфлозин (92 %), а частота призначення емпагліфлозину і канагліфлозину становила 6 і 2 % відповідно. Порівняно з новими користувачами інших цукрознижувальних препаратів, у нових користувачів інгібіторів SGLT-2 частота госпіталізації через серцеву недостатність була нижче на 39 % (відношення ризиків [BP] 0,61, 95 % інтервал довіри [ДІ] 0,51–0,73; $P < 0,001$), а рівень смертності від будь-яких причин протягом спостереження був у них нижче на 51 % (BP 0,49, 95 % ДІ 0,41–0,57; $P < 0,001$). Аналогічним чином на тлі інгібіторів SGLT-2 був нижчий ризик смерті або госпіталізації через серцеву недостатність.

У 2017 р. були отримані результати міжнародного багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), в якому вивчався вплив застосування канагліфлозину на ризик розвитку ускладнень ССЗ і хвороб нирок у хворих на ЦД 2 типу. У ході виконання двох досліджень, що включали хворих на ЦД 2 типу з підвищеним ризиком розвитку ускладнень ССЗ, були отримані дані про те, що застосування канагліфлозину порівняно з плацебо приводить до зниження ризику розвитку ускладнень ССЗ, але супроводжується збільшенням ризику ампутацій кінцівок, в основному на рівні пальців або плюсневої кістки [68].

Дослідження DECLARE-TIMI 58 (2018 р.) стало найбільшим на сьогодні, в якому вивчався вплив інгібіторів SGLT-2 на частоту ССЗ. У дослідженні взяли участь більше 17 тис. дорослих пацієнтів з ЦД з 33 країн. Ефективність дапагліфлозину порівнювалася з плацебо, спостереження тривало до 5 років. Було показано, що терапія препаратом дапагліфлозином не збільшує частоту розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій (MACE), що входили до складу комбінованої первинної кінцевої точки. Крім цього, на тлі терапії спостерігалася статистично значуще зниження частоти госпіталізацій з приводу серцевої недостатності і/або частоти смерті від ССЗ.

2.3.8. Аміноміетики. *Амілін* – гастроінтестинальний гормон. Він синтезується β -клітинами підшлункової залози, а також ендокринними клітинами шлунка та проксимальною ділянкою тонкої кишки. Гормон амілін уповільнює випорожнення шлунка, гальмує секрецію глюкагону. У хворих на ЦД типу 1 або типу 2 паралельно інсуліновій недостатності розвивається і недостатність аміліну. Амілін та інсулін мають взаємодоповнюючий вплив на регуляцію глюкози плазми. Через ядра гіпоталамуса амілін активує насичення і уповільнює випорожнення шлунка, знижує апетит. Він також гальмує секрецію глюкагону в глюкозозалежних процесах. Інсулін, навпаки, стимулює надходження глюкози з кровообігу у м'язи та жирову тканину. *Прамлінтид* є аналогом аміліну і використовується для лікування хворих на ЦД типу 1 та інсулінозалежних хворих на ЦД типу 2 у вигляді підшкірних ін'єкцій у поєднанні з інсуліном або ПСС чи метформіну. Доза прамлінтиду підбирається від 60 до 120 мкг з прийомом їжі. Пероральні препарати необхідно приймати за 1 год до ін'єкцій прамлінтиду або через 2 год після [4].

Нераціональні комбінації цукрознижувальних препаратів

- ПСС + глініди.
- аГПП-1 + іДПП-4.
- Два препарати ПСС.
- ТЗД + інсулін.
- Інсулін короткої дії + іДПП-4, або аГПП-1, або глініди, або ПСС

Примітка. За винятком підтверджених випадків вираженої інсулінорезистентності

Властивості препаратів, які необхідно враховувати при призначенні антигіперглікемічної терапії хворим на ЦД, вказані в *табл. 2.5*.

2.4. Інсулінотерапія ЦД 2 типу

Більшості пацієнтів на першому етапі одночасно з рекомендаціями щодо харчування і режиму фізичних навантажень повинен призначатися метформін, практично на етапі встановлення діагнозу. При неможливості досягнення або підтримки "нормальних" значень глікемії за допомогою однієї групи препаратів показано призначення комбінованої терапії [60]. З урахуванням результатів міжнародних досліджень рекомендується більш раннє призначення інсулінотерапії пацієнтам, які не досягли цільових значень глікемії за допомогою пероральних цукрознижувальних препаратів [69].

Таблиця 2.5

Властивості препаратів, які необхідно враховувати при призначенні антигіперглікемічної терапії хворим на ЦД

Препарат	Ефективність	Гіпоглікемія	Вплив на масу тіла	Вплив на ССС		Вар-тість	п/о п/ш	Вплив на нирки		Додаткові фактори
				АУС	ДНН			Прогресування ДНН	Фактори дозування/використання	
Метформін	Висока	Немає	Нейтрально (можливе невелике зниження)	Можлива користь	Нейтрально	Низька	п/о	Нейтрально	Протипоказаний при ШКФ < 30	Часто побічні ефекти з боку ШКТ: діарея, нудота, можливий дефіцит вітаміну В ₁₂
Інгібітори SGLT2	Помірна	Немає	Зниження	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин	Висока	п/о	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин	Канагліфлозин не рекомендований при рШКФ < 45. Дапагліфлозин не рекомендований – при рШКФ < 60, протипоказаний при рШКФ < 30. Емпагліфлозин протипоказаний при рШКФ < 30	Попередження FDA – ризик ампутацій та переломів (канагліфлозин); ризик ДКА (всі препарати); інфекції сечостатевих шляхів; ризик дегідратації, гіпотензії; збільшення рівня ХС ЛПНЦ
Агоністи рецепторів ГПП-1	Висока	Немає	Зниження	Нейтрально: ліксенатид, ексенатид подовженого вивільнення; Користь: ліраглутид	Нейтрально	Висока	п/ш	Користь: ліраглутид	Ексенатид – не показаний при рШКФ < 30, ліксисенатид – не показаний при рШКФ < 30, підвищений ризик побічних ефектів у пацієнтів з ураженням нирок	Попередження FDA – ризик С-клітинної пухлини щитоподібної залози (ліраглутид, дулаглутид, ексенатид подовженого вивільнення; часто побічні ефекти з боку ШКТ (нудота, блювання, діарея); локальні реакції в місці ін'єкції; збільшений ризик гострого панкреатиту
Інгібітори ДПП-4	Помірна	Немає	Нейтрально	Нейтрально	Можливий ризик: саксагліптин, алогліптин	Висока	п/о	Нейтрально	Можливе використання при нирковій недостатності, необхідне титрування дози залежно від функції нирок	Можливий ризик гострого панкреатиту; біль у суглобах

Препарат	Ефективність	Гіпоглікемія	Вплив на масу тіла	Вплив на ССС		Вартість	п/о п/ш	Вплив на нирки		Додаткові фактори
				АУС	ДНН			Прогресування ДНН	Фактори дозування/використання	
Тіазолідиндіони	Висока	Немає	Збільшення	Можлива користь: піоглітазон	Збільшений ризик	Низька	п/о	Нейтрально	Не потрібно титрувати дозу, не рекомендовано при нирковій недостатності у зв'язку зі здатністю затримувати рідину	Попередження FDA – рестриктивна серцева недостатність (піоглітазон, розиглітазон); затримка рідини (набряки, серцева недостатність); користь при НАСГ; ризик переломів. Рак жовчного міхура (піоглітазон); збільшення рівня ХЛПНЩ (розиглітазон)
Сульфонілсечовина (2-а генерація)	Висока	Є	Збільшення	Нейтрально	Нейтрально	Низька	п/ш	Нейтрально	Глібурид – не рекомендований, Гліпізид та глімепірид – починати використання з обережністю для запобігання гіпоглікемії	Попередження FDA про підвищений ризик серцево-судинної смертності на підставі дослідження попередньої генерації сульфонілсечовини (толбутамід)
Інсулін	Людський Аналоги	Найвисока	Є	Збільшення	Нейтрально	Низька	п/ш	Нейтрально	Необхідні менші дози інсуліну при зниженні рШКФ, титрувати за клінічною відповіддю	Локальні реакції в місці ін'єкції. Ризик гіпоглікемії вищий з людським інсуліном (NPH), ніж з аналогами

Примітки: ССЗ – серцево-судинне захворювання; ДКА – діабетичний кетоацидоз; ДНН – діабетична ниркова недостатність; НАСГ – неалкогольний стеатогепатит; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; п/ш – підшкірно; п/о – перорально; АУС – атеросклеротичне ураження судин.

2.4.1. Загальні показання до призначення інсулінотерапії при ЦД 2 типу:

1. Декомпенсація ЦД, зумовлена різними факторами (травми, стрес, інфекція, інтеркурентні захворювання).
2. Діабетичний кетоз, кетоацидоз, прекома, гіперлактацидемічна, гіперосмолярна кома.
3. Вагітність і лактація.
4. Оперативне втручання.
5. Значне виснаження хворого.
6. Важкі ураження органів та систем у хворого (діабетична нефропатія, діабетична гепатопатія з жировим гепатозом, дистрофічні ураження шкіри, діабетична ангіонейропатія, діабетична стопа).
7. Відсутність ефекту від дієтотерапії та пероральних цукрознижувальних засобів.

Багато пацієнтів з ЦД 2 типу з часом починають потребувати інсулінотерапії. Прогресуючий характер ЦД 2 типу необхідно постійно пояснювати пацієнтам. Виробники лікарських препаратів повинні припинити залякування пацієнтів, використовуючи інсулін як загрозу або описуючи інсулінотерапію як ознаку особистої невдачі або покарання. Поліпшити глікемічний контроль пацієнтам з ЦД 2 типу допоможе навчання алгоритму самостійного титрування інсуліну на підставі даних самоконтролю глюкози крові. Ретельне навчання пацієнтів самоконтролю глюкози крові, дієті, необхідності як не допускати, так і своєчасно лікувати гіпоглікемію, вкрай важливо для будь-якого пацієнта, що застосовує інсулін.

При природному розвитку ЦД 2 типу розвивається прогресуюча недостатність β -клітин підшлункової залози, тому інсулін залишається єдиним засобом лікування, яке в цій ситуації може контролювати глюкозу крові. Близько 30–40 % пацієнтів з ЦД 2 типу для постійного контролю глікемії мають потребу в довгостроковій інсулінотерапії, однак її часто не призначають через певні побоювання як пацієнтів, так і лікарів. Раннє призначення інсуліну за наявності показань дуже важливо в плані зниження частоти мікросудинних ускладнень діабету, включаючи ретинопатію, нейропатію і нефропатію. Нейропатія є основною причиною нетравматичних ампутацій у дорослих пацієнтів, ретинопатія – провідна причина сліпоти, нефропатія – основний фактор, що призводить до термінальної ниркової недостатності. У проспективному дослідженні (UKPDS) по ЦД, проведеному у Великобританії, продемонстровані позитивний ефект інсулінотерапії в плані зниження ризику мікросудинних ускладнень, а також виражена тенденція до поліпшення прогнозу в плані макросудинних ускладнень.

Розглянемо можливість призначення інсуліну як початкову терапію всім пацієнтам із ЦД 2 типу. Добре відомо, що глюкозотоксичність може бути чинником, що визначає складність досягнення адекватного контролю глікемії. Інсулінотерапія практично завжди контролює глюкозотоксич-

ність. У міру того, як токсичний ефект глюкози нівелюється, пацієнт може або продовжити монотерапію інсуліном, або перейти на комбіновану терапію інсуліном в поєднанні з таблетованими цукрознижувальними препаратами, або на пероральну монотерапію. Недотримання жорсткого контролю при ЦД призводить до підвищення ризику ускладнень в майбутньому, крім того, є припущення та факти, які свідчать про те, що своєчасний і ранній контроль забезпечує ефективність терапії в майбутньому в плані досягнення кращого контролю.

Тактика активного клінічного ведення пацієнтів з ЦД, насамперед, спрямована на досягнення ефективного глікемічного контролю і зменшення ризику розвитку і прогресування ускладнень, пов'язаних з ЦД. Як правило, призначення інсулінотерапії рекомендується, коли попередня терапія, спрямована на модифікацію способу життя (дієта, фізичні навантаження), в сполученні з прийомом пероральних цукрознижувальних препаратів і/або інших ін'єкційних цукрознижувальних препаратів неефективна для досягнення цілей глікемічного контролю. Однак, незважаючи на призначення базального інсуліну, багато пацієнтів не досягають цільових значень глікемії і потребують інтенсифікації інсулінотерапії, що є найважливішою умовою зниження ризику розвитку опосередкованих діабетом ускладнень.

У дослідженні DECODE дана оцінка взаємозв'язку показників загальної смертності і глікемії, особливо постпрандіальної. У дослідженні з контролю діабету і його ускладнень (DCCT) при ЦД 1 типу були визначені жорсткі стандарти контролю глікемії. Американська асоціація клінічної ендокринології (ААСЕ) і американська колегія ендокринології (АСЕ) встановили як цільовий показник HbA1c рівень 6,5 % і менше, а також цільові рівні глікемії натще – 5,5 і 7,8 ммоль/л для постпрандіальної глікемії (через 2 год після прийому їжі). Досить часто ці цілі важкодосяжні при пероральній монотерапії, тому інсулінотерапія стає необхідною.

На старті інсулінотерапії цілі глікемічного контролю повинні бути визначені індивідуально для кожного пацієнта. При визначенні цілей терапії необхідно враховувати кілька аспектів. Цілі повинні бути індивідуалізовані з урахуванням тривалості ЦД, віку пацієнта, очікуваної тривалості життя, наявності супутніх захворювань, підтверджених серцево-судинних захворювань і мікросудинних ускладнень, наявності епізодів гіпоглікемії і особливостей пацієнта. Згідно з рекомендаціями ADA оптимальний рівень HbA1c для зниження ризику розвитку мікросудинних ускладнень становить < 7 %, проте цілі терапії повинні відповідати індивідуальним потребам кожного пацієнта і особливостям перебігу захворювання. Треба зазначити, що в останніх рекомендаціях ADA (2018 р.) експерти звертають увагу на роль пацієнта в лікуванні захворювання і підкреслюють, що, коли це можливо, вибір схеми терапії необхідно обговорювати з пацієнтом з урахуванням його переваг, потреб і цінностей [47]. Пацієнтам на

інсулінотерапії з прихованою гіпоглікемією або документально зафіксованими епізодами вираженої гіпоглікемії слід встановити більш високі цільові значення глікемії, щоб уникнути повтору гіпоглікемічної реакції хоча б на кілька тижнів для того, щоб уникнути повторних епізодів гіпоглікемії і знизити ризик розвитку цього ускладнення в майбутньому.

2.4.2. Базальний інсулін

Монотерапія базальним інсуліном є найбільш частим варіантом первинної терапії, починаючи з 10 ОД на день або 0,1–0,2 ОД/кг/день залежно від ступеня вираженості гіперглікемії. *Зазвичай базальний інсулін призначають в комбінації з метформіном й іноді з ще одним неінсуліновим препаратом.* При додаванні базального інсуліну до антигіперглікемічних препаратів, що приймаються пацієнтами з ЦД 2 типу, можна використовувати тривалодіючий базальний аналог (U-100 гларгін або детемір) замість НПХ для зниження ризику симптоматичної і нічної гіпоглікемії [19]. Використання тривалодіючого базального аналогу інсуліну (U-300 гларгін або деглюдек) може додатково сприяти зниженню ризику гіпоглікемії порівняно з U-100 гларгіном при використанні в комбінації з пероральними антигіперглікемічними препаратами. *Оскільки нові аналоги базального інсуліну тривалої дії асоційовані з меншим ризиком гіпоглікемії, то пацієнти без випадків гіпоглікемії в анамнезі мають менший ризик і, можливо, можуть перейти на прийом людського інсуліну.* З огляду на високу вартість аналогів інсуліну, застосування людського інсуліну може бути прийнятним варіантом для деяких пацієнтів, а клініцисти повинні знати властивості цього інсуліну. За останнє десятиліття ціни на інсулін значно підвищилися, рентабельність різних антигіперглікемічних препаратів є важливим фактором вибору терапії в пацієнт-орієнтованому підході до лікування поряд з ефективністю, ризиком гіпоглікемії, масою тіла та іншими аспектами, так само як і властивостями самого препарату.

2.4.3. Болюсний інсулін

Багатьом пацієнтам з ЦД 2 типу може бути необхідне болюсне введення прандіального інсуліну на додаток до базального. Слід надавати перевагу швидкодіючим аналогам завдяки швидкому розвитку ефекту після застосування. У вересні 2017 р. FDA схвалило новий більш швидкодіючий варіант інсуліну аспарт. Рекомендована стартова доза прандіального інсуліну – 4 ОД, 0,1 ОД/кг або 10 % базальної дози. При HbA1c < 8 % на момент початку прийому прандіального болюсного інсуліну потрібно розглянути можливість зниження дози базального інсуліну.

2.4.4. Премікс-інсулін

Премікс-інсулін містить і базальний, і прандіальний компоненти, компенсуючи і базальні, і прандіальні потреби однією ін'єкцією. НПХ/звичайний інсулін 70/30, наприклад, складається з 70 % інсуліну НПХ і 30 %

звичайного інсуліну. Застосування премікс-інсуліну має як позитивні, так і негативні аспекти, що обговорюється нижче, в підрозділі "Комбінована ін'єкційна терапія".

2.4.5. Концентровані інсуліни

Сьогодні використовується кілька варіантів концентрованого інсуліну. Звичайний інсулін U-500, виходячи з назви, в п'ять разів більш концентрований, ніж U-100, має відстрочений розвиток ефекта і більш тривалу дію, маючи властивості і прандіального, і базального інсуліну. Гларгін U-300 і деглюдек U-200, відповідно, в три і в два рази більш концентровані, ніж форми U-100, і дозволяють ввести більшу дозу базального інсуліну в тому ж обсязі ін'єкції. Гларгін U-300 має більш подовжену дію, ніж гларгін U-100. FDA також схвалив концентрований варіант швидкодіючого інсуліну лізпро – U-200 (200 Од/мл). Подібні концентровані препарати більш зручні для пацієнтів і можуть поліпшити прихильність до лікування пацієнтів з інсулінорезистентністю, що вимагають підвищеної дози інсуліну. Звичайний інсулін U-500 доступний як в шприц-ручках, так і у флаконах (готові для ін'єкцій шприци були схвалені FDA в липні 2016 р.), тому інші концентровані інсуліни є тільки у вигляді готових до ін'єкції шприц-ручок для зменшення ризику помилок дозування.

2.4.6. Інгаляційний інсулін

Інгаляційний інсулін для прандіального використання має невеликий діапазон дозувань. Він протипоказаний пацієнтам з хронічними захворюваннями легень та не рекомендується хворим, що палять. Усім пацієнтам до початку або на початку терапії інгаляційним інсуліном, необхідно проводити спірометрію для визначення патології легень.

2.4.7. Комбінована ін'єкційна терапія

Якщо доза базального інсуліну відтитрована до прийнятного рівня глюкози крові натще (або якщо доза становить $> 0,5$ Од/кг/день), а HbA1c залишається поза цільового рівня, необхідно розглянути можливість комбінованої ін'єкційної терапії (рис. 3). Починаючи комбіновану ін'єкційну терапію, необхідно зберегти прийом метформіну, тоді як інші пероральні препарати можуть бути припинені для усунення небажаних сполучень (наприклад, додавання четвертого компонента антигіперглікемічної терапії). Агоністи рецепторів ГПП-1 частіше за все не доводиться скасовувати з початком застосування базального інсуліну. ПСС, інгібітори ДПП-4 і агоністи рецепторів ГПП-1 зазвичай змінюють при призначенні більш складних, ніж базальний інсулін, варіантів інсулінотерапії. У пацієнтів з субоптимальним контролем рівня глюкози, особливо при необхідності підвищених доз інсуліну, ситуацію може поліпшити і знизити дозу інсуліну доповнення лікування тіазолідиндіонами або інгібіторами SGLT2, хоча

потрібно враховувати можливість розвитку побічних ефектів. З початком інсулінотерапії вкрай важливо титрувати дозу як прандіального, так і базального інсуліну на підставі рівня глюкози крові та особливостей фармакодинаміки кожного з препаратів.

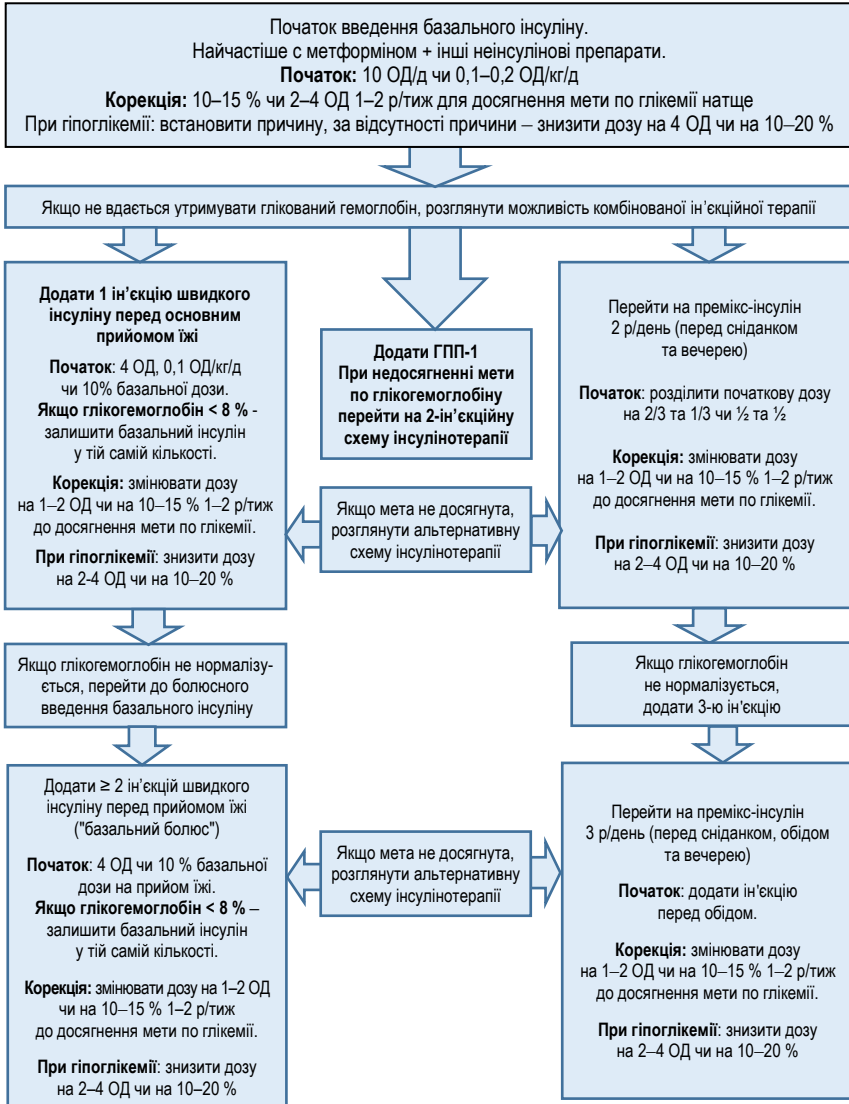


Рис. 3. Комбінована ін'єкційна терапія для лікування ЦД 2 типу

Дослідження показали нонінтеріорність схеми "базальний інсулін + одна ін'єкція швидкодіючого інсуліну з основним прийомом їжі" порівняно зі схемою "базальний інсулін + агоніст рецепторів ГПП-1" або порівняно з двома ін'єкціями премікс-інсуліну на день. Схема "базальний інсулін + агоніст рецепторів ГПП-1" асоційована з меншою ймовірністю гіпоглікемії і з втратою ваги замість її збільшення, але вона може гірше переноситись і має велику вартість [60, 61]. У листопаді 2016 р. FDA схвалило два варіанти комбінації двох компонентів з фіксованою дозою і прийомом один раз на день, що містять базальний інсулін і агоніст рецепторів ГПП-1: **інсулін гларгін + ліксисенатид і інсулін деглудек + ліраглутид**. В Україні у 2018 р. зареєстрований комбінований препарат для лікування хворих на ЦД 2 типу Соліква, що складається з 100 ОД/мл інсуліну гларгін і 50 мкг/мл ліксисенатиду (Санофі-Авентіс, Німеччина). Інші способи інтенсифікації терапії включають додавання однієї ін'єкції швидкодіючого аналога інсуліну (лізпро, аспарт або глюлізин) перед основним прийомом їжі або ж припинення прийому базального інсуліну і перехід на премікс (або біфазний) інсулін (НПХ/звичайний інсулін 70/30; аспарт мікс 75/25 або лізпро мікс 50/50) двічі на день, зазвичай перед сніданком і обідом. Кожен з підходів має свої переваги і недоліки. При неефективності одного способу лікування (наприклад, базальний інсулін + агоністи рецепторів ГПП-1) слід переключитися на інший для досягнення поставлених цілей щодо HbA_{1c} (наприклад, базальний інсулін + одна ін'єкція швидкодіючого інсуліну або премікс-інсулін два рази на день). Звичайний людський інсулін і людський премікс НПХ/звичайний інсулін (70/30) є не такою дорогою альтернативою швидкодіючим аналогам інсуліну і премікс-інсуліну відповідально, але їх фармакодинамічні властивості можуть знизити оптимальність їх застосування.

Якщо у пацієнта так і не досягаються цілі щодо HbA_{1c} при прийомі премікс-інсуліну два рази на день, необхідно змінити лікування на премікс-інсуліни три рази на день (аспарт мікс 70/30, лізпро мікс 75/25 або 50/50). Найчастіше премікс-інсулін тричі на день є нонінферіорним методом терапії порівняно з базально-болусної схемою при подібній частоті гіпоглікемії [19]. Якщо і при цьому цілі HbA_{1c} не досягнуті при застосуванні схеми "базальний інсулін + одна ін'єкція швидкодіючого інсуліну перед основним прийомом їжі", потрібно переходити до базис-болусного режиму > 2 ін'єкцій швидкодіючого інсуліну перед їдою. Можна змінювати режими (наприклад, з премікс-інсуліну тричі на день на базис-болусний режим або навпаки), якщо мета HbA_{1c} ще не досягнута і/або залежно від інших особливостей пацієнта. Прийом метформіну триває на тлі комбінованої ін'єкційної інсулінотерапії за відсутності протипоказань і при хорошій переносимості.

Як відомо, показань для призначення інсулінотерапії хворим з ЦД 2 типу може бути декілька. Це пацієнти з ЦД 2 типу, якщо рівень HbA1c > 9 % (у цьому випадку інсулінотерапія може бути призначена тимчасово), також пацієнти, які не досягають індивідуальних цілей терапії на оптимальних дозах пероральних засобів/неінсулінових препаратах або їх комбінаціях і в разі розвитку кетоацидозу. Загальні рекомендації щодо вибору режиму інсулінотерапії ґрунтуються на таких факторах, як спосіб життя, особливості перебігу захворювання. Для пацієнтів, які мають низьку ФА і висловлюють бажання робити менше ін'єкцій, а також не готові до режиму багаторазових ін'єкцій, є два варіанти ініціації інсулінотерапії: *базальний інсулін або готові суміші інсуліну*. Подальший вибір схеми інсулінотерапії серед зазначених двох режимів ґрунтується на показниках глікемії: для пацієнтів з ЦД 2 типу, якщо поточний рівень HbA1c перевищує індивідуальні цільові значення не більше ніж на 1–1,5 %, рекомендовано починати терапію з базального інсуліну. Якщо ж дана різниця перевищує 1,5 %, то оптимальним варіантом ініціації інсулінотерапії є призначення готових сумішей інсуліну для корекції глікемії натще і після їди. У всіх інших випадках, якщо у пацієнта з ЦД 2 типу рівень HbA1c вище цільових перевірок більш ніж на 1,5 %, але він веде активний спосіб життя і мотивований на проведення регулярного самоконтролю глюкози крові, готовий робити багаторазові ін'єкції інсуліну, то в такому випадку оптимальним рішенням буде призначення базально-боліусного режиму інсулінотерапії. Цілі глікемічного контролю повинні бути встановлені відповідно до віку пацієнта, відсутності або наявності в нього макросудинних ускладнень і ризику розвитку важких гіпоглікемічних реакцій.

Дослідження FullSTEP є одним з тих, у якому на прикладі застосування ультракороткого інсуліну аспарт було продемонстровано, що інтенсифікація інсулінотерапії шляхом ступеневого додавання прандіального інсуліну до терапії базальним інсуліном (детемір) забезпечує порівняний глікемічний контроль порівняно з призначенням повного режиму базис-боліусної терапії інсулінами аспарт і детемір. Обидві стратегії продемонстрували свою ефективність у поліпшенні глікемічного контролю; проте терапія в режимі "базал плюс" супроводжувалася достовірно меншою частотою розвитку гіпоглікемічних реакцій порівняно з повним базально-боліусним режимом. Низька частота гіпоглікемії пояснюється як результат поступового додавання ін'єкцій прандіального інсуліну, що дозволяє пацієнтам адаптуватися до режиму проведення самоконтролю глікемії і титрації доз прандіального інсуліну аспарт. У дослідженні FullSTEP також була відзначена велика прихильність пацієнтів до лікування в групі терапії покровоного додавання прандіального інсуліну, що, можливо, було пов'язано з меншою кількістю ін'єкцій (2 ін'єкції порівняно з 4 ін'єкціями) і меншою кількістю точок самоконтролю у пацієнтів, яким треба було введення 1 або 2 ін'єкцій прандіального інсуліну, порівняно з повним ба-

зис-болюсним режимом терапії. Всім пацієнтам в дослідженні FullSTEP перед додаванням ін'єкцій прандіального інсуліну були підібрані оптимальні дози базального інсуліну детемір; крім того, в дослідженні використовувався спрощений алгоритм титрації прандіального інсуліну "1-0-1", щоб підвищити прихильність пацієнтів до проведення самостійної титрації доз прандіального інсуліну [32]. Результати даного дослідження показали, що використання в клінічній практиці стратегії послідовного додавання прандіального інсуліну дозволяє зменшити ризик розвитку гіпоглікемічних реакцій, збільшення ваги, а також спростити терапію прандіальним інсуліном, щоб покращити дотримання терапевтичного режиму пацієнтами порівняно з призначенням базис-болюсної терапії в повному режимі.

Дослідження AUTONOMY на прикладі використання інсуліну лізпро продемонструвало, що інсулін ультракороткої дії може ефективно і безпечно додаватися до терапії базальним інсуліном гларгін з використанням двох різних алгоритмів титрації, що проводяться пацієнтами самостійно, щодня або 1 раз на три дні. У цьому дослідженні перша ін'єкція прандіального інсуліну вводилася перед сніданком і надалі, за необхідності, пацієнтам додавалася 2-а або 3-я ін'єкція перед обідом і вечерею, титрація здійснювалася за рівнем глікемії перед прийомом їжі. Результати цього дослідження узгоджуються з раніше представленими даними про те, що стратегія поступового додавання прандіального інсуліну до базального може безпечно використовуватися у категорії літніх пацієнтів з ЦД 2 типу, оскільки в дослідженні AUTONOMY в підгрупі пацієнтів ≥ 65 років ініціація терапії прандіальним інсуліном не продемонструвала підвищення ризику розвитку гіпоглікемічних реакцій [23]. У цьому дослідженні у пацієнтів мало місце збільшення маси тіла незалежно від того, який алгоритм титрації використовувався; проте в групі пацієнтів, які проводили титрації інсуліну 1 раз на три дні, була відзначена дещо більша надбавка маси тіла. Важливим аспектом дослідження AUTONOMY була наявність періоду оптимізації доз інсуліну гларгін перед додаванням прандіального інсуліну лізпро. Для будь-якої стратегії інтенсифікації інсулінотерапії з використанням базис-болюсного підходу перед додаванням ін'єкцій прандіального інсуліну необхідно переконатися в ефективності дози базального інсуліну та наявності оптимального контролю рівня глікемії натще.

Застосування готових сумішей інсулінів є альтернативним варіантом інтенсифікації інсулінотерапії в ситуаціях, коли інші режими терапії (базальний інсулін, режим "базал плюс" або базис-болюсний режим) не забезпечують ефективного контролю глікемії або є неприйнятними для пацієнтів. Кожна доза готової суміші інсуліну містить у собі як базальний, так і прандіальний компонент; зазвичай двофазні інсуліни призначають двічі на день – одну ін'єкцію перед сніданком і одну перед вечерею, або тричі на день – перед сніданком, обідом і вечерею. З огляду на фіксоване

співвідношення базального і прандіального компонентів двофазних інсулінів, ця стратегія інтенсифікації може бути менш гнучкою, однак терапія готовими сумішами інсуліну може бути оптимальним варіантом інтенсифікації для тих пацієнтів, для яких використання більш складних стратегій терапії (наприклад, базис-болусний режим) неприйнятне через необхідність виконання багаторазових ін'єкцій і проведення частого самоконтролю глікемії. На теперішній час у міжнародних посібниках з терапії ЦД 2 типу немає чітких рекомендацій, у яких призначення готових сумішей інсуліну буде найбільш відповідним варіантом інтенсифікації терапії. Однією з переваг терапії готовими сумішами інсуліну є простота їх використання – менша кількість ін'єкцій і необхідна частота проведення самоконтролю глікемії порівняно з базис-болусною стратегією терапії. У систематичному огляді порівняння готових сумішей аналогів інсуліну і базальних аналогів інсуліну терапія готовими сумішами інсулінів у режимі 2- або 3-кратного введення демонструє кращий глікемічний контроль у порівнянні з терапією базальними аналогами, що вводяться 1 раз на день. У наведеному дослідженні було показано, що при застосуванні готових сумішей інсуліну у режимі 3 ін'єкцій на день має місце велика загальна частота гіпоглікемічних реакцій і більш виражене збільшення маси тіла порівняно з терапією базальним інсуліном.

У дослідженні Tinahones et al. проводилося порівняння терапії готовою сумішшю Хумалог Мікс 25 або базальним інсуліном гларгін плюс одна ін'єкція прандіального інсуліну лізпро у пацієнтів з ЦД 2 типу і недостатнім глікемічним контролем на попередній терапії інсуліном гларгін в комбінації з метформіном і/або глітазоном. Пацієнти в групі терапії інсуліном Хумалог Мікс 25 вводили його двічі на добу щодня перед сніданком і вечерею; в групі терапії "базал плюс" базальний інсулін гларгін вводили перед сном, а ін'єкцію інсуліну лізпро – перед максимальним прийомом їжі. Отже, загальна кількість щоденних ін'єкцій інсуліну була однаковою і становила 2 для кожної групи терапії. Після 24 тиж терапії продемонстрована не менша ефективність режиму терапії інсуліном Хумалог Мікс 25 порівняно з терапією гларгін плюс одна ін'єкція інсуліну лізпро відносно динаміки рівня HbA1c від вихідних значень. При значущо більшій динаміці HbA1c, зазначеної в групі терапії інсуліном Хумалог Мікс 25, кількість пацієнтів, які досягли цільового значення HbA1c < 7 %, було порівняно між двома групами терапії. Як і в порівняльному дослідженні інсуліну Хумалог Мікс 50 і терапії гларгін плюс лізпро, у цьому дослідженні не було відзначено значущих відмінностей у частоті гіпоглікемічних реакцій між терапією інсуліном Хумалог Мікс 25 і гларгін плюс одна ін'єкція лізпро, проте в цьому дослідженні на терапії інсуліном Хумалог Мікс 25 була відзначена трохи більша прибавка маси тіла [25].

У недавньому огляді, який включав 15 досліджень, порівняння базально-болусного режиму (кількість ін'єкцій прандіального інсуліну ≤ 3 ін'єкції на добу) і режиму терапії готовою сумішню інсулінів (≤ 3 ін'єкції на добу), клінічно значуща перевага режиму базал-болусної терапії з контролю глікемії була продемонстрована лише в 4 дослідженнях. Тільки в 3 дослідженнях з 15 була продемонстрована різниця в частоті розвитку гіпоглікемічних реакцій, в одному з яких більш безпечною показала себе терапія готовою сумішню інсуліну, і у двох – базально-болусна терапія. Отже, при виборі тактики терапії необхідно застосовувати індивідуальний підхід до інтенсифікації інсулінотерапії, враховуючи переваги і недоліки кожної стратегії, а також ставлення і переваги кожного пацієнта – тільки в цьому випадку і режим базально-болусної терапії, і призначення готових сумішей інсуліну буде ефективним [70].

На підставі великої доказової бази використання готових сумішей інсуліну в терапії пацієнтів з ЦД 2 типу в рекомендації ADA від 2017 р. були внесені наступні зміни. *Якщо пацієнт на терапії за допомогою 2 ін'єкцій готової суміші інсуліну має рівень HbA1c вище цільового значення, необхідно розглянути питання про перехід на режим готової суміші інсуліну три ін'єкції на день (аспарт мікс 70/30, інсулін лізпро мікс 75/25 або 50/50). У цілому готові суміші інсуліну в режимі 3 ін'єкцій можна порівняти за ефективністю з режимом базально-болусної терапії і вони мають рівну частоту розвитку гіпоглікемічних реакцій [70].*

Якщо пацієнт не досягає цільового рівня HbA1c на терапії базальний інсулін + 1 ін'єкція прандіального інсуліну перед найбільшим прийомом їжі, необхідно розглянути можливість призначення базально-болусної терапії з ≥ 2 ін'єкціями прандіального інсуліну перед прийомами їжі. Також рекомендації ADA в їх останній редакції рекомендують розглядати питання про переведення пацієнта з одного режиму терапії на інший (наприклад, з готової суміші інсуліну три рази на день на базально-болусний режим або навпаки), якщо не вдається досягти цільових показників HbA1c і/або залежно від інших особливостей пацієнта [30, 31, 32]. У 2017 р. також були внесені поновлення в Алгоритми спеціалізованої медичної допомоги хворим на ЦД, додана нова опція для інтенсифікації інсулінотерапії. Якщо пацієнти не досягають індивідуальних цілей на терапії в режимі "базал плюс", можливий перехід їх на терапію готовими сумішами інсулінів [19, 48].

2.4.8. Як призначати інсулінотерапію хворим на ЦД 2 типу

Як у пацієнта, так і у лікаря існує безліч побоювань перед початком інсулінотерапії. У пацієнта страх перед ін'єкцією є основним бар'єром для інсулінотерапії. У лікаря головне завдання – правильно підібрати інсулін, його дози, навчити пацієнта техніці ін'єкцій. Інструкції з проведення цієї маніпуляції відносно прості, тому не потрібно багато часу для того, щоб їх освоїти. Нові системи для введення інсуліну та шприц-ручки полегшу-

ють проведення ін'єкцій, роблять їх навіть менш болочими, ніж забір крові з пальця для моніторингу глікемії. Багато хворих вважають, що інсулінотерапія – це свого роду "покарання" за поганий контроль глікемії. Лікар повинен заспокоїти пацієнта, що інсулінотерапія необхідна через природне прогресування ЦД 2 типу, вона дає можливість кращого контролю захворювання і більш гарного самопочуття хворого, якщо симптоми пов'язані з тривалою гіперглікемією. Пацієнти нерідко дивуються, чому їм довелось чекати так довго початку інсулінотерапії, оскільки при її застосуванні починають відчувати себе набагато краще.

Побоювання пацієнтів з приводу розвитку ускладнень в найближчому майбутньому і погіршення прогнозу захворювання при інсулінотерапії абсолютно безпідставні. Лікаря необхідно переконати їх в тому, що інсулінотерапія не визначає поганих перспектив, вона є предиктором значно кращого прогнозу. Збільшення маси тіла і гіпоглікемію вважають ускладненнями інсулінотерапії, однак ці ефекти можуть бути зведені до мінімуму при правильному підборі доз інсуліну, дотриманні дієтичних рекомендацій і самостійному моніторингу пацієнтом глікемії. Лікарі часто побоюються тяжкої гіпоглікемії, але вони при ЦД 2 типу відносно рідко зустрічаються і набагато частіше виникають на тлі застосування деяких похідних ПСС тривалої дії, ніж інсуліну.

Чоловіки нерідко турбуються, що інсулінотерапія може викликати еректильну дисфункцію і/або втрату лібідо. Хоча еректильна дисфункція виникає у пацієнтів з ЦД 2 типу досить часто, жодних підтверджень того, що інсулін при цьому відіграє якусь роль, немає. У дослідженні UKPDS не виявлено побічних ефектів будь-якого роду, пов'язаних з інсулінотерапією. Доведено роль інсуліну як безпечного препарату в управлінні ЦД 2 типу. Найчастіше інсулін призначають як доповнення до пероральної комбінованої терапії, коли монотерапія пероральними цукрознижувальними препаратами не дозволяє досягти хорошого глікемічного контролю. Призначення третього таблетованого препарату в поєднанні з попередньою пероральною терапією, як правило, не дозволяє знизити рівень HbA1c більш ніж на 1 %. Пероральні препарати забезпечують адекватний постпрандіальний контроль у тому випадку, якщо рівень глікемії натще знижений до нормального за допомогою інсуліну тривалої або подовженої дії.

Людські інсуліни короткої дії сьогодні значною мірою витіснили аналоги ультракороткої дії, оскільки вони швидше починають діяти, забезпечують більш ранній пік інсулінемії і швидку елімінацію. Ці характеристики більшою мірою відповідають поняттю "Прандіальний інсулін", який ідеально поєднується з нормальним споживанням їжі. Крім того, ризик пізньої постпрандіальної гіпоглікемії значно менше при призначенні аналогів короткої дії у зв'язку з їх швидкою елімінацією. На додаток до них базальний інсулін може забезпечувати контроль глікемії між прийомами їжі і натще. Інсулінотерапія повинна максимально імітувати нормаль-

ний базис-болусний профіль інсулінової секреції. Як правило, доза базального інсуліну становить 40–50 % добової дози, а частину, що залишилася, вводять у вигляді болусних ін'єкцій перед кожним з трьох основних прийомів їжі приблизно в однакових дозах. Рівень глікемії перед прийомом їжі і вміст вуглеводів можуть впливати на дозу прандіального інсуліну. Найбільш сприятливі умови для введення інсуліну забезпечують шприц-ручки, вони полегшують техніку ін'єкцій, що, у свою чергу, покращує контроль і підвищує комплаєнс. Комбінація інсулінової шприц-ручки і глюкометра в одній системі – ще один з варіантів зручного в застосуванні ін'єктора, що дозволяє хворому самому визначати рівень глюкози в капілярній крові і вводити болусно інсулін. Інсулінотерапія, як правило, – терапія довічна, тому зручність і простота введення інсуліну дуже важливі з точки зору виконання пацієнтом рекомендацій. Якщо інсулін тривалої дії застосовується в поєднанні з цукрознижувальними препаратами, то стартова доза інсуліну невисока, приблизно 10 ОД/добу. Надалі її можна титрувати щотижня, залежно від середніх показників глікемії натще, підвищуючи дозу до досягнення показника 5,5 ммоль/л. Один з варіантів титрації передбачає збільшення дози інсуліну на 8 ОД в тому випадку, якщо глікемія натще становить 10 ммоль/л і вище. При глікемії натще 5,5 ммоль/л і нижче дозу інсуліну не підвищують. Для показників глікемії натще від 5,5 до 10 ммоль/л необхідно помірне підвищення дози інсуліну на 2–6 ОД. Стартова доза інсуліну визначається з розрахунку 0,25 ОД/кг маси тіла. Бажано починати терапію з меншої дози з подальшим її збільшенням, оскільки гіпоглікемії на ранніх етапах лікування можуть викликати у деяких хворих недовіру до інсулінотерапії і небажання її продовжувати. Початок інсулінотерапії найкраще проводити в стаціонарних умовах, оскільки можливе виникнення гіпоглікемії на тлі призначення інсуліну. Також за наявності діабетичного кетоацидозу необхідна термінова госпіталізація хворого.

Самостійний моніторинг глікемії – важливе доповнення до інсулінотерапії. Дозу інсуліну потрібно коригувати заздалегідь, а не ретроспективно. При використанні прандіального інсуліну важливий самостійний контроль пацієнтом рівня глікемії після їди, щоб доза болусного інсуліну була адекватною. Періодичне визначення як пре-, так і постпрандіальної глікемії – необхідна умова ідеальної інсулінотерапії. Рівень постпрандіальної глікемії оптимально корелює з показником HbA1c за умови, якщо його рівень нижче 8,5 %, при HbA1c вище 8,5 % краща кореляція простежується з глікемією натще.

Інсулінотерапія при ЦД 2 типу – правильний і доведений метод управління захворюванням. У лікаря не повинно бути сумнівів з приводу призначення інсулінотерапії, йому потрібно наполегливо переконувати хворого в її необхідності, навчити його, і тоді пацієнт буде помічником в лікуванні, а інсулінотерапія поліпшить його самопочуття.

2.4.9. Досягнення компенсації ЦД 2 типу

Цукровий діабет – захворювання особливого роду, при якому потреби пацієнтів постійно змінюються. Чітке розуміння прогресуючого характеру ЦД 2 типу визначає вибір найбільш оптимального лікування на кожному етапі його розвитку. Як відомо, патогенез ЦД 2 типу включає дві основні ланки: дефіцит інсулінової секреції і інсулінорезистентність. Отже, терапія захворювання повинна бути спрямована на корекцію цих дефектів. Важливою особливістю ЦД 2 типу є прогресуюче зниження функції β -клітин з перебігом хвороби, при цьому ступінь інсулінорезистентності не змінюється. У великій кількості пацієнтів до моменту встановлення діагнозу ЦД вже є виражене зниження функції β -клітин. Дані останніх досліджень показують, що це зниження має абсолютно визначений характер: при збереженні базальної секреції постпрандіальна відповідь β -клітин знижена і відстрочена у часі. Цей факт диктує необхідність вибору для лікування пацієнтів з ЦД 2 типу препаратів, що дозволяють відновити або імітувати фізіологічний профіль інсулінової секреції.

Прогресивне погіршення функції β -клітин (згодом) вимагає призначення додаткової терапії відразу після встановлення діагнозу. Це підтверджується результатами дослідження UKPDS, які показали, що тільки при дієтотерапії лише 16 % нових хворих пацієнтів досягали оптимального контролю протягом 3 міс, до кінця першого року захворювання їх кількість скоротилася до 8 %.

Перш ніж починати медикаментозну терапію, необхідно приділити особливу увагу дотриманню дієти і зміні способу життя пацієнта. У більшості хворих лікування починають з монотерапії пероральним цукрознижувальним препаратом, яка приносить позитивні результати тільки на перших етапах захворювання. Потім з'являється необхідність призначення комбінованої терапії, спрямованої на корекцію як дефіциту інсуліну, так і інсулінорезистентності. Найчастіше призначають два і більше пероральних препарати, які доповнюють один одного за механізмом дії. Така стратегія забезпечує контроль глікемії протягом декількох років, однак приблизно через 5 років після встановлення діагнозу ЦД прогресуюче зниження інсулінової секреції призводить до неефективності комплексної терапії пероральними препаратами. Незважаючи на те, що самопочуття пацієнта може залишатися відносно задовільним, показники вуглеводного обміну переконливо доводять, що необхідно призначити інсулінотерапію.

2.4.10. Схеми застосування інсулінотерапії

Надійних способів прогнозування майбутньої дози інсуліну, що вводиться, не існує. Відомо лише, що хворі з ожирінням, які становлять більшу частину хворих на ЦД 2 типу, мають інсулінорезистентність і збільшену масу тіла і потребуватимуть більшої сумарної дози інсуліну, що вводиться.

ся, – до 0,75–1,0 ОД/кг на добу, а при тривалому лікуванні, при виробленні антитіл до інсуліну, що вводиться, доза може бути і вище. При помірній гіперглікемії інсулінотерапію починають з сумарною дози інсуліну 0,1–0,2 ОД/кг на добу, а за наявності високої глікемії і кетозу – з 0,5 ОД/кг/добу. Також стартова доза може становити 1 ОД інсуліну на 10–15 г вуглеводів або 5 ОД на 30 г з'їдених вуглеводів. Зазвичай базальний аналог інсуліну становить 40–50 % добової дози, а залишок припадає на швидкий інсулін, розподілений на кілька прийомів їжі.

Введення Лантусу зазвичай починають з 10 ОД один раз на добу, раз на 3 дні титруючи його дозу на 2 ОД до досягнення цільових значень глікемії < 5,6 ммоль/л натще або припиняючи його застосування в разі розвитку гіпоглікемії.

Якщо пацієнт вже отримував 2 ін'єкції на добу НПХ-інсуліну, то при переведенні на Лантус перша доза повинна становити 80 % дози колишнього інсуліну, тоді як при переведенні з ін'єкції НПХ-інсуліну 1 раз на добу початкова доза Лантусу повинна складати 100 % дози НПХ-інсуліну. Якщо пацієнт отримував 2 ін'єкції препарату комбінованого інсуліну, то його переводять на дозу Лантусу, яка становить 80 % дози базального інсуліну, що входить до складу готової суміші інсулінів подовженого і короткої дії (70/30, 75/25, 50/50 та ін.)

Для лікування ЦД 2 типу існують такі схеми введення аналогів інсуліну:

1. Людський базальний (тривалої дії) аналог інсуліну (Лантус) вводять підшкірно на ніч перед вечерею або вранці в комбінації з прийомом метформіну.

2. Доцільна комбінація 1 ін'єкції Лантусу на ніч і прийом 1 таблетки Амарилу вранці: при цьому швидше досягається оптимальний рівень глікемічного контролю при використанні меншої дози Лантусу порівняно з монотерапією Лантусом.

Якщо пацієнт до початку застосування препаратів інсуліну приймав великі дози пероральних цукрознижувальних препаратів, інсулінотерапію можна починати поступово, з менших доз інсуліну. Єдиної схеми застосування комбінованої терапії інсуліном з пероральними цукрознижувальними препаратами не існує. Однак якщо пацієнт отримує ПСС, а при цьому у нього є переважно ранкова гіперглікемія, інсулін слід призначити ввечері або застосувати препарат інсуліну тривалої або подовженої, бажано безпікової дії. Таке поєднання дозволяє тривалий час утримувати стан еуглікемії і долати вторинну резистентність до ПСС.

Інсулінотерапія, особливо аналогами інсулінів, що застосовується у хворих на ЦД 2 типу, часто ефективніша, якщо поєднується з прийомом тих чи інших пероральних цукрознижувальних препаратів. Кілька проведених досліджень з вивчення нових препаратів аналогів інсуліну і їх ви-

користання в комбінованій терапії з пероральними цукрознижувальними засобами показали, що призначення Лантусу в комбінації з Амарилом і метформіном викликає більш виражене зниження показника HbA1c (-1,64 %) порівняно з монотерапією двома ін'єкціями комбінованого препарату інсуліну 70/30 ($p=0,0003$) при достовірно меншій частоті гіпоглікемії ($p < 0,0001$), включаючи нічні і важкі.

Загальні рекомендації щодо медикаментозної терапії ЦД 2 типу

- Пріоритетним препаратом для лікування ЦД 2 типу є метформін, якщо він не протипоказаний і добре переноситься.

- Тривале застосування метформіну може бути пов'язано з дефіцитом вітаміну B₁₂, тому його періодичне визначення має проводитися у пацієнтів, що приймають метформін, особливо в разі наявності анемії або периферичної невропатії.

- Необхідно вирішити питання про початок інсулінотерапії (монотерапії або комбінованої терапії) у пацієнтів з вперше діагнованим ЦД 2 типу, наявністю клінічної маніфестації і / або показником HbA1c > 10 % і/або рівнем глюкози крові > 16,7 ммоль/л).

- Врахувати можливість застосування подвійної терапії пацієнтам з вперше діагнованим ЦД 2 типу при HbA1c > 9 %.

- Пацієнтам без атеросклеротичного ураження судин при неефективності монотерапії або подвійній терапії (неможливість досягти або підтримувати цільові показники HbA1c більше 3 міс) призначають додатковий антигіперглікемічний препарат з урахуванням властивостей препарату і особливостей пацієнта.

- Для підбору медикаментозного лікування застосовується пацієнт-орієнтований підхід. Необхідно враховувати масу чинників: ефективність, ризик гіпоглікемії, наявність у пацієнта атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи в анамнезі, вплив препарату на масу тіла, можливі побічні ефекти, вплив на нирки, метод введення (пероральний або підшкірний), вартість і сприйнятливості пацієнта.

- Пацієнтам з ЦД 2 типу та атеросклеротичним ураженням серцево-судинної системи антигіперглікемічне лікування необхідно починати зі зміни способу життя і прийому метформіну, а в подальшому приєднувати препарат, здатний знизити ймовірність серйозних ускладнень серцево-судинної патології та серцево-судинної смертності (на цей момент такими препаратами є емпагліфлозин і ліраглутид) з урахуванням властивостей препаратів і особливостей пацієнта.

- Для пацієнтів з ЦД 2 типу та атеросклеротичним ураженням серцево-судинної системи після зміни способу життя і призначення метформіну можна розглянути можливість застосування антигіперглікемічного препарату канагліфлозину (враховуючи властивості препарату і особливо-

сті пацієнта) для зниження ймовірності серйозних ускладнень серцево-судинної патології.

- Рекомендується періодична оцінка режиму прийому препарату і коригування з урахуванням даних пацієнта і складності терапевтичної схеми.

- Для пацієнтів з ЦД 2 типу, які не досягли глікемічних цілей, потрібно вдаватися до інтенсифікації терапії.

- Прийом метформіну необхідно продовжувати і в комбінації з іншими препаратами, включаючи інсулін, при нормальній переносимості і відсутності протипоказань.

2.5. Загальні висновки щодо лікування ЦД 2 типу

Застосування метформіну має починатися з моменту установки діагнозу ЦД 2 типу за умови відсутності протипоказань. Метформін ефективний, безпечний, доступний за ціною і здатний знижувати ризик серцево-судинних ускладнень і смерті [50]. Порівняно з ПСС, метформін як препарат першого ряду позитивно впливає на HbA_{1c}, масу тіла і рівень серцево-судинної смертності. Метформін можна призначати пацієнтам з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) до 30 мл/хв/1,73 м², і FDA нещодавно схвалило зміни в інструкції метформіну для відображення безпеки його застосування пацієнтами з рШКФ > 30 мл/хв/1,73 м². Пацієнтів необхідно попередити про припинення прийому препарату при появі нудоти, блювання або дегідратації. Метформін асоційований з дефіцитом вітаміну В₁₂; згідно з останніми звітами дослідження DPPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study – Дослідження результатів програми профілактики ЦД), необхідно періодично проводити обстеження на дефіцит вітаміну В₁₂ у пацієнтів, що приймають метформін, особливо за наявності анемії або периферичної невропатії.

При непереносимості метформіну або наявності протипоказань необхідно розглянути можливість початкової терапії за допомогою препарату з іншої групи. При HbA_{1c} > 9 % вирішується питання про початок подвійної комбінованої терапії для більш швидкого досягнення цільових показників HbA_{1c}. Інсулін може надати ефект там, де інші препарати будуть неефективні, тому його потрібно враховувати як частину комбінованої терапії при важкій гіперглікемії, особливо з катаболічними проявами (втрата ваги, кетоз). Також комбінована ін'єкційна інсулінотерапія розглядається при глікемії > 16,7 ммоль/л або HbA_{1c} 10 % або за наявності симптомів гіперглікемії (поліурія або полідипсія). Після закінчення ситуації схема лікування може бути спрощена.

Хоча існує маса досліджень, які порівнюють подвійну терапію з монотерапією метформіном, вкрай мало досліджень проводять пряме порівняння дії препаратів, призначених на додаток до основної терапії. Метааналіз порівняльної ефективності передбачає, що кожен новий клас неін-

сулінових препаратів, доданий до вихідної схеми лікування, знижує показник HbA1c приблизно на 0,7–1,0 %. Якщо цільові показники не досягнуті за 3 міс лікування і у пацієнта відсутня АУС, вирішується питання про доповнення метформіну препаратом з наступних груп: ПСС, тіазолідиндіон, інгібітори ДПП-4, інгібітори SGLT2, агоністи рецепторів ГПП-1 або базальний інсулін; вибір залежить від властивостей препаратів і особливостей пацієнта. Для пацієнтів з АУС оптимальним буде препарат, здатний знизити серцево-судинний ризик, звичайно ж, з урахуванням інших властивостей препарату і особливостей пацієнта. Якщо і в цьому випадку цільовий показник HbA1c не досягається протягом 3 міс подвійної терапії, то переходять до терапевтичної схеми, що включає три препарати. В подальшому, при неефективності цього лікування протягом 3 міс, призначають комбіновану ін'єкційну терапія [19].

Сьогодні проводиться дослідження GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study – Підходи до зниження глікемії при діабеті: дослідження порівняльної ефективності) з метою порівняння чотирьох класів препаратів (ПСС, інгібітори ДПП-4, агоністи рецепторів ГПП-1 і базальний інсулін) при додаванні їх до лікування метформіном протягом 4 років, а також обліку інших медичних, психологічних і фармакоекономічних аспектів.

Швидкодіючі стимулятори секреції (меглітиніди) можуть використовуватись замість ПСС пацієнтами з відповідною алергією або з нерегулярним прийомом їжі або тим, у кого розвивається пізня постпрандіальна гіпоглікемія після прийому ПСС. Інші препарати (наприклад, інгаляційний інсулін, інгібітори α -глікозидази, бромокриптин, прамлінтид), можуть бути застосовані в особливих ситуаціях, але потрібно врахувати їх незначну активність при ЦД 2 типу, частоту прийому, можливість перекресних реакцій, вартість і/або побічні ефекти.

2.6. Дослідження серцево-судинних результатів у хворих на ЦД 2 типу

Ймовірно, найбільш очікуваною новою рекомендацією від ADA в 2018 р. було уточнення ролі цукрознижувальних засобів з доведеним позитивним впливом на серцево-судинні наслідки. Такими препаратами сьогодні є інгібітор SGLT2 емпагліфлозин і агоніст ГПП-1 ліраглутид. У стандартах ADA-2018 наголошується, що у пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленим атеросклеротичним ССЗ, які не досягли глікемічних цілей за допомогою модифікації способу життя і метформіну, слід розглянути призначення препарату, що доведено знижує ризик розвитку серйозних серцево-судинних подій і кардіоваскулярну смертність (у цей час це емпагліфлозин і ліраглутид). Також для зменшення ризику несприятливих серцево-судинних подій може бути розглянуто застосування канагліфлозину.

На сьогодні існує три великих рандомізованих контрольованих дослідження, які відзначили статистично достовірне зниження серцево-судинних ускладнень при прийомі двох препаратів з групи інгібіторів SGLT2 (емпагліфлозин і канагліфлозин) і одного препарату з групи агоністів рецепторів ГПП-1 (ліраглутид), у яких більшість, якщо не всі включені пацієнти, мали атеросклеротичне ураження судин. Дослідження емплагліфлозину і ліраглутиду продемонстрували достовірне зменшення кількості смертей від серцево-судинних причин. *Ексенатид, що приймається один раз на тиждень, не надав статистично значущого зниження частоти серйозних серцево-судинних ускладнень або показника серцево-судинної смертності, але достовірно зменшив рівень загальної смертності.* Інший агоніст рецепторів ГПП-1 не привів до такого ж зниження частоти серцево-судинних ускладнень. Таким чином, чи є позитивні властивості агоністів рецепторів ГПП-1 групоспецифічними, ще необхідно підтвердити. Потрібно відзначити, що ці дослідження вивчають препарати, що застосовуються в комбінації з метформіном у великій кількості пацієнтів, кому метформін не протипоказаний і добре переноситься [19].

Пацієнтам з ЦД 2 типу та атеросклеротичним ураженням судин, які приймають метформін і змінюють спосіб життя, до схеми терапії рекомендується додати препарат з вагомими доказами здатності знижувати серцево-судинний ризик, а особливо ті, які впливають і на серйозні серцево-судинні ускладнення, і на показник серцево-судинної смертності. Але, в будь-якому випадку, необхідно враховувати й інші властивості препарату і особливості пацієнта.

Дослідження ACCORD: дії з контролю серцево-судинного ризику при діабеті. Всього було включено 10 251 осіб з ЦД 2 типу і високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Рандомізація проводилася в групу досягнення гарного контролю глікемії з цільовим HbA1c 6,4 % або в групу стандартного контролю з HbA1c 7,5 % [5]. Після періоду спостереження (в середньому 3,5 роки) дослідження було припинено через більш високу смертність в групі інтенсивного лікування (14% проти 11 % смертей на рік) і було обумовлено численними серцево-судинними факторами ризику; причини смерті, в основному, були серцево-судинні. Як очікувалося, в інтенсивній групі була більш висока частота гіперглікемії, хоча роль гіпоглікемії відносно серцево-судинних захворювань, як і раніше, недостатньо ясна. Подальший аналіз показав, що більш висока смертність може пояснюватися коливаннями рівня глюкози, а також нездатністю домогтися адекватного контролю глюкози відповідно до мети, незважаючи на в цілому агресивне цукрознижувальне лікування. Недавні дані щодо розширеного спостереження в ACCORD не підтримали гіпотезу про те, що важка гіпоглікемія пов'язана з більш високою смертністю [5].

Дослідження ADVANCE: дії при діабеті та судинних захворюваннях – претерак і діамікрон модифікованого вивільнення. Було рандомізовано 11 140 осіб із ЦД 2 типу високого ризику в групі інтенсивної або стандартної цукрознижувальної терапії [5]. Інтенсивна група досягала HbA1c 6,5 %, стандартна – 7,3 %. Первинні кінцеві точки (великі мікро- і макросудинні ускладнення) досягалися рідше в інтенсивній групі завдяки зниженню частоти нефропатії. Інтенсивний контроль глікемії не вплинув на макросудинний компонент первинних кінцевих точок. На відміну від ACCORD, не було збільшення смертності, незважаючи на подібне зменшення рівня HbA1c. У ADVANCE важка гіпоглікемія була рідше на 2/3 порівняно з тією ж гілкою лікування ACCORD, а зниження HbA1c до цільового досягалося повільніше. Крім того, вихідний серцево-судинний ризик у цих дослідженнях був різним: з більш високою частотою подій у контрольній групі ADVANCE.

Дослідження VADT: управління діабетом у ветеранів. У цьому протоколі 1 791 особа з ЦД 2 типу була рандомізована в групі інтенсивного або стандартного контролю глікемії з цільовим HbA1c 6,9 і 8,4 % відповідно [5]. Значного зниження первинної композитної серцево-судинної кінцевої точки в групі інтенсивного лікування не було.

Дослідження ORIGIN. Було рандомізовано 12 537 осіб (середній вік 63,5 років) з високим серцево-судинним ризиком і ЦД 2 типу, порушеною толерантністю до глюкози або підвищеною глюкозою плазми натще. Хворі отримували інсулін гларгін (з цільовим рівнем глюкози натще 5,3 ммоль/л) або стандартну терапію. Після періоду спостереження в середньому 6,2 роки частота серцево-судинних результатів була однаковою в обох групах. Частота тяжкої гіпоглікемії була, відповідно, 1,00 проти 0,31 на 100 людино-років. Середня маса тіла підвищилася на 1,6 кг в групі гларгіну і знизилася на 0,5 кг в групі стандартного лікування. Асоціації з розвитком раку в інсуліну гларгіну виявлено не було [5].

Метааналіз серцево-судинних результатів, заснований на протоколах VADT, ACCORD і ADVANCE, дозволив припустити, що зниження HbA1c на ≈ 1 % асоційоване з відносним зниженням ризику на 15 % відносно нефатального ІМ, але без переваг щодо інсульту та загальної смертності [5, 19]. Проте, пацієнти з недавнім ЦД 2 типу, з меншим початково HbA1c і без анамнезу серцево-судинної патології, як виявилось, отримували більше переваг від більш інтенсивних режимів нормалізації глюкози. Ця інтерпретація підтримується ORIGIN, яке не продемонструвало переваг або небезпек раннього початку інсулінотерапії щодо серцево-судинних кінцевих точок, хоча інсулін гларгін був пов'язаний з більш частою гіпоглікемією. Це підтверджує думку про те, що інтенсивний контроль глікемії

повинен здійснюватись тільки індивідуалізовано, зокрема, з урахуванням віку, тривалості ЦД 2 типу і анамнезу ССЗ.

2.6.1. Контроль артеріального тиску у хворих на ЦД 2 типу

Контроль артеріального тиску (АТ) при ЦД рекомендується для зниження ризиків серцево-судинних подій. Блокатор РААС (ренін-ангіотензин-альдостеронової системи) рекомендується для лікування гіпертензії при ЦД, особливо за наявності протеїнурії або мікроальбумінурії, однак одночасне призначення двох блокаторів РААС слід уникати).

Важливо відзначити, що на відміну від ряду кардіологічних товариств, які встановили більш жорсткий цільовий рівень артеріального тиску (АТ) ($< 130/80$ мм рт. ст.), ADA як і раніше рекомендує пацієнтам з ЦД підтримувати АТ на рівні $< 140/90$ мм рт. ст. (рис. 4). Експерти Асоціації аргументують таку рекомендацію результатами ряду клінічних випробувань, які не показали переваг жорсткого контролю АТ у хворих на ЦД. Так, в дослідженні ACCORD-BP за участю 4733 пацієнтів з ЦД 2 типу інтенсивний контроль АТ (цільовий рівень систолічного АТ < 120 мм рт. ст.) не поліпшував комбіновану первинну серцево-судинну кінцеву точку порівняно зі стандартним контролем АТ. У дослідженні ADVANCE-BP за участю 11 140 пацієнтів з ЦД 2 типу первинна комбінована кінцева точка була покращена, але середній рівень АТ, досягнутий у групі активного втручання, склав $136/73$ мм рт. ст. У той же час великі дослідження, які показали переваги більш інтенсивного зниження АТ (наприклад, SPRINT), не включали пацієнтів з діабетом.

Проте стандарти ADA не виключають, а навіть рекомендують індивідуальний підхід до антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ЦД 2 типу. Відзначено, що більш жорсткий цільовий рівень АТ (наприклад, $< 130/80$ або $< 120/80$ мм рт. ст.) може бути корисний у окремих пацієнтів з ЦД, зокрема в осіб з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Новою є рекомендація про те, що всі пацієнти з артеріальною гіпертензією і ЦД повинні контролювати АТ вдома, щоб допомогти визначити потенційні розбіжності між рівнем АТ в кабінеті лікаря (так звана "гіпертензія білого халата") і вдома, а також поліпшити прихильність до прийому антигіпертензивних препаратів. Також була додана нова рекомендація щодо розгляду терапії антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів у пацієнтів з резистентною гіпертензією [19].

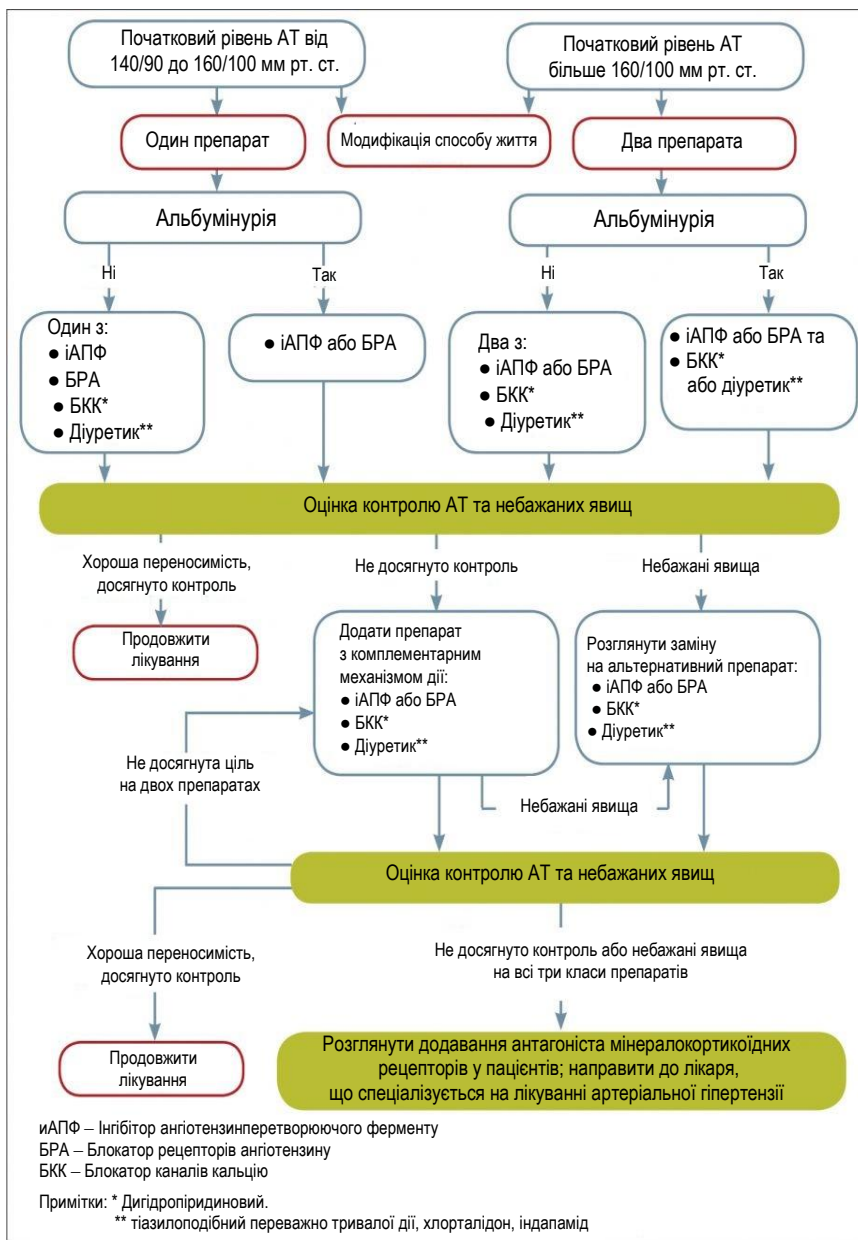


Рис. 4. Лікування АГ у хворих на ЦД

2.6.2. Лікування дисліпідемії при ЦД 2 типу

Дисліпідемія – важливий фактор ризику ССЗ.

• Дисліпідемія відображає патологію ліпідів і ліпопротеїдів, що включає підвищення натще і постпрандіальних тригліцеридів, АпоВ, дрібних щільних частинок ЛПНЩ, зниження ХСЛПВЩ і АпоА.

• Збільшення об'єму талії і зростання тригліцеридів – простий показник для виявлення пацієнтів з високим ризиком метаболічного синдрому.

Терапія статинами рекомендується пацієнтам з ЦД обох типів при дуже високому ризику з цільовим рівнем ХСЛПНЩ < 1,8 ммоль/л або зі зниженням його рівня більш ніж на 50 %. (ІА) [5]. Статини рекомендуються при ЦД 2 типу високого ризику з цільовим ХСЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (І А). Статини можуть бути застосовані у пацієнтів з ЦД 1 типу високого ризику незалежно від вихідного рівня ХСЛПНЩ (ІІв). Інтенсифікація терапії статинами повинна розглядатися до призначення комбінації статинів з езетимібом (ІІа С). Використання препаратів для підвищення рівня ХС ЛПВЩ в цілях запобігання ССЗ при ЦД 2 типу не рекомендується (ІІІ А).

Рекомендації ADA (2018 р.) з контролю ліпідів диференційовані залежно від віку пацієнтів та наявності документально підтвердженого асоційованого ССЗ (табл. 2.6). На підставі результатів досліджень, які показали подібні переваги ліпідознижуючої терапії у літніх людей та осіб середнього віку без ССЗ, рекомендації для цих вікових груп були об'єднані.

Таблиця 2.6

Рекомендації з лікування статинами та комбінованої ліпідознижуючої терапії хворих на ЦД 2 типу

Вік, роки	АССЗ	Інтенсивність статинотерапії та комбіноване лікування
< 40	Немає	Відсутність лікування
	Є	Якщо ХЛПНЩ ≥ 70 мг/л, незважаючи на максимально допустиму дозу статинів, необхідно розглянути питання про додавання іншої ЛПНЩ-знищуючої терапії (езетиміб чи інгібітор PCSK9)
≥ 40	Немає	Помірна
	Є	Висока Якщо ХЛПНЩ ≥ 70 мг/л, незважаючи на максимально допустиму дозу статинів, необхідно розглянути питання про додавання іншої ЛПНЩ-знищуючої терапії (езетиміб чи інгібітор PCSK9)

У нових рекомендаціях ADA підкреслюється важливість індивідуалізації фармакологічної терапії у літніх людей (старше 65 років) з ЦД з метою максимального спрощення схеми лікування і зниження ризику гіпоглікемії. Вибір цільового рівня HbA1c (< 7,5 %, < 8,0 % або < 8,5 %), глюкози крові, АТ і ліпідів у цій категорії хворих визначається функціональним станом, наявністю супутніх захворювань і очікуваною тривалістю життя (табл. 2.7) .

Таблиця 2.7

Мета лікування літніх пацієнтів з ЦД

Статус здорового пацієнта	Обґрунтування	HbA1c	Глікемія натще, ммоль/л	Глікемія перед сном, ммоль/л	АТ, мм рт. ст.	Ліпіди
Відносно здоровий	Велика очікувана тривалість життя	< 7,5 %	5,0–7,2	5,0–8,3	< 140/90	Статин при нормальній переносимості та відсутності протипоказань
Посередній стан здоров'я	Помірна очікувана тривалість життя	< 8 %	5,0–8,3	5,6–10,0 моль/л	< 140/90	Статин при нормальній переносимості та відсутності протипоказань
Поганий стан здоров'я	Обмежена очікувана тривалість життя	< 8,5 %	5,6–10,0	6,1–11,1	< 150/90	Розглянути можливість отримання користі від статина

2.6.3. Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів з діабетом

Антитромбоцитарна терапія АСК у пацієнтів з діабетом з низьким серцево-судинним ризиком не рекомендується (III A) [5]. Антитромбоцитарна терапія для первинної профілактики може бути розглянута у пацієнтів високого ризику з ЦД на індивідуальній основі (IIb). Аспірин в дозі 75–160 мг на день рекомендований як вторинна профілактика ЦД (IA). Блокатори рецепторів АДФ рекомендовані пацієнтам з ЦД і гострим коронарним синдром (ГКС) на 1 рік після черезшкірного втручання (ЧШВ) (тривалість залежить від типу стента). Пацієнтам з ЧШВ і ГКС слід віддати перевагу прасугрелю і тикагрелору (I A). Клопідогрел рекомендується як альтернативна антитромбоцитарна терапія при непереносимості аспірину (I B).

2.6.4. Ведення пацієнтів зі стабільною і нестабільною ішемічною коронарною хворобою серця і діабетом

– Всім пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями необхідний скринінг розладів обміну глюкози (IA).

– Бета-блокатори слід застосовувати для зниження захворюваності і смертності у пацієнтів з ЦД та ГКС (IIa B).

– Інгібітори АПФ і АРА (антагоністи рецепторів ангіотензину) показані пацієнтам із ЦД та ІХС для зниження ризику серцево-судинних подій (I A).

– Статини показані пацієнтам із ЦД та ІХС для зниження ризику серцево-судинних подій (I A).

– АСК показаний пацієнтам із ЦД та ІХС для зниження ризику серцево-судинних подій (I A).

– Інгібітори рецепторів АДФ тромбоцитів показані пацієнтам із ЦД і ІХС для зниження ризику серцево-судинних подій (I A). Контроль гліке-

мії на основі інсуліну слід використовувати при ГКС з вираженою гіперглікемією (> 10 ммоль/л) з урахуванням супутніх захворювань (Іа С).

– Контроль глікемії, який можна досягти різними стратегіями зниження глюкози, слід використовувати у пацієнтів з ЦД та ГКС (Іа В).

Цілі лікування пацієнтів з ЦД або порушенням толерантності до глюкози та ІХС згідно з рекомендаціями EASD і ESC, 2007

1. АТ – $< 140/85$ мм рт. ст., у разі нефропатії – систолічний < 130 – 125 мм рт. ст.

- Контроль глікемії. HbA1c зазвичай $< 6,5$ %, глікемія (визначена у венозній плазмі) натще $< 6,0$ ммоль/л, постпрандіальна – $7,5$ – $9,0$ ммоль/л при ЦД 1 типу і $< 7,5$ ммоль/л – при ЦД 2 типу.

- Ліпідний профіль. ХСЛПНЩ. Дуже високий ризик $< 1,8$ ммоль/л або зниження на 50 % і більше, високий ризик $< 2,5$ ммоль/л. Загальний холестерин $< 4,5$ ммоль/л, холестерин ЛПВЩ у чоловіків $> 1,0$ ммоль/л, у жінок $> 1,2$ ммоль/л, тригліцериди $< 1,7$ ммоль/л.

2. Стабілізація тромбоцитів. Пацієнтам із ССЗ і ЦД – АСК 75 – 160 мг/день.

3. Куріння. Відмова обов'язкова.

4. ФА. Помірна або інтенсивна не менше 150 хв на тиждень.

Маса тіла. Мета – стабілізація ваги при надмірній масі або при ожирінні і наявності ЦД заснована на балансі калорій; при порушеній толерантності – зниження ваги для запобігання розвитку ЦД, ОТ у чоловіків < 94 см, у жінок < 80 см. ІМТ < 25 кг/м².

5. Харчові звички. Споживання жиру (% загальної енергії в їжі). Загальний жир < 35 %, насичений < 10 %, мононенасичені жирні кислоти > 10 %, харчові волокна > 40 г/день (або 20 г/1000 ккал/день).

2.6.5. Лікування серцевої недостатності при ЦД 2 типу

- Інгібітори АПФ рекомендуються на додаток до бета-блокаторів у пацієнтів з систолічною СН і ЦД 2 типу для зниження смертності та частоти госпіталізацій [5].

- У пацієнтів із систолічною СН і ЦД 2 типу з явною непереносимістю іАПФ з огляду на побічні ефекти, можна використовувати як альтернативу АРА.

- Бета-блокатори рекомендуються на додаток до іАПФ (або АРА) у всіх пацієнтів із систолічною СН і ЦД 2 типу для зниження смертності та частоти госпіталізацій.

- АМР (антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів) рекомендуються всім пацієнтам з симптомами, що зберігаються (клас II–IV за NYHA) і ФВ ЛШ ≤ 35 %, незважаючи на лікування іАПФ (або АРА) і бета-блокатором, для зниження ризику госпіталізації з СН і передчасної смерті.

- Додавання івабрадину до іАПФ, бета-блокаторів і АМР слід розглядати у пацієнтів із синусовим ритмом з ЦД 2 типу при ФВ ЛШ <40 % з симптомами, що зберігаються (клас II–IV за NYHA) і ЧСС > 70 за 1 хв, незважаючи на максимальну переносиму дозу бета-блокаторів.

- Тіазолідиндіони не повинні використовуватися у пацієнтів із СН і ЦД 2 типу, оскільки затримка рідини може погіршувати або провокувати СН.

2.6.6. Ведення пацієнтів з аритміями при ЦД

- Скринінг миготливої аритмії (МА) повинен проводитися, оскільки вона нерідко трапляється у хворих на ЦД і впливає на смертність [5].

- Пероральні антикоагулянти (антагоністи вітаміну К) або дабігатран, ривароксабан, апіксабан) рекомендовані хворим із ЦД з МА, якщо не протипоказані.

- Оцінка ризику кровотечі (шкала HAS-BLED) повинна проводитися при призначенні антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з МА і ЦД.

- Скринінг факторів ризику раптової серцевої смерті повинен проводитися пацієнтам з ЦД.

- Кардіовертер-дефібрилятор, що імплантується, рекомендується пацієнтам з ЦД та ішемічною кардіоміопатією з ФВ ЛШ < 35 %, а також тим, що пережили фібриляцію шлуночків і стійку шлуночкову тахікардію.

- Бета-блокатори рекомендуються пацієнтам з ЦД і СН, а також після інфаркту міокарда для запобігання раптової смерті.

Таблиця 2.8

Моніторинг хворих на ЦД 2 типу без ускладнень

Показник	Частота обстеження
Самоконтроль глікемії	У дебюті захворювання і при декомпенсації – щодня кілька разів! У подальшому, залежно від виду цукрознижувальної терапії: – на інтенсифікованій інсулінотерапії: не менше 4 разів щодня; – на пероральній цукрознижувальній терапії та/або агоністах рецепторів ГПП-1 і/або базальному інсуліні: не менше 1 разу на добу в різний час + 1 глікемічний профіль (не менше 4 разів на добу) на тиждень; – на готових сумішах інсуліну: не менше 2 разів на добу в різний час + 1 глікемічний профіль (не менше 4 разів на добу) на тиждень; – на дієтотерапії: 1 раз на тиждень у різний час доби
HbA1c	1 раз на 3 міс
Безперервне монітування рівня глюкози крові (CGM)	За показаннями
Загальний аналіз крові	1 раз на рік
Загальний аналіз сечі	2 рази на рік
Мікроальбумінурія	2 рази на рік

Показник	Частота обстеження
Біохімічний аналіз крові (білок, загальний холестерин, ХЛ ЛПВЩ, ХЛ ЛПНЩ, тригліцериди, білірубін, АСТ, АЛТ, сечова кислота, сечовина, креатинін, калій, натрій, розрахунок ШКФ)	Не менш 1 разу на рік (за відсутності змін)
Контроль АТ	При кожному відвідуванні лікаря. За наявності артеріальної гіпертонії – самоконтроль 2–3 рази на день
ЕКГ	1 раз на рік
ЕКГ (з навантажувальними тестами за наявності > 2 факторів ризику)	1 раз на рік
Консультація кардіолога	1 раз на рік
Огляд ніг	При кожному відвідуванні лікаря
Перевірка техніки і огляд місць ін'єкцій інсуліну	Не рідше 1 разу на 6 міс
Огляд офтальмолога (офтальмоскопія з широкою зіницею)	1 раз на рік, за показаннями – частіше
Консультація невролога	За показаннями
Рентгенографія грудної клітки	1 раз на рік

Примітка. При появі ознак хронічних ускладнень ЦД, приєднанні супутніх захворювань, появі додаткових факторів ризику питання про частоту обстежень вирішується індивідуально.

2.7. Цілі лікування ЦД 2 типу

Таблиця 2.9

Показники вуглеводного обміну (European Diabetes Policy Group, 1998–1999)

Показники	Низький ризик ангіопатії (цільові значення)	Ризик макроангіопатії	Ризик мікроангіопатії
НЬА1с, %	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Глікемія, ммоль/л (капілярна кров)	Натще/ перед їдою	> 5,5	> 6,0
	Через 2 год після їди	≥ 7,5	> 9,0

Таблиця 2.10

Показники контролю артеріального тиску

Ризик ангіопатії	Рівень АТ, мм рт. ст.
Низький (цільові значення)	≤ 130/80
Помірний	> 130/80 ≤ 140/85
Високий	> 140/85

Таблиця 2.11

Показники ліпідного обміну (European Diabetes Policy Group, 1998–1999)

Показник в сироватці крові	Цільові значення	Ризик ангіопатії		
		Низький	Помірний	Високий
Загальний холестерин, ммоль/л	< 4,5	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	< 2,5	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	Чол. > 1,0 Жін. > 1,2	> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
Тригліцериди, ммоль/л	< 1,7	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2

3. ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ. ГЕСТАЦІЙНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Вагітність, що розвилася на тлі ЦД, супроводжується ризиком для здоров'я матері та плоду [6] (*табл. 3.1*).

Таблиця 3.1

Ризик для матері з ЦД	Ризик для плоду/дитини
Прогресування судинних ускладнень (ретинопатії, нефропатії, ІХС). Частіше розвиток гіпоглікемії, кетоацидозу. Більш часті ускладнення вагітності (пізній гестоз, інфекція, багатоводдя)	Висока перинатальна смертність. Вроджені вади розвитку. Неонатальні ускладнення. Ризик розвитку ЦД 1 типу протягом життя: – близько 2 % – при ЦД 1 типу в матері – близько 6 % – при ЦД 1 типу в батька – 30-35 % при ЦД 1 типу в обох батьків

Зачаття небажано за таких обставин:

- рівень HbA1c > 7 %;
- важка нефропатія з рівнем креатиніну сироватки > 120 мкмоль/л, ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², добова протеїнурія ≥ 3,0 г, неконтрольована АГ;
- проліферативна ретинопатія і макулопатія до проведення лазеркоагуляції;
- наявність гострих і загостренні хронічних інфекційно-запальних захворювань (туберкульоз, пієлонефрит і т.п.).

Планування вагітності

При ЦД вагітність повинна плануватися: ефективний метод контрацепції слід застосовувати до тих пір, поки не буде проведено належне обстеження та підготовка до вагітності:

- навчання в «школі діабету»;
- інформування пацієнтки з ЦД про можливий ризик для матері і плоду;
- досягнення ідеальної компенсації за 3–4 міс до зачаття:
 - глюкоза плазми натще/перед їдою < 6,1 ммоль/л;
 - глюкоза плазми через 2 год після їди < 7,8 ммоль/л;
 - HbA1c < 6,0 %;
- контроль АТ (не більше 130/80 мм рт. ст.), при артеріальній гіпертензії – антигіпертензивна терапія (скасування інгібіторів АПФ до припинення застосування контрацепції);
- визначення рівня ТТГ і вільного Т4+ антитіл до тиреоїдної пероксидази у пацієнток з ЦД 1 типу (підвищений ризик захворювань щитоподібної залози);
- фолієва кислота 500 мкг на добу; йодид калію 250 мкг на добу – за відсутності протипоказань;
- лікування ретинопатії;
- лікування нефропатії;
- відмова від куріння

Ведення вагітності у хворих на ЦД

- Дотримання адекватної дієти: харчування з достатньою кількістю вуглеводів (в середньому 175 г вуглеводів на добу) для попередження "голодного" кетозу, відмова від легкозасвоюваних вуглеводів, додатковий прийом вуглеводів ($\approx 12\text{--}15$ г) перед сном або в нічний час при появі кетонурії або підвищенні кетонемії. Рівномірний розподіл добового обсягу їжі на 4–6 прийомів.

- Будь-які пероральні цукрознижувальні засоби протипоказані. Використання препаратів інсуліну людини короткої та середньої тривалості дії, аналогів інсуліну ультракороткої дії і тривалої дії дозволено в рамках категорії В.

Забороняється під час вагітності використання біоподібних інсулінових препаратів, які не пройшли повної процедури реєстрації лікарських засобів і реєстраційних клінічних випробувань у вагітних. Всі інсулінові препарати повинні бути призначені вагітним з обов'язковим зазначенням торгового найменування.

- Добова потреба в інсуліні в першому триместрі знижується, а в другій половині вагітності може різко збільшуватися, аж у 2–3 рази, порівняно з вихідною потребою до вагітності.

- Щоденний самоконтроль глікемії: не менше 7 разів на добу (перед їдою і через 1 год після, на ніч), при поганому самопочутті, при необхідності (ризик гіпоглікемії, титрації дози пролонгованого інсуліну) – о 3.00 і 6.00 год.

Мета лікування по глікемії:

- глюкоза плазми натще / перед їдою / перед сном / 3.00 год < 5,1 ммоль/л;

- глюкоза плазми через 1 год після їди < 7,0 ммоль/л;

- HbA1c < 6,0 %.

- Самоконтроль кетонурії або кетонемії вранці натще 1 раз на тиждень.

- Контроль HbA1c – 1 раз на місяць до досягнення рівня < 6 %, далі – 1 раз на 2–3 міс.

- Фолієва кислота 500 мкг на добу до 12-го тижня включно; йодид калію 250 мкг на добу протягом усієї вагітності – за відсутності протипоказань.

- Огляд офтальмолога (очне дно з розширенням зіниці) – 1 раз у триместр, при розвитку проліферативної ретинопатії або вираженому погіршенні препроліферативної ретинопатії – невідкладна лазеркоагуляція.

- Спостереження акушера-гінеколога, ендокринолога (вимірювання маси тіла, АТ, оцінка рівня глікемії, корекція інсулінотерапії) – не менше 1 разу на 4 тиж.

- Загальний аналіз сечі, аналіз сечі на співвідношення альбумін/креатинін, ШКФ (проба Реберга) – 1 раз у триместр.

За наявності ознак хронічних ускладнень ЦД, приєднанні супутніх захворювань, появі додаткових факторів ризику питання про частоту спостереження і обстежень вирішується індивідуально.

- Антибіотикотерапія при виявленні інфекції сечовивідних шляхів (пеніциліни – в I триместрі, пеніциліни або цефалоспорины – в II або III триместрах).

- Антенатальна оцінка стану плоду (УЗД, кардіотокографія за призначенням акушера-гінеколога).

Під час вагітності ПРОТИПОКАЗАНІ:

- будь-які таблетовані цукрознижувальні препарати;
- інгібітори АПФ і БРА;
- гангліоблокатори;
- антибіотики (аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди та ін.);
- статини.

Антигіпертензивна терапія під час вагітності

- Препарат вибору – метилдопа.
- При недостатній ефективності метилдопи можуть призначатися:
- блокатори кальцієвих каналів;
- β 1-селективні адреноблокатори.
- Діуретики – за життєвими показаннями (олігурія, набряк легенів, серцева недостатність).

Ведення пологів при ЦД

- Планова госпіталізація
- Оптимальний термін розродження – 38–40 тиж
- Оптимальний метод розродження - пологи через природні родові шляхи з контролем глікемії під час (щогодини) і після пологів
- Показання до операції кесаревого розтину:
 - загальноприйняті в акушерстві;
 - наявність виражених або прогресуючих ускладнень ЦД;
 - тазове передлежання плода.

Ведення післяпологового періоду при ЦД

- Адаптація доз інсуліну з урахуванням швидкого зниження потреби вже в першу добу після пологів з моменту народження плаценти (на 50 % і більше, повернення до вихідних доз до вагітності)
- Грудне вигодовування (попередити про можливий розвиток гіпоглікемії у матері!).
- Ефективна контрацепція мінімум протягом 1,5 років.

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) – це захворювання, що характеризується гіперглікемією, яка була вперше виявлена під час вагітності, але не відповідає критеріям "маніфестного" ЦД [6].

Граничні значення глюкози венозної плазми для діагностики ГЦД

ГЦД, при первинному зверненні – глюкоза венозної плазми (ммоль/л) натще $\geq 5,1$, але $< 7,0$.

ГЦД, пероральний глюкозотолерантний тест з 75 г глюкози (проводиться з 24-го по 28-й тиждень вагітності) – глюкоза венозної плазми (ммоль/л) через 1 год $\geq 10,0$, через 2 год $\geq 8,5$, але $< 11,1$.

Досліджується тільки рівень глюкози у венозній плазмі. Використання зразків цільної капілярної крові не рекомендується.

За результатами тесту для встановлення діагнозу ГЦД досить хоча б одного значення рівня глюкози венозної плазми з трьох, яке було б рівним або вище порогового. При отриманні аномальних значень у вихідному вимірі навантаження глюкозою не проводиться; при отриманні аномальних значень у другій точці третього виміру не потрібно.

Граничні значення глюкози венозної плазми і HbA1c для діагностики маніфестного (вперше виявленого) ЦД під час вагітності

Маніфестний (вперше виявлений) ЦД у вагітних – глюкоза венозної плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л, глюкоза венозної плазми через 2 год у ході перорального глюкозотолерантного тесту з 75 г глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л, HbA1c $\geq 6,5$ %; глюкоза венозної плазми незалежно від часу доби і прийому їжі за наявності симптомів гіперглікемії $\geq 11,1$ ммоль/л.

Якщо аномальні значення були отримані вперше і немає симптомів гіперглікемії, то попередній діагноз маніфестного ЦД під час вагітності повинен бути підтверджений рівнем глюкози венозної плазми натще або HbA1c з використанням стандартизованих тестів. За наявності симптомів гіперглікемії для встановлення діагнозу ЦД досить одного визначення в діабетичному діапазоні (глікемії або HbA1c).

У разі виявлення маніфестного ЦД він повинен бути в найближчі терміни кваліфікований у будь-яку діагностичну категорію відповідно до чинної класифікації ВООЗ, наприклад ЦД 1 типу, ЦД 2 типу і т.п.

Якщо глюкоза венозної плазми натще $< 5,1$ ммоль/л і через 1 год у ході перорального глюкозотолерантного тесту $< 10,0$ ммоль/л, а через 2 год $\geq 7,8$ ммоль/л і $< 8,5$ ммоль/л, що відповідає порушеній толерантності до глюкози у невагітних, то для вагітних це буде варіантом норми.

Показання до інсулінотерапії:

- неможливість підтримки цільових значень глікемії (два і більше нецільових значення глікемії) протягом 1–2 тиж за допомогою тільки дієтотерапії;
- наявність ознак діабетичної фетопатії за даними УЗД, яка є непрямым свідченням хронічної гіперглікемії

У *стандартах ADA-2018* наголошується, що під час вагітності найкращим методом лікування є *інсулінотерапія при ЦД як 1-го, так і 2-го типу*. Нова рекомендація полягає в тому, що у всіх вагітних жінок з ЦД 1 і 2 типу має бути розглянуто призначення АСК в дозі 60–150 мг/доб (звичайна доза 81 мг/добу) з кінця I триместру і до народження дитини з метою зниження ризику розвитку преєклампсії.

Тактика після пологів у пацієнтки з ГЦД

Після пологів у всіх пацієнток з ГЦД скасовується інсулінотерапія. Протягом перших трьох діб після пологів необхідне обов'язкове вимірювання рівня глюкози венозної плазми з метою виявлення можливого порушення вуглеводного обміну.

Пацієнтки, що перенесли ГЦД, є групою високого ризику щодо його розвитку в наступні вагітності і ЦД 2 типу в майбутньому. Отже, ці жінки повинні перебувати під постійним контролем ендокринолога і акушера-гінеколога.

- Через 6–12 тиж після пологів всім жінкам з рівнем глюкози венозної плазми натще < 7,0 ммоль/л проводиться тест з 75 г глюкози (дослідження рівня глюкози натще і через 2 год після навантаження) для рекласифікації ступеня порушення вуглеводного обміну.

- Дієта, спрямована на зниження маси тіла при її надлишку.
- Розширення ФА.
- Планування наступних вагітностей.

Необхідно інформування педіатрів та підліткових лікарів про роль за станом вуглеводного обміну і профілактику ЦД 2 типу у дитини, мати якої перенесла ГЦД.

4. ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Три чверті всіх випадків ЦД 1 типу діагностується в осіб молодше 18 років (хоча недавні дані з оцінки генетичного ризику дають підставу вважати, що більше 40 % пацієнтів з аутоімунним діабетом діагностують у віці старше 30 років) [19]. Медичні працівники повинні враховувати особливості медичної допомоги та ведення дітей і підлітків з ЦД 1 типу, такі як зміни чутливості до інсуліну, пов'язані з фізичним зростанням і статевим розвитком, здатність пацієнта до самообслуговування, спостереження за дітьми в дитячих садах і школах, особливу неврологічну сприйнятливості до гіпоглікемії і гіперглікемії у маленьких дітей, а також можливі несприятливі нейрокогнітивні ефекти, що виникають в результаті розвитку діабетичного кетоацидозу.

Рекомендації щодо глікемічного контролю:

- Більшість дітей і підлітків з ЦД 1 типу лікують інтенсивними режимами інсулінотерапії – за допомогою декількох щоденних ін'єкцій або шляхом БПП.
- Всі діти і підлітки з діабетом 1 типу повинні самостійно стежити за рівнем цукру в крові кілька разів на день, у тому числі перед їдою, перед сном, а також у міру необхідності з міркувань безпеки в конкретних клінічних ситуаціях – наприклад, перед ФА, за наявності симптомів гіпоглікемії.

- Безперервний моніторинг глюкози слід рекомендувати дітям і підліткам з ЦД 1 типу, незалежно від того, чи використовують вони ін'єкції або БПІ, як додатковий інструмент для поліпшення глікемічного контролю. Переваги безперервного моніторингу глюкози корелюють з дотриманням режиму постійного використання пристрою для аналізу.

- Автоматизовані системи доставки інсуліну покращують глікемічний контроль і знижують частоту гіпоглікемії у підлітків, тому слід розглядати питання про їх застосування у підлітків з ЦД 1 типу.

- Показник HbA1c на рівні <7,5 % рекомендується як цільовий у всіх педіатричних вікових групах (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Цільові показники глюкози і HbA1c у дітей і підлітків з ЦД 1 типу

Діапазон цільових показників глюкози		HbA1c	Обґрунтування
Перед їдою	Перед сном/вночі		
5,0–7,2 ммоль/л	5,0–8,3 ммоль/л	< 7,5 %	Обґрунтовано і більш низький цільовий показник (< 7,0 %), якщо його можна досягти без зайвої гіпоглікемії

Крім того, рекомендації стосуються наступних положень:

- Обстежувати пацієнтів на наявність аутоімунних захворювань, пов'язаних з ЦД 1 типу, після постановки діагнозу і при появі симптомів.

- Розглянути можливість проведення аналізів на антитіла до тиреоїдної пероксидази і на антитіла до тиреоглобуліну у осіб з ЦД 1 типу після постановки діагнозу.

- Визначати концентрацію тиреотропного гормону на момент постановки діагнозу, коли стан пацієнта клінічно стабільний або після проведення глікемічного контролю. Якщо показники в межах норми, можна в подальшому повторювати аналіз кожні 1–2 роки або раніше.

- Виконувати скринінг на целиакию в осіб з ЦД 1 типу після постановки діагнозу ЦД за допомогою аналізів на антитіла IgA до тканинної трансглутамінази з документальним підтвердженням нормального сироваткового рівня загального IgA або якщо спостерігається дефіцит IgA, аналізів на антитіла IgG до тканинної трансглутамінази і дезамідованих гліадінових пептидів.

- Артеріальний тиск (АТ) слід вимірювати при кожному плановому відвідуванні пацієнта. Початкове лікування гранично підвищеного АТ включає зміни в харчуванні та підвищення ФА, якщо це необхідно, для контролю ваги. Якщо протягом 3–6 міс після змін у способі життя не вдається досягти цільових показників АТ, слід розглянути питання про призначення медикаментозного лікування.

- Інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину можуть призначатися для лікування підвищеного співвідношення альбумін–креатинін у сечі і гіпертензії у дітей і підлітків, але тільки після консультації з питань репродукції і призначення ефективної контрацепції, зважаючи на потенційні тератогенні ефекти обох згаданих класів препаратів.

Проводити оцінку ліпідного профілю у дітей від 10 років і старше необхідно незабаром після постановки діагнозу ЦД (після стабілізації контролю рівня глюкози крові). При відхиленнях у показниках ліпідний профіль повторюють натще.

- Якщо показники ліпідів крові відхиляються від норми, доцільно проводити їх щорічний моніторинг. Якщо показник ХЛ ЛПНЩ знаходяться в межах прийнятної рівня ризику ($< 2,6$ ммоль/л), оцінку ліпідного профілю доцільно повторювати кожні 5 років.

- Починаючи з віку 10 років, пацієнтам, у яких незважаючи на медикаментозну терапію і зміни способу життя зберігається рівень ХЛ ЛПНЩ $> 4,1$ ммоль/л (або ЛПНЩ $> 3,4$ ммоль/л), а також наявний один або кілька факторів ризику ССЗ, пропонується додавати статини, але тільки після консультації з питань репродукції і призначення ефективної контрацепції через потенційний тератогенний ефект статинів.

Поширеність ЦД 2 типу у молодих за останні 20 років зростає і становить приблизно 5 000 нових випадків на рік в США [1, 3, 19]. Центри з контролю і профілактики захворювань США опублікували свої прогнози щодо поширеності ЦД 2 типу з використанням бази даних SEARCH, які показують, що з урахуванням щорічного приросту захворюваності на 2,3 % через 40 років поширеність цього захворювання серед осіб у віці молодше 20 років збільшиться в чотири рази. Наявні дані вказують на те, що перебіг ЦД 2 типу в молодих відрізняється не тільки від ЦД 1 типу в пацієнтів цього ж віку, але і від ЦД 2 типу у дорослих, і має свої унікальні характеристики (наприклад, більш швидко прогресуюче зниження функції β -клітин і прискорений розвиток ускладнень діабету).

Рекомендації щодо діагнозу:

- У дітей і підлітків після початку статевого розвитку або у віці ≥ 10 років, залежно від того, що настає раніше, у дітей з надмірною вагою або ожирінням, а також у тих, у кого є один або кілька додаткових факторів ризику розвитку діабету, необхідно розглянути питання про проведення скринінгу на предіабет і (або) ЦД 2 типу, заснованого на оцінці ризиків.

- Якщо аналізи в нормі, повторювати обстеження як мінімум з 3-річними інтервалами або частіше, якщо ІМТ збільшується.

- Аналізи на глюкозу в плазмі крові натще, глюкозу в плазмі крові через 2 год під час перорального глюкозотолерантного тесту з 75 г глюкози і HbA1c можна використовувати для обстеження на предіабет або діабет у дітей і підлітків.

Рекомендації щодо лікування:

- Молодим людям з ЦД 2 типу з надмірною вагою або ожирінням і їх сім'ям необхідно представити комплексно розроблені програми способу життя з урахуванням їх рівня розвитку та культурного походження, які інтегровані в систему ведення діабету, з метою домогтися зниження надмірної ваги на 7–10 %.

- Молодих пацієнтів з діабетом, як і всіх дітей, слід заохочувати до помірної або високоенергійної ФА, принаймні протягом 60 хв на день (і до силових тренувань не менше 3 разів на тиждень) і до зміни сидячого способу життя.

- Харчування для молодих людей з ЦД 2 типу, як і для всіх дітей, має будуватися на моделях здорового харчування, у яких акцент робиться на споживанні високоякісних продуктів з високим вмістом поживних речовин і зниженні споживання висококалорійних продуктів харчування, які не містять поживних речовин, зокрема цукровмісних напоїв.

- Ініціювати медикаментозну терапію на додаток до модифікації способу життя при постановці діагнозу ЦД 2 типу.

- У метаболічно стабільних пацієнтів ($\text{HbA1c} < 8,5\%$ та без клінічних симптомів) метформін вважається першою лінією медикаментозної терапії вибору, якщо ниркова функція становить > 30 мл/хв/1,73 м².

- Молоді пацієнти з вираженою гіперглікемією (рівень глюкози в крові $\geq 13,9$ ммоль/л, $\text{HbA1c} \geq 8,5\%$) без кетоацидозу на момент діагностики, у яких спостерігаються такі клінічні симптоми, як поліурія, полідипсія, ніктурія і (або) втрата ваги, повинні отримувати як терапію першої лінії базальний інсулін, у той час як метформін призначають і титрують до максимально допустимої дози для досягнення цільових показників HbA1c .

- Якщо монотерапія метформіном більше не дозволяє підтримувати цільові показники HbA1c чи є протипоказання або наявні побічні ефекти метформіну, слід почати терапію базальним інсуліном.

- У пацієнтів, що спочатку отримували базальний інсулін і метформін, яким вдається підтримувати цільові показники глюкози, судячи з результатів моніторингу рівня глюкози крові в домашніх умовах, терапію базальним інсуліном можна послабити протягом 2–6 тиж, зменшуючи дозу інсуліну на 10–30 % кожні кілька днів.

- Використання лікарських препаратів, які не дозволені Управлінням з контролю за харчовими продуктами і медикаментами США (FDA) для молодих пацієнтів з ЦД 2 типу, поза рамками наукових досліджень не рекомендується.

- Всі молоді пацієнти з ЦД 2 типу і їх сім'ї повинні отримувати всебічне навчання і підтримку з питань самоконтролю діабету з урахуванням віку юного пацієнта з ЦД 2 типу і його культурного походження.

5. НАВЧАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

- Навчання хворих на ЦД є інтегруючим компонентом лікувального процесу. Воно повинно забезпечувати хворих знаннями і навичками, що сприяють досягненню конкретних терапевтичних цілей (самоуправління захворюванням).

- Навчальні заходи слід проводити з усіма хворими на ЦД від моменту виявлення захворювання. Цілі і завдання навчання повинні бути конкретизовані відповідно до актуального стану пацієнта.

- У школу діабету направляються хворі, які не проходили навчання (первинний цикл), або хворі, які вже пройшли навчання (повторні цикли), для підтримки рівня знань і мотивації або при появі нових терапевтичних цілей.

- Для навчання використовуються спеціально розроблені структуровані програми, адресовані конкретному контингенту хворих: ЦД 1 типу, ЦД 2 типу, які не отримують інсуліну, ЦД 2 типу на інсулінотерапії, дітей з ЦД і їх батьків, вагітних з ЦД, хворих на ЦД на помповій інсулінотерапії.

- Зміст навчальних програм повинен відповідати прийнятим стандартам діагностики та лікування ЦД, а їх структура – враховувати основні принципи педагогіки. Програми передбачають практичну спрямованість і доступність для сприйняття. Обов'язкові розділи навчальних програм: загальні відомості про ЦД; харчування; ФА; самоконтроль глікемії; цукрознижувальні препарати; інсулінотерапія (детально для хворих, які отримують інсулін); гіпоглікемія; пізні ускладнення ЦД; контрольні обстеження при ЦД. Велика частина часу в процесі навчання повинна бути присвячена практичному відпрацюванню навичок, необхідних для самостійного управління захворюванням. Насамперед це стосується самоконтролю глюкози крові, техніки ін'єкцій інсуліну, правил корекції доз інсуліну, догляду за ногами, самостійного вимірювання АТ.

- Навчання може проводитися як в індивідуальному порядку, так і в групах хворих. Оптимальна кількість хворих в групі – 5–7. Групове навчання вимагає окремого приміщення, у якому можуть бути забезпечені тиша і достатнє освітлення.

- Індивідуальне навчання може проводитися з будь-яким пацієнтом. Крім того, воно показано деяким особливим категоріям хворих: з вперше виявленим ЦД 1 типу, з вираженими стадіями ускладнень ЦД, з важкими супутніми захворюваннями і/або істотними обмеженнями в фізичній і розумовій діяльності. Індивідуальне навчання також може бути доцільно у дітей і вагітних з ЦД. У ряді випадків до процесу навчання бажано залучати родичів хворих або їх довірених осіб.

- Школи діабету створюються на базі поліклінік, стаціонарів і консультативно-діагностичних центрів за територіальним принципом. У кожному ендокринологічному відділенні стаціонару створюється 1 школа.

- Штатна чисельність медичного персоналу: в кожній школі виділяється 1 ставка лікаря-ендокринолога (діабетолога) і 1 ставка медичної сестри. Додаткові ставки (психолог, дієтолог, ендокринолог, діабетолог, медична сестра) встановлюються керівником лікувально-профілактичного закладу, у складі якого створена школа, виходячи з потреб, обсягу проведеної роботи і чисельності населення, що обслуговується.

- Базове технічне оснащення школи діабету: структуровані програми навчання з набором наочних посібників (плакати, картки із зображенням продуктів); дошка шкільна або маркерна; глюкометри і тест-смужки; зразки препаратів і засоби введення інсуліну; ваги для зважування продуктів.

- Навчання хворих проводиться спеціально підготовленими медичними працівниками: ендокринологом (діабетологом), медичною сестрою. За наявної можливості бажана участь клінічного психолога й дієтолога.

У 1979 р. була створена Європейська група досліджень у галузі навчання хворих на діабет (DESG) для вирішення таких конкретних завдань:

- розвиток різних навчальних методів і їх аналіз;
- поширення навчальних програм серед медичних фахівців в Європі;
- розробка методів тривалого спостереження хворих.

Відтоді відбулася кардинальна зміна ставлення до людей з хронічними захворюваннями, основною метою навчання стало включення самого хворого в терапевтичний процес. Велике значення надається організації взаємодії медичних професіоналів в єдиній команді для досягнення спільної мети – підвищення ефективності лікувально-профілактичної допомоги хворим на ЦД. У результаті активної співпраці експертів у галузі діабетології і терапевтичного навчання дозріла необхідність у створенні центру навчання не тільки для пацієнтів та членів їх сімей, а й для підготовки медичного персоналу основам самоконтролю при ЦД 1 типу на принципах єдиного уніфікованого підходу і використання міжнародних клінічних рекомендацій. Створення Центру з навчання хворих і медичного персоналу дозволяє розглядати діабет як модель, що об'єднує клінічний, психологічний і соціальний підходи до захворювання. Планується участь лікарів, медсестер, дієтологів, психологів та інших фахівців, що контактують з хворими. Навчання буде проходити за єдиною моделлю у формі інтерактивних семінарів тривалістю 2 дні за участю 20–30 чоловік. Щоденна програма включатиме 30–40-хвилинні лекції запрошених експертів, проте велика частина часу буде присвячена груповим заняттям при малій кількості учасників (10–12 чоловік). Форми роботи в цих групах включають використання інтерактивних семінарів, рольові ігри, наочні посібники та інші види практичної активності. До кінця циклу особлива увага приділяється тим змінам в клінічній роботі, які учасники зможуть здійснити після повернення до своїх клінік в плані навчання самоконтролю. З цією метою представники кожного лікувального закладу готують і пропонують увазі інших учасників короткі повідомлення, присвячені організації школи діабету.

Чому робота будеється саме на основі інтерактивних семінарів? Справа в тому, що основою традиційної освіти в медицині є так звана "вертикальна" лекція, що виключає зворотний зв'язок зі слухачами та їх самостійну активність. Звичайно, наукові знання мають першорядну важливість для клініцистів, однак було показано, що 90 % інформації, що подається у такому вигляді, просто не запам'ятовується. Щоб навчання було ефективним у засвоєнні нових знань і навичок, програми повинні включати практичний досвід, підпору обговорення кардинальних питань. Тому семінари планується здійснювати методами інтерактивного навчання, у яких пріоритет мають інтереси учнів і їх самостійна активність. Програма навчання включає лекції, присвячені наступним питанням:

- "Досвід Європейської групи з проблем навчання хворих на ЦД (DESG)".
- "Стандарти спеціалізованої медичної допомоги хворим з ускладненнями ЦД".
- "Підходи до лікування хронічних захворювань у рамках біомедичної та біопсихосоціальної моделі медицини".
- "Аспекти психології пацієнтів, доступні для оцінки практичним лікарем (прийняття захворювання, медичний локус контролю)".
- "Психологічні та педагогічні аспекти навчання".
- "Принципи раціонального харчування хворих на ЦД 1 типу".
- "Основи сучасної інсулінотерапії".
- "Майстер-клас з оволодіння практичними навичками".
- "Організація роботи школи для хворих на діабет – проблеми мотивації, шляхи вирішення".
- "Окремі питання самоконтролю (рольові ігри, рішення клінічних завдань та ін.)".

Як у навчанні хворих, так і в підготовці медичних фахівців велике значення має видання різних друкованих посібників. Для медичних працівників планується видання "Інформаційних листів" і методичних рекомендацій. Мета цих листів – забезпечити практичних лікарів коротким оглядом проблем, що зустрічаються в щоденному управлінні діабетом: від індивідуального навчання до запобігання і лікування пізніх ускладнень. Кожен лист буде присвячено одному конкретному питанню. З урахуванням інтерактивного підходу кожен лист буде закінчуватися питаннями для поліпшення розуміння читачами і конкретизації практичного застосування.

Інша друкована продукція може бути призначена для хворих на ЦД. Вона буде видаватися у вигляді спеціальних пам'яток (відривних аркушів) з інформацією за тією чи іншою темою, наприклад, запобігання гіпоглікемії, техніка ін'єкцій, самоконтроль глікемії та ін. Метою створення таких пам'яток є можливість навчання пацієнтів в умовах обмеженого часу,

що типово для повсякденної роботи лікаря. Така форма дозволяє не тільки коротко і продуктивно обговорити з хворим найбільш важливі для нього в даний момент питання, а й видати цю інформацію у друкованому вигляді.

Таким чином, ведення хворих на діабет – надзвичайно складний і тривалий процес. Він включає в себе медичну роботу (спостереження за клінічними та метаболічними параметрами, терапевтичні заходи) і навчання хворих принципам управління захворюванням, що має на увазі модифікацію їх поведінки, а також психологічну підтримку. І якщо медичні професіонали добре підготовлені до лікувальної та діагностичної діяльності, то другий і третій рівні роботи вимагають додаткових, нових для лікаря знань і умінь. У цьому відношенні співробітництво з установами і організаціями різного профілю являє собою єдину доступну широкому колу клініцистів програму підготовки в галузі психологічних і педагогічних аспектів ведення хворих на діабет.

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Хворий М., 56 років, бухгалтер. ЦД виявлено випадково. Не лікувався. Об'єктивно: зріст – 170 см, вага 106 кг. Шкіра помірної вологості, розподіл підшкірної клітковини рівномірний. Дихання везикулярне. Пульс 76 уд/хв. Тони серця ритмічні, приглушені, АТ 160/90 мм рт. ст. Печінка не збільшена. Додатково: глікемія натще – 7,2 ммоль/л, після їди – 7,9 ммоль/л. С-пептид – 95,2 нг/мл, HbA1c: 9,0 %. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 75 г/л, альбумін – 46 г/л; загальний білірубін – 13,1 мкмоль/л, креатинін – 0,13 ммоль/л, сечовина – 4,5 ммоль, АЛТ – 65, АСТ – 53.

1. Розрахуйте добову калорійність харчування і хімічний склад їжі (білки, вуглеводи, жири).

2. Сформулюйте і обґрунтуйте попередній діагноз.

3. Вкажіть необхідний вид лікування:

А. Дієтотерапія.

В. Дієтотерапія і бігу аніди.

С. Дієтотерапія і бігуаніди і ПСС.

Д. Дієтотерапія і ПСС.

Е. Інсулінотерапія.

2. Хвора А., 58 років. Страждає на ЦД 15 років. Приймає глібенкламід (манініл) 3,5 мг по 1 таблетці вранці і ввечері. Дієти дотримується. Останній рік стан хворої погіршився: з'явилися поліурія, полідипсія, прогресує загальна слабкість і різке зниження ваги. Об'єктивно: зріст – 170 см, вага – 95 кг. Шкіра звичайної вологості, чиста. Тони серця ритмічні, ясні, АТ – 180/110 мм рт. ст. Пульс – 77 уд/хв. Додатково: ЗАК: еритроцити – 3,0, Нь – 108 г/л, лейкоцити – 7,6, тромбоцити – 311, ШОЕ – 6 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 65 г/л, альбумін – 45 г/л; загальний

білірубін – 14,1 мкмоль/л, креатинін – 0,13 ммоль/л, сечовина – 6,5 ммоль, АЛТ– 45, АСТ – 33. ЗАС: жовта, прозора, реакція кисла, питома вага – 1018, білок – негативний. Добовий діурез – 4 л. Ацетонурія – негативна. НbA1c: 10,0 %. Глікемічний профіль: 8,5–14,0–11,2–9,6 ммоль/л. ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС – 98 уд/хв. Огляд окуліста. Очне дно: безліч ретинальних геморагій, м'які і тверді ексудативні вогнища, нерівномірний калібр судин, інtrarетинальні мікросудинні аномалії.

1. Сформулюйте і обґрунтуйте попередній діагноз. Які ускладнення ЦД є у хворої.

2. Яку лікувальну тактику необхідно обрати:

– перевести хвору на інсулінотерапію

– збільшити дозу глібенкламїду

– змінити цукрознижувальний препарат.

3. Якщо Ви вважаєте, що пацієнтку треба перевести на інсулінотерапію, то розпишіть схему.

4. Принципи базис-болусної інсулінотерапії.

3. Хвора О., 22 роки (працює продавцем). Надійшла з ЦД, на який хворіє 3 роки. Кетоацидоз відсутній. Об'єктивно: зріст – 156 см, вага – 52 кг. Шкіра суха. Дихання везикулярне. Пульс – 88 уд/хв. Тони серця ритмічні, АТ – 90/60 мм рт. ст. Печінка виступає на 2 см. Додатково: ЗАК – без змін. Глікемія: натще – 14 ммоль/л, постпрандіальна – 17 ммоль/л, добовий діурез – 3 л. НbA1c: 10,0 %.

1. Сформулюйте і обґрунтуйте діагноз.

2. Дайте рекомендації з лікування:

А. Дієтотерапія.

В. Додатково ПСС.

С. Інсулінотерапія.

Д. Інсулінотерапія і бігуаніди.

3. Який режим інсулінотерапії є в цьому випадку найбільш раціональним і чому.

4. Розрахуйте дозу інсуліну і ХО для хворої.

4. Хвора Н., 26 років. Перша вагітність, 18 тиж. Скарг немає. При плановому обстеженні глікемія натще – 5,2 ммоль/л, постпрандіальна – 9,2 ммоль/л. При проведенні ОГТТ: глікемія натще – 6,7 ммоль/л, через 2 год – 11,8 ммоль/л. Встановлений діагноз – гестаційний ЦД.

1. Які додаткові дослідження необхідно виконати для уточнення ступеня компенсації діабету.

2. Перерахуйте критерії компенсації ЦД під час вагітності.

3. Дайте рекомендації щодо лікування:

– дієтотерапія ;

– додатково таблетовані цукрознижувальні препарати;

– інсулінотерапія.

4. Якщо Ви вирішили призначити інсулінотерапію, напишіть схему.

А. Сніданок – КІ, обід – КІ, вечеря – КІ.

В. Сніданок – ІІІ + КІ, обід – КІ, вечеря – КІ, на ніч – ІІІ.

С. Сніданок – ІІІ, вечеря – ІІІ.

5. Ваші рекомендації щодо ведення хворої після пологів.

5. Хвора С., 64 роки. Страждає на ЦД 2 типу протягом 10 років. Приймає глібенкламід (манініл) 3,5 мг по 1 таблетці вранці і ввечері, метформін (сіофор) 850 мг на ніч. Останнім часом глікемія натще 12–13 ммоль/л, постпрандіальна – 14–16 ммоль/л. Об'єктивно: зріст – 172 см, вага – 84 кг. Шкіра суха, розподіл підшкірної клітковини рівномірний. Пульс – 80 уд/хв. Тони серця ритмічні, приглушені, АТ – 180/90 мм рт. ст. Печінка не збільшена. Огляд стоп: шкіра звичайного кольору, суха, виразкових дефектів немає, пульсація на а. dorsalis pedis збережена з обох сторін, в ділянці підошовних поверхонь стоп масивні ділянки гіперкератозів, тріщин немає. Температурна чутливість знижена, больова – знижена, вібраційна – 5 балів справа, 6 балів – зліва. При обстеженні: ЗАК: еритроцити – 3,9, Нв – 120 г/л, лейкоцити – 7,6, тромбоцити – 311, ШОЕ – 6 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 65 г/л, альбумін – 45 г/л; загальний білірубін – 14,1 мкмоль/л, креатинін – 0,12 ммоль/л, сечовина – 6,5 ммоль, АЛТ – 45, АСТ – 33. ЗАС: світло-жовта, п. вага – 1030, білка немає, лейкоцити – 2–5 у полі зору, ер. – 0–9 у полі зору. Глікемія натще – 11 ммоль/л, постпрандіальна – 13–14 ммоль/л. Ацетонурія – негативна. Мікроальбумінурія – 124,00 мг/л. Ліпідограма: загальний холестерин – 8,0 ммоль, тригліцериди – 2,0 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,9 ммоль/л, ЛПНЩ – 5,8 ммоль/л, ЛПДНЩ – 1,1 ммоль/л. ЕКГ – ритм синусовий, ЧСС – 76 уд/хв. Консультація окуліста: очне дно – диски зорового нерва рожеві, межі чіткі, макулярна ділянка не змінена, поодинокі мікроаневризми на кінцевих відділах капілярів. Добовий діурез – 2,5 л.

1. Дайте рекомендації з лікування:

А. Збільшити дозу таблетованих цукрознижувальних препаратів.

В. Інсулінотерапія.

С. Інсулінотерапія і таблетовані цукрознижувальні препарати.

Д. Дієтотерапія і бігу аніди.

Е. Дієтотерапія і бігуаніди та ПСС.

Ф. Дієтотерапія і ПСС.

2. Які з ускладнень ЦД є у пацієнтки.

3. Сформулюйте і обґрунтуйте діагноз.

4. Дайте рекомендації щодо додаткового лікування діабетичних ускладнень.

6. Хворий П., 56 років, страждає на ЦД протягом 5 років. Підвищений цукор крові виявили випадково при медогляді. Приймає таблетовані цукрознижувальні препарати – гліклазид (діабетон) по 2 таблетки вранці і метформін (сіофор) 850 мг по 1 таблетці вранці і ввечері. При цьому

рівень глікемії натще – 7,8 ммоль/л, після їди – 9,0 ммоль/л. Останнім часом турбує зниження зору, головні болі, підвищення АТ до 190/100 мм рт. ст., сильні болі у правому підребер'ї після прийому гострої, смаженої їжі. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини виявили калькульозний холецистит, з приводу чого хворий був госпіталізований до хірургічного відділення для проведення планової холецистектомії. Об'єктивно: зріст – 170 см, вага – 114 кг. Шкіра суха, звичайного кольору, розподіл підшкірної клітковини рівномірний. Пульс – 80 уд/хв. Тони серця ритмічні, приглушені, АТ – 160/90 мм рт. ст. Печінка не збільшена. Позитивні симптоми Ортнера, Курвуазьє. Огляд стоп: шкіра звичайного кольору, суха, виразкових дефектів немає, пульсація на а. dorsalis pedis знижена з обох сторін, в ділянці підошовних поверхонь стоп масивні ділянки гіперкератозу, тріщини. Температурна чутливість знижена, больова – знижена, вібраційна – 6 балів справа, 5 балів – зліва. При обстеженні: ЗАК: еритроцити – 4,9, Нв – 130 г/л, лейкоцити – 7,6, тромбоцити – 333, ШОЕ – 16 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 62 г/л, альбумін – 48 г/л; загальний білірубін – 19,1 мкмоль/л, креатинін – 0,12 ммоль/л, сечовина – 6,2 ммоль, АЛТ – 40, АСТ – 40. ЗАС – світло-жовта, п. вага – 1020, білка немає, лейкоцити – 2 у полі зору, ер. – 0–9 у полі зору. Глікемічний профіль: 8,0–7,8–8,8–6,7–9,5 ммоль/л. Ацетонурія – негативна. Мікроальбумінурія: 130,00 мг/л. Ліпідограма: загальний холестерин – 7,0 ммоль, тригліцериди – 2,2 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,7 ммоль/л, ЛПНЩ – 5,9 ммоль/л, ЛПДНЩ – 1,5 ммоль/л. ЕКГ – ритм синусовий, ЧСС – 88 уд/хв. Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Консультація окуліста: очне дно – диски зорового нерва рожеві, межі чіткі, макулярна ділянка не змінена, множинні мікроаневризми на кінцевих відділах капілярів, безліч геморагій, нерівномірний калібр судин.

1. Сформулюйте і обґрунтуйте діагноз.
2. Дайте рекомендації щодо додаткового лікування діабетичних ускладнень.
3. Дайте рекомендації щодо лікування (перед операцією, під час операції і в післяопераційному періоді):

- A. Збільшити дозу таблетованих цукрознижувальних препаратів.
- B. Інсулінотерапія.
- C. Інсулінотерапія і таблетовані цукрознижувальні препарати.
- D. Дієтотерапія і бігу аніди.
- E. Дієтотерапія і бігуаніди та ПСС.
- F. Дієтотерапія і ПСС.

7. Хворий М., 6 років. Народився від першої вагітності, що протікала з нефропатією. Після перенесеного захворювання (гостре респіраторне захворювання) дитина почала різко худнути, з'явилася сильна спрага, слабкість, млявість. Мати відразу звернулася до лікаря. Об'єктивно: зріст – 135 см, вага – 35 кг. Шкірні покриви сухі, звичайного кольору, запах ацетону з рота, АТ – 90/60 мм рт. ст, пульс – 104 за 1 хв, живіт м'який,

безболісний. Сечовипускання часте (до 4 л на день). Глікемія – 23 ммоль/л. Ацетонурія – позитивна.

1. Сформулюйте і обґрунтуйте діагноз.
2. Ваші рекомендації щодо дієтотерапії. Чим відрізняється дієтотерапія при ЦД I і 2 типу.
3. Складіть схему інсулінотерапії.
4. Ваші рекомендації щодо фізичних навантажень.
5. Які інсуліни є кращими у дітей і чому?
6. Яка добова потреба в інсуліні залежно від тривалості діабету?

8. Хвора Ж. 34 років, страждає на ЦД протягом 20 років. Знаходиться на інтенсифікованій інсулінотерапії. Тривалий час (перші 10 років захворювання) була нормоглікемія. П'ять років тому лазерна фотокоагуляція правого ока, чотири роки тому – лівого ока. Протягом останніх трьох років відзначається лабільний перебіг ЦД. Епізоди гіпоглікемічних станів змінюються кетоацидозом. В анамнезі дві діабетичні коми – кетоацидотична (на початку захворювання) і гіпоглікемічна (два місяці тому). Близько півроку тому стали турбувати виражені набряки на ногах, обличчі, слабкість, серцебиття, головний біль, підвищення АТ до 240/140 мм рт. ст., різке зниження зору. Протягом двох місяців відзначається схильність до гіпоглікемії (була гіпоглікемічна кома, при рівні глікемії – 1,8 ммоль/л). Доза інсуліну різко зменшилася до 0,5 ОД/кг маси тіла. Крім того, додався свербіж шкіри, болі в епігастрії, задишка при незначному фізичному навантаженні. Об'єктивно: зріст – 170 см, вага – 60 кг. Шкірні покриви бліді, землистого відтінку, сухі, є численні розчухи на тілі. Набряклість вік, масивні набряки гомілок, стоп. При перкусії легень відзначається притуплення перкуторного звуку в нижніх відділах легень. Аускультативно – в легенях ослаблене дихання в нижніх відділах. ЧДР – 20 за 1 хв. Пульс – 108 уд/хв. Тони серця ритмічні, приглушені, АТ – 260/110 мм рт. ст. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 2 см. Діурез – 300 мл. Огляд стоп: шкіра бліда, суха, виразкових дефектів немає, пульсація на *a. dorsalis pedis* ослаблена з обох сторін, в ділянці підошовних поверхонь стоп масивні ділянки гіперкератозу, тріщин немає. Температурна чутливість знижена, больова – знижена, вібраційна – 6 балів справа, 4 бали – зліва. Дані обстеження: ЗАК: еритроцити – 2,4, Нв – 76 г/л, лейкоцити – 5,06, тромбоцити – 160, ШОЕ – 2 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 40 г/л, альбумін – 15 г/л; загальний білірубін – 16,1 мкмоль/л, креатинін – 0,36 ммоль/л, сечовина – 19,5 ммоль, АЛТ – 35, АСТ – 33; іонізований кальцій – 1,19 ммоль/л; калій – 6,1 ммоль/л. Ліпідограма: загальний холестерин – 7,7 ммоль, тригліцериди – 1,9 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,9 ммоль/л, ЛПНЩ – 5,8 ммоль, ЛПДНЩ – 1,1 ммоль/л. ЗАС: світло-жовта, прозора, реакція кисла, питома вага – 1018, білок – 3,1 г/, лейкоцити 1–3 у полі зору,

еритроцити – 4–7 у полі зору. СКФ: за Кокрофтом–Голдом – 43 мл/хв. За MDRD – 37,7. HbA1c: 8,0 %. Глікемічний профіль: 7,2–3,1–4,5–8,5–2,9–9,0 ммоль/л. ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС – 108 уд/хв. Високі, загострені, вузькі зубці Т. УЗД черевної порожнини: помірні дифузні зміни в печінці, ознаки хронічного холецистити. Структурні неспецифічні зміни в нирках. Асцит (мінімальна кількість рідини в черевній порожнині). Двосторонній гідроторакс. Окуліст: очне дно – диски зорового нерва рожеві, межі чіткі, макулярна ділянка змінена, множинні мікроаневризми на кінцевих відділах капілярів, інтравитреальні геморагії в міжсудинних зонах. По периферії новоутворені судини.

1. Сформулюйте і обґрунтуйте попередній діагноз.
2. Яке лікування ускладнень ЦД Ви можете запропонувати хворому?

9. Хворий Т. 68 років страждає на ЦД протягом 2 років. Весь цей час знаходився на дієтотерапії і цукрознижувальних препаратах: гліметірид (амарил по 2 таблетки 1 раз на день) і метформін (сіофор) – 500 мг по 1 таблетці 3 рази на день. При надходженні скарги на оніміння, зниження чутливості, болі в нижніх кінцівках, довго не загоюються рани в ділянці підшови лівої стопи, загальну слабкість, незначну сухість у роті. З анамнезу: протягом двох місяців погано піддається лікуванню виразка в ділянці підшови лівої стопи (наступив на шило, вираженого болю не відчув). Об'єктивно: зріст – 170 см, вага – 99 кг. ІМТ = 34. Шкіра суха, розподіл підшкірної клітковини рівномірний. Пульс – 100 уд/хв. Тони серця ритмічні, приглушені, АТ – 170/90 мм рт. ст. Печінка не збільшена. Пульсація на артеріях обох стоп знижена. У ділянці підшови лівої стопи виразковий дефект 2,5 × 1,5 см з мізерним гнійно-кров'янистим виділенням. На шкірі гомілок трофічні зміни. При обстеженні: ЗАК: еритроцити – 4,7, Hb – 130 г/л, лейкоцити – 7,7, тромбоцити – 333, ШОЕ – 12 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 65 г/л, альбумін – 48 г/л; загальний білірубін – 17,1 мкмоль/л, креатинін – 0,12 ммоль/л, сечовина – 6,2 ммоль, АЛТ – 23, АСТ – 14. ЗАС: світло-жовта, пит. вага – 1024, білка немає, лейкоцити 8–12–16 у полі зору, ер. – 24–21–19 у полі зору. Глікемія натще – 7,8 ммоль/л, постпрандіальна – 9,0 ммоль/л. Ацетонурія – негативна. Ліпідограма: загальний холестерин – 8,1 ммоль, тригліцериди – 2,1 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,8 ммоль/л, ЛПНЩ – 5,1 ммоль, ЛПДНЩ – 1,1 ммоль/л. ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС – 100 уд/хв. Консультація окуліста: діабетична препроліферативна ретинопатія обох очей. Добовий діурез – 2,5 л.

1. Сформулюйте і обґрунтуйте попередній діагноз.
2. Механізм дії препаратів, що застосовуються у лікуванні цього хворого.
3. Яке лікування ЦД Ви можете запропонувати хворому.
4. Яке лікування ускладнень ЦД Ви можете запропонувати пацієнтові?

10. Хвора С. 54 років, страждає на ЦД протягом 10 років. Перші 2 роки перебувала на дієтотерапії, потім через відсутність компенсації діабету до лікування були додані цукрознижувальні препарати: глібенкламід (манініл) – 5 мг по 1 таблетці 2 рази на день і метформін 850 мг по 1 таблетці 3 рази на день. При цьому хвора відзначає часте відчуття голоду, слабкість, пітливість. Рік тому пацієнтка перенесла ішемічний інсульт, після чого різко погіршилася пам'ять (приймає таблетки, після чого часто забуває поїсти). З анамнезу: страждає на ожиріння протягом 20 років. Артеріальна гіпертензія протягом 10 років (підвищення АТ до 190/120 мм рт. ст.). Спадковість – у матері був ЦД 2 типу (мати померла у віці 66 років від інфаркту міокарда). Два тижні тому відірвала задирок на великому пальці лівої стопи, після чого не звертала уваги на ногу протягом тижня. П'ять днів тому різко підвищилася температура тіла до 38,8 °С, з'явилася слабкість, нездужання. Звернулася до ЦРЛ. Об'єктивно: зріст – 168 см, вага – 96 кг. Шкіра звичайного кольору і вологості, розподіл підшкірної клітковини рівномірний. Пульс – 100 уд/хв. Тони серця ритмічні, приглушені, АТ – 170/90 мм рт. ст. Печінка не збільшена. Огляд стоп: пульсація на артеріях обох стоп знижена. Тріщин і виразкових дефектів немає. Перший палець лівої стопи різко збільшений в об'ємі, шкіра багрово-червоного кольору, гаряча на дотик, різко болюча. При обстеженні: ЗАК: еритроцити – 3,1, Нв – 120 г/л, лейкоцити – 27,6, тромбоцити – 350, ШОЕ – 36 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 65 г/л, альбумін – 45 г/л, загальний білірубін – 14,1 мкмоль/л, креатинін – 0,13 ммоль/л, сечовина – 6,5 ммоль, АЛТ – 45, АСТ – 33. ЗАС: світло-жовта, пит. вага – 1024, білка немає, лейкоцити – 4–6 у полі зору, ер. – 1–2 у полі зору. Глікемічний профіль: 12,0–9,9 –8,9–11,0–9,0–12,0 ммоль/л. Ацетонурія – негативна. Ліпідограма: загальний холестерин – 7,3 ммоль, тригліцериди – 1,9 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,8 ммоль/л, ЛПНЩ – 5,1 ммоль, ЛПДНЩ – 1,1 ммоль/л. ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС – 100 уд/хв.

1. Сформулюйте попередній діагноз.

2. Яке лікування ЦД та ускладнень Ви можете запропонувати хворій?

ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ ДО СИТУАЦІЙНИХ ЗАВДАНЬ

1. 1. БЕБ = 106×15 ккал = 1590 ккал. Добова калорійність БЕБ + $1/6$ БЕБ = 1855 ккал. На вуглеводи – 60 % = 1113 ккал = $1113/4$ = 278 г / 12 = 23 ХО. На білки – 30 % = 556 ккал = $556/4$ = 139 г, на жири – 20 % = 371 ккал = $371/4$ = 93 г.

2. ЦД 2 типу, середнього ступеня тяжкості, декомпенсація. Ожиріння II ступеня (ІМТ = 36,7). Артеріальна гіпертензія II ступеня, ризик 4 (ЦД, ожиріння).

3. В.

2. 1. ЦД 2 типу, важкий перебіг, декомпенсація. Діабетична полінейропатія, сенсомоторна форма, дистальний тип. Діабетична препроліферативна ретинопатія обох очей. Артеріальна гіпертензія III ступеня, ризик 4 (ЦД). ХСН I. ФК I.
 2. Пацієнтку слід перевести на інсулінотерапію, оскільки у хворої відзначається прогресуюче зниження маси тіла і збільшення глікемії, що свідчить про виснаження β -клітин підшлункової залози.
 3. Схема інсулінотерапії (базис-болюсна): подовжений інсулін (Протафан, Хумулін НПХ) о 8.00 – 8 ОД, о 22.00 – 8 ОД, короткий інсулін (Актрапід, Хумулін регуляр): 8.00 – 8 ОД, 13.00 – 8 ОД, 18.00 – 8 ОД.
 4. Принципи базис-болюсної інсулінотерапії: для імітації базальної секреції інсуліну 2 рази на день (через 12 год) вводять пролонгований інсулін чи 1 або 2 ін'єкції аналога тривалої дії; для імітації прандіальної секреції інсуліну додатково вводиться короткий інсулін перед кожним прийомом їжі (3 прийоми їжі – 3 болюсних введення короткого інсуліну). Для розрахунку дози короткого інсуліну треба знати рівень цукру крові перед кожним прийомом їжі і планувати кількість ХО на прийом.
3. 1. ЦД 1 типу, середнього ступеня, декомпенсація.
 2. А, С.
 3. Базис-болюсний режим інсулінотерапії, тому що ми маємо справу з ЦД 1 типу, де має місце абсолютний дефіцит інсуліну і необхідно замінити і базальну, і прандіальну секрецію інсуліну.
 4. $IMT = 22$. $БЕБ = 52 \times 20 = 1040$ ккал. Добова калорійність = $БЕБ + БЕБ / 3 = 1040 + 346 = 1386$ ккал. 60 % на вуглеводи = 831 ккал, $831/4 = 207$ г вуглеводів, 1 ХО = 12 г вуглеводів, $207/12 = 17$ ХО на добу. Інсулінотерапія (базис-болюсна) – замінити базальну і прандіальну секрецію інсуліну. Коротким інсуліном перекриваємо прандіальну секрецію інсуліну (з розрахунку, що на 1 ХО потрібно 1–2 ОД інсуліну: сніданок 5 ХО (на 1 ХО – 2 ОД інсуліну) – 10 ОД Актрапіду, перекус 1 ХО, обід 6 ХО (на 1 ХО – 1,5 ОД інсуліну) – 9,5–10 ОД Актрапіду, перекус 1 ХО, вечеря 4 ХО (на 1 ХО – 1 ОД інсуліну) – 4 ОД Актрапіду, перекус 1 ХО, у тому числі доза короткого інсуліну 24 ОД на добу. Добова доза інсуліну = $52 \times 0,8$ (оскільки хворіє пацієнтка більше 1 року) = 41 ОД. Доза подовженого інсуліну = $41 - 24 = 17$ ОД Лантусу о 22.00.
4. 1. HbA1c, глікемічний профіль.
 2. Рівень HbA1c не більш 6,1 %, глікемія натще 3,3–5,5 ммоль/л, через 2 год після їди – до 7,8 ммоль/л (як у здорової людини).
 3. Дієтотерапія, при неефективності останньої – інсулінотерапія.
 4. В. Інсулінотерапія за схемою: Хумулін НПХ (Протафан, Інсуман базал): 8.00 – 6 ОД, 22.00 – 6 ОД, Хумулін регуляр (Актрапід) за 30 хв до їди по 6–8 ОД (залежно від ХО).
 5. Протягом 4 тиж після пологів проведення ОГТТ для вирішення питання про зняття діагнозу ЦД.

5. 1. В.

2. Діабетична непроліферативна ретинопатія обох очей.
3. ЦД 2 типу, середнього ступеня тяжкості, декомпенсація. Діабетична непроліферативна ретинопатія обох очей. Діабетична сенсомоторна полінейропатія, дистальний тип. Діагноз встановлено на підставі: ЦД – рівень глікемії, 2-й тип – анамнез, вік, середній ступінь – на підставі ускладнень, декомпенсація – рівень HbA1c, рівень глікемії. Діабетична непроліферативна ретинопатія обох очей – на підставі опису очного дна, діабетична сенсомоторна полінейропатія, дистальний тип – огляд стоп.
4. Діабетична непроліферативна ретинопатія – контроль глікемії, АТ, можливе проведення лазерокоагуляції сітківки. Діабетична сенсомоторна полінейропатія – препарати тіоктової кислоти, вітаміни групи В.
6. 1. ЦД 2 типу, важкого ступеня, декомпенсація. Ожиріння II ступеня (ІМТ = 39,5). Діабетична сенсомоторна полінейропатія, дистальний тип. ХХН. Діабетична нефропатія I стадії (стадія мікроальбумінурії). Діабетична препроліферативна ретинопатія обох очей. Хронічний калькульозний холецистит, ремісія. Діагноз встановлено на підставі: ЦД 2 типу – вік і анамнез захворювання, важкий ступінь – наявність ускладнень, декомпенсація – рівень глікемії, ожиріння II ступеня (ІМТ = 39), діабетична сенсомоторна полінейропатія, дистальний тип – огляд стоп. ХХН. Діабетична нефропатія I стадії (стадія мікроальбумінурії) – позитивний тест на МАУ. Діабетична препроліферативна ретинопатія обох очей – на підставі опису очного дна.
2. Лікування ускладнень: обмеження тваринного білка до 1,0 г/кг/добу. Постійний прийом І-АПФ, БРА. Наприклад, еналаприл 5 мг 2 рази на добу. Сулодексид – 2 мл внутрішньом'язово. Уникати прийому нефротоксичних препаратів: аміноглікозидів, НПЗЗ. Тіоктова кислота (берлігтон, тіогама): 600 мг у 200 мл 0,9 % розчину NaCl внутрішньовенно краплинно № 10, потім по 600 мг/добу всередину 1 міс 2 рази/рік або Мільгама 2,0 внутрішньом'язово № 10, потім по 1 драже 2 рази/добу 1 міс 2 рази/рік.
3. Перед операцією: В, під час операції: В, після операції: в ранній післяопераційний період В, після загоєння рани можливе переведення на цукрознижувальні препарати.
7. 1. ЦД 1 типу, важкого ступеня, декомпенсація. Кетоз. Діагноз встановлено на підставі: ЦД 1 тип (вік, виражена клініка, гострий початок захворювання). Кетоз (високий рівень глікемії, запах ацетону з рота, позитивна ацетонурія).
2. При ЦД 1 типу підрахунок ХО, виключення легкозасвоюваних вуглеводів. При ЦД 2 типу обмеження добового калоражу їжі за рахунок обмеження жирів, також виключення легкозасвоюваних вуглеводів, підрахунок ХО не потрібен.
3. При кетозі використовується коротка схема інсулінотерапії (з розрахунку 1 Од інсуліну на 1 кг маси тіла хворого), масивна інфузійна терапія (фіз-розчин), відновлення електролітного балансу.

4. ФА при ЦД 1 типу не заборонена. Необхідно пам'ятати, що фізична праця знижує рівень глікемії (можуть виникнути гіпоглікемічні стани), тому при нетривалій ФА необхідно додатково прийняти 1 ХО, а при тривалій ФА – зменшити дозу інсуліну, що вводиться на 30 %.
5. Аналоги людського інсуліну. Хумолог або Лізпро, Новорапід (ультракороткої дії) і Левемір чи Детемір, Лантус або Гларгін (безпіковий, тривалої дії). Аналоги людського інсуліну ультракороткої дії дуже зручні для ін'єкцій на прийом їжі у дітей, оскільки проводити ін'єкції можна безпосередньо після прийому їжі. Аналоги безпікові тривалої дії (Гларгін) застосовуються в одну ін'єкцію, що важливо для дітей.
6. У перший рік захворювання потреба в інсуліні 0,5 ОД/кг, при тривалості ЦД понад 1 рік – 0,7–0,8 ОД/кг. У період статевого дозрівання підвищується потреба в інсуліні до 1,5–2,0 ОД/кг (за рахунок дії контринсулярних гормонів).
8. 1. ЦД 1 типу, важкий перебіг, декомпенсація. Діабетична полінейропатія, сенсомоторна форма, дистальний тип. Діабетична проліферативна ретинопатія обох очей (лазерна фотокоагуляція правого ока від 2005 р., лівого ока – від 2004 р.). ХХН 3-я стадія: діабетична нефропатія 3-я стадія (стадія уремії). З огляду на молодий вік пацієнта (34 роки), анамнез – хворіє ЦД з 14 років, глікований гемоглобін 8 %, рівень глікемії – можна говорити про ЦД 1 типу, декомпенсація. Важкий перебіг – тому що у пацієнта проліферативна ретинопатія і діабетична нефропатія 3-ї стадії (стадія уремії). Проліферативна ретинопатія, тому що характерні зміни на очному дні (по периферії – новоутворені судини). Стадія уремії, тому що за ЗАС білок – 3,1 г/л – можна розцінити як ізольовану протеїнурію, за біохімічним аналізом підвищення сечовини і креатиніну – це діабетична нефропатія 3 стадії (стадія уремії). З огляду на ШКФ за MDRD – 37,7 – це 3-я стадія ХХН. Діабетична полінейропатія, сенсомоторна форма, дистальний тип на тлі огляду стоп. Артеріальна гіпертензія 3-го ступеня, тому що підвищення АТ до 240/140 мм рт. ст. Ризик IV, тому що є ЦД.
2. Діабетична полінейропатія. Нейрометаболична терапія: препарати α -ліпоевої кислоти – тіоктова кислота (берлітрон, тіогама). Догляд за нижніми кінцівками (уникати утворення мозолів, виразок, не обробляти йодом, алкогольними розчинами). Діабетична нефропатія 3-ї стадії (стадія уремії): обмеження тваринного білка 0,5–0,6 г/кг маси тіла на добу при обов'язковому застосуванні препаратів, що містять незамінні амінокислоти (кетостерил). Інгібітори АПФ (або БРА) при обов'язковому контролі ШКФ і рівня калію. Оптимальна компенсація вуглеводного обміну (глікований гемоглобін < 7 %). Комбінована антигіпертензивна терапія: ІАПФ або БРА + діуретики, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори. Статини (під контролем АЛТ, АСТ, КФК): аторвастатин – 20 мг 1 раз на добу тривало, з титрацією дози за даними ліпідограми в динаміці. Препарати заліза: ферум-лек – 100 мг по 1 табл. 2 рази на добу 3–5 міс, до нормалізації рівня гемоглобіну, після цього продовжує приймати по 1 табл.

2–3 міс для заповнення депо заліза в організмі. Засоби, що стимулюють еритропоез: епоїтин-альфа, епоїтин-бета. Виключити застосування нефротоксичних препаратів (аміноглікозиди, НПЗЗ). Корекція гіперкаліємії. Внутрішньовенне введення розчину альбуміну 100,0 мл. Діабетична проліферативна ретинопатія: спостереження окуліста, лазерна фотокоагуляція.

9. 1. ЦД 2 типу, важкий перебіг, декомпенсація. Діабетична полінейропатія, сенсомоторна форма, дистальний тип. Діабетична препроліферативна ретинопатія обох очей. Діабетична макроангіопатія судин нижніх кінцівок. Синдром діабетичної стопи, нейроішемічна форма. Виразковий дефект підшовної поверхні правої стопи. Ожиріння I ступеня (ІМТ = 34). ХХН? Хронічна інфекція сечовивідних шляхів, загострення. Обґрунтування ступеня тяжкості: наявність діабетичної препроліферативної ретинопатії, діабетичної макроангіопатії судин нижніх кінцівок, синдрому діабетичної стопи. Обґрунтування декомпенсації: рівень глікемії, даних по HbA1c немає.
 2. Амарил – препарат групи сульфонілсечовини, підсилює секрецію інсуліну власною підшлунковою залозою. Сіофор – препарат групи бігуанідів, покращує чутливість рецепторів до інсуліну, знижуючи інсулінорезистентність.
 3. Відміна таблетованих цукрознижувальних препаратів і призначення інсулінотерапії для швидкого загоснення виразки.
 4. Лікування ускладнень. Діабетична сенсомоторна полінейропатія: нейрометаболічна терапія: препарати α -ліпоєвої кислоти: тіоктова кислота, комбіліпен 2,0 внутрішньом'язово № 10, потім бенфоліпен по 1 драже 2 рази на добу 2 міс. Догляд за н/кінцівками (уникати утворення мозолів, виразок, не обробляти йодом, алкогольними розчинами). При порушеннях кровотоку препарати, що покращують реологію крові (вазопростан). Антибактеріальна терапія (цефалоспорини III покоління + метрогіл), перев'язки. Діабетична препроліферативна ретинопатія обох очей – нормалізація вуглеводного обміну, лазерна фотокоагуляція.
10. 1. ЦД 2 типу, важкий перебіг, декомпенсація. Діабетична макроангіопатія церебральних судин (ГПМК від 1 року). Синдром діабетичної стопи, нейроішемічна форма. Флегмона I пальця лівої стопи. Ожиріння I ступеня (ІМТ = 34). Артеріальна гіпертензія III ступеня, ризик IV (ЦД, ожиріння) ХСН? ФК?
 2. Перехід на інсулінотерапію: Протафан по 8 ОД о 8.00 і 22.00, Актрапід по 6 ОД 3 рази на день перед основними прийомами їжі з титрацією дози за рівнем глікемії. Хірургічне лікування (ампутація I пальця лівої стопи), що проводиться хірургами. Антибактеріальна терапія: цефатоксим 1,0 г 2 рази на добу + метрогіл по 100 мл в/в краплинно 3 рази. Розувастатин (Крестор) 10 мг ввечері під контролем АСТ, АЛТ кожні 3–6 міс. Титрація дози за даними ліпідограми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тарасенко Н. А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика / Н. А. Тарасенко // Современные проблемы науки и образования: электрон. науч. журн. – 2017. – № 6.
2. Цитовський М. Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи / М. Н. Цитовський // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : "Медицина". – 2017. – Вип. 1 (55). – С. 168–177.
3. Ткаченко В. І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003–2013 рр. / В. І. Ткаченко // Ліки України. – 2014. – № 4 (21). – С. 55–59.
4. Ендокринологія : підручник для студентів ВМНЗ / за ред. проф. П. М. Боднара. – Вінниця : Нова Книга, 2010. – 464 с.
5. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC, 2014.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск) / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1S. – С. 1–121.
7. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes / R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359 (15). – P. 1577–1589.
8. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse et al. // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35 (6). – P. 1364–1379.
9. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs / P. Raskin, E. Allen, P. Hollander et al. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28 (2). – P. 260–265.
10. A retrospective database study of insulin initiation in patients with Type 2 diabetes in UK primary care / B. T. Blak, H. T. Smith, M. Hards et al. // Diabet. Med. – 2012. – Vol. 29 (8). – P. 191–198.
11. Климонтов В. В. Биосимиляры аналогов инсулина: что мы должны о них знать / В. В. Климонтов, Н. Е. Мякина // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 7. – С. 28–34.
12. Tibaldi J. M. Evolution of insulin development: focus on key parameters / J. M. Tibaldi // Adv. Ther. – 2012. – Vol. 29. – P. 590–619.
13. Вербовая Н. И. Аналоги инсулина пролонгированного действия: сравнительная характеристика строения, фармакологических свойств, возможностей клинического применения / Н. И. Вербовая // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 2. – С. 64–71.
14. Tennagels N. The metabolic and mitogenic properties of basal insulin analogues / N. Tennagels, U. Werner // Archives of Physiology and Biochemistry. – 2013. – № 119 (1). – P. 1–14.
15. Дедов И. И. Современные базальные инсулины: продолжение истории или начало новой эры / И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2015. – № 18 (4). – С. 5–11.

16. Аметов А. С. Преимущества терапии сахарного диабета инсулиновым аналогом / А. С. Аметов, Т. Н. Солуянова // Медицинский совет. – 2011. – № 7–8. – С. 21–24.
17. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml / A. Steintraesser, R. Schmidt, K. Bergmann and others // *Diabetes Obes Metab.* – 2014. – № 16 (9). – P. 873–876.
18. Фармакокинетика аналогов инсулина длительного действия при сахарном диабете 2 типа / Ю. А. Сорокина, М. В. Копылова, Д. А. Фаткина, Л. В. Ловцова // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2018. – № 5 (71). – С. 116–121.
19. Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете – 2018, ADA // *Диабет. Ожирение. Метаболический синдром.* – 2018. – № 1 (VII). – С. 22–54.
20. Дедов И. И. Инсулин деглудек/инсулин аспарт – первый комбинированный препарат базального и прандиального аналогов инсулина / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // *Сахарный диабет.* – 2014. – № 4. – С. 108–119.
21. Riddle M. C. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients / M. C. Riddle, J. Rosenstock, J. Gerich // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26 (11). – P. 3080–3086.
22. Algorithm for the introduction of rapid-acting insulin analogues in patients with type 2 diabetes on basal insulin therapy / D. R. Owens, C. Van Schalkwyk, P. Smith et al. // *Practical Diabetes.* – 2009. – Vol. 26 (2). – P. 70–77.
23. AUTONOMY: the first randomized trial comparing two patient-driven approaches to initiate and titrate prandial insulin lispro in type 2 diabetes // S. V. Edelman, R. Liu, J. Johnson, L. C. Glass // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37 (8). – P. 2132–2140.
24. Safety and effectiveness of insulin aspart in basal-bolus regimens regardless of age: A1chieve study results / Z. A. Latif, Z. Hussein, L. Litwak et al. // *Diabetes Ther.* – 2013. – Vol. 4 (1). – P. 103–118.
25. Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial / F. J. Tinahones, J. L. Gross, A. Onaca et al. // *Diabetes Obes Metab.* – 2014. – Vol. 16 (10). – P. 963–970.
26. Хижняк О. О. Инсулин деглудек – новое поколение аналогов базального инсулина длительного действия (обзор литературы и собственные данные) / О. О. Хижняк, Ю. И. Караченцев, Г. В. Островерхова // *Проблемы эндокринной патологии.* – 2017. – № 4. – С. 64–77.
27. Климонтов В. В. Инсулин гларгин 300 Ед/мл: новые возможности в управлении вариабельностью гликемии у больных сахарным диабетом / В. В. Климонтов // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.* – 2017. – № 3 (39). – С. 32–38.
28. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41 (1). – P. 73–85.

29. Dailey G. A review of the safety and efficacy data for insulin glargine 300 un/mL, a new formulation of insulin glargine / G. Dailey, F. Lavernia // *Diabetes Obes Metab.* – 2015. – № 17 (12). – P. 1107–1114.

30. Инсулин деглудек: новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия. Безопасность и эффективность у российских пациентов с сахарным диабетом / М. В. Шестакова, М. Б. Анциферов, А. Ю. Майоров и др. // *Сахарный диабет.* – 2015. – № 18 (4). – С. 130–141.

31. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy / J. Rosenstock, A. J. Ahmann, G. Colon et al. // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31 (1). – P. 20–25.

32. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial / H. W. Rodbard, V. E. Visco, H. Andersen et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2 (1). – P. 30–37.

33. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study / G. Dieuzeide, L. M. Chuang, A. Almaghamsi et al. // *Prim Care Diabetes.* – 2014. – Vol. 8 (2). – P. 111–117.

34. Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycemic control as a physician-managed strategy? Results of the START (Self-Titration With Apidra to Reach Target) study: a randomized noninferiority trial / S. B. Harris, J. F. Yale, L. Berard et al. // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37 (3). – P. 604–610.

35. Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study / C. Mathieu, F. Storms, J. Tits et al. // *Acta Clin. Belg.* – 2013. – Vol. 68 (1). – P. 28–33.

36. Шестакова М. Insulin glargine 300 U/ml in type 2 diabetes mellitus patients: results of the EDITION program (review) / М. Шестакова // *Проблемы эндокринологии.* – 2017. – № 63 (4). – P. 257–268.

37. Климонтов В. В. Инсулин гларгин: фармакокинетические и фармакодинамические основы клинического эффекта / В. В. Климонтов, Н. Е. Мясина // *Сахарный диабет.* – 2014. – № 4. – С. 99–107.

38. New insulin glargine 300 Units mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL⁻¹ / A. Steinstraesser, R. Schmidt, K. Bergmann and others // *Diabetes Care.* – 2015. – № 38 (4). – P. 637–645.

39. Ligand-controlled assembly of hexamers, dihexamers, and linear multihexamer structures by the engineered acylated insulin degludec / D. B. Steensgaard, G. Schluckebier, H. M. Strauss and others // *Biochemistry.* – 2013. – № 52 (2). – P. 295–309.

40. Distinct prandial and basal glucose-lowering effects of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) at steady state in subjects with type 1 diabetes mellitus / T. Heise, L. Nosek, C. Roepstorff and others // *Diabetes Therapy.* – 2014. – № 5 (1). – P. 255–265.

41. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin / I. Jonassen, S. Havelund, T. Hoeg-Jensen and others // *Pharm. Res.* – 2012 – № 29 (8). – P. 2104–2114.

42. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial / G. Fulcher, J. S. Christiansen, G. Bantwal and others // *Diabetes Care*. – 2014. – № 37 (8). – P. 2084–2090.

43. Унифицированный клинический протокол первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи: сахарный диабет 2 типа // Наказ МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р.

44. Унифицированный клинический протокол первичной, экстренной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи сахарный диабет 1 типа у молодых людей и взрослых // Наказ МОЗ № 1021 від 29.12.2014.

45. Протокол оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом // Наказ МОЗ от 22.05.2009 № 356.

46. Протокол оказания медицинской помощи больным неосложненным сахарным диабетом // Наказ МОЗ от 05.08.2009 № 574.

47. Standards of medical care in diabetes–2016 / American Diabetes Association.

48. Маньковский Б. Н. Новое в стандартах ADA-2018 по диагностике и лечению сахарного диабета / Б. Н. Маньковский // *Здоров'я України*. – 2018. – № 3. – С. 48–49

49. Климонтов В. В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете / В. В. Климонтов, Н. Е. Мякина. – Новосибирск : ИПЦ НГУ, 2016. – 252 с.

50. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, the Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange / G. Agiostratidou, H. Anhalt, D. Ball et al. // *Diabetes Care*. – 2017. – № 40. – P. 1622–1630.

51. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management // *Diabetes Care*. – 2017. – № 40 (Suppl. 1). – P. 75–87.

52. Руюткина Л. А. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Л. А. Руюткина, Д. С. Руюткин // *Сахарный диабет*. – 2017. – № 20 (3). – С. 210–219.

53. Сорокина Ю. А. Синергизм при комбинированном использовании пероральных сахароснижающих препаратов / Ю. А. Сорокина, Л. В. Ловцова // *СТМ*. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 85–89.

54. Шестакова Е. А. Выбор второй линии терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: активация метаболической памяти / Е. А. Шестакова // *Сахарный диабет*. – 2017. – № 20 (5). – С. 356–362.

55. A network meta-analysis for efficacy and safety of seven regimens in the treatment of type II diabetes. / L.G. Wang et al // *Biomed Pharmacother*. – 2017. – Aug., № 92. – P. 707–719.

56. Северина А. С. Тиазолидиндионы: польза или риск? / А. С. Северина // *Сахарный диабет*. – 2007. – № 4. – С. 58–62.

57. Filipova E. P. Comparative analysis of therapeutic efficiency and costs (experience in Bulgaria) of oral antidiabetic therapies based on glitazones

and gliptins. / E. P. Filipova, K. N. Uzunova, T. Y. Vekov // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2015. – Vol. 7 (1). – P. 63.

58. Мазуренко О. Розиглитазон: история с продолжением / О. Мазуренко // *Здоров'я України.* – 2015. – № 21.

59. Кихтяк О. П. Пиоглитазон в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа / О. П. Кихтяк // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2012. – № 3 (40). – С. 50–52.

60. Сорокина Ю. А. Рациональная комбинированная фармакотерапия при сахарном диабете 2 типа: от инсулина до глиптинов / Ю. А. Сорокина, А. А. Монахов, Т. Д. Береснева // *Медицина и фармакология: электрон. науч. журн.* – 2018. – № 4 (49).

61. Insulinotropic actions of nateglinide are accompanied by inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity / A. M. McKillop et al. // *Diabetologia.* – 2006. – № 49 (Suppl. 1). – P. 482.

63. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin uptitration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a randomized, open-label, prospective study (VISION). / L. N. Ji. et al. // *Diabetes Obes Metab.* – 2016. – Aug., Vol. 18 (8). – P. 775–782.

63. Montandon S. A. Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota Composition / S. A. Montandon, F. R. Jornayvaz // *Genes.* – 2017. – Vol. 8 (10). – P. 250.

64. The α -glucosidase inhibitor voglibose stimulates delayed gastric emptying in healthy subjects: a crossover study with a ^{13}C breath test / K. Kanoshima et al. // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2017. – May, Vol. 60 (3). – P. 216–218.

65. Use of Vildagliptin in Management of Type 2 Diabetes: Effectiveness, Treatment Persistence and Safety from the 2-Year Real-Life VILDA Study / D. Simon et al. // *Diabetes Ther.* – 2014. – № 51. – P. 207–224.

66. Аметов А. С. Эффективность терапии ингибиторами ДПП-4 в комбинации с базальным инсулином у больных сахарным диабетом 2 типа / А. С. Аметов, Е. В. Карпова // *Сахарный диабет.* – 2011. – № 4. – С. 55–59.

67. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Jun., № 12. – P. 27–44.

68. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardio-Vascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial / B. Neal, V. Perkovic, D. R. Matthews et al. // *Diabetes Obes Metab.* – 2017. – № 19. – P. 387–393.

69. Mata-Cases M. Clinical characteristics of type 2 diabetic patients on basal insulin therapy with adequate fasting glucose control who do not achieve HbA1c targets / M. Mata-Cases, D. Mauricio, J. Franch-Nadal // *J. Diabetes.* – 2017. – Vol. 9 (1). – P. 34–44.

70. Personalized intensification of insulin therapy in type 2 diabetes – does a basal-bolus regimen suit all patients? / D. Giugliano, J. Sieradzki, A. Stefanski, R. Gentilella // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2016. – Vol. 32 (8). – P. 1425–1434.

Навчальне видання

Л. В. Журавльова, О. М. Кривоносова

**АКТУАЛЬНІ ПІДХОДИ
ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

*Навчальний посібник
для студентів, лікарів-інтернів терапевтів,
ендокринологів та лікарів загальної практики*

*Присвячується 80-річчю від дня народження
доктора медичних наук, професора
В. М. Хворостінки*

Відповідальний за випуск

Л. В. Журавльова



Редактор М. В. Тарасенко
Коректор О. Ю. Лавриненко
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 7,8. Зам. № 19-33792.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.