

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
КАФЕДРА ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

(для здобувачів додипломного та післядипломного етапів навчання)

Запоріжжя – 2025

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМФУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
протокол №4 від «24» квітень 2025 р.*

Автори - укладачі:

Світлана Леонтіївна Подсевахіна– канд.мед.наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб ННІПО ЗДМФУ;

Микола Якович Доценко– д-р мед.наук, професор кафедри кафедри внутрішніх хвороб ННІПО ЗДМФУ;

Олена Сергіївна Чабанна– канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб ННІПО;

Олександр Іванович Паламарчук– канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішніх ННІПО;

Дмитро Петрович Мирний– канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішніх ННІПО.

Рецензенти:

Д. А.Лашкул– завідувач кафедри внутрішніх хвороб 1 ЗДМФУ, д-р мед. наук, професор.

Б.Б.Самура– професор кафедри внутрішніх хвороб3 ЗДМФУ, д-р мед. наук, професор.

Ц85

Цукровий діабет 2 типу в клініці внутрішніх хвороб:
навчальний посібник (для здобувачів додипломного та післядипломного етапів навчання) / С. Л. Подсевахіна, І. М. Фуштей, О. С. Чабанна, О. І. Паламарчук, Д. П. Мирний. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2025. – 113 с.

У посібнику розглядається етапи встановлення та верифікаціядіагнозуцукрового діабету 2 типу, а також особливості лабораторної та інструментальної діагностики. Докладно описані основні клінічні прояви, гострі та хронічні ускладнення,діагностичні критерії і стандарти лікування, що входять у компетенцію не тільки лікарів ендокринологів, а й лікарів інших спеціальностей. Посібник призначений для для здобувачів додипломного та післядипломного етапів навчання.

ЗМІСТ

Передмова	5
1. Визначення і класифікація	6
2. Етіологія і патогенез	8
3. Фактори ризику розвитку цукрового діабету.....	13
4. Клінічна симптоматика	14
5. Методи діагностики	17
6. Критерії діагнозу	20
7. Лікування	22
7.1 Лікувальне харчування	24
7.2 Лікування цукрознижувальними препаратами.....	27
7.2.1 Препарати, що знижують інсулінорезистентність (бігуаніди і тіазолідиніони).....	27
7.2.2 Препарати, що стимулюють секрецію інсулінів (секретагогі)	34
7.2.3 Лікування препаратами інкретінового ряду (інкретін- модифікуюча терапія)	41
7.2.4 Препарати, що блокують всмоктування глюкози в кишечнику	51
7.2.5 Інгібітори натрій-залежних котранспортерів глюкози 2 типу в ниркових каналцях (гліфлозини)	52
7.2.6 Інсулінотерапія цукрового діабету 2 типу	52
7.3 Вибір цукрознижувальних препаратів з урахуванням вираженості постпрандіальної гіперглікемії	60
7.4 Фітотерапія цукрового діабету 2 типу	61
8. Гострі ускладнення цукрового діабету	62
8.1 Діабетичний кетоацидоз і діабетична кетоацидотична кома	62
8.2 Гіперосмолярний гіперглікемічний стан	66
8.3 Лактатацидоз	68
8.4 Гіпоглікемія і гіпоглікемічна кома	70
9. Хронічні ускладнення цукрового діабету	71
9.1. Діабетичні мікроангіопатії	71
9.1.1 Діабетична ретинопатія	71
9.1.2 Діабетична нефропатія	73
9.2. Діабетичні макроангіопатії	77
9.2.1 Ішемічна хвороба серця	78
9.2.2 Цереброваскулярні захворювання	80
9.2.3 За захворювання артерій нижніх кінцівок	81
9.3. Діабетична нейропатія	83
9.4. Діабетична остеоартропатія	85
9.5. Синдром діабетичної стопи	86
9.6. Цукровий діабет і артеріальна гіпертензія	89
Питання для самоконтролю	94
Рекомендована література	100
Додатки	102

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АБ	—	альфа-блокатори
АГ	—	артеріальна гіпертензія
аГПП-1	—	агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1
А/Кр. сечі	—	альбумін/креатинін сечі
АКШ	—	аорто-коронарне шунтування
АТ	—	артеріальний тиск
ББ	—	бета-блокатори
БКК	—	блокатори кальцієвих каналів
БРА	—	блокатори рецепторів ангіотензину II
ГГС	—	гіперосмолярний гіперглікемічний стан
ГП	—	глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид
ГКС	—	гострий коронарний синдром
ДКА	—	діабетичний кетоацидоз
ДН	—	діабетична нефропатія
ДОАП	—	діабетична остеоартропатія
ДР	—	діабетична ретинопатія
ЗАНК	—	захворювання артерії нижніх кінцівок
ЗХС	—	загальний холестерин
ІАПФ	—	інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
іДПП-4	—	інгібітори діпептиділпептідази 4 типу
ІКД	—	інсулін короткої дії
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІНЗКТГ-2	—	інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу
ІР	—	інсулінорезистентність
ІХС	—	ішемічна хвороба серця
КЛС	—	кисотно-лужний стан
КП	—	кісточно-плечовий індекс
МАУ	—	мікроальбумінурія
ПГТТ	—	пероральний глюкозотолерантний тест
ПЦЗП	—	пероральні цукрознижувальні препарати
СН	—	серцева недостатність
СС	—	препарати сульфонілсечовини
ТГ	—	тригліцериди
ТЗД	—	тіазолідиндіони
ХСЛПВЩ	—	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХСЛПНЩ	—	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХХН	—	хронічна хвороба нирок
ЦВТ	—	центральний венозний тиск
ЦД	—	цукровий діабет
ЧКВ	—	чрезшкірне коронарне втручання
ШЕА	—	швидкість екскреції альбуміну
ШКФ	—	швидкість клубочкової фільтрації

ПЕРЕДМОВА

За даними 10-го видання Атласу діабету 2021 (IDF Diabetes Atlas 2021) кількість осіб хворих на цукровим діабетом (ЦД) у світі зросла до 537 млн, з них понад 90% – з ЦД 2 типу, що вказує на пандемічний характер його поширення. Наслідки ЦД 2 типу є частими причинами ранньої інвалідності і смерті хворих. Натепер приблизно 80% випадків захворювання на ЦД 2 типу відзначається в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Прогнози свідчать про те, що в найближчі десятиліття в цих регіонах продовжуватиметься найбільше зростання частоти ЦД 2 типу. Причини ЦД 2 типу комплексні і залежать від багатьох факторів ризику – як немодифікованих (вік і генетика), так і модифікованих (зміни способу життя). Очікується, що в найближчі роки динаміка епідемії ЦД 2 типу зазнає ще більших змін внаслідок зростання поширеності ожиріння, старіння населення та пандемії інфекційних захворювань, таких як коронавірусна хвороба (COVID19).

Захворюваність на ЦД2 зростає з віком, хвороба найчастіше виникає у віці від 55 до 59 років. Із зростанням епідемії ожиріння очікується, що відбуватиметься збільшення частоти ЦД2 серед молодших вікових груп. Своєчасна діагностика цукрового діабету та раннє призначення адекватної цукрознижувальної терапії з досягненням цільових показників вуглеводного обміну є засобом попередження розвитку хронічних діабетичних ускладнень, поліпшення якості та збільшення тривалості життя пацієнтів. Цукровий діабет неминуче зустрічається в практиці будь-якого лікаря. Терапевти, хірурги, акушери-гінекологи, лікарі вузьких спеціальностей повсякденно вирішують питання діагностики, тактики ведення хворих з цукровим діабетом, лікування ускладнень діабету та супутніх захворювань. Найголовніше завдання лікування – зниження ранньої інвалідизації хворих і передчасної смертності. В цьому плані підвищення професійних знань лікарів має велике значення, оскільки поява нових технологій в діагностиці та лікуванні, нових груп лікарських препаратів в клінічній діабетології особливо помітно в останнє десятиліття.

В Україні надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2-го типу регламентує наказ Міністерства охорони здоров'я від 24 липня 2024 р. № 1300, який затвердив Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих», розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, розглядає особливості проведення діагностики та лікування цукрового діабету 2 типу в Україні з позиції забезпечення послідовності видів медичної допомоги. Крім того, в практиці широко використовуються алгоритми міжнародних керівництв з лікування цукрового діабету (AACE/ACE, IDF, ADA, EASD, ACP та інш.). Всі ці рекомендації повинні враховуватися при призначенні хворому цукрознижувальної терапії.

Цей посібник розрахований на лікарів-інтернів та студентів старших курсів вищої освіти медичних закладів, слухачів циклів тематичного удосконалення, практикуючих лікарів терапевтів, сімейних лікарів, які спільно з ендокринологами займаються лікувально-профілактичною допомогою хворим на ЦД 2 типу.

1. ВИЗНАЧЕННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) – порушення вуглеводного обміну, спричинене переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або переважним порушенням секреції інсуліну з інсулінорезистентністю або без неї.

Епідеміологія. Майже 90% випадків ЦД припадає на хворих із ЦД 2-го типу. Захворюваність вища серед осіб похилого віку. За прогнозом американських експертів, у разі збільшення середньої тривалості життя до 80 років, кількість хворих на ЦД2 в США становитиме понад 17% усього населення. Населення України також невинно старішає. Геронтологи вважають, що через 25 років практично кожному третьому жителю країни буде понад 60 років. Найвищий відсоток захворюваності спостерігається серед осіб з ожирінням. Так, у людей із помірним ступенем ожиріння частота діабету збільшується в 4 рази, з різко вираженим ожирінням – у 30 разів. Таким чином, ожиріння і похилий вік належать до основних чинників ризику, які зумовлюють схильність до розвитку діабету 2-го типу.

Зростання захворюваності, тяжкі інвалідизуючі наслідки, особливо серед працездатного контингенту населення, висока летальність призвели до того, що ЦД увійшов до тріади хвороб, які є найчастішою причиною інвалідизації та смертності людей (атеросклероз, рак, власне ЦД). ВООЗ констатує, що ЦД зумовлює підвищення смертності у 2-3 рази і скорочує тривалість життя на 10-30%. Боротьба із ЦД віднесена до медико-соціальних проблем. Це захворювання є важким тягарем для охорони здоров'я, при цьому 80% усіх витрат на обстеження і лікування ЦД припадає на хворих з ускладненнями. Тому в багатьох країнах світу розроблені спеціальні національні програми із ЦД.

Причини, що спричиняють зростання захворюваності на діабет, такі: збільшення в структурі населення осіб зі спадковою схильністю до ЦД; зростання середньої тривалості життя людей із підвищенням відсотка осіб похилого віку, які частіше хворіють на діабет; інтенсифікація життя; погіршення екологічної та соціальної ситуації, особливо в країнах, які розвиваються; лікування, що забезпечує подовження життя хворих на діабет; характер харчування населення, що, у поєднанні з гіподинамією, призводить до зростання кількості осіб з ожирінням; підвищення частоти хронічних серцево-судинних захворювань (гіпертонічна хвороба, атеросклероз), що також є чинниками ризику; поліпшення виявлення хвороби

Класифікація ЦД. Згідно з Рекомендації Американської діабетичної асоціації – 2024 ЦД умовно поділяють на декілька клінічних категорій, хоча їх класифікація залежить від генетичних і метаболічних особливостей і патофізіології.

1. **ЦД 1 типу** (унаслідок аутоімунного руйнування β -клітин, яке зазвичай призводить до абсолютного дефіциту інсуліну, у тому числі – латентний аутоімунний діабет у дорослих).

2. **ЦД 2 типу** (унаслідок неаутоімунної прогресуючої втрати адекватної секреції інсуліну β -клітинами, часто на тлі інсулінорезистентності та метаболічного синдрому).

3. **Специфічні типи діабету** внаслідок інших причин, наприклад ЦД із моногенним типом успадкування (неонатальний діабет і діабет зрілого віку в молодих, так званий MODY-діабет), захворювання екзокринної частини підшлункової залози (зокрема, муковісцидоз і панкреатит), і діабет, зумовлений дією ліків та хімічних речовин (наприклад, при застосуванні глюкокортикоїдів, лікуванні осіб із ВІЛ-інфекцією або в разі терапії після трансплантації органів).

4. **Гестаційний ЦД**, який уперше діагностували у 2-му чи 3-му триместрі вагітності, чи інші типи діабету, які виникають під час вагітності, у тому числі ЦД 1 типу.

Таблиця 1.

Оцінка ступеня важкості ЦД

Легка	Відсутні макро- і мікросудинні ускладнення ЦД
Середня	Наявність початкових стадій ускладнень ЦД: • ДН в стадії мікроальбумінурії (МАУ) • ДР, непроліферативна стадія • Діабетична полінейропатія
Важка	Наявність важких ускладнень ЦД: • макроангіопатія: постінфарктний кардіосклероз;серцева недостатність;стан після інсульту або гострого порушення мозкового кровообігу;оклюзійні ураження нижніх кінцівок. • ДР в препроліферативній абопроліферативній стадії • ДН в стадії протеїнурії або хронічній ниркової недостатності • Автономна (вегетативна) полінейропатія • Синдром діабетичної стопи

Клінічна класифікація ЦД

I. Клінічні форми

1. Первинний: генетичний, есенціальний (з ожирінням або без нього);
2. Вторинний (симптоматичний): гіпофізарний, стероїдний, тиреогенний, панкреатичний (запалення, пухлина, видалення), бронзовий (при гемохроматозі);
3. Діабет вагітних.

II. Ступінь важкості діабету:

1. легка;
2. середня;
3. важка.

III. Типи діабету:

1. Перший;
2. Другий.

IV. Стан компенсації:

1. компенсація;
2. субкомпенсація;
3. декомпенсація.

V. Наявність хронічних ускладнень ЦД:

1. мікроангіопатія (діабетична ретинопатія (ДР), діабетична нефропатія (ДН));

2. макроангіопатія з переважним ураженням судин серця, головного мозку, нижніх кінцівок або іншої локалізації;
3. Універсальна мікро-, макроангіопатія;
3. Полінейропатія (периферична, автономна або вісцеральна).

VI. Ушкодження інших органів і систем (гепатопатія, катаракта, дерматопатія, остеоартропатія та ін.).

VII. Гострі ускладнення ЦД:

1. кетоацидотична кома;
2. гіперосмолярна кома;
3. лактаcidотична кома;
4. гіпоглікемічна кома.

2. ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

ЦД2 є найпоширенішою формою ЦД, що спостерігається переважно в осіб літнього і старечого віку. Він характеризується відносною недостатністю інсуліну і дуже часто поєднується з ожирінням. Незважаючи на більш чіткий спадковий характер ЦД2, дотепер не вдалося виявити його зв'язок із будь-якими конкретними генетичними маркерами. Зв'язок ЦД2 із гаплотипами системи HLA на сьогодні не встановлений. Генетичні дослідження близнюків та родин, де є хворі на ЦД, свідчать про полігенне успадковування захворювання, хоча в окремих популяціях спостерігається й автосомно-домінантне.

До зовнішніх чинників, які реалізують генетичну схильність, відносять переїдання та гіподинамію, що призводять до ожиріння, унаслідок чого підвищується потреба в інсуліні, розвиваються гіперінсулінемія та ІР. Ожиріння спостерігається майже у 80% хворих на ЦД2. Можливо, ожиріння та ЦД мають якийсь спільний етіологічний чинник (окрім переїдання). Старіння та стареча гіподинамія сприяють виникненню ЦД.

До осіб із чинниками ризику розвитку ЦД2 відносяться:

- особи похилого та старечого віку;
- однойцеві близнюки, з яких один хворіє на діабет;
- особи, у яких обоє чи один із батьків страждає на ЦД і є хворі на ЦД у родоводі іншого батька;
- жінки, які народили живу дитину масою 4,5 кг і більше;
- матері дітей із вадами розвитку;
- жінки з глюкозурією під час вагітності, а також після викидня або народження мертвої дитини;
- особи, які страждають на ожиріння, атеросклероз, гіпертонічну хворобу, гіперурикемію, подагру;
- хворі з проявами метаболічного синдрому (ІР, гіперінсулінемія, дисліпідемія, АГ, гіперурикемія, мікроальбумінурія, підвищена агрегаційна здатність тромбоцитів, центральне, або андроїдне, ожиріння);
- хворі із захворюваннями печінки і жовчних шляхів, підшлункової залози, хронічними інфекціями сечових шляхів, ХХН, органів дихання;
- особи з нирковою та аліментарною глюкозурією, епізодичною глюкозурією і гіперглікемією, що виявляються в стресових ситуаціях;
- хворі зі стійким пародонтозом та фурункульозом;

- хворі з невропатіями неясної етіології;
- хворі зі спонтанними гіпоглікеміями

Механізми розвитку ЦД.

Інсулінорезистентність. *Інсулінорезистентність (ІР)* є провідною в патогенезі ЦД 2 типу. Це порушення біологічної відповіді периферичних тканин на вплив ендогенного або екзогенного інсуліну (тобто зниження чутливості до інсуліну). Найбільше значення має ІР м'язової, жирової тканини і печінки.

Наслідки інсулінорезистентності жирової тканини дуже великі. Жирова тканина стає резистентною до антиліполітичного ефекту інсуліну, що призводить до різкого збільшення в крові вільних жирних кислот і гліцерину. Вільні жирні кислоти у великій кількості надходять в печінку і стають основним субстратом для синтезу атерогенних ліпопротеїнів дуже низької щільності, багатих тригліцеридами. Збільшене надходження в печінку вільних жирних кислот сприяє розвитку жирового гепатозу.

Інсулінорезистентність печінкової тканини обумовлює зниження утворення глікогену і його розпад до глюкози (глікогеноліз), а також активацію глюконеогенезу (синтез глюкози з амінокислот, лактату, пірувату, гліцерину), активація зазначених процесів відбувається внаслідок того, що вони не пригнічуються інсуліном в зв'язку з інсулінорезистентністю. В результаті велика кількість знову синтезованої в печінці глюкози надходить у кров.

Інсулінорезистентність м'язової тканини проявляється у вираженому зниженні транспорту глюкози з крові в міоцити, утилізації її в м'язах, зниження утворення м'язового глікогену. Порушення надходження глюкози в м'язи в певній мірі теж сприяє розвитку гіперглікемії.

У формуванні ІР величезну роль грає зменшення кількості афінних до інсуліну рецепторів в гепатоцитах, міоцитах, адіпоцитах при формуванні абдомінального ожиріння, яке спостерігається у більшості хворих на ЦД 2 типу. ІР формується внаслідок поєднаного впливу генетичних факторів, гормональних і негормональних антагоністів інсуліну, надлишкового харчування і низької фізичної активності. В даний час обговорюється роль великої кількості генетичних факторів у розвитку ІР. Існує велика група речовин гормональної та негормональної природи, що є антагоністами інсуліну, які блокують його дію і сприяють розвитку ІР.

Гормональні антагоністи інсуліну – це глюкагон, катехоламіни, кортизол, пролактин, соматотропін. Кількість цих гормонів в крові хворих на ЦД 2 типу в різній ступені збільшується, ці гормони протидіють біологічним ефектам інсуліну. Велику роль відіграє також гормональний антагоніст інсуліну амелін.

До негормональних антагоністів інсуліну відносяться високі рівні тригліцеридів і вільних жирних кислот. Ці речовини блокують дію інсуліну в тканинах, знижують функцію білків-транспортів глюкози в м'язах і сприяють розвитку інсулінорезистентності.

Жирова тканина також виробляє біологічно активні речовини з ендокринною функцією (адіпокіни), ряд ферментів і цитокінів. Найбільш значення в розвитку ІР має порушення секреції гормонів лептину та адіпонектину. ІР є чинником, що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), гіперкоагуляції.

Дефект секреції інсуліну. Дефект секреції інсуліну – другий найважливіший фактор патогенезу ЦД 2 типу. Як відомо, β -клітини острівців Лангерганса виділяють інсулін в режимі базально (базисно) – болюсної секреції. Базальна секреція інсуліну здійснюється постійно протягом доби незалежно від прийому їжі, зі швидкістю приблизно 1 ОД/год, але при тривалому фізичному навантаженні або тривалому голодуванні швидкість секреції інсуліну знижується до 0,5 ОД/год. Базальна секреція інсуліну підтримує оптимальний рівень анаболічних процесів в проміжках між прийомами їжі і під час сну. На базальний інсулін припадає близько 40-50% усієї кількості інсуліну, що виробляється протягом доби у неголодуючої людини. Роль базальної секреції полягає також і в тому, що вона зменшує синтез глюкози в печінці, знижує рівень глікемії натщесерце, пригнічує ліполіз і знижує вміст в крові вільних жирних кислот.

Болюсна секреція інсуліну – це секреція інсуліну, що стимулюється прийомом їжі (прандіальна секреція). Ця секреція інсуліну забезпечує засвоєння прийнятих з їжею вуглеводів, тобто нейтралізує гіперглікемічний ефект їжі. Кількість болюсного (харчового) інсуліну залежить від кількості спожитих вуглеводів і становить приблизно 1-1,5-2,0 ОД на 12 г вуглеводів – 1 хлібна одиниця. У нормі болюсна (прандіальна) секреція інсуліну здійснюється в дві фази. Перша (швидка або рання) фаза у відповідь на прийом вуглеводів триває всього 2-3 хвилини (ранній піксекреції інсуліну), виявляється за допомогою внутрішньовенного введення глюкози. У першій фазі секреції викидається в кров вже синтезований інсулін, що становить близько 10% від кількості всього інсуліну, що секретується за добу. Друга фаза секреції інсуліну більш повільна і триває близько 30 хв.

Рання фаза (пік) секреції відіграє дуже велику роль, так як негайно пригнічує вироблення глюкози печінкою (отже, тим самим контролює зростання глікемії); пригнічує ліполіз (стримує збільшення рівня вільних жирних кислот, що володіють контрінсулярним ефектом); пригнічує секрецію глюкагону (потужного контрінсулярного гормону); підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, тим самим сприяючи утилізації глюкози; обмежує прандіальну глікемію.

При розвитку ЦД 2 типу ранній пік секреції інсуліну зникає, що приводить до негативних наслідків:

- відсутність адекватного пригнічення секреції глюкагону (розвивається відносна гіперглюкагонемія);
- підвищення продукції глюкози печінкою (за рахунок активізації глікогенолізу);
- підвищення швидкості ліполізу, зростання рівня вільних жирних кислот в крові;
- значне підвищення глікемії в ранній постпрандіальний період з подальшим неадекватно посиленням виділенням інсуліну в другу, більш довгу фазу секреції.

Таким чином, порушення ранньої фази секреції інсуліну включає і підтримує важливі патогенетичні фактори ЦД 2 типу. Зникнення раннього піку секреції інсуліну відбувається на тлі вихідного, більш високого рівня базальної секреції.

Дефект секреції глюкагону. Значущим патогенетичним чинником ЦД 2 типу є дефект секреції глюкагону – гіперглюкагонемія. Глюкагон синтезується в α -клітинах острівців Лангерганса і є контрінсулярним гормоном, який попереджає розвиток гіпоглікемії, так як, стимулюючи глікогеноліз і глюконеогенез, він підвищує вміст глюкози в крові. Падіння глікемії стимулює секрецію глюкагону. Глюкагон забезпечує оптимальний рівень глюкози в крові натще і під час голодування. У нормі після їжі секреція α -клітинами глюкагону знижується, так як після прийому їжі рівень глюкози і адекватно величина інсуліну підвищуються.

При ЦД 2 типу регуляція секреції глюкагону порушена, і це виражається в тому, що секреція глюкагону порушена і постійно залишається високою, особливо після їжі, розвивається постпрандіальна гіперглюкагонемія, яка активує глікогеноліз в печінці і глюконеогенез, що призводить до підвищення рівня глюкози в крові. Механізми, що викликають відсутність пригнічення секреції глюкагону при ЦД 2 типу – це зниження синтезу ендогенного інсуліну (в нормі оптимальна секреція інсуліну гальмує секрецію глюкагону) і зниження чутливості α -клітин до регулюючого впливу інсуліну і рівня глюкози в крові. Особливо виражено неадекватне підвищення секреції глюкагону у відповідь на гіперглікемію при тривалому і важкому перебігу ЦД 2 типу.

Гіперпродукція глюкози в печінці. Велике значення в розвитку ЦД 2 типу грає гіперпродукція глюкози печінкою. В нормі існує гармонійна рівновага між продукцією глюкози печінкою і засвоєнням її периферійними тканинами під впливом інсуліну. Крім того, у здорової людини чітко функціонує механізм пригнічення продукції глюкози печінкою після прийому вуглеводів. При ЦД 2 типу підвищена продукція глюкози печінкою за рахунок посилення глюконеогенезу і глікогенолізу, а також не відбувається зниження синтезу глюкози печінкою після їжі. Підвищене утворення глюкози печінкою є одним з основних патогенетичних чинників ЦД 2 типу, що вносить великий вклад в розвиток гіперглікемії натще і після їжі.

Дефект секреції інкретинів і його роль в розвитку ЦД 2 типу докладно обговорюються далі при поданні інкретинмодифікуючих препаратів.

Роль феномена глюкозотоксичності у розвитку ЦД 2 типу. Глюкозотоксичність – це прогресуюче зниження функції β -клітин на тлі гіперглікемії і їх нездатність секретувати адекватну кількість інсуліну у відповідь на збільшення рівня глюкози в крові.

Механізми глюкозотоксичності:

- активація при ЦД гексозамінового шунта, збільшення внутрішньоклітинної кількості похідних глюкозаміну та пригнічення цими речовинами інсулінозалежного транспорту глюкози в β -клітку;
- зниження рівня внутрішньоклітинного малоніл-КоА, що призводить до збільшення окислення вільних жирних кислот з утворенням перекисів та інших токсичних речовин, що ушкоджують β -клітини;
- зниження чутливості і активності АТФ-залежних К-каналів β -клітини, які беруть участь в регуляції секреції інсуліну;
- посилення апоптозу β -клітин;
- зниження кількості і транслокації білків-транспортів глюкози в клітини (ГЛЮТ-2).

Етапи формування ЦД. В основі патогенезу ЦД2 лежать 2 основних чинники – ІР і відносний дефіцит інсуліну, тобто щонайменше 2 види генетичних дефектів. Дефекти 1-го виду викликають інсулінорезистентність (ІР) або ожиріння, яке призводить до ІР. Дефекти 2-го виду стають причиною пониженої секреторної активності бета-клітин або їх нечутливості до гіперглікемії. Сьогодні невідомо, який із дефектів первинний. Концентрація інсуліну в крові хворих часто буває досить високою, спостерігається гіперінсулінемія, яку можна розглядати як компенсаторну у відповідь на нечутливість тканин до інсуліну. Ці процеси мають полігенну природу. Виділяють також моногенні форми – юнацький ЦД з автосомно-домінантним успадкуванням. Це різновиди діабету дорослого типу в молодих – *MODY* (Maturity-onset diabetes of the young). Вони характеризуються помірною дисфункцією бетаклітин, початком у молодому віці (до 25 років), відсутністю ожиріння, кетонемії та ІР. На частку *MODY* припадає до 20% випадків ЦД 2-го типу (залежно від країни).

Гіперінсулінемія зменшує кількість рецепторів на клітинах-мішенях і сприяє ожирінню. Бетаклітини поступово втрачають властивість реагувати на підвищення рівня глюкози. У результаті виникає відносний дефіцит інсуліну, що виражається в порушенні толерантності до вуглеводів. Через дефіцит інсуліну знижується утилізація глюкози в тканинах і посилюється глікогеноліз та глюконеогенез у печінці, що підвищує продукцію глюкози і збільшує гіперглікемію. Розвивається клініка явного діабету. Таким чином, гіперглікемія - кардинальний симптом діабету 2-го типу, розвивається і прогресує внаслідок трьох основних механізмів:

- зниження секреції інсуліну внаслідок функціональної недостатності інсулярного апарату;
- резистентності тканин до інсуліну і недостатньої утилізації глюкози;
- компенсаторного підвищення продукції глюкози печінкою.

Окрім форм ЦД2, з подібним механізмом розвитку гіперглікемії нині відомі види захворювання, які розвиваються на початку за означеним патогенезом, але в них виявляються імунологічні ознаки ЦД1 (антитіла до клітин-острівців підшлункової залози, антитіла до глутаматдекарбоксилази та інші показники автоімунної природи порушень). Цей різновид ЦД одержав назву латентного автоімунного діабету дорослих – *LADA* (Latent autoimmune diabetes of adults). Слід також зазначити, що вже через 3-5 років після маніфестації ЦД2 і лікування препаратами сульфонілсечовини (ПСС) у 10% хворих розвивається так звана вторинна резистентність до них. З роками (10-15 років) цей відсоток збільшується до 20% і більше. Вторинна резистентність до ПСС може бути зумовлена як зниженням секреції і дефіцитом інсуліну, так і прогресуванням ІР. Чинниками, які прискорюють ці процеси, бувають тривале порушення дієти і режиму лікування, відсутність стабільної компенсації ЦД. Такі хворі потребують інсулінотерапії, у них розвиваються ангіоневропатії. Отже, ці обидва типи ЦД (1 і 2), маніфестуючи за різним патогенезом, з роками приходять до єдиного фіналу, в основі якого лежить гіперглікемія та глюкозотоксичність.

Для хворих на ЦД2 з ожирінням та ІР характерна дисліпопротеїдемія (особливо гіпертригліцеридемія), оскільки надлишок інсуліну стимулює ліпогенез і секрецію ЛПДНЩ у печінці. Порушення обміну ліпідів є однією з важливих

причин розвитку макроангіопатій - атеросклерозу та ІХС.

ЦД являє собою енергодефіцитний стан, оскільки обмін основних постачальників енергії – вуглеводів та жирів – порушений через абсолютну або відносну інсулінову недостатність. За умов інсулінового дефіциту утруднюється транспорт глюкози в клітини м'язової та жирової тканин, порушується внутрішньоклітинний метаболізм глюкози, зменшується її утилізація, знижується синтез та підвищується розпад глікогену в печінці. Спостерігаються значні порушення жирового обміну. Білковий обмін характеризується посиленням катаболізму, неоглюкогенезом. Водночас порушуються мінеральний і водний обміни, змінюється водно-електролітний баланс. Нормоглікемія в здоровому організмі забезпечується гармонійною взаємодією інсуліну з іншими гормонами, насамперед контрінсуліновими і шлунково-кишковими. Зниження секреції інсуліну порушує цю рівновагу, що призводить до гіперпродукції контрінсулінових гормонів і посилення метаболічних розладів

Етапи прогресування ЦД 2 типу. Етапи прогресування ЦД 2 типу дуже актуальні для практичного лікаря. Виділяють 5 етапів втрати функції і маси β -клітин при ЦД 2 типу.

Етап I (компенсація) – інсулінорезистентність; секреція інсуліну в нормі або підвищена; нормоглікемія; гіпертрофія і гіперплазія β -клітин.

Етап II (стабільна адаптація) – помірна гіперглікемія натще (5-6,5 ммоль/л); початкове зниження маси β -клітин, зниження першої фази секреції інсуліну у відповідь на навантаження глюкозою; нормальна секреція інсуліну у відповідь на неглюкозні стимули (аргінін та інш.).

Етап III (транзиторна, рання, нестабільна декомпенсація) – гіперглікемія (> 7 ммоль/л натще); прогресуюча втрата маси β -клітин, відсутність першої фази секреції інсуліну у відповідь на глюкозу; відсутність секреції інсуліну у відповідь на неглюкозні стимули.

Етап IV (стабільна декомпенсація) – виражена гіперглікемія (до 16-20 ммоль/л); втрата більше 50 % маси β -клітин; можливо тривала підтримка цієї стадії за умови адекватного контролю глікемії.

Етап V (виражена декомпенсація) – гіперглікемія більше 20 ммоль/л; кетоз; критична втрата маси β -клітин.

Можливий не тільки перехід від I етапу до наступних етапів, але можливо і припинення прогресування ЦД 2 типу на будь-якому більш ранньому етапі. Сучасні методи лікування ЦД 2 типу дозволяють в ряді випадків добитися переходу захворювання від IV стадії до більш ранніх етапів.

3. ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЦД

Практичному лікарю важливо своєчасно виявляти фактори ризику розвитку ЦД 2 типу, проводити їх модифікацію, що дозволить у багатьох пацієнтів попередити розвиток захворювання. Усі фактори ризику можна поділити на 2 групи: фактори, що модифікуються та не модифікуються.

Фактори, що модифікуються:

- надлишкова маса тіла і ожиріння (особливо абдомінальний тип);
- низька фізична активність, гіподинамія;

- висококалорійне харчування.

Фактори ризику, що не модифікуються:

- порушений внутрішньоутробний розвиток;
- літній вік;
- спадкова схильність до ЦД 2 типу.

Для оцінки ризику розвитку ЦД 2 типу донедавна ADA рекомендувала проводити скринінг на ЦД за відсутності факторів ризику із 45 років. Однак експерти зазначають, що зростає кількість людей із ЦД, у яких захворювання розвивається в молодшому віці, тому із 2022 року ADA рекомендовано проводити скринінг для всіх людей із 35 років. У дорослих із надмірною масою тіла чи ожирінням, які мають один або декілька факторів ризику тестування на предіабет та/або ЦД 2 типу, скринінг слід проводити незалежно від віку.

Корисним для практичної роботи є застосування шкал, які допомагають ідентифікувати осіб із підвищеним ризиком розвитку предіабету та ЦД 2 типу. Ці тести можуть використовувати не тільки лікарі загальної практики, а й самі пацієнти.

Один із таких тестів був розроблений ADA ще в 1993 році. Його валідність була підтверджена за допомогою епідеміологічних даних Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC), і саме ця шкала рекомендована сьогодні CDC. Щоб спростити тест і зробити його придатним у тому числі для самих пацієнтів, до нього було включено лише ті показники здоров'я, які люди знають про себе, наприклад вік, зріст і вага, але не рівень цукру в крові чи холестерину. Людина з високим показником тесту (≥ 5 балів) має значний ризик розвитку предіабету і потребує оцінки рівня глюкози в крові. Шкала ADA/CDC постійно вдосконалюється на основі результатів відповідних досліджень, її останнє оновлення відбулося у 2021 році (додаток 1).

Ще одна відома шкала оцінки ризику розвитку ЦД 2 типу розроблена Фінською асоціацією діабету (Finnish Diabetes Risk Score, FINDRISC). Як і тест ADA/CDC, FINDRISC не включає лабораторні тести і може використовуватися як лікарями, так і пацієнтами. Ця шкала широко застосовується у Європі і валідована в багатьох країнах (Німеччині, Нідерландах, Данії, Швеції, Великій Британії, Австралії тощо). FINDRISC дозволяє оцінити 10-річний ризик ЦД 2 типу, включно з безсимптомним ЦД і порушенням толерантності до глюкози (додаток 2).

4. КЛІНІЧНА СИМПТОМАТИКА

При ЦД2 характерний повільний розвиток захворювання, особливо в людей похилого віку, коли клініка стерта, діабет роками непомітний і виявляється випадково, на тлі вже наявного діабетичного ураження судин або нервів.

Скарги, зумовлені декомпенсацією діабету, проявляються не так демонстративно, можуть бути епізодичними. Симптоматика ЦД визначається станом компенсації вуглеводного обміну і наявністю ускладнень захворювання – проявів "пізнього діабетичного синдрому".

Клінічні симптоми декомпенсації вуглеводного обміну

1. *Гіперглікемія* – клінічно виявляється спрагою (полідіпсією), відчуттям

сухості слизуватої рота, поліурією, похуданням на тлі гіперфагії. Якщо хворий дотримує дієти і проводиться адекватне лікування, рівень цукру в крові нормалізується, клінічні ознаки гіперглікемії зникають – досягається стан компенсації цукрового діабету. Гіперглікемія в хворих цукровим діабетом є наслідком гострого дефіциту інсуліну і/чи зниження аффінітета (чутливості) тканинних рецепторів до гормону, що призводить до порушення вуглеводного, жирового, білкового, водно-сольового обміну. Дефіцит інсуліну блокує надходження глюкози в інсулінзалежні тканини, у них виникає жорстокий енергетичний дефіцит.

2. *Дегідратація, полідипсія.* Гіперглікемія викликає відносну й абсолютну дегідратацію тканин. Глюкоза відрізняється високої осмолярністю – здатністю "зв'язувати" воду. Гіперглікемія супроводжується перерозподілом рідини в організмі – вода "іде" із тканин, розвивається відносна внутрішньоклітинна дегідратація. Значна кількість води губиться із сечею, що є причиною абсолютної дегідратації організму. Об'єктивні ознаки обумовлені гіперглікемією дегідратації – сухість шкіри і слизових оболонок, особливо слизуватої рота, зниження тургору шкіри і підшкірно жирової клітковини. При важкій декомпенсації сухість слизових оболонок рота викликає порушення артикуляції – пацієнт говорить із працею, мова "прилипає" до неба. Дегідратація тканин викликає компенсаторне порушення центра спраги, розвивається полідипсія – підвищене споживання рідини хворим. Потреби в рідині протягом доби є одним із клінічних критеріїв компенсації вуглеводного обміну і методом самоконтролю пацієнта. Обмеження споживання рідини неприпустимо – незаповнена дегідратація приведе до розвитку ДВС-синдрому і важких наслідків.

3. *Глюкозурія, поліурія.* Значна гіперглікемія (перевищуюча величину ниркового порога для глюкози) викликають глюкозурію – виділення глюкози із сечею. Глюкозурія внаслідок осмотичного ефекту глюкози призводить до поліурії. Поліурія частіше виражена помірно – 2,5-6 л у добу. Добовий максимум поліурії залежить від коливань глікемії протягом доби. Величина діурезу є одним із клінічних критеріїв компенсації вуглеводного обміну. Хворим рекомендують постійно визначати кількість виділюваної сечі з метою самоконтролю захворювання.

4. *Похудіння.* Похудіння хворих, що спостерігається при досить тривалій декомпенсації вуглеводного обміну (більш 2-3 днів) є наслідком активації процесів ендогенного глюконеогенезу. Утворення ендогенної глюкози відбувається за рахунок стимуляції розпаду глікогену печінки і м'язів, посиленого розпаду тканинних білків з наступним дезамінуванням глюконеогенних амінокислот у печінці. В умовах дефіциту інсуліну основним енергетичним субстратом для деяких тканин (м'язів, міокарда, печінки) стають вільні жирні кислоти, що утворюються в жировій тканині в результаті посилення ліполізу. Негативний азотистий баланс, інтенсивний ліполіз є причиною похудання хворих. Біохімічним маркером декомпенсації вуглеводного обміну й активації глюконеогенезу є нагромадження в крові вільних жирних кислот, гліцерину (гіперліпідемія) і амінокислот (гіпераміноацидемія).

Клінічні прояви діабету 2-го типу нерідко вже з перших років характеризуються поліморфною симптоматикою, що відображає наявність різних

за ступенем вираженості, прогресуванням і локалізацією ангіоневропатій. Декомпенсація ЦД, особливо виражена, характеризується клінікою, спільною для обох типів ЦД, проте при діабеті 1-го типу тяжкої форми вона розвивається швидше, має тяжчий перебіг, важче піддається лікуванню.

Об'єктивним сталим показником стану компенсації ЦД є глікозильований (глікований) гемоглобін. У нормі вміст HbA1c у крові становить 5-7% від загального рівня гемоглобіну. Компенсація ЦД передбачає також нормалізацію показників жирового, білкового та мінерального обмінів. Важливе значення має нормалізація маси тіла. В ідеалі хворий на ЦД у стані компенсації повинен мати нормальну МТ.

Критерії компенсації цукрового діабету

1. Нормоглікемія протягом доби, що не перевищує 9-10 ммоль/л, натще оптимально 4,4-6,0 ммоль/л, допускається до 7,7 ммоль/л; після прийому їжі оптимально 4,4-8,0 ммоль/л, допускається до 10,0 ммоль/л.

2. Рівень глікозильованого гемоглобіну (Hb1, HbA1c) не вище 9%.

3. Аглюкозурія.

4. Нормальний зміст ліпідів у сироватці крові.

5. Відсутність епізодів гіпоглікемії.

6. Відсутність клінічних ознак гіперглікемії.

Диференціальна діагностика цукрового діабету 1 і 2 типів. Визначення типу є дуже важливим оскільки хворі на ЦД 1 типу для виживання потребують введення інсуліну. На відміну від хворих на ЦД 2 типу, у яких зміни способу життя та дієти може бути достатнім для контролю глікемії.

Цукровий діабет 2 типу зазвичай можна відрізнити від цукрового діабету 1 типу на підставі даних анамнезу, огляду і простих лабораторних тестів. Хворі на цукровий діабет 2 типу, як правило, страждають на ожиріння і можуть мати акантокератодермію (папілярно-піментну дистрофію шкіри) і/або гірсутизм (надлишковий ріст волосся). Якщо пацієнт протягом кількох місяців може контролювати діабет (тобто рівень глюкози крові) за допомогою дієти або пероральних цукорзнижувальних засобів, швидше за все хворіє на 2 тип цукрового діабету.

Іноколи для того, щоб розрізнити 1 і 2 тип цукрового діабету проводять визначення концентрації інсуліну або С-пептиду (фрагмент проінсуліну, який служить маркером секреції інсуліну) крові. Рівень С-пептиду натщесерце більше 1 нг/дл у пацієнта, який хворіє на діабет 1-2 роки, наводить на думку про діабет 2 типу, оскільки свідчить про наявність залишкової функції бета-клітин. Зростання концентрації С-пептиду після стимуляції (стандартним прийомом їжі або глюкагоном) у хворих на цукровий діабет 2 типу зберігається навіть при великому строку захворювання. І навпаки, відсутність відповіді у вигляді зростання концентрації С-пептиду на прийом вуглеводів вказує на повну нездатність бета-клітин секретувати інсулін.

Латентний аутоімунний діабет у дорослих (LADA) є формою діабету типу 1 з повільним початком, який зустрічається у людей середнього віку (зазвичай білих). Його можна відрізнити від діабету 2 типу виявленням у крові антитіл до ізоформи декарбоксилази глутамінової кислоти з молекулярною масою 65 кДа (GAD65) - ферменту, виявленого у бета-клітинах підшлункової залози. Такі пацієнти можуть

відповідати секрецією інсуліну у відповідь на стимуляцію протягом лише короткого періоду (місяці) хвороби.

Антитіла до острівкових клітини (IA2), анти-GAD65 і анти-інсулінові аутоімунні антитіла можуть бути присутніми при ранньому цукровому діабеті 1 типу, але не спостерігаються при його 2 типі. Разом з цим, титр антитіл IA2 зазвичай знижується через 6 місяців, в той час як антитіла до GAD65 можуть спостерігатись протягом значного проміжку часу.

Таблиця 2.

Диференційна діагностика ЦД 1 і ЦД 2 типу

Ознака	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу
Вік пацієнта під час дебюту	Частіше 25-30 років	Частіше після 35-40 років
Характер початку	Раптовий (швидкий)	Поступовий (
Ожиріння	Немає	Наявне у 60-80% пацієнтів
Динаміка маси тіла після маніфестації ЦД	Різка схуднення від початку захворювання	Можлива незначна втрата маси тіла
Випадки захворювання в родині	Можливі	Наявні
Асоціація HLA-гаплотипи (B8, DR3, B15, DR4	Є	Немає
Ат до острівців підшлункової залози	Визначаються	Не визначаються
Ат до декарбоксилази глютамінової кислоти	Визначаються	Не визначаються
Вміст інсуліну та С-пептиду у крові	Знижена або не виявляється	Нормальний або підвищений
Схильність до кетозу	Є	Немає
Потреба в інсуліні	Є (життєво необхідний)	Немає
Позитивний ефект від ПЦЗП	Відсутній	Наявний

5. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ

- **Визначення рівня глюкози крові натще** (основний метод при проведенні скринінгових і диспансерних оглядів)
- **Постпрандіальна глікемія** (в широкому сенсі – глікемія, певна після прийому їжі). Як діагностичний критерій використовують визначення глікемії через 2 години після вживання вуглеводів (постпрандіальна двогодинна глікемія). Глікемія, яку визначили в інший час вважається вибірковою. У багатьох пацієнтів підвищення постпрандіальної глікемії відбувається ізольовано і раніше, ніж глікемії натщесерце. Є дані, що постпрандіальна глікемія є більш несприятливою як для розвитку ЦД, так і розвитку діабетичних ускладнень, серцево-судинної захворюваності та смертності.
- **Вибіркова (рандомізована) глікемія** – глікемія, яку визначили в будь-який час доби незалежно від часу попереднього вживання вуглеводів.

- **Визначення рівня глюкозурії (добової та фракційної в окремих порціях).** У нормі глюкоза не проникає через нирковий бар'єр і в сечі відсутня. При підвищенні глікемії (у хворих на ЦД) глюкоза проникає в сечу і може виділятися у великій кількості. Наявність глюкози відображається в загальному аналізі сечі. Але основний метод – оцінка добової глюкозурії. Пряма кореляція між рівнем глікемії і глюкозурії відсутня, а тому цей показник більшою мірою свідчить про порушення вуглеводного обміну, ніж про його вираженість.

Примітка: Явний ЦД діагностують на підставі виявлення підвищення вмісту цукру в крові та появи цукру в сечі. Кров досліджують натще. Глюкозурію визначають у добовій сечі чи денній або в порції сечі, зібраної через 2 год після їди. Дослідження тільки ранкової сечі не показове, оскільки при легких формах ЦД у сечі, зібраній натще, глюкозурію зазвичай не виявляють. У разі незначного підвищення рівня цукру в крові натще встановлення діагнозу можливе тільки при одержанні повторно однозначних результатів, підкріплених виявленням глюкозурії в добовій сечі або в її окремих порціях. Уточнити діагноз у таких випадках допомагає визначення глікемії впродовж дня на тлі споживання хворим їжі. При нелікованому явному ЦД рівень цукру в крові впродовж дня перевищує 10 ммоль/л (180 мг%), що є підставою для появи глюкозурії, оскільки нирковий поріг прохідності для глюкози становить у середньому 9,5 ммоль/л (170-180 мг%). Якщо при повторних дослідженнях буває незначне підвищення або нормальні величини цукру в крові в поєднанні з епізодичною глюкозурією чи виникають будь-які інші сумніви щодо діагнозу, застосовують ГТТ. Навіть випадкове, одноразове виявлення гіперглікемії або глюкозурії потребує ретельної перевірки для виключення чи підтвердження ЦД.

- **Визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).** Гемоглобін та інші білки з'єднуються з глюкозою в процесі повільної неферментативної реакції, яка залежить від концентрації глюкози. Чим більше глюкози міститься в крові, тим більше глікозильованого гемоглобіну нагромаджується в еритроцитах. Тест визначення HbA1c відображає середній рівень вмісту глюкози в крові за період життя еритроцитів за останні 3 міс., упродовж яких відбувається взаємодія гемоглобіну і глюкози. Гемоглобін HbA1c є найважливішою підгрупою фракції гемоглобіну (HbA1), яка складається із трьох компонентів (HbA1a + в + с). Використовується для діагностики ЦД і оцінки стану компенсації в динаміці.

- **Визначення вмісту кетонів в крові і сечі.** Кетонурія і кетонемія свідчать про кетоз або кетоацидоз і разом з глюкозурією з'являються при декомпенсованому ЦД. Посилений синтез кетонів сполук (тіл) найчастіше виникає у хворих на ЦД 1-го типу при значному дефіциті інсуліну. В крові і сечі зустрічаються 3 типи кетонів тіл: ацетон, ацетооцтова і β -гідроксимасляна кислота. Тест-смужки виявляють кетонів тіла в сечі у концентраціях, що перевищують фізіологічні, тому в нормі результат є негативним.

- **Визначення рівня С-пептиду, інсуліну в плазмі крові** (для диференційної діагностики 1 та 2 типу ЦД). С-пептид – це білок, що відщеплюється від молекули проінсуліну в процесі синтезу інсуліну. Тому за кількістю С-пептиду можна умовно оцінити стан збереження інсуліносекреторної здатності бета-клітин підшлункової залози. Кількість циркулюючого С-пептиду еквівалентна кількості інсуліну. При ЦД 1-го типу концентрація С-пептиду в крові низька або він

відсутній взагалі, при ЦД 2-го типу рівень цього білка може тривалий час залишатися в межах нормальних значень або навіть бути підвищеним (гіперінсулінемія). Нормальний рівень С-пептиду при ЦД 2-го типу не може бути критерієм того, що хворий не потребує інсулінотерапії: вона призначається при незадовільному глікемічному контролі на тлі максимальної дози інших цукрознижувальних засобів незалежно від збереження інсуліносекреторної функції.;

- **Виявлення антитіл до острівців підшлункової залози** (для диференційної діагностики 1 та 2 типу ЦД). Поява антитіл до острівців Лангерганса може свідчити про розвиток у пацієнта ЦД 1-го типу. Виявлення цих антитіл використовується не лише для діагностики, а й для прогнозування ймовірності розвитку хвороби. Вкрай важливим є те, що аналіз дає змогу передбачити розвиток цукрового діабету ще за 1-8 років до появи його клінічних симптомів.

- а) антитіла до острівців (**ICA**; до різних цитоплазматичних антигенів β -клітин), значно рідше визначають з огляду на найнижчу специфічність;

- б) до глутаматдекарбоксилази (**анти-GAD65 антитіла**);

- в) до тирозинфосфатази (**IA-2, IA-2 β**),

- г) до ендогенного інсуліну (**IAA**);

- **Індекс НОМА** – метод визначення і оцінки вираженості ІР. Розраховується за показниками глікемії і інсулінемії. У зв'язку з пульсаційною секрецією інсуліну, вимірювання слід провести 3–4 рази та визначити середній показник. Тест для оцінки ІР – індекс НОМА (Home ostasis model assessment).

$$\text{Індекс НОМА} = (\text{глюкоза плазми натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін сироватки натще (мкОД/мл)}) / 22,5$$

Величина індексу НОМА > 2,7 розцінюється як ІР.

- **Стандартний пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ)** – метод ранньої діагностики порушень вуглеводного обміну і ЦД. Проводять через 8–14 год після останнього прийому їжі у хворого після відпочинку і нічного сну, після 3-х днів вживання звичайної дієти із нормальним вмістом вуглеводів; необхідно з'ясувати, чи пацієнт не приймає ліків, що можуть підвищувати глікемію (ГК, тіазидні діуретики, деякі β -блокатори); слід визначити глікемію натще та через 120 хв після перорального прийому розчину 75 г глюкози; у нормі концентрація глюкози у плазмі венозної крові через 120 хв <7,8 ммоль/л (140 мг/дл); ПГТТ виконується, якщо результат одноразового аналізу глікемії натще становить 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл) або коли при глікемії <5,6 ммоль/л (100 мг/дл) існує аргументована підозра на порушення толерантності до глюкози;

Для визначення ступеня порушення обмінних процесів: дослідження рівня ліпідів крові, білка і його фракцій, електролітів, показників коагулограми, функціонального стану печінки і нирок.

- **Тест з глюкагоном** – застосовують для оцінки секреторних резервів β -клітин підшлункової залози, придатний для диференціювання ЦД 1-го і 2-го типу; С-пептид визначається натще та через 6 хв після в/в введення 1 мг глюкагону; межі норми за звичайних умов – 0,4-1,2 нмоль/л (1,4-4,0 мкг/л); через 6 хв після ін'єкції глюкагону – 1-4 нмоль/л; концентрація <0,6 нмоль/л після стимуляції глюкагоном вказує на ЦД 1-го типу (відсутність С-пептиду може пояснювати лабільність його перебігу), або довготривалий ЦД 2-го типу (після виснаження секреторних

резервів β-клітин). Дуже високі концентрації С-пептиду натще і після стимуляції глюкагоном можуть свідчити про гіперінсулінізм при ЦД 2-го типу або інсуліному.

6. КРИТЕРІЇ ДІАГНОЗУ

Таблиця 3.

Критерії діагностики ЦД (ВООЗ/МФД, АДА 2019)
1. Підвищення вмісту HbA1C $\geq 6,5\%$ або
2. Підвищення концентрації глюкози натще (після голодування не менше 8 годин) в плазмі венозної крові $\geq 7,0$ ммоль/л або в цільній капілярній крові $\geq 6,1$ ммоль/л; або підвищення концентрації глюкози в плазмі венозної крові або в цільній капілярній крові $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 години після прийому 75 г глюкози або
3. У пацієнтів з класичними симптомами гіперглікемії (спрага, поліурія, нез'ясоване зниження маси тіла) рівень глюкози в плазмі венозної крові при випадковому визначенні (в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі) $\geq 11,1$ ммоль/л

Таблиця 4.

Критерії діагностики ЦД та інших порушень глікемії (ВООЗ/МФД, АДА 2019)

Час визначення	Концентрація глюкози, ммоль/л	
	Цілісна капілярна кров	Венозна плазма
Норма		
Натщесерце	$< 5,6$	$< 6,1$
Через 2 години після ПГТТ	$< 7,8$	$< 7,8$
Цукровий діабет		
Натщесерце	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
Через 2 години після ПГТТ	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Випадкове визначення	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Порушена толерантність до глюкози		
Натщесерце	$< 6,1$	$< 7,0$
Через 2 години після ПГТТ	$\geq 7,8$ и $< 11,1$	$\geq 7,8$ и $< 11,1$
Порушена глікемія натще		
Натщесерце	$\geq 5,6$ и $< 6,1$	$\geq 6,1$ и $< 7,0$
Через 2 години після ПГТТ	$< 7,8$	$< 7,8$
Норма у вагітних		
Натщесерце		$< 5,1$
Через 1 години після ПГТТ		$< 10,0$
Через 2 години після ПГТТ		$< 8,5$
Гестаційний цукровий діабет		
Натщесерце		$\geq 5,1$ и < 7
Через 1 години після ПГТТ		$\geq 10,0$
Через 2 години після ПГТТ		$\geq 8,5$ и $< 11,1$

Порушену толерантність до глюкози і порушену глікемію натщесерце об'єднують в групу преддіабету.

Визначення однієї лише глікемії натще не дозволяє діагностувати близько 30% випадків раніше недіагностованого ЦД. ПГТТ залишається єдиним найбільш прийнятним тестом для діагностики порушення толерантності до глюкози. При виконанні ПГТТ необхідно дотримуватися таких правил:

- протягом терміну не менше 3 днів до проведення тесту слід перебувати на режимі необмеженого (звичного для обстежуваного) харчування з кількістю вуглеводів більше 150 г на добу і дотримуватися режиму звичайної фізичної активності;

- тест проводиться після нічного голодування протягом терміну не менше 8 годин (пити воду дозволяється);

- останній вечірній прийом їжі повинен містити 30-50 г вуглеводів;

- вранці після зборукрові обстежуваний приймає всередину 75 г глюкози або 82,5 г моногідрату глюкози в 250-300 мл води (для дітей доза глюкози становить 1,75 г / кг маси тіла). Глюкозу, розчинену у воді, слід випити не більше ніж за 5 хвилин;

- під час проведення глюкозотолерантного тесту не можна курити до його закінчення;

- через 2 години проводиться повторне взяття крові і визначається вміст глюкози;

- визначення глікемії має здійснюватися відразу після зборукрові, допускається зберігання плазми при температурі 0-4 °С, але кров повинна бути відцентрифугована відразу ж після забору;

- глюкозотолерантний тест не повинен проводитися за наявності інфекції, слід також враховувати вплив лікарських препаратів.

Критерії підвищеного ризику ЦД (преддіабету): рівень глюкози в плазмі венозної крові натще від 5,6 ммоль/л до 6,9 ммоль/л або рівень глюкози в плазмі крові через 2 години при проведенні ПГТТ з 75 г глюкози від 7,8 ммоль/л до 11,0 ммоль/л або HbA1c 5,7-6,4%.

Групи осіб, яким показано тестування для виключення ЦД при відсутності його симптомів:

1. Тестування повинне проводитися у всіх дорослих з надмірною масою тіла ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$), що мають додаткові фактори ризику:

- відсутність фізичної активності;

- наявність ЦД у родичів першого ступеня споріднення;

- приналежність до етнічної групи або раси з високим ризиком розвитку ЦД (наприклад, афроамериканці, латиноамериканці, корінніамериканці, американці азійського походження, жителі тихоокеанських островів);

- жінки, які народили дитину з вагою понад 4 кг або мали гестаційний ЦД;

- АГ (АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. або лікування антигіпертензивними препаратами);

- рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $< 0,9$ ммоль/л і/або тригліцеридів (ТГ) $> 2,82$ ммоль/л;

- синдром полікістозних яєчників у жінок;

- HbA1c $\geq 5,7\%$, порушена толерантність до глюкози, порушення глікемії натщесерце, які виявляються в минулому;

- інші клінічні стани, асоційовані з інсулінорезистентністю (наприклад,

ожиріння важкого ступеня, чорний акантоз);

- серцево-судинні захворювання в анамнезі.

2. При відсутності зазначених факторів – тестування на ЦД, починаючи з 45 років.

3. Якщо отримані нормальні результати – тестування на ЦД кожні 3 роки, більш часте обстеження можливо в залежності від початкових результатів (наприклад, тестування при преддіабеті повинне проводитися щорічно) і факторів ризику.

7. ЛІКУВАННЯ

Основоположним принципом лікування хворих на ЦД 2 типу є компенсація порушеного обміну речовин, в першу чергу вуглеводного, тому що досягнення компенсації затримує прогресування або попереджає розвиток мікро- і макроангіопатії (перш за все ретинопатії, нефропатії, ішемічної хвороби серця (ІХС), атеросклерозу сонних, церебральних і периферичних артерій), нейропатії, ураження інших органів і систем, розвиток коматозних станів, дозволяє зберегти працездатність і «нормальне життя» (роботу, сім'ю, соціальне життя, інтерес до життя).

Досягти оптимальної компенсації порушеного обміну речовин дозволяє постановка певних терапевтичних цілей.

В даний час термін «терапевтичні цілі» при ЦД формуються так: терапевтичні цілі – це сукупність встановлених значень для певних клінічних та лабораторних показників, досягнення яких дозволяє істотно зменшити ризик розвитку пізніх ускладнень ЦД, обумовлених мікро- та макроангіопатією, нейропатією (ДН, ДР, ураження периферичної та вегетативної нервової системи, синдром діабетичної стопи, атеросклероз аорти, коронарних, церебральних, периферичних артерій нижніх кінцівок і інших локалізацій).

У сучасних рекомендаціях з ведення хворих на ЦД терапевтичні цілі при ЦД 1 типу і ЦД 2 типу формулюються практично однаково, і основним показником прийнято вважати HbA_{1c}-глікований гемоглобін. Одночасно враховуються показники рівня глюкози в плазмі крові. Показники глікемії, ліпідного обміну і АТ, яких слід досягти при лікуванні ЦД, і вони практично будуть свідчити про досягнення компенсації (табл.5).

Диференційований підхід до цільового рівня глікемії у хворих на ЦД з урахуванням віку і очікуваної тривалості життя пацієнта, тривалості ЦД, наявності ускладнень і серйозних серцево-судинних захворювань в даний час визнаний найбільш доцільним і зменшує ризик гіпоглікемій. Дуже важливо не допускати розвитку гіпоглікемії у хворих на ЦД.

Гіпоглікемія призводить до порушення електричної активності міокарда. Це реалізується декількома шляхами: активація симпатoadреналової і контрінсулярних систем з секрецією різних гормонів і пептидів, що впливають на потребу міокарда в кисні, безпосередній вплив інсуліну на кардіоміоцити та інш. Зазначені процеси призводять до погіршення міокардіальної перфузії, електричної неомогенності міокарда та порушення процесів реполяризації (подовженню QT), що сприяє розвитку життєзагрозливих порушень ритму серця (шлуночкової тахікардії типу «пірует» з частою трансформацією в фібриляцію шлуночків), які

можуть привести до смерті хворого на ЦД.

Таблиця 5.

Цілі лікування ЦД (АДА, 2019)

Показник	Цільове значення
Рівень HbA1c	• Цільовий рівень HbA1c < 7% • Більш суттєве зниження HbA1c < 6,5% може бути рекомендоване в індивідуальному порядку, якщо подібне зниження не асоціюється зі значною гіпоглікемією або іншими побічними ефектами терапії • Менш суворе зниження HbA1c < 8% або ≤ 9% може бути доцільним у пацієнтів похилого віку
Глюкоза плазми капілярної крові натще	3,9-7,2 ммоль/л
Глюкоза плазми капілярної крові через 1-2 години після їжі	< 10 ммоль/л
АТ	• Антигіпертензивна медикаментозна терапія показана при офісному АТ > 140/90 мм рт.ст. • Цільовий рівень систолічного АТ складає 120-130 мм рт.ст., проте не нижче 120 мм рт.ст. • У пацієнтів похилого віку (>65 років) цільовий САТ складає 130-139 мм рт.ст. • Цільовий рівень ДАТ складає 70-80 мм рт.ст.
Ліпідний профіль	• У пацієнтів з помірним СС ризиком цільовий рівень ЛПНЩ < 2,6 ммоль/л • У пацієнтів з високим СС ризиком цільовий рівень ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л або зниження рівня ЛПНЩ принаймні на 50% • У пацієнтів з дуже високим СС ризиком цільовий рівень ЛПНЩ < 1,4 ммоль/л або зниження рівня ЛПНЩ принаймні на 50%

ЦД 2 типу – гетерогенна форма ЦД, що характеризується зниженням чутливості тканин до інсуліну (інсулінорезистентністю), відносною інсуліновою недостатністю і порушенням секреції інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса. У більшості хворих на ЦД 2 типу спочатку розвивається інсулінорезистентність, вона може бути успадкована. З розвитком інсулінорезистентності починається гіперфункція β-клітин і гіперсекреція інсуліну. Гіперінсулінемія дозволяє тривалий час долати інсулінорезистентність. Однак з плином часу настає нездатність β-клітин підтримувати високий рівень секреції інсуліну, необхідний для подолання інсулінорезистентності, розвивається гіперглікемія. Далі поступово знижується кількість функціонуючих β-клітин, активуються процеси апоптозу (запрограмованої клітинної смерті), секреція інсуліну значно знижується, пацієнти потребують інсулінотерапії для досягнення стану компенсації ЦД (фаза інсулінопотреби).

Однак у деяких пацієнтів ЦД 2 типу починається відразу з порушення

секреції інсуліну, так як первинний дефект локалізується на рівні β -клітин. Інсулінорезистентність у цієї групи пацієнтів розвивається пізніше, іноді практично одночасно з порушенням секреції інсуліну. Такий сценарій розвитку ЦД спостерігається зазвичай у пацієнтів з нормальною масою тіла, в той час як початкове розвиток і домінування інсулінорезистентності характерно для пацієнтів, які страждають на ожиріння. Сучасне лікування ЦД проводиться з урахуванням основних етіологічних і патогенетичних факторів.

Лікування ЦД 2 типу включає:

1. Лікувальне харчування, лікування ожиріння.
2. Режим фізичної активності.
3. Припинення куріння.
4. Антігіперглікемічні (цукрознижувальні) препарати.
 - 4.1. Препарати, що знижують інсулінорезистентність: бігуаніди (метформін); тіазолідиндіони (піоглітазон).
 - 4.2. Препарати, що стимулюють секрецію інсуліну (секретагогі): препарати сульфанілсечовини; нессульфонілсечовинні секретагогі (глініди).
 - 4.3. Інкретін-модифікуючі препарати: аналоги глюкогоноподобного поліпептиду 1 типу; інгібітори діпептиділпептидази 4 типу.
 - 4.4. Препарати, що блокують всмоктування глюкози в кишечнику: інгібітори α -глюкозидази.
 - 4.5. Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу в ниркових каналцях
 - 4.6. Комбіновані пероральні цукрознижувальні препарати.
 - 4.7. Препарати інсуліну (генно-інженерні, аналоги інсуліну людини): інсуліни короткої дії; інсуліни середньої тривалості дії; аналоги інсуліну людини ультракороткої дії; аналоги інсуліну людини тривалоїбезпікової дії; двофазні (змішані) інсуліни людини; двофазні (змішані) аналоги інсуліну людини.
5. Лікування АГ та корекція дисліпідемії.
6. Лікування хронічних ускладнень ЦД 2 типу
7. Навчання і самоконтроль пацієнтів з ЦД 2 типу.

7.1 Лікувальне харчування. Лікувальне харчування при ЦД 2 типу є найважливішою складовою комплексного лікування і має дві найважливіші цілі: нормалізувати надлишкову масу тіла або знизити її до запланованої цільової величини і запобігти постпрандіальній гіперглікемії, щоб сприяти компенсації вуглеводного обміну.

Хворим на ЦД 2 типу з надмірною масою тіла або ожирінням, які не отримують інсулін, рекомендується помірно гіпокалорійна дієта з дефіцитом калорій від 500 до 1000 ккал на добу, але не менше 1500 ккал на добу для чоловіків і не менше 1200 ккал на добу для жінок. Гіпокалорійність дієти досягається в першу чергу за рахунок максимального обмеження продуктів з високим вмістом жиру і простих, легкозасвоюваних вуглеводів, а також обмеження складних вуглеводів і білків приблизно в 2 рази в порівнянні з раціоном хворого до лікування. Підраховувати вуглеводи по системі хлібних одиниць немає необхідності.

Хворим на ЦД 2 типу з надмірною масою тіла або ожирінням, які отримують інсулін – принципи дієтотерапії такі ж, як для пацієнтів з надлишковою масою тіла або ожирінням, які не отримують інсулін, але крім того, необхідний підрахунок вуглеводів по системі хлібних одиниць, як при ЦД 1 типу, принаймні при використанні інсуліну короткої або ультракороткої дії.

Хворим на ЦД 2 типу з масою тіла, близькою до нормальної, які не отримують інсулін, обмеження по калорійності добового раціону і зниження маси тіла не показано. Підраховувати вуглеводи по системі хлібних одиниць немає необхідності. При високій постпрандіальній глікемії необхідно суворе обмеження легкозасвоюваних вуглеводів.

Хворим на ЦД 2 типу з масою тіла, близькою до нормальної, які отримують інсулін, обмеження калорійності добового раціону не проводиться, необхідний підрахунок кількості вуглеводів по системі хлібних одиниць, принаймні при використанні інсуліну короткої або ультракороткої дії.

Загальні принципи лікувального харчування при ЦД 2 типу.

1. Енергетична цінність добового раціону пацієнта з ЦД 2 типу повинна відповідати його енерговитратам і сприятливо впливати щодо зниження маси тіла, якщо вона збільшена. Більшість пацієнтів з ЦД 2 типу мають надлишкову масу тіла (ІМТ 25,0-29,9 кг/м²) або ожиріння (ІМТ>30 кг/м²). Цим пацієнтам розраховують енергетичну цінність раціону з урахуванням ідеальної маси тіла. Далі для пацієнта з надлишковою масою тіла, ожирінням добову енергетичну цінність раціону знижують приблизно на 500-1000 ккал (здебільшого на 700 ккал). Втрата маси тіла повинна складати не більше 0,5 кг на тиждень. Така дієта триває близько 6-12 міс., далі аналізуються отримані результати по зниженню маси тіла. При отриманні цільових результатів зниження маси тіла можна продовжувати редуковану дієту в тому ж обсязі, у разі недосягнення цільових результатів маси тіла раціон можна посилити і продовжити подальше зниження енергетичної цінності. Пацієнти з нормальною масою тіла енергетичну цінність раціону не знижують. Голодування при ЦД категорично протипоказано.

2. Рекомендується дотримуватися такого співвідношення інгредієнтів їжі в % від добової енергетичної цінності: жири (переважно рослинні) – не більше 30%, вуглеводи (складні) – 50-55%, білки – 15-20%, насичені жири (містяться в продуктах тваринного походження) – не більше 7%.

3. Доцільно виключити з раціону хворого на ЦД 2 типу легкозасвоювані вуглеводи (цукор, мед, варення, солодкі соки, солодкі напої, цукерки). Можливе застосування низькокалорійних підсолоджувачів.

4. Більшості пацієнтів з ЦД 2 типу рекомендується дробове харчування (4-5 разів невеликими порціями).

5. Пацієнтам з надмірною масою тіла дають такі рекомендації по вибору продуктів з метою зниження енергетичної цінності раціону і маси тіла (мова йде перш за все про переважне обмеження вживання жирів):

- виключити висококалорійні, багаті жирами продукти (або різко обмежити): вершкове масло; сало; жирні сорти м'яса; ковбасні вироби; копченості; жирні молочні продукти (вершки, сметана, жирні сири, тобто які мають жирність більше 30%, сир жирністю понад 4%) і жирне молоко; жирні соуси; майонез; багаті жирами консерви; жирний фарш (найменш жирним є фарш з курячого м'яса);

здобне і листкове тісто; кондитерські вироби (вони одночасно багаті жирами і цукром);

- значно обмежити (майже в 2 рази в порівнянні з кількістю, що вживав раніше) продукти, що мають середню калорійність; зазвичай мова йде про продукти, багаті на білок і складні вуглеводи (крохмаль). До таких продуктів відносяться: нежирні сорти м'яса, риби, птиці, нежирний сир, кисломолочні продукти і молоко (жирністю до 3%), яйця. З продуктів, багатих крохмалем, допускаються в помірній кількості ті, які багаті харчовою клітковиною (хліб чорний, макарони з борошна грубого помелу, крупи – гречана, вівсяна, каші з них слід готувати на воді, без додавання олії), бобові. Слід зазначити, що названі в цій групі продукти важливі в харчуванні і не виключаються повністю, а лише обмежуються з метою зниження добового калоражу раціону.

- низькокалорійні продукти в раціоні пацієнта з ЦД 2 типу не обмежуються (при їх добрій переносимості) – це овочі та зелень (помідори, огірки, капуста, салат, болгарський перець, петрушка, селера та інш.). При приготуванні з них салатів можна використовувати нежирний йогурт, нежирну сметану; бажано обійтися без рослинного масла, якщо це неможливо, допустимо його використання в незначній кількості (наприклад, 1 чайна ложка). Вживання овочів і зелені вельми корисно в зв'язку з великим вмістом харчової клітковини.

6. Щодня слід вживати не менше 40 г харчових рослинних волокон.

7. Слід виключити вживання алкогольних напоїв. Якщо пацієнт категорично не згоден з цією рекомендацією, то можна дозволити дуже рідкісне вживання алкогольних напоїв в кількості, еквівалентній 30 мл етанолу для чоловіків та 15 мл – для жінок (вказані добові кількості) при відсутності панкреатиту, ураження печінки, алкогольної залежності, гіпертригліцеридемії, АГ

Припинення куріння. Припинення куріння є обов'язковою умовою для всіх пацієнтів з ЦД, особливо при ретинопатії, нефропатії, нейропатії, синдромі діабетичної стопи та інших хронічних ускладненнях ЦД, а також при наявності ІХС, АГ. При продовженні куріння всі ускладнення ЦД прогресують. Пацієнт повинен бути поінформований про ризик раку легкого, сечового міхура і інших локалізацій. Куріння також є провідною причиною розвитку хронічного обструктивного захворювання легень.

Режим фізичної активності. Режим фізичної активності є найважливішим лікувальним заходом при ЦД 2 типу. Фізична активність робить позитивні впливи:

- знижується постпрандіальна гіперглікемія за рахунок бензінсулінового засвоєння глюкози працюючими м'язами;
- активізується гліколіз, що стимулює поглинання глюкози тканинами, перш за все, м'язами;
- підвищується чутливість рецепторів периферичних тканин до інсуліну;
- поліпшується компенсація вуглеводного обміну;
- зменшується маса тіла, в тому числі вираженість абдомінального ожиріння;
- знижується інсулінорезистентність і рівень тригліцеридемії;
- поліпшується толерантність до фізичних навантажень;
- поліпшуються показники АТ;
- зменшується емоційне напруження, поліпшується настрій, функції шлунково-кишкового тракту, статева функція.

Режим фізичної активності, інтенсивність фізичних навантажень підбираються індивідуально, з урахуванням віку, тренуваності, функціонального стану серцево-судинної системи, наявності супутніх захворювань суглобів, хребта, хронічних ускладнень ЦД.

Переважає аеробним фізичним навантаженням і вправам, найкращими є ранкова гімнастика і обов'язкова щоденна ходьба протягом 30-60 хвилин, можливі їзда на велосипеді, біг, плавання. Пацієнти повинні бути фізично активні щодня, але не менше 150 хвилин на тиждень. Пацієнти, які отримують інсулінотерапію, повинні бути поінформовані про можливість гіпоглікемії при інтенсивному фізичному навантаженні. Гіпоглікемія під час навантаження може виникати також при лікуванні пероральними препаратами, стимулюючими секрецію інсуліну β -клітинами (секретагогі).

Перед призначенням режиму та виду фізичної активності пацієнти повинні пройти обстеження для з'ясування функціонального стану серцево-судинної системи, легенів, інших органів і протипоказань до фізичних навантажень.

Виражені форми ІХС, дихальна недостатність, високий АТ, значні порушення кістково-суглобової системи та хребта є факторами, що різко обмежують фізичні навантаження і навіть іноді роблять їх неможливими.

7.2 Лікування цукрознижувальними препаратами

7.2.1 Препарати, що знижують інсулінорезистентність (бігуаніди і тіазолідиніони (ТЗД))

В даний час з групи бігуанідів застосовується тільки один препарат – *метформін*.

Механізми дії метформіну:

- підвищення чутливості до інсуліну периферичних тканин (зменшення інсулінорезистентності), в першу чергу - скелетної мускулатури і в меншій мірі - жирової тканини. Цей найважливіший механізм дії пов'язаний зі збільшенням кількості рецепторів до інсуліну, збільшенням їх активності, підвищенням функціонування транспортерів глюкози ГЛЮТ-4, ГЛЮТ-2 і, отже, поліпшенням проникнення глюкози в клітину;

- зменшення підвищеної продукції глюкози печінкою внаслідок зниження глікогенолізу і глікогеногенезу, а також у зв'язку з підвищенням синтезу глікогену в печінці. Зменшення глікогенолізу і збільшення глікогенсинтетичної функції печінки зумовлено потенціюючою дією метформіну на ферменти фосфоглюкомутазу і фосфорилазу;

- зменшення всмоктування глюкози в кишечнику, що сприяє згладжуванню піків глікемії після їжі. В цьому відношенні сприятливо впливає також деяке зменшення швидкості випорожнення шлунку (зниження його моторно-евакуаторної функції);

- стимуляція аеробного гліколізу;

- зниження апетиту і маси тіла з переважним зменшенням обсягу вісцеральної жирової тканини, що сприяє зниженню інсулінорезистентності;

- вплив на ліпідний обмін: зниження вмісту в плазмі крові ТГ, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) (зменшується їх біосинтез в печінці і кишечнику) і загального холестерину (ЗХС); зменшення рівня хіломікронів після їжі

(зменшення рівня постпрандіальної гіперліпідемії); пригнічення ліполізу в жировій тканині, що призводить до зниження концентрації вільних жирних кислот в крові (це сприяє зниженню інсулінорезистентності); помірне підвищення вмісту в крові антиатерогенних ЛПВЩ;

- позитивний вплив на реологічні властивості крові: зменшення агрегації тромбоцитів і в'язкості крові;

- прискорення тромболізу, збільшення фібринолітичної активності крові за рахунок зниження активності інгібітора активатора плазміногену і підвищення концентрації тканинного активатора плазміногену;

- зменшення вмісту норадреналіну в крові і зниження АТ;

- інгібування неферментного глікування білків і ліпідів; як вказувалося раніше, ці процеси відіграють найважливішу роль в розвитку діабетичних мікроангіопатій.

Основою всіх вищеописаних сприятливих метаболічних ефектів метформіну є активація 5'АМФ-активованої протеїнкінази – клітинної кінази, яка контролює енергетичний баланс клітини через безпосередній вплив на трансформацію генів і ключові ферменти метаболізму. 5'АМФ-активована протеїнкіназа грає інтегральну роль регулятора енергетичного метаболізму. Крім впливу на вуглеводний обмін і зниження інсулінорезистентності, метформіну притаманний ряд додаткових ефектів, які отримали назву *плейотропних*.

Найважливішим із *плейотропних* ефектів є *кардіопротекторний*. Він переконливо доведено в дослідженні UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). У цьому дослідженні метформін продемонстрував подібну до препаратів сульфонілсечовини (СС) ефективність щодо контролю глікемії і здатність попереджати серцево-судинні ускладнення. При лікуванні метформіном хворих на ЦД 2 типу знижується ризик розвитку інфаркту міокарда на 39%, ризик смерті від всіх причин – на 36%, ризик смерті від ускладнень, пов'язаних з ЦД – на 42%; ризик розвитку будь-якого ускладнення ЦД 2 типу – на 32%. Таким чином, дослідження UKPDS показало підвищення виживання пацієнтів з ЦД 2 типу, які приймали метформін, в порівнянні з пацієнтами, що приймали препарати СС і інсулінотерапію.

Кардіопротективні ефекти метформіну пояснюються наступними механізмами його дії:

- активація протеїнкінази С і р38 мітоген-активізуємих протеїнкіназ; р38МАРК-залежний і РКС – залежний механізм. Активація цих протеїнкіназ значно покращує метаболічні процеси в міокарді;

- антиатеросклеротичний ефект (зменшення експресії молекул адгезії на ендотеліоцитах, зниження адгезії лейкоцитів до ендотелію, зниження процесів диференціювання клітин запалення в макрофаги, зменшення поглинання ліпідів макрофагами);

- поліпшення мікроциркуляції в міокарді;

- поліпшення фібринолітичних властивостей і зменшення ризику внутрішньосудинних тромбів;

- антиоксидантний ефект (гальмування активності перекисного окислення ліпідів, зменшення утворення кардіотоксичних перекисів, вільнорадикальних з'єднань, зниження апоптозу кардіоміоцитів і ендотеліоцитів).

Фармакокінетичні параметри метформіну:

- Всмоктування метформіну відбувається в тонкому кишечнику.
- Біодоступність метформіну коливається від 50 до 60%.
- Максимальна концентрація в крові створюється в середньому через 2-3 години.
- Зв'язування з білками плазми практично відсутня.
- Дія метформіну починається через 05-15 години після прийому, тривалість дії – близько 9-12 годин.
- Біотрансформація метформіну в організмі дуже невелика. Можна вважати, що він практично не піддається метаболізму і майже повністю в незміненому вигляді виводиться з організму переважно нирками (близько 90%), через шлунково-кишковий тракт виведення незначне (близько 10%). При порушенні функції нирок можлива кумуляція метформіну.
- Період напіввиведення 9-12 годин.

Переваги метформіну. Метформін має певні переваги, що дозволили йому зайняти лідируюче місце і стати препаратом першого ряду в лікуванні пацієнтів, які страждають на ЦД 2 типу:

- найбільш вивчений з точки зору ефективності та безпеки при ЦД 2 типу;
- не викликає гіпоглікемії не тільки у пацієнтів з ЦД 2 типу, а й у пацієнтів з преддіабетом, тому що не стимулює секрецію інсуліну β -клітинами;
- не викликає збільшення маси тіла;
- володіє кардіопротективним і нормалізуючим ліпідний спектр ефектом;
- здатний запобігти або відстрочити розвиток ЦД 2 типу у осіб, що входять до групи ризику розвитку ЦД 2 типу;
- може комбінуватися (при необхідності) з секретагогами (препаратами СС або меглітинідами - глінідами); тiazолідиндіонами - глітазонами; препаратами інкретінового ряду; інгібіторами α -глюкозидази - інгібіторами всмоктування вуглеводів в кишечнику; з інсуліном і його аналогами.

Форми випуску метформіну. Метформін випускається в таблетках по 500, 850 і 1000 мг. В даний час випускаються і препарати пролонгованої дії.

Показання до призначення метформіну

• В якості препарату вибору 1 лінії для лікування пацієнтів з ЦД 2 типу незалежно від маси тіла пацієнта на додаток до лікувального харчування і фізичних навантажень.

• Як засіб для профілактики ЦД 2 типу в осіб з ожирінням і порушенням толерантності до глюкози.

• Синдром полікістозних яєчників – це показання до призначення метформіну обумовлено доведеною провідною роллю інсулінорезистентності в розвитку синдрому полікістозних яєчників

Методика лікування метформіном. У більшості випадків лікування починають з дози 500-850 мг під час або після вечері. Як правило, ця доза добре переноситься, не викликає диспепсичних явищ. Далі, приблизно через 7-14 днів, дозу збільшують до 1000-1700 мг на добу (500 мг під час сніданку і 500 мг під час вечері або 850 мг під час сніданку та вечері), а в подальшому при хорошій переносимості і з урахуванням результатів дослідження глікемії через кожні 7-14 днів дозу поступово підвищують до 2000 мг на добу. Ця доза препарату є

середньо терапевтичної і саме вона через кілька тижнів викликає реальний терапевтичний ефект. Допустима максимальна доза метформіну – 3000 мг на добу, вона застосовується при відсутності ефекту від середньотерапевтичної дози. Добову дозу 3000мг можна розподілити таким чином: 2 таблетки по 1000 мг під час сніданку, 1 таблетка 1000 мг під час вечері. Слід зазначити, що добові дози більше 2000 мг можуть викликати виражені гастроінтестинальні побічні ефекти. У більшості пацієнтів вдається отримати хороший терапевтичний ефект при використанні метформіну в добовій дозі 2000мг.

Розвиток певних ефектів метформіну залежить від його добової дози.

- анорексигенний ефект розвивається при використанні добової дози 1500 мг.
- Позитивний вплив на ліпідний спектр починає проявлятися з добової дози 1000 мг.
- Інсулінорезистентність знижується при добовій дозі більше 1500 мг; глікемія починає знижуватися вже нерідко навіть при використанні добової дози 500 мг, але більш значне зниження глікемії відзначається при застосуванні добової дози 1500 мг і більше.

• Разом з тим слід врахувати, що не завжди максимально високі дози метформіну викликають найбільший антигіперглікемічний ефект, але можуть викликати побічні ефекти (в цьому випадку необхідно вносити корективи в програму лікування ЦД у даного пацієнта, обговорити можливості комбінованого застосування цукрознижувальних препаратів, більш суворого дотримання рекомендованої дієти і режиму фізичної активності). Під час лікування метформіном слід утриматися від вживання алкоголю.

Можливі побічні ефекти метформіну.

• Гастроінтестинальні побічні ефекти можуть спостерігатися у 10-20% пацієнтів, особливо на початку лікування, і проявляються зниженням апетиту (при ожирінні і надлишковій масі тіла це ефект позитивний), відчуттям металевого присмаку в роті і нудоти, блювотою, діареєю, болями в животі. Найчастіше спостерігаються на початку лікування і при призначенні відразу великих доз препарату. Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту багато в чому обумовлені зниженням абсорбції глюкози в кишечнику і посиленням процесів бродіння. У міру подальшого прийому метформіну гастроінтестинальні побічні явища зменшуються і зникають. З метою попередження побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту рекомендується приймати метформін під час їжі або після їжі, крім того, лікування слід починати з невеликих доз, поступово підвищуючи їх до оптимальних.

• Шкірні та алергічні реакції у вигляді свербіжу, висипів, еритеми спостерігаються рідко.

• Порушення всмоктування вітаміну В12 в кишечнику можливо, але спостерігається не часто, а розвиток мегалобластної В12-дефіцитної анемії при лікуванні метформіном - явище виключно рідкісне. Однак вміст вітаміну В12 в крові рекомендується визначати 2 рази в рік.

• Розвиток молочнокислого ацидозу – найнебезпечніше для життя пацієнта ускладнення, яке виключно рідко розвивається при лікуванні метформіном. Молочнокислий ацидоз (лактат-ацидоз) обумовлений стимуляцією гліколізу і накопиченням молочної кислоти в крові більше 4 ммоль/л. Сприяти розвитку

лактат-ацидозу можуть гіпоксичні стану будь-якого генезу, недостатність кровообігу та гіперперфузія тканин, печінкова недостатність, порушення функції нирок, хронічний алкоголізм.

Доведено, що частота розвитку лактат-ацидозу у хворих на ЦД на тлі прийому метформіну і без нього практично однакова. У більшості випадків розвиток лактат-ацидозу у хворих на ЦД на тлі лікування метформіном буває обумовлено не самим метформіном, а наявністю або приєднанням соматичних захворювань, що сприяють або викликають розвиток лактат-ацидозу. Тому перед початком лікування метформіном необхідно ретельне обстеження пацієнта і виключення протипоказань до прийому препарату. В ході лікування метформіном необхідно аналізувати стан пацієнта. При появі виражених болів в м'язах, м'язової слабкості, загального нездужання, виражених болів в животі слід тимчасово припинити лікування метформіном і перевірити вміст в крові молочної кислоти (в нормі 0,5-1,5 ммоль/л, розвиток молочнокислого ацидозу відбувається при вмісті молочної кислоти в крові більше 4 ммоль/л).

Протипоказання до лікування метформіном

- гіперкетонемічна прекома або кома, розвиток легкого або помірно вираженого кетоацидозу;
- розвиток лактатацидозу будь-якого ступеня вираженості;
- порушення функції нирок з рівнем ШКФ <30 мл/хв;
- значне порушення функції печінки;
- захворювання органів дихання або серцево-судинної системи гострі або хронічні, що супроводжуються розвитком тканинної гіпоксії (дихальна недостатність, серцева недостатність (ФВ менше 40%), гострий інфаркт міокарда, шок);
- гострі захворювання, що перебігають з ризиком порушення функції нирок (дегідратація при діареї, блювоті; гострі інфекції, сепсис);
- рентгенологічні дослідження із застосуванням йодовмісних рентгеноконтрастних речовин (необхідна тимчасова відміна метформіну);
- великі оперативні втручання або важкі травми (зазвичай в цих ситуаціях потрібно інсулінотерапія);
- В₁₂-дефіцитна анемія та інші виражені анемії (порушується всмоктування вітаміну В₁₂ і створюються передумови для розвитку тканинної гіпоксії);
- хронічний алкоголізм і гостре отруєння алкоголем;
- вагітність і лактація.

Застосування метформіну з пролонгованою дією володіє доведеними перевагами в порівнянні з метформіном звичайного вивільнення:

- краща переносимість (переведення пацієнтів з звичайного метформіну на пролонгований супроводжується зниженням на 50-60% гастроінтестинальних побічних ефектів і діареї);
- можливість приймати одноразово під час вечері всю добову дозу препарату, що підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

Тіазолідиндіони (глітазони). Тіазолідиндіони – друга група препаратів, що зменшують інсулінорезистентність, є синтетичними лігандами PPAR- γ -рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor – PPAR). PPAR – це сімейство (група) ядерних рецепторів, що активують експресію і активність цілого ряду генів, що контролюють активність ключових ферментів і транспортних білків вуглеводного і жирового обміну. Описано три ізоформи PPAR: PPAR- α ; PPAR- γ і PPAR- β/δ . PPAR- γ -рецептори відіграють найважливішу роль в обміні вуглеводів і ліпідів, зниження функції цих рецепторів – один з провідних факторів патогенезу інсулінорезистентності при ЦД 2 типу. PPAR- γ експресуються в жировій тканині, тонкій кишці, макрофагах, в незначній кількості – в серці і скелетних м'язах.

До тіазолідиндіонів відносяться **роzigлітазон і піоглітазон**. Розиглітазон з 2011 року в Європі більше не застосовується у зв'язку з несприятливим впливом на серцево-судинну систему, збільшенням ризику розвитку інфаркту міокарда, серцево-судинної смертності. У США доступ до розиглітазону різко обмежений. В Україні застосовується тільки **піоглітазон**.

Механізм дії тіазолідиндіонів (піоглітазону) полягає в наступному:

- тіазолідини проникають в клітинні ядра адипоцитів, скелетної мускулатури, гепатоцитів, зв'язуються там з рецептором, який називається активуємий проліфератором пероксисом рецептор-гамма (PPAR- γ).

- активуючись при зв'язуванні з тіазолідинами, PPAR- γ -рецептори викликають експресію ряду генів, що беруть участь в регуляції обміну глюкози і адіпогенезі. В результаті ТЗД (піоглітазон) знижують інсулінорезистентність в периферичних тканинах (жировій тканині, скелетних м'язах, печінці) і підвищують чутливість тканин до інсуліну.

Ефекти тіазолідиндіонів:

1. гальмується глюконеогенез в печінці
2. підвищується чутливість адипоцитів до інсуліну і гальмується ліполіз, що призводить до зниження рівня вільних жирних кислот в крові, і це сприяє зниженню інсулінорезистентності.
3. знижується концентрація ТГ в крові.
4. підвищується рівень ЛПВЩ.
5. поліпшується фібриноліз за рахунок зниження синтезу інгібітора активатора плазміногену-1.
6. відзначено зниження експресії ФНП- α , резистину, інтерлейкіну-1 (ці речовини беруть участь в розвитку інсулінорезистентності, при зниженні їх синтезу інсулінорезистентність зменшується).
7. збільшується кількість і активність переносників глюкози в клітку GLUT-1 і GLUT-2 в м'язової і жирової тканини.
8. підвищується секреція адипонектину адипоцитами, а він підвищує чутливість до інсуліну гепатоцитів і м'язової тканини.
9. підвищується чутливість інсулінових рецепторів.

Основні показання до тіазолідиндіонів (піоглітазон):

- в якості монотерапії хворих на ЦД 2 типу при непереносимості метформіну або протипоказаннях до нього;
- в комбінації з препаратом СС при недостатній ефективності монотерапії

препаратом СС.

Неоднозначне ставлення до комбінації піоглітазона з препаратами інсуліну. Ця комбінація може додатково знизити величину HbA1c і дозволить поліпшити контроль захворювання. У той же час поєднання інсуліну і піоглітазону збільшує затримку рідини в організмі, посилює симптоми наявної серцевої недостатності або провокує її розвиток.

Піоглітазон випускається в таблетках по 15 і 30 мг, призначається 15-30 мг 1 раз на добу, можливо збільшення дози до максимальної добової 45 мг. На відміну від препаратів СС та інсуліну, не викликає гіпоглікемії.

Можливі побічні ефекти тіазолідиндіонів

- Затримка рідини в організмі і поява або збільшення набряків. Передбачається, що збільшення реабсорбції натрію і води в ниркових канальцях є однією з причин появи набряків. Обговорюється також роль у розвитку набряків підвищення судинної проникності, зумовленої підвищенням активності NO-синтетази ендотеліоцитів і синтезу судинного ендотеліального фактора росту під впливом тіазолідиндіонів. Частота набряків зростає при одночасному прийомі нестероїдних протизапальних препаратів і лікуванні інсуліном.

- Розвиток серцевої недостатності спостерігається менш ніж в 1% випадків і зазвичай у пацієнтів з порушенням функції міокарда до лікування. Слід зазначити, що до розвитку серцевої недостатності повертає комбіноване лікування тіазолідиндіоном та інсуліном, надлишкова маса тіла або ожиріння, похилий вік, наявність ниркової недостатності, одночасний прийом нестероїдних протизапальних препаратів, зловживання кухонною сіллю. Якщо пацієнт страждав серцевою недостатністю, то на тлі лікування тіазолідиндіонами вона посилюється. Перед призначенням тіазолідиндіонів доцільно перевірити скоротливу функцію міокарда, особливо при наявності факторів ризику її розвитку, а при появі симптомів серцевої недостатності на тлі лікування, прийом цих препаратів слід припинити. Можливими механізмами розвитку серцевої недостатності під впливом тіазолідиндіонів є затримка рідини і збільшення маси тіла.

При призначенні тіазолідиндіонів необхідно враховувати наступні фактори ризику розвитку серцевої недостатності: інфаркт міокарда, виражена ІХС; АГ; гіпертрофія лівого шлуночка, ураження мітрального або аортального клапана, значно виражене; вік старше 70 років; попередні набряки, особливо виражені і тривалі; збільшення маси тіла, поява набряків на тлі лікування тіазолідиндіонами; наявність хронічної ниркової недостатності; супутнє лікування інсуліном.

- Збільшення маси тіла спостерігається на тлі монотерапії тіазолідиндіонами і є особливо актуальним при поєднанні тіазолідиндіонів з препаратами СС чи препаратами інсуліну. Одночасно відбувається перерозподіл жиру - збільшується обсяг підшкірної жирової клітковини і зменшується кількість вісцерального жиру.

- Підвищення ризику розвитку остеопорозу і частоти переломів, особливо у жінок в постменопаузальному періоді і в осіб, які мають фактори ризику остеопорозу.

- Анемія – спостерігається рідко (всього лише у 1-1,6% пацієнтів)

- Підвищення рівня аланінової і аспарагінової амінотрансфераз буває рідко.

Протипоказання до лікування тіазолідиндіонами:

- ЦД 1 типу;
- кетоацидоз;
- серцева недостатність;
- збільшення рівня печінкових амінотрансфераз більше ніж у 2,5 рази в порівнянні з верхньою межею норми;
- остеопороз;
- ниркова недостатність;
- вагітність, лактація;
- вік до 18 років (у зв'язку з відсутністю досліджень і спостережень у осіб молодше 18 років);
- гострий коронарний синдром (ГКС).

7.2.2 Препарати, що стимулюють секрецію інсулінів (секретагогі). Ця група включає 2 підгрупи препаратів: похідні *сульфонілсечовини (СС)* і *несульфонілсечовинні секретагогі (глініди)*.

Механізм дії. Похідні СС можуть проявити гіпоглікемічний ефект тільки при збереженій здатності інсулярного апарату до секреції інсуліну:

- На поверхні β -клітин препарати СС зв'язуються зі специфічними рецепторами плазматичної мембрани, які інтегровані в структуру АТФ-залежних калієвих каналів.

- Роль цих каналів у регуляції інсулінової секреції є ключовою. Під впливом препаратів СС АТФ-залежні калієві канали закриваються, що приводить до зміни мембранного потенціалу, деполяризації клітинної мембрани, відкриття Ca^{2+} -каналів і надходженню іонів кальцію всередину β -клітини. В результаті підвищується концентрація внутрішньоклітинного кальцію, завдяки чому стимулюється секреція інсуліну.

Найбільшою спорідненістю до специфічних рецепторів і К-каналах має глібенкламід, він сильніше інших препаратів СС стимулює секрецію інсуліну. Препарати СС підвищують чутливість β -клітин до глюкози крові, стимуляція секреції інсуліну можлива тільки при ще збереженої функції β -клітин. При оптимальному призначенні препаратів СС стимульований ними викид інсуліну сприяє більш адекватному засвоєнню вуглеводів їжі. При призначенні надмірних доз препаратів СС і особливо при тривалому порушенні дієти і зловживанні вуглеводами відбувається постійна гіперстимуляція β -клітин, нівелювання харчових коливань інсуліну (викиду інсуліну у відповідь на прийом їжі), що може сприяти гіпоглікемії і навіть посиленню інсулінорезистентності. Однак зазначені ефекти найбільш характерні для глібенкламіду в порівнянні з іншими препаратами СС.

Препарати СС мають також *екстрапанкреатичні ефекти* (менш виражені в порівнянні з панкреатичними ефектами):

- в невеликому ступені збільшують кількість рецепторів до інсуліну і підвищують активність глюкозотранспортних білків в жировій і м'язовій тканини (в більшій мірі відноситься до гліметіриду), що сприяє зменшенню інсулінорезистентності;

- стимулюють секрецію соматостатину, тим самим пригнічується секреція контрінсулярного гормону глюкагону (соматостатин пригнічує його виділення α -

клітинами острівців Лангерганса);

- зменшується глюконеогенез.

Глібенкламід. Глібенкламід випускається в таблетках по 5 мг. Препарат приймають всередину за 30 хвилин до їжі 1 раз на добу вранці в початковій дозі 5 мг (у літніх і ослаблених пацієнтів початкова доза становить 2,5 мг). При відсутності ефекту доза поступово підвищується на 2,5 мг/добу з інтервалом 3-5 днів під контролем рівня глюкози в крові до досягнення добової дози, що компенсує вуглеводний обмін. Добова доза глібенкламиду коливається від 2,5 до 15 мг. Збільшення дози до 20 мг у більшості пацієнтів не призводить до бажаного терапевтичного ефекту, а ризик гіпоглікемії зростає. Якщо добова доза перевищує 10 мг, доцільно розділити її на 2 прийоми, при цьому 2/3 всієї добової дози приймають за 30 хвилин до сніданку, 1/3 добової дози – за 30 хвилин до вечері.

Початок гіпоглікемічного ефекту глібенкламиду розвивається через 40 хвилин після прийому. Пік концентрації препарату досягається через 2 години і триває близько 6 годин, максимальна концентрація інсуліну в крові створюється через 1,5-4 год, тривалість дії глібенкламиду коливається від 12 до 16 год.

Абсолютна біодоступність глібенкламиду в таблетках по 5 мг становить 49-50%, період напіввиведення коливається від 3 до 16 годин. Глібенкламід метаболізується в печінці з утворенням 5 метаболітів, два з яких мають виражену гіпоглікемічну активність і здатність до акумуляції, що може сприяти затяжному перебігу гіпоглікемії, що розвилася на тлі лікування глібенкламідом. Препарат має подвійний шлях виведення – через нирки і через шлунково-кишковий тракт.

Глібенкламід має найбільш виражену гіпоглікемічну здатність і частіше за інші препарати СС викликає гіпоглікемії, нерідко затяжні.

Глібенкламід мікронізований – випускається в таблетках по 1,5 і 3,5 мг і являє собою форму глібенкламиду з поліпшеними фармакокінетичними властивостями. Прийнятий внутрішньо мікронізований глібенкламід швидко і повністю абсорбується з шлунково-кишкового тракту. Повне вивільнення мікронізованого глібенкламиду відбувається протягом 5 хвилин, максимальна концентрація препарату та інсуліну в крові створюється вже через 30 хвилин після прийому, і це забезпечує оптимальний і швидкий контроль постпрандіальної глікемії. Тривалість дії мікронізованого глібенкламиду – 20-24 год. Препарат приймають 2 рази на добу, максимальна добова доза – 14 мг.

Почати лікування можна з дози 1,75 мг 1 раз на добу. При недостатній ефективності цієї дози під контролем глікемії поступово підвищують дозу до необхідної. Середня добова доза – 2 таблетки по 1,75 мг (3,5 мг).

При необхідності прийому вищих доз рекомендується приймати таблетки по 3,5 мг 1 раз на день, поступово підвищуючи дозу до середньодобової 10,5 мг (3 табл.), або до максимальної добової дози 14 мг (4 табл.). Мікронізований глібенкламід приймають за 30 хвилин до їжі, великі добові дози (більше 2 таблеток) приймають в два прийоми (один прийом – до сніданку і другий прийом – перед вечерею).

Фармакокінетичні особливості мікронізованого глібенкламиду (наближеність максимуму ефекту препарату до часу максимальної гіперглікемії після прийому їжі, можливість отримання ефекту контролю глікемії в менших дозах у порівнянні

з традиційним глібенкламідом) обумовлюють меншу частоту гіпоглікемій в порівнянні зі звичайною формою препарату.

Слід виділяти категорії пацієнтів з ЦД 2 типу, яким призначення глібенкламиду може приводити до підвищеного ризику гіпоглікемій: люди похилого віку (у них частіше бувають гіпоглікемії на фоні лікування глібенкламідом, а гіпоглікемії провокують загострення ІХС); пацієнти з різними формами ІХС і серцевою недостатністю; пацієнти з хронічною хворобою нирок (ШКФ менше 60 мл/хв є протипоказанням до призначення глібенкламиду); пацієнти з автономною вегетативною нейропатією.

При лікуванні глібенкламідом потрібно пам'ятати про високу частоту гіпоглікемій і про можливе збільшення маси тіла. Перевагу слід віддавати мікронізованій формі глібенкламиду.

Гліклазид. Випускається як оригінальний препарат (таблетки, які можна розділити по 60 мг тривалої дії з модифікованим вивільненням) і дженерики в таблетках по 30 і 60 мг. Прийом їжі не впливає на інтенсивність і швидкість всмоктування препарату в кишечнику. Має практично 100% біодоступність, максимальна концентрація препарату в крові створюється приблизно через 6 годин, тривалість дії становить 24 години. Це зручно для пацієнта, так як дозволяє приймати препарат 1 раз на добу. Початкова доза – 30 мг 1 раз на добу за 30 хвилин до сніданку, максимальна добова доза препарату – 120 мг в 1 прийом. Повільне вивільнення препарату не тільки зручно для пацієнта, але і сприяє відновленню ранньої секреції інсуліну і зниженню не тільки глікемії натщесерце, а й постпрандіальної. Можна вважати, що препарат сприяє відновленню секреції інсуліну, що наближається до нормальної.

Гліклазид метаболізується печінкою і нирками, до 70% препарату виводиться з сечею у вигляді неактивних метаболітів. Гліклазид має високу селективність до сульфаніламідних рецепторів на поверхні β -клітин. Це пояснює особливість гліклазиду: здатність закривати K^+ АТФ-канали β -клітин у нього в 16 000 разів більше, ніж можливість закриття K^+ АТФ-каналів міокарда та коронарних артерій. Даний факт пояснює оптимальну серцево-судинну переносимість гліклазиду.

Нині встановлено і доведені наступні сприятливі ефекти гліклазиду:

- досягнення і підтримання протягом тривалого терміну цільових показників компенсації у переважної кількості пацієнтів;
- наявність нефропротективного ефекту. Встановлено, що лікування знижує ризик розвитку нефропатії на 21%, а регрес проявів нефропатії до нормалізації показників – у 20% пацієнтів. Нефропротективному ефекту препарату може сприяти те, що метаболіти гліклазиду мають ангіопротективну дію за рахунок зниження тромбоутворення і блокади перекисного окислення ліпідів;
- кардіопротективний ефект: дослідження ADVANCE показало, за 5 років спостереження у пацієнтів з ЦД 2 типу загальна смертність знизилася на 14%, серцево-судинна смертність – на 18%, частота коронарних інцидентів – на 14%;
- максимальна комплаєнтність: одноразовий прийом під час сніданку і ефективна гіпоглікемічна дія протягом 24 годин;
- низький ризик гіпоглікемічних епізодів навіть при прийомі максимальної дози 120 мг (<0,9 випадків на 100 пацієнтів на місяць);
- відсутність збільшення маси тіла навіть при тривалому застосуванні

препарату (доведено в дослідженні ADVANCE);

- добра переносимість препарату;
- можливість застосування навіть у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня, корекції дози препарату в цій ситуації не потрібно.

Початкова доза зазвичай 30 мг (в тому числі особам у віці старше 65 років). Якщо ця доза забезпечує адекватний контроль глікемії, її використовують для продовження терапії в якості підтримуючої дози. При неадекватному контролі глікемії добова доза послідовно збільшується до 60, 90, 120 мг з інтервалами 1 місяць (під контролем глюкози крові).

При тяжкій нирковій недостатності і вираженому порушенні функції печінки препарат не призначається.

Глімепірид. Таблетки по 1, 2,4 і 6 мг. Механізм дії глімепіриду такий же, як у інших препаратів СС, але в той же час він має певні особливості дії, які вигідно відрізняють його:

- стимуляція переважно прандіальної секреції інсуліну (у відповідь на прийом їжі) і доведена ефективність по відношенню до всіх параметрів вуглеводного обміну – ефективне зниження гіперглікемії натще, постпрандіальної глікемії і величини HbA1c;

- здатність контролювати рівень глікемії протягом доби;

- інсулінозберігаюча здатність, тобто мінімальний стимулюючий вплив на β -клітини і секрецію інсуліну і в той же час наявність оптимального цукрознижувального ефекту;

- здатність підвищувати чутливість периферичних тканин до інсуліну (зменшення інсулінорезистентності), в певній мірі ця здатність пояснюється підвищенням рівня адипонектину в крові і збільшенням транслокації транспортера глюкози ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-4 з внутрішньоклітинного депо (мікосом) в плазматичну мембрану клітин, що збільшує надходження глюкози в клітини;

- рідкісна зустрічальність гіпоглікемічних реакцій, особливо в порівнянні з глібенкламідом, в тому числі у літніх осіб і навіть при фізичному навантаженні;

- не викликає збільшення маси тіла;

- не потрібно спеціальної корекції дози у пацієнтів з ожирінням;

- володіє певною селективністю до рецептора сульфонілсечовини SUR1 на поверхні β -клітин в складі K^+ АТФ-каналів в порівнянні з міокардом і практично не закриває K^+ АТФ-канали міокарда і не пригнічує ішемічне прекондиціонування; в зв'язку з вищевказаним можна говорити про серцево-судинної безпеки глімепіриду. Кардіопротективному ефекту препарату сприяє також зниження агрегації тромбоцитів під його впливом у зв'язку зі зменшенням синтезу тромбоксану;

- пригнічує глюконеогенез в печінці.

Глімепірид має 100% біодоступність, максимальне зниження рівня глюкози відбувається в перші 2-3 годин після прийому, період напіввиведення становить близько 6-9 годин, тривалість дії – 24 год. Метаболізм глімепіриду відбувається в печінці з утворенням двох неактивних метаболітів, які виділяються з сечею і калом. Глімепірид застосовується в початковій дозі 1 мг за 30 хвилин до сніданку 1 раз на добу, далі при необхідності доза підвищується з інтервалами в 1-2 тижні

під контролем глікемії. Середня терапевтична доза глімепіриду коливається від 1 до 4 мг на добу, максимальна доза – 6 мг на добу. При тяжкому порушенні функції печінки і нирок глімепірид не застосовується.

Гліпізид. Випускається в таблетках по 5 і 10 мг. Гліпізид стимулює секрецію інсуліну β -клітинами переважно після прийому їжі, сприяє усуненню прандіальної і постпрандіальної гіперглікемії, але при цьому не спостерігається різко вираженої, надмірної гіперінсулінемії, в зв'язку з цим виникнення гіпоглікемії при лікуванні гліпізидом спостерігаються рідко. Щадна стимуляція секреції інсуліну сприяє тривалому збереженню функції β -клітин підшлункової залози. Є дані про внепанкреатичні ефекти гліпізиду, що проявляються в зниженні інсулінорезистентності та зменшенні продукції глюкози печінкою.

В даний час застосовують переважно гліпізид продовженої дії. Максимальна концентрація препарату в крові через 6-12 год., початок дії – вже через 2-3 год. після прийому, тривалість дії – близько 24 год. Виводиться гліпізид нирками. Початкова доза ретардної форми гліпізиду – 5 мг 1 раз на день за 30 хвилин до сніданку, в подальшому можливе поступове підвищення дози з інтервалами в 5-7 днів під контролем глікемії. Максимальна терапевтична доза гліпізиду – 20 мг на добу.

Гліквідон. Випускається в таблетках по 30 мг. Для Гліквідону характерні наступні фармакокінетичні параметри: біодоступність 95%, початок розвитку гіпоглікемічного ефекту – через 1-1,5 год. після прийому, максимальний ефект розвивається через 2-3 год., період напіввиведення - близько 2 год, тривалість дії препарату становить приблизно 8 год. (за деякими даними, 10-12 год.). Виведення метаболітів гліквідону здійснюється печінкою (95%). Гліквідон добре контролює прандіальну і постпрандіальну глікемію. Гіпоглікемічні реакції розвиваються рідко. Гліквідон можна застосовувати навіть при захворюваннях нирок. Гліквідон є препаратом вибору насамперед у літніх пацієнтів з ЦД 2 типу із супутньою патологією нирок (проте ШКФ повинна бути більше 30 мл/хв) і недостатнім контролем постпрандіальної глікемії. Початкова доза препарату зазвичай 15 мг 1 раз на день за 30 хвилин до сніданку. Потім при необхідності дозу підвищують під контролем глікемії з інтервалом в 5-7 днів до 120 мг на добу, дозу ділять на 2-3 прийоми.

Побічні ефекти препаратів СС

- Гіпоглікемія – найактуальніший побічний ефект, обумовлений стимуляцією секреції інсуліну. Найбільш часто гіпоглікемії спостерігаються при лікуванні глібенкламідом, причому в зв'язку з тривалим періодом його напіввиведення і здатністю до кумуляції гіпоглікемії можуть бути затяжними і навіть рецидивуючими. Найбільш схильні до розвитку гіпоглікемії особи похилого віку, пацієнти з печінковою і нирковою недостатністю, з діабетичної автономною вегетативною нейропатією, особи, які страждають на хронічний алкоголізм, пацієнти, які займаються інтенсивними фізичними навантаженнями. Найменший ризик розвитку гіпоглікемії - при лікуванні гліклазидом, глімепіридом, невеликий ризик гіпоглікемії також при лікуванні гліпізидом і гліквідоном.

- Збільшення маси тіла обумовлене збільшенням секреції інсуліну і анаболічним ефектом його. Слід зазначити, що найбільш виражену здатність збільшувати масу тіла має глібенкламід. Не збільшують масу тіла гліклазид і

глімепірид.

• Алергічні реакції, шкірні висипи, металевий присмак у роті, діарея, лейкопенія, тромбоцитопенія – рідкі побічні ефекти, але про можливість їх розвитку слід пам'ятати.

Протипоказання до застосування препаратів СС:

- ЦД 1 типу;
- ЦД панкреатогенний;
- Декомпенсація ЦД 2 типу виражена, з кетоацидозом або без кетоацидозу;
- Важка печінкова і ниркова недостатність;
- Вагітність і лактація;
- Гестаційний ЦД.

Місце препаратів СС в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу. Препаратом вибору, препаратом 1 ряду при лікуванні ЦД 2 типу є метформін. Препарати СС рекомендуються навіть на першому етапі терапії в разі, якщо метформін не може бути застосований з якої-небудь причини (непереносимість, наявність протипоказань). Крім того, якщо монотерапія метформіном протягом 3 місяців на тлі модифікації способу життя не привела до досягнення компенсації вуглеводного обміну, до лікування метформіном можна додати препарати СС.

Несульфонілсечовинні стимулятори секреції інсуліну (несульфонілсечовинні секретагогі – глініди). У цю групу входять два препарати – натеглілід, який є похідним D-фенілаланіну, і репаглілід – похідне бензойної кислоти (меглітинід).

Натеглілід – випускається в таблетках по 60, 120 і 180 мг.

Репаглілід – випускається в таблетках по 0,5, 1 і 2 мг.

Механізм дії цих препаратів подібний з механізмом дії похідних сульфонілсечовини, але є деякі відмінності. Глініди зв'язуються зі специфічними рецепторами до сульфонілсечовини β -клітин. Можливо, ці рецептори відрізняються від рецепторів, з якими зв'язуються препарати СС. Взаємодія з рецепторами призводить до закриття K^+ АТФ-каналів, активації кальцієвих каналів, надходженню іонів кальцію в β -клітини, екзоцитозу секреторних гранул, що містять інсулін, після чого інсулін надходить у кров. Відмінності механізму дії глінідів від механізму дії препаратів СС полягають в наступному:

• Зв'язок глінідів з рецепторами β -клітини нетривала, вже через кілька секунд або хвилин відбувається вивільнення рецепторів від зв'язку з препаратом, в результаті настає швидка і нетривала стимуляція секреції інсуліну. По суті, відбувається відновлення втраченої у хворих на ЦД 2 типу першої фази («піку») секреції інсуліну. Завдяки такій особливості дії глініди усувають постпрандіальну гіперглікемію, яка розглядається як значущий фактор ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Глініди називають також регуляторами постпрандіальної глікемії.

• Стимуляція секреції інсуліну є глюкозозалежною і знижується при низькій концентрації глюкози в крові; ризик гіпоглікемії нижчий, ніж при лікуванні похідними СС.

• На відміну від препаратів СС, глініди більш селективно впливають на K^+ АТФ-канали β -клітин і дуже мало впливають на калієві канали міокарда, отже,

вони практично не знижують або знижують помірно ефективність ішемічного прекондиціонування міокарда.

Особливості фармакокінетики глінідів. Фармакокінетичні параметри репаглініду: біодоступність – 50-60%; період напіввиведення – 0,5-1 год.; час досягнення пікової концентрації інсуліну в крові – близько 10 хвилин, період півзв'язування з рецептором β -клітини – 3 хвилини, тривалість дії – 2-3 год. Метаболізм репаглініду здійснюється печінкою, 90% виводиться з організму через кишечник, 10% – з сечею. Фармакокінетичні параметри натеглінід: біодоступність – 73-80%; період напіввиведення – 0,5-1-1,5 год.; час досягнення пікової концентрації інсуліну в крові – 4 хвилини, період півзв'язування з рецептором β -клітини – 2 секунди, тривалість дії 2-3 год. Натеглінід метаболізується в печінці, виводиться переважно нирками (на 80%).

Показання до призначення глінідів

- Вперше виявлений ЦД 2 типу при непереносимості або протипоказаннях до інших цукрознижувальних препаратів;
- ЦД 2 типу з вираженою постпрандіальною гіперглікемією;
- ЦД 2 типу при недостатній ефективності метформіну (в цьому випадку додавання глінідів до метформіну).

Методика застосування глінідів. Препарати швидко стимулюють секрецію інсуліну, відновлюють її ранню фазу і припиняють свою дію вже через 2-3 години. Тому найбільш раціонально приймати глініди перед їжею, в разі пропуску прийому їжі прийом препарату пропускають (прийом глінідів за принципом: «їсти меш – приймай препарат, не будеш їсти – не приймай препарат»).

Натеглінід призначається в початковій дозі 60 мг 3 рази на день за 20-30 хвилин до їжі. При необхідності в подальшому під контролем глікемії, в першу чергу постпрандіальної, підвищують дозу до 180 мг 3 рази на день. Титрування дози проводиться 1 раз в 1-2 тижні.

Репаглінід призначається в початковій дозі по 0,5 мг за 20-30 хв. до їжі 3 рази на день (перед кожним основним прийомом їжі). При необхідності дозу підвищують з інтервалом в 1-2 тижні під контролем глікемії, в першу чергу постпрандіальної. Максимальна разова доза – 4 мг, максимальна добова доза – 16 мг.

Можливі побічні ефекти глінідів:

- гіпоглікемія;
- збільшення маси тіла (до 2 кг) – у 3% пацієнтів;
- тромбоцитопенія, лейкопенія, підвищення амінотрансфераз – до 1%;
- диспепсичні прояви;
- алергічні реакції

Протипоказання до лікування глінідів:

- ЦД 1 типу;
- кетоацидоз;
- вагітність, лактація;
- виражена печінкова недостатність (особливо для репаглініду);
- виражена печінкова і ниркова недостатність (для натеглініду). При початковій і помірній нирковій недостатності можливе застосування репаглініду;

- індивідуальна гіперчутливість до препаратів і алергічні реакції.

7.2.3 Лікування препаратами інкретінового ряду (інкретін-модифікуюча терапія)

Фізіологія інкретинів. Інкретини – це гормони шлунково-кишкового тракту, які виробляються у відповідь на прийом вуглеводів з їжею і викликають глюкозозалежну стимуляцію секреції інсуліну β -клітинами. До інкретинів відносяться глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГПП) і глюкагоноподібний поліпептид 1 типу (ГПП-1). За допомогою секреції інкретинів забезпечується близько 60 % постпрандіальної секреції інсуліну. Найважливішою особливістю інкретинів є глюкозозалежне підвищення секреції інсуліну. Це означає, що при підвищеній концентрації глюкози в крові під впливом інкретинів стимулюється секреція інсуліну, при зниженні глікемії секреція інсуліну під впливом інкретинів не стимулюється, а знижується. Інкретини активно беруть участь в регуляції постпрандіальної гіперглікемії і сприяють через регуляцію секреції інсуліну її нормалізації. Основна роль належить ГПП-1. ГПП-1 виробляється L-клітинами ендокринної частини дистального відділу тонкої кишки. ГПП-1 експресується також α -клітинами pancreas, нейронами гіпоталамуса, гіпофіза, ретикулярного ядра.

Мішені та механізм дії ГПП-1:

1. Вплив на β -клітини підшлункової залози:

- інсулінотропний ефект носить глюкозозалежний характер: стимулює секрецію інсуліну тільки при високих значеннях глікемії; як тільки рівень глюкози плазми знижується до норми, інсулінстимулюючий ефект ГПП-1 зникає (тобто виявляється глюкозозалежний ефект ГПП-1);
- впливає на все етапи синтезу інсуліну, готує запаси інсуліну до його секреції, це попереджає виснаження запасів інсуліну внаслідок стимуляції його секреції;
- стимулює проліферацію і неогенез β -клітин, пригнічує їх апоптоз, збільшує масу β -клітин,
- дія ГПП-1 на секрецію інсуліну не пов'язана з ризиком гіпоглікемії;
- мінімальне порогове значення глікемії, при якому відсутня дія ГПП-1 на секрецію інсуліну, близько 4,5 ммоль/л.

2. Вплив на α -клітини підшлункової залози:

- викликає зниження секреції глюкагону (інгібування α -клітин, можливо, стимуляція секреції соматостатину); зміна секреції глюкагону носить глюкозозалежний характер: при гіпоглікемії ГПП-1 його секрецію збільшує, при гіперглікемії - гальмує.

3. Вплив на інші органи і тканини:

- знижує моторику шлунку і всмоктування глюкози після їжі, що є важливим механізмом регуляції постпрандіальної гіперглікемії;
- забезпечує сприятливі серцево-судинні ефекти – збільшення серцевого викиду, зниження зони інфаркту міокарда, поліпшення коронарного кровотоку, поліпшення функції ендотелію (викликає NO-залежну дилатацію коронарних артерій);
- впливає на ядра гіпоталамуса, сприяє швидкому насиченню, зменшення

кількості споживаної їжі і, як наслідок, зниження маси тіла;

- усуває інсулінорезистентність периферичних тканин (м'язи, жирова тканина) і знижує продукцію глюкози печінкою, стимулює включення глюкози в глікоген, гепатоцити, скелетні м'язи;

- перешкоджає розвитку остеопенії і остеопорозу;
- стимулює секрецію кальцитоніну щитоподібною залозою;
- сприяє натрійурезу і діурезу.

Рецептори до ГПП-1 експресуються в гастроінтестинальній системі, в α - і β -клітинах острівців Лангергансу, легенях, серці, нирках і різних відділах головного мозку. ГПП-1 і ГП руйнуються в організмі ферментом діпептиділпептідазою 4 типу (ДПП-4), яка є мембранасоційованою протеїназою. Вона експресована в численних тканинах, в ендотеліоцитах капілярів, а також знаходиться у вільній циркуляції в плазмі крові. ДПП-4 забезпечує деградацію ГПП-1 і ГП (час напіввиведення ГПП-1 менше 2 хвилин, час напіввиведення ГП – близько 7 хвилин). У пацієнтів з ЦД 2 типу, у осіб з ожирінням та інсулінорезистентністю спостерігається значне зниження інкретінової відповіді, тобто зниження секреції інсуліну у відповідь на пероральне навантаження глюкозою при збереженій його секреції у відповідь на внутрішньовенне навантаження глюкозою. Зниження інкретінової відповіді веде до порушення виділення інсуліну у відповідь на прийом вуглеводів, гальмує проліферацію β -клітин, збільшує їх апоптоз, сприяє збільшенню секреції глюкагону α -клітинами і, відповідно, підвищує глікемію.

Зниження інкретінової відповіді у хворих на ЦД 2 типу пов'язано з більш низькою секрецією ГПП-1 (при збереженій секреції ГП). На стадії порушення толерантності до глюкози також відзначається зниження секреції ГПП-1, проте менш виражене, ніж при ЦД 2 типу.

Сучасні препарати, засновані на дії ГПП-1. Нативний ГПП-1 як пептид не може застосовуватися всередину (негайно руйнується ферментами шлункового соку) і парентерально (руйнується ферментом ДПП-4). Розроблено два основних напрямки відшкодування втраченої або зниженої секреції ГПП-1 у хворих на ЦД 2 типу:

- Застосування агоністів рецепторів (міметиків) і аналогів ГПП-1, резистентних до дії ДПП-4, що збільшує тривалість їх дії до 12 годин (ексенатид) або 24 годин (ліраглутид); ці препарати вводяться підшкірно і забезпечують високі фармакологічні дози ГПП-1.

- Використання іДПП-4, ці препарати застосовуються всередину, забезпечують фізіологічне підвищення в крові нативного ГПП-1.

Агоніст (міметик) ГПП-1. Агоністом (міметиком) ГПП-1 є препарат *ексенатид* – синтетичний аналог білка, виявленого в слині ящірки *Gila Monster*. За амінокислотою послідовністю ексенатид тільки на 53 % ідентичний людському ГПП-1, але відтворює його ефекти і стійкий до дії ДПП-4. Ексенатид активний протягом 12 годин, період напіввиведення ексенатиду 2,5 години. Ексенатид випускається у вигляді шприц-ручки, картриджі для шприц-ручки містять 5 мкг в одній дозі (60 доз) і 10 мкг в одній дозі (60 доз).

Механізми дії:

- викликає глюкозозалежну стимуляцію секреції інсуліну (тобто секреція інсуліну підвищується при збільшенні глікемії і повертається до звичайного

базального рівня при нормалізації вмісту глюкози в крові. Під впливом ексенатиду відновлюється перша фаза секреції інсуліну (0-10 хв.) і 2 фаза секреції (10-120 хв.);

- глюкозозалежне пригнічення секреції глюкагону (тобто при зростанні гіперглікемії секреція глюкагону α -клітинами гальмується, але при гіпоглікемії секреція глюкагону не пригнічується). Глюкозозалежне пригнічення секреції глюкагону обумовлює також зменшення утворення глюкози в печінці;

- уповільнення евакуації їжі зі шлунку приблизно на 1-1,5 години;

- зниження апетиту, споживання їжі знижується на 19%;

- зниження маси тіла (в середньому на 1,6-2,8 кг протягом 30 тижнів лікування при дозі ексенатиду 5-10 мкг, при продовженні лікування протягом 82 тижнів в дозі 10 мкг 2 рази на день відзначалося зниження маси тіла на 4,4 кг. На тлі зниження маси тіла при тривалому лікуванні відзначається також зниження рівня ТГ, ЛПНЩ та рівня діастолічного АТ.

Показання для застосування міметика ГПП-1 ексенатиду:

1. ЦД з надмірною масою тіла або ожирінням у разі недосягнення терапевтичних цілей ($HbA1c > 7\%$) на тлі прийому метформіну, препаратів СС, тіазолідиндіонів.

2. ЦД 2 типу з високим ризиком гіпоглікемічних станів.

3. Хворі на ЦД 2 типу, у яких недостатній контроль глікемії обумовлений більшою мірою постпрандіальним підвищенням рівня глюкози.

4. ЦД 2 типу з відсутністю вираженої декомпенсації (рівень $HbA1c > 8,5\%$) в якості етапу, що передуює призначенню інсулінотерапії.

5. Хворі на ЦД 2 типу, для яких рівень зниження маси тіла є основною метою.

Початкова доза ексенатиду становить 5 мкг 2 рази в день (перед сніданком і вечерею зазвичай протягом 60 хвилин до прийому їжі). Через 1 міс. від початку лікування при необхідності можна збільшити дозу до 10 мкг 2 рази на день. Якщо в ході лікування з'являються шлунково-кишкові порушення, допустимо введення препарату в дозі 5 мкг 1 раз на добу, після зменшення шлунково-кишкових порушень можна спробувати збільшити дозу, але не раніше, ніж через 2 тижні. В якості монотерапії ексенатид знижує рівень $HbA1c$ приблизно на 0,7-0,8% (при використанні дози 5 мкг 2 рази на добу) і на 0,9% при дозі 10 мг 2 рази на добу. При комбінованій терапії з метформіном або препаратами СС можна домогтися подальшого зниження $HbA1c$. Слід враховувати, що ексенатид виводиться переважно нирками. При помірному порушенні функції нирок (ШКФ 30-80 мл/хв) корекцію дози можна не проводити, а при ШКФ < 30 мл/хв препарат необхідно скасувати. Порушення функції печінки істотно на концентрацію ексенатиду в крові не впливає. У літніх людей корекція дози ексенатиду не потрібна.

З можливих побічних ефектів ексенатид найбільш часто відзначаються шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, болі в животі, іноді виражене зниження апетиту), причому ці явища більш виражені при використанні високих доз препарату. Відносний ризик шлунково-кишкових порушень може бути навіть вище в порівнянні з метформіном та препаратами СС. Гіпоглікемії спостерігаються рідко, але при поєднанні з препаратами СС (в першу чергу, з глібенкламідом) можливе збільшення частоти гіпоглікемій. У літературі є

вказівки на можливість розвитку гострого панкреатиту (зустрічалися випадки геморагічного і некротичного панкреатиту) на тлі лікування. Однак у більшості пацієнтів з розвиненим панкреатитом були фактори ризику його розвитку, зокрема, гіпертригліцеридемія, зловживання алкоголем.

Створена нова лікарська форма ексенатиду – ексенатид ЛАР. У цьому препараті ексенатид поміщений в мікросфери, з яких він повільно вивільняється і діє тривалий час. 1 підшкірна ін'єкція 1 раз на тиждень забезпечує ефективну концентрацію ексенатиду в крові. У порівнянні зі звичайним, ексенатид-ЛАР володіє більш вираженою цукрознижувальною дією.

Протипоказання до застосування ексенатиду:

- ЦД 1 типу;
- Діабетичний кетоацидоз (ДКА);
- Ниркова недостатність (при ШКФ <30 мл/хв) або гемодіаліз;
- Захворювання шлунково-кишкового тракту із супутнім гастропарезом, перенесений важкий панкреатит в анамнезі;
- Вагітність і лактація;
- Дитячий вік до 18 років (безпека і ефективність препарату в цьому віці не вивчена).

Аналог ГПП-1 ліраглутид. Ліраглутид отриманий методом генної інженерії, на 97 % гомологічний за складом нативному ГПП-1 людини (в ньому в позиції 34 замінена амінокислота аргінін на лізин і додана до лізину в 26 позиції С-16 пальмітинова кислота). При підшкірному введенні утворює міцелоподібні агрегати і депо, з якого препарат повільно всмоктується, довго циркулює в крові. Препарат випускається у вигляді розчину для підшкірного введення в заповненій шприц-ручці. Картриджі для шприц-ручки містять 15 доз по 1,2 мг або 10 доз по 1,8 мг. Ліраглутид вводиться підшкірно 1 раз на добу в область живота, стегна або плеча. Допускається введення в будь-який час дня. Ліраглутид застосовується в початковій дозі 0,6 мг 1 раз на добу протягом тижня, після чого доза збільшується до 1,2 мг на добу, при недостатній ефективності можливе збільшення дози до 1,8 мг/добу.

Ліраглутид відтворює ефекти ГПП-1, що лежить в основі дії препарату:

- глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну і глюкозозалежне зниження секреції глюкагону (на тлі гіперглікемії ліраглутид стимулює секрецію інсуліну і пригнічує продукцію глюкагону, але якщо рівень глюкози в крові нормальний або низький, то секреція інсуліну не стимулюється, а секреція глюкагону зростає, що попереджає розвиток гіпоглікемії;
- збільшує масу β -клітин, стимулює їх проліферацію і гальмує апоптоз;
- зменшує кількість споживаної їжі в зв'язку з швидкою появою почуття насичення, знижує масу тіла, зменшує кількість вісцерального жиру і знижує масу тіла;
- сприятливо діє на серцево-судинну систему за рахунок зв'язування з рецепторами до ГПП-1 в міокарді, збільшує скоротливу функцію міокарда, обмежує зону некрозу при інфаркті міокарда, знижує систолічний АТ (в середньому на 8 мм рт. ст. при використанні дози 1,8 мг/добу);
- встановлено зниження рівня інгібітора активатора плазміногену-1, що знижує ризик тромбоутворення;

- проявляє вазопротекторні властивості: стимулює активність ферменту NO-синтетази і продукцію оксиду азоту, що володіє вазодилатуючим і антиагрегантним ефектами. В експерименті встановлено здатність ліраглутиду надавати супресивний ефект на активацію ядерного фактора NF- κ B і NF- κ B-залежну експресію генів, відповідальних за запальну відповідь, і молекул клітинної адгезії. Зазначені ефекти пояснюють вазопротекторні і протизапальні властивості даного препарату у пацієнтів з ЦД2 типу.

Для ліраглутиду характерні наступні *фармакокінетичні особливості*:

- повільне всмоктування після підшкірного введення з місця ін'єкції (максимальна концентрація препарату в крові досягається через 8-12 годин після введення, тривалість дії близько доби);

- метаболізм відбувається з утворенням двох метаболітів, які потім метаболізуються ендогенно і тільки в незначній кількості виводяться нирками (6%) і через кишечник (5%);

- на фармакокінетику не мають значного ефекту стать і вік пацієнта, а також маса тіла. Корекції дози препарату залежно від віку не потрібна.

Найважливіший аспект – вплив ліраглутиду на масу тіла пацієнтів з ЦД 2 типу. Втрата маси тіла на тлі лікування ліраглутидом відбувається вже в перші 16 тижнів лікування і підтримується на досягнутому рівні протягом 1 року лікування. Особливо значимо знижується маса тіла у пацієнтів, які мають початково більш високий індекс маси тіла (ІМТ) в порівнянні з пацієнтами з менш вираженим підвищенням ІМТ. Зниження маси тіла відбувається перш за все за рахунок вісцерального абдомінального жиру, окружність талії зменшується на 3-3,6 см.

Переносимість препарату в цілому задовільна, побічні ефекти розвиваються не часто, але можуть бути:

- шлунково-кишкові розлади, найбільш характерні нудота і діарея, рідше – блювота, запори, болі в животі; у міру продовження лікування ліраглутидом шлунково-кишкові розлади зменшуються;

- головні болі;

- є вказівки на більш високу схильність до інфекцій верхніх дихальних шляхів;

- гіпоглікемічні реакції при лікуванні спостерігаються надзвичайно рідко і вважаються не характерними, але при комбінованій терапії ліраглутидом і препаратами СС ризик гіпоглікемії зростає. Тому при комбінованій терапії має сенс розглянути питання про зниження дози препарату СС;

- описано утворення антитіл до ліраглутиду, але це спостерігається рідко (у 8,6% хворих), не впливає на ефективність лікування і не проявляється клінічно;

- ризик розвитку гострого панкреатиту не великий (не більше 1,6 % випадків на 1 тис. пацієнтів-років), загострення хронічного панкреатиту зустрічаються з частотою не більше 0,6 випадків на тис. пацієнто-років;

Показання до призначення ліраглутида:

- монотерапія при вперше встановленому діагнозі ЦД 2 типу. В якості монотерапії першого ряду ліраглутид є безпечним і ефективним препаратом для лікування ЦД 2 типу на ранніх стадіях;

- комбінація з пероральними цукрознижувальними препаратами

(метформіном, препаратами СС, тiazолідиндіонами) при недостатньо ефективному глікемічному контролі при лікуванні цими препаратами. При монотерапії ліраглутидом HbA1c знижується на 0,8-1,1 %, при комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами – на 2-3,2 %.

- в якості альтернативи призначенню інсуліну тривалої дії при неефективності пероральної цукрознижувальної терапії.

Ліраглутид кращий при лікуванні пацієнтів з ЦД, які страждають ожирінням. Особливо слід обговорити можливість застосування ліраглутиду при порушенні функції печінки і нирок. Встановлено, що при легкій і помірній нирковій недостатності (при ШКФ>30 мл/хв) можна продовжувати лікування ліраглутидом, при цьому не потрібно коригувати дози препарату. Це пояснюється тим, що нирки не є головним органом виведення препарату. Однак при термінальній нирковій недостатності лікування протипоказано. Порушень функції печінки, як правило, при лікуванні Ліраглутид не відзначається.

Протипоказання до лікування ліраглутид

- ЦД 1 типу;
- ДКА;
- Захворювання шлунково-кишкового тракту, особливо з вираженим супутнім гастропарезом;
- Вагітність і лактація;
- Вік до 18 років (так як безпека і ефективність препарату у дітей не вивчалась).

Перед призначенням ліраглутиду доцільно зібрати анамнез щодо патології щитоподібної залози. При виявленні вузлів пальпаторно або при ультразвуковому її дослідженні необхідно перевірити: вміст у крові кальцитоніну і довести відсутність раку щитовидної залози. Слід пам'ятати, що при гіперкальцітоніемії ймовірність медулярного раку щитовидної залози підвищується. Підвищений рівень кальцитоніну в крові може спостерігатися при лікуванні блокаторами H₂-гістамінових рецепторів, інгібіторами протонної помпи, при атрофічному гастриті з високим рівнем гастрину в крові, при тиреоїдитах і вираженій нирковій недостатності. В інструкції до препарату вказується, що ліраглутид протипоказаний при порушенні функції печінки будь-якого ступеня тяжкості, при хронічній серцевій недостатності 2-3 функціонального класу, при запальних захворюваннях кишечника. Недоцільно застосовувати ліраглутид пацієнтам, які перенесли гострий панкреатит, особливо важкі форми, і пацієнтам, що страждають на хронічний панкреатит, особливо з вираженими проявами.

Лікування інгібіторами діпептиділпептидази-4. Механізм дії цієї групи препаратів полягає в тому, що вони пригнічують активність ферменту ДПП-4 на поверхні епітелію капілярів слизової оболонки кишечника і в крові. Цей фермент руйнує гормони-інкретини. ІДПП-4, пригнічуючи цей фермент, призводять до того, що інкретини (ГПП-1 і ГПП) не руйнуються і залишаються активними протягом 12-24 години. Важливо також і те, що їх концентрація в крові збільшується в 2-3 рази, особливо після їжі. Отже, можна говорити про те, що ІДПП-4 відновлюють фізіологічну концентрацію інкретинів, яка у пацієнтів з ЦД 2 типу значно знижена.

Далі під впливом іДПП-4 проявляються ефекти, характерні для ГПП-1:

- глюкозозалежне підвищення секреції інсуліну β -клітинами і глюкозозалежне пригнічення секреції глюкагону α -клітинами;
- збільшення чутливості β -клітин до глюкози;
- збільшення кількості β -клітин, зниження їх апоптозу (ці ефекти чітко доведені в експериментальних дослідженнях);
- уповільнення спорожнення шлунку (більш тривале перебування їжі в шлунку і уповільнене надходження її в кишечник певною мірою сприяє зниженню постпрандіальної гіперглікемії).

Найважливішим аспектом дії інгібіторів ДПП-4 є глюкозозалежний характер стимуляції секреції інсуліну під впливом ГПП-1. Цей пептид стимулює секрецію інсуліну тільки при високому рівні глікемії. Встановлено, що при зниженні глікемії до 4,5 ммоль/л ГПП-1 перестає стимулювати секрецію інсуліну. Стимуляція секреції глюкагону під впливом ГПП-1 зазначається при низькому вмісті глюкози в крові і при гіперглікемії ГПП-1 перестає стимулювати секрецію глюкагону α -клітинами. Глюкозозалежну дію ГПП-1 пояснює низький ризик гіпоглікемії при монотерапії інгібіторами ДПП – 4 і міметиків і аналогів ГПП-1. Крім зазначених механізмів дії, необхідно відзначити збільшення засвоєння глюкози периферичними тканинами і зменшення синтезу глюкози в печінці.

В даний час застосовуються такі препарати інгібіторів ДПП – 4: сітагліптин, вілдагліптин, саксагліптин, лінагліптин, алогліптин.

Сітагліптин. Сітагліптин випускається в таблетках по 100 мг. Звичайно рекомендується приймати препарат в дозі 100 мг (1 таблетка) 1 раз на день незалежно від часу доби і прийому їжі, що надзвичайно зручно для пацієнта.

При лікуванні сітагліптином необхідно враховувати стан функції нирок. При легкому порушенні функції нирок (ШКФ > 50 мл/хв) зменшення дози сітагліптина не потрібно. При середньому ступені тяжкості ниркової недостатності (ШКФ 30-50 мл/хв) рекомендована доза препарату – 50 мг/добу, при тяжкій нирковій недостатності (ШКФ < 30 мл/хв) – 25 мг 1 раз на добу. Корекції дози сітагліптина в залежності від віку не потрібна. Дітям до 18 років препарат не призначається. При легкій і помірній печінковій недостатності корекції дози сітагліптина не потрібно. Біодоступність сітагліптина становить 87%, період напіввиведення – близько 12-15 год. Максимальна концентрація препарату в крові приблизно через 1-4 год., тривалість дії сітагліптина – 24 години.

Показання до призначення сітагліптина:

- вперше виявлений ЦД 2 типу в якості монотерапії в поєднанні з дієтою та фізичними вправами;
- у вигляді комбінованої терапії в поєднанні з метформіном або препаратами СС, або тiazолідиндіонами, або інсуліном, при неефективності лікування зазначеними препаратами або навіть їх комбінацією; обов'язковою умовою ефективності лікування сітагліптином, як і іншими інгібіторами ДПП-4, є збереження достатньої секреції інсуліну;
- ЦД 2 типу з частими епізодами гіпоглікемії на тлі прийому інших цукрознижувальних засобів;
- ЦД 2 типу з ожирінням за вищезгаданим показами (при лікуванні сітагліптином і іншими інгібіторами ДПП - 4 маса тіла не збільшується, а

навпаки, знижується).

Побічні ефекти:

- більший ризик інфекцій верхніх дихальних шляхів, сечовивідних шляхів, головний біль;

- діарея;

- в окремих випадках - шкірні алергічні реакції, ангіоневротичний набряк Квінке;

- описані поодинокі випадки розвитку гострого панкреатиту (причому це, як правило, асоціювалося з високим рівнем у пацієнтів ТГ, ЗХС). У зв'язку з цим необхідно перед призначенням сітагліптіна ретельно аналізувати анамнез пацієнтів щодо перенесеного раніше панкреатиту і ступеня його вираженості, а також враховувати наявність факторів ризику можливого розвитку панкреатиту, зокрема, зловживання алкоголем і виражену гіпертригліцеридемію.

Протипоказання до лікування сітагліптином:

- індивідуальна гіперчутливість;
- ЦД 1 типу;
- ДКА будь-якого ступеня вираженості;
- вагітність і лактація.

Випускається комбінований препарат, що містить в 1 таблетці 50 мг сітагліптіна і різні дози метформіна 500, 850, 1000 мг. Препарат призначається 2 рази на день. Доза метформіну вибирається з урахуванням рівня глікемії, переносимості препарату.

Вілдагліптин. Вілдагліптин – інгібітор ДПП-4, випускається в таблетках по 50 мг. Застосовується за тими самими показаннями, що і сітагліптин, тобто у вигляді монотерапії ЦД 2 типу і в складі комбінованої терапії з метформіном, препаратами СС, тіазолідиндіонами, інсуліном при неефективності лікування ЦД 2 типу цими препаратами окремо. Вілдагліптин призначається всередину, незалежно від прийому їжі. Рекомендована доза препарату при монотерапії або у складі комбінованої терапії з метформіном, тіазолідиндіонами або інсуліном – 50 або 100 мг 1 раз на добу. У пацієнтів з більш тяжким перебігом ЦД 2 типу, які отримують інсулін, вілдагліптин рекомендується застосовувати в дозі 100 мг/добу. Дозу 50 мг/добу слід призначати в 1 прийом вранці, дозу 100 мг/добу – по 50 мг 2 рази на добу – вранці і ввечері. При застосуванні в складі комбінованої терапії з препаратами СС рекомендована доза вілдагліптіна становить 50 мг 1 раз на добу. Встановлено, що при призначенні в комбінації з похідними СС ефективність вілдагліптіна в дозі 100 мг/добу подібна до ефективності дози 50 мг/добу.

Вілдагліптин має біодоступність близько 85%, максимальна концентрація препарату в крові досягається через 1 год. 45 хв. В ході метаболізму вілдагліптіна утворюються 2 неактивних метаболіти, 85% їх виводиться нирками, 5% – через кишечник. Період напіввиведення – близько 3-4 годин. Важливи аспектом клінічного застосування вілдагліптіна є низький ризик гіпоглікемії (навіть при комбінованої терапії з інсуліном) і відсутність збільшення маси тіла, в деяких дослідженнях відзначено навіть зниження маси тіла.

Можливі побічні ефекти вілдагліптіна можуть спостерігатися, але не є частими: алергічні реакції, запаморочення, іноді головний біль, запори,

гіпоглікемія – рідко, але при комбінованій терапії з препаратами СС або інсуліном ризик гіпоглікемії може зростати. В окремих випадках спостерігається порушення функції печінки, як правило, без клінічних проявів (збільшення рівня амінотрансфераз).

Перед призначенням вілдагліптина необхідно перевірити функціональний стан печінки (зокрема, провести визначення в крові рівня амінотрансфераз) і робити це в ході лікування 1 раз на 3 місяці. Не рекомендується застосування вілдагліптина при порушенні функції печінки, особливо при підвищенні вмісту аланінової амінотрансферази в 2-2,5 рази і більше в порівнянні з верхньою межею норми. Показання для лікування вілдагліптином ті ж, що всіх інгібіторів ДПП-4.

Протипоказання до лікування вілдагліптином:

- підвищена чутливість до вілдагліптину;
- діти до 18 років;
- ЦД 1 типу;
- ДКА;
- вагітність, лактація;
- важкі порушення функції печінки;
- помірні або тяжкі порушення функції нирок.

Деякі фахівці вважають, що при легкому порушенні функції нирок корекція дози вілдагліптина не потрібна, застосовувати його з обережністю можна, так як метаболіти препарату, що виводяться нирками, не є активними.

Є комбінований препарат вілдагліптина і метформіну – таблетки, що містять 50 мг вілдагліптина і 500, 850 або 1000 мг метформіну. Комбінація вілдагліптина з метформіном забезпечує додатковий цукрознижувальний ефект в порівнянні з монотерапією кожним з препаратів, збереження залишкової функції β -клітин, не посилює ризик гіпоглікемії, не збільшує масу тіла і ризик побічних ефектів метформіну з боку шлунково-кишкового тракту.

Саксагліптин. Саксагліптин випускається в таблетках по 2,5 і 5 мг. Препарат приймається внутрішньо. Прийом їжі не робить істотного впливу на фармакокінетику препарату. Після прийому всередину всмоктується не менше 75% прийнятої дози саксагліптину. Максимальна концентрація препарату в крові досягається через 2-3 години, тривалість дії близько 24 годин. Пригнічення активності ДПП-4 протягом доби пояснюється високою спорідненістю саксагліптину до ДПП-4 і тривалим зв'язуванням з ДПП-4. Саксагліптин метаболізується в печінці за участю ізоферментів P450 CYP 3A4/5 з утворенням активного метаболіту, інгібуюча дія якого щодо ДПП-4 слабкіше, ніж самого саксагліптину. Саксагліптин виводиться з сечею і жовчу. 24% прийнятого внутрішньо препарату виводиться нирками у вигляді незмінного саксагліптину і 36% – у вигляді основного метаболіту. Решта препарату з жовчу надходить в кишечник і виводиться з калом.

Показання:

- в якості монотерапії (на додаток до дієти і фізичних вправ);
- в якості стартової комбінованої терапії з метформіном;
- додавання до монотерапії метформіном, тiazолідиндіонами, препаратами СС при відсутності адекватного глікемічного контролю на даній терапії.

Призначається 5 мг 1 раз на добу. При стартовій комбінованій терапії з

метформіном рекомендується доза саксагліптину 5 мг 1 раз на добу, початкова доза метформіна 500 мг на добу. При необхідності метформіна підвищують з інтервалами в 7 днів. Пацієнтам з порушенням функції нирок – при легкому ступені (ШКФ >50 мл/хв) корекція дози не потрібна. Для пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ <50 мл/хв), а також для пацієнтів на гемодіалізі, рекомендується доза саксагліптину 2,5 мг 1 раз на добу, причому препарат слід приймати після закінчення сеансу гемодіалізу. При порушенні функції печінки будь-якого ступеня корекція дози не потрібна. При одночасному прийомі препаратів, що пригнічують ізофермент цитохрому P450 CYP3A4 (кетоконазол, атазанавір, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, нефазолон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин), застосовувати дозу саксагліптину 2,5 мг/добу.

Переносимість препарату добра. Можливі побічні ефекти (спостерігаються рідко): схильність до інфекцій верхніх дихальних шляхів, назофарингіти, синусити, гастроентериту, головний біль, блювота, можливе невелике зниження числа лімфоцитів в крові, збільшення аланінової трансамінази в крові.

Протипоказання до лікування саксагліптином:

- індивідуальна гіперчутливість;
- ЦД 1 типу;
- ДКА;
- вагітність і лактація;
- вік до 18 років.

Важливо відзначити, що при лікуванні саксагліптином не спостерігається збільшення маси тіла і ризик гіпоглікемії низький. Лікування саксагліптином достовірно знижує рівень HbA1c на 0,5-0,9%.

Випускається і комбінований препарат, в 1 таблетці міститься 2,5 мг саксагліптину і 1000 мг метформіну. Препарат застосовується 1 раз на добу (зазвичай під час вечері), в подальшому можливе підвищення дози до 2 таблеток 1 раз на день. Показаний при недостатній ефективності монотерапії саксагліптином або метформіном. Протипоказання ті ж, що для саксагліптину і метформіну.

Місце препаратів інкретінового ряду в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу.

Міжнародна федерація діабету розглядає препарати інкретінового ряду як альтернативний підхід до ведення пацієнтів з ЦД 2 типу. При цьому інгібітори ДПП-4 можуть призначатися згідно з алгоритмом ведення пацієнтів з ЦД 2 типу як препарати другої лінії при відсутності ефекту від метформіну, препаратів СС. При відсутності ефекту від лікування інгібіторами ДПП-4 рекомендується наступний етап терапії – аГПП-1.

7.2.4 Препарати, що блокують всмоктування глюкози в кишечнику. Ця група включає інгібітори α -глюкозидази – *акарбозу* і *міглітол*. Найбільшого поширення отримав препарат акарбоза – випускається в таблетках по 50 і 100 мг.

Механізм дії:

• конкурентно інгібує кишкові ферменти α -глюкозидази (глюкамілазу, сахарази, мальтазу) і гальмує розщеплення сахарози і крохмалю до моносахаридів, що добре всмоктуються (в тому числі глюкози); в результаті всмоктування глюкози з прийнятої їжі порушується;

- в силу зазначеного механізму дії акарбоза знижує рівень глікемії після їжі (постпрандіальну гіперглікемію) і відповідно -постпрандіальну гіперінсулінемію;
- сприяє утилізації глюкози печінкою;
- передбачається вплив акарбози на виділення клітинами кишечника ГПП-1.

Акарбоза абсорбується в кишечнику в дуже невеликій кількості – близько 38%, але лише 2% – в активній формі. При монотерапії акарбозою гіпоглікемія не розвивається. Препарат найбільш ефективний при високому рівні глікемії після їжі і нормоглікемії натщесерце. Лікування рекомендується починати з невеликої дози (50 мг під час вечері), потім дозу поступово підвищують до 50 мг 3 рази на день під час їжі, потім до 100 мг 3 рази на день. Максимальна добова доза – 200 мг 3 рази на день (600 мг). Під час лікування можливі побічні ефекти: метеоризм, болі в животі, діарея, рідко – підвищення вмісту в крові аланінової амінотрансферази. Метеоризм спостерігається при вживанні з їжею великої кількості вуглеводів. У міру збільшення терміну лікування акарбозою метеоризм, діарея зникають. Описані випадки зниження кількості заліза в крові. При комбінації з препаратами СС можливі гіпоглікемії.

Показання до призначення акарбози:

- ЦД 2 типу. Акарбоза призначається переважно в складі комбінованої терапії (з метформіном або препаратами СС) при відсутності ефекту від монотерапії цими препаратами. При комбінованому лікуванні акарбозою і метформіном або препаратами СС фармакокінетика цих препаратів не порушується.

- Як монотерапія ЦД 2 типу при непереносимості та протипоказання до інших цукрознижувальних препаратів.

Протипоказання до призначення акарбози:

- захворювання кишечника з синдромом мальабсорбції;
- наявність дівертикульоза, виразок, тріщин, стенозів кишечника;
- наявність гастрокардіального синдрому;
- вагітність, лактація;
- вік до 18 років;
- індивідуальна гіперчутливість.

Другий інгібітор α -глюкозидази – *міглітол*. Механізм дії аналогічний акарбозі. Зазвичай застосовується для лікування ЦД 2 типу в складі комбінованої терапії з метформіном і/або препаратами СС. Початкова доза 25 мг (1 таблетка) 1-3 рази на день, в подальшому через 4-8 тижнів можна застосувати в дозі 50 мг 3 рази на день, максимальна доза - по 100 мг 3 рази на добу.

Показання і протипоказання ті ж, що для акарбози. Однак міглітол, на відміну від акарбози, всмоктується в кров і виділяється нирками. У зв'язку з цим при порушенні функції нирок лікування міглітолом не рекомендується.

7.2.5 Інгібітори натрій-залежних котранспортерів глюкози 2 типу в ниркових каналцях (ІНЗКТГ-2) (гліфлозини). Ця група препаратів застосовується з 2014 р., вони знижують HbA1c приблизно на 0,8-0,9%. У здорових людей в клубочках нирок за добу фільтрується близько 180 г глюкози, яка піддається практично повній реабсорбції в проксимальних каналцях і в нормі глюкозурія відсутня. Глюкозурія з'являється тоді, коли швидкість надходження глюкози в каналці перевищує 260-350 мг/хв/1,73 м². 90% глюкози реабсорбується

в початковій частині проксимального каналця (S1-сегмент). Основним натрій-залежним переносником глюкози, відповідальним за її реабсорбцію, в S1-сегменті є SGLT2-білок (Na-глюкозний котранспортер 2 типу), який кодується геном SLC5A. Препарати, що пригнічують Na-глюкозний котранспортер 2 типу (SGLT-Sodium Glucose Transporter), знижують реабсорбцію глюкози в проксимальних каналцях, збільшують її екскрецію з сечею з подальшим зниженням рівня глюкози в плазмі крові (цей ефект не є глюкозозалежний).

В даний час існують кілька препаратів цього класу:

- *емпагліфлозин в таблетках по 10 і 25 мг; добова доза – 10-25 мг;*
- *дапагліфлозин в таблетках по 5 і 10 мг; добова доза – 5-10 мг;*
- *канагліфлозин - таблетки по 100 і 300 мг добова доза – 100-300 мг.*

ІНЗКТГ-2 діють 24 години, приймаються 1 раз на добу. Перевагами гліфлозинів є: низький ризик гіпоглікемії, зниження маси тіла, незалежність ефекту препаратів від інсуліну в крові, помірне зниження АТ. Недоліки препаратів цієї групи: ризик уrogenітальних інфекцій і кандидомікозів, особливо у жінок. Препарати гліфлозинів застосовуються для лікування хворих на ЦД 2 типу у вигляді монотерапії (на додаток до дієти і фізичних вправ) або в складі комбінованої терапії.

Протипоказання: кетоацидоз; вагітність і лактація; ЦД 1 типу; вік старше 75 років; зниження ШКФ <60 мл/хв/1,73м² (емпагліфлозин) чи ШКФ <45 мл/хв/1,73м² (канагліфлозин).

В даний час є комбіновані препарати гліфлозинів і метформіну.

7.2.6 Інсулінотерапія ЦД 2 типу. ЦД 2 типу є прогресуючим захворюванням з триваючим поступовим зниженням секреторної функції β -клітин підшлункової залози. Компенсація ЦД уповільнює його прогресування, проте в середньому через 7-10 років (іноді пізніше) секреторна функція β -клітин виснажується і стан відносного дефіциту інсуліну змінюється абсолютною інсуліновою недостатністю внаслідок критичної втрати маси β -клітин. Пацієнти переходять в групу, що потребують інсулінотерапії. Поряд з цим можливі ситуації, коли у добре компенсованого пацієнта з ЦД, що отримує неінсулінову гіпоглікемічну терапію, розвиваються гострі захворювання або стани, що вимагають лише тимчасової інсулінотерапії. Після їх ліквідації можливе повернення до терапії без інсуліну.

Отже, можна розрізняти показання до постійної інсулінотерапії і показання до тимчасової короткострокової інсулінотерапії при ЦД 2 типу.

Показання до постійної інсулінотерапії пацієнтів з ЦД 2 типу (тобто до переведення з неінсулінової гіпоглікемічної терапії на інсулінотерапію):

- збереження величини $HbA_{1c} > 7,5\%$ на тлі лікування пероральними гіпоглікемічними препаратами чи ін'єкційними інкретинами, в тому числі і при використанні комбінації пероральних засобів; непризначення інсулінотерапії створює умови для швидкого прогресування пізніх судинних ускладнень ЦД;

- наявність важких форм хронічних ускладнень ЦД (проліферативна стадія ДР, ДН з хронічною нирковою недостатністю, синдром діабетичної стопи, виражена нейропатія, автономна вегетативна нейропатія);

- поява протипоказань до лікування пероральними гіпоглікемічними препаратами або ускладнень, що не дозволяють подальший їх прийом.

Загальні рекомендації щодо вибору режиму інсулінотерапії
при ЦД 2 типу

Спосіб життя	Перебіг захворювання	Вибір режиму інсулінотерапії
• Пацієнт неохоче обговорює необхідність початку інсулінотерапії / проявляє готовність використовувати найбільш простий режим інсулінотерапії • Розмірений спосіб життя • Низька фізична активність • Проживає один • Не може справлятися з інтенсивним режимом інсулінотерапії	• Неефективність дієти і оптимальної дози інших цукрознижувальних препаратів або їх комбінацій • Рівень НвА1с вище цільового на 1,0-1,5% • Гіперглікемія натще	• Аналог інсуліну тривалої дії 1 - 2 рази на день або надтривалої дії 1 раз на день + ПЦЗП (пероральні цукрознижувальні препарати) / аГПП-1 • Інсулін середньої тривалості дії (НПХ) 1-2 рази на день + ПССП / аГПП-1
	• Неефективність дієти і оптимальної дози інших цукрознижувальних препаратів або їх комбінацій • Рівень НвА1с вище цільового більш, ніж на 1,5% • Гіперглікемія натще і після їжі	• Готова суміш аналога інсуліну ультракороткої дії і протамінірованого аналога інсуліну ультракороткої дії 1-2 рази на день ± ПЦЗП • Готова суміш інсуліну короткої дії та середньої тривалості дії (НПХ) 1-2 рази на день ± ПЦЗП • Готова комбінація аналога інсуліну надтривалої дії і аналога інсуліну ультракороткої дії 1-2 рази на день ± ПЦЗП
• Активний спосіб життя • Фізичні навантаження, заняття спортом • Мотивація до самоконтролю • Здатність справлятися з вимогами до режиму інсулінотерапії та частоти ін'єкцій	• Рівень НвА1с вище цільового більш, ніж на 1,5% • Гіперглікемія натще і після їжі	• Аналог інсуліну тривалої дії 1-2 рази на день або надтривалої дії 1 раз на день + аналог інсуліну ультракороткої дії перед сніданком, обідом і вечерею • Інсулін середньої тривалості дії (НПХ) 2 - 3 рази на день + ІКД перед сніданком, обідом і вечерею

Показання до короткострокової інсулінотерапії (тимчасової інсулінотерапії):

• вперше виявлений ЦД 2 типу при рівні НвА1с > 9 % і наявності вираженої клінічної симптоматики (спрага, поліурія, сухість у роті, слабкість, зниження маси тіла). Після досягнення цільових показників глікемії пацієнт може бути переведений на комбіновану пероральну терапію або монотерапію;

• виражена декомпенсація тривало існуючого ЦД 2 типу, раніше добре компенсованого на пероральній терапії. Після досягнення компенсації на інсулінотерапії можливе переведення пацієнта на оптимальний варіант пероральної монотерапії або комбінованої терапії цукрознижувальними препаратами;

• ДКА;

• гіперкетонемічна, гіперосмолярна, гіперлактоцидемічна прекома і кома;

- необхідність хірургічної операції;
- гострий період інфаркту міокарда (особливо при гіперглікемії >10 ммоль/л;
- гострі інфекційні запальні захворювання і загострення хронічних захворювань, що супроводжуються декомпенсацією вуглеводного обміну. Після купірування цих станів і компенсації вуглеводного обміну можливий перехід на пероральну гіпоглікемічну терапію;

- вагітність і період лактації (з настанням вагітності пацієнтки переводяться з пероральної гіпоглікемічної терапії на інсулінотерапію).

Перед плановим переведенням хворого на інсулінотерапію необхідно:

- навчити пацієнта методам самоконтролю;
- попередити про можливість гіпоглікемії, інформувати про її симптоми, методи усунення та профілактики;
- переглянути принципи харчування.

Таблиця 6.

Рекомендовані пристрої для введення інсуліну

Інсулінові шприци	100 ОД/мл
Інсулінові шприц-ручки	- з кроком дози 1 або 0,5 ОД - готові до вживання (предзаповнення інсуліном) або зі змінними інсуліновими картриджами
Інсулінові помпи	пристрої для постійної підшкірної інфузії інсуліну, в тому числі з постійним монітуванням рівня глюкози

Техніка ін'єкцій інсуліну

- Інсулін короткої дії (ІКД) при близькому до нормального рівні глікемії вводиться за 20-30 хвилин до прийому їжі. Аналог інсуліну ультракороткої дії при близькому до нормального рівні глікемії вводиться безпосередньо перед прийомом їжі, при необхідності можна вводити відразу після прийому їжі. При підвищеному рівні глікемії перед прийомом їжі рекомендується збільшувати інтервал часу від ін'єкції ІКД або аналога інсуліну ультракороткої дії до прийому їжі.

- При виборі місць ін'єкцій слід враховувати тип інсуліну. Бажане місце введення людського ІКД – це живіт, так як в цьому-місці всмоктування інсуліну найшвидше. НПХ-інсуліни повинні вводитися в сідницю або стегно, так як ці місця мають більш повільну швидкість всмоктування. Готові суміші інсуліну (ІКД/НПХ) повинні вводитися в живіт з метою підвищення швидкості всмоктування ІКД. Аналоги інсуліну ультракороткої, тривалої і надтривалої 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 правильної зміни місць ін'єкцій, щоб не допустити розвиток ліпогіпертрофії, що призводить до порушення всмоктування інсуліну і варіабельності глікемії. Важливо вводити кожен 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 голка для шприц-ручок та шприців.

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

- Запас інсуліну повинен зберігатися при температурі $+2-8^\circ$. Флакон з інсуліном або шприц-ручки, які використовують для щоденних ін'єкцій, можуть зберігатися при кімнатній температурі (до $+30^\circ$ C) протягом 1 місяця; перед введенням інсулін повинен мати кімнатну температуру.

- НПХ-інсуліни та готові суміші інсуліну (ІКД/НПХ) перед введенням слід ретельно перемішати.

Показання для інтенсифікації інсулінотерапії при ЦД 2 типу:

- відсутність досягнення індивідуальних цілей терапії на попередньому режимі інсулінотерапії протягом 3-6 міс.;

- подальше титрування дози в одній ін'єкції обмежено через велику одноразову дозу (збільшення ризику розвитку гіпоглікемії);

- режим харчування передбачає необхідність інтенсифікації інсулінотерапії.

Дози інсуліну індивідуальні, збільшення проводиться поступово, до досягнення індивідуальних цільових показників вуглеводного обміну. В якості стартової терапії при відносно невисокому рівні гіперглікемії використовується монотерапія базальним інсуліном. Він забезпечує досить стабільну концентрацію в крові протягом доби, забезпечує контроль глікемії – переважно пригнічення утворення глюкози в печінці між прийомами їжі протягом дня, а також вночі під час сну. Як базальний інсулін можуть використовуватися інсулін середньої тривалості (інсулін НПХ) або аналоги людського інсуліну тривалої дії без піковий – гларгін або детемір. Інсуліни гларгін і детемір рідше викликають нічні гіпоглікемії в зв'язку з відсутністю піку дії і менше впливають на збільшення маси тіла. При необхідності застосування базисноболюсної терапії в якості болюсного інсуліну можуть використовуватися аналоги людського інсуліну ультракороткої дії: інсулін лізпро, інсулін аспарт, інсулін глулізін, які вводяться підшкірно безпосередньо перед прийомом їжі. Ці препарати більш ефективно контролюють постпрандіальну глікемію в порівнянні з препаратами людського інсуліну короткої дії. Для постійної інсулінотерапії можуть бути використані також біфазні інсуліни – комбінація інсуліну НПХ 70% і інсуліну короткого дії 30% і комбінація 30% ультракоротких і 70% пролонгованих аналогів інсуліну 2-3 рази на день.

1-й етап інсулінотерапії. Початковий етап постійної інсулінотерапії при ЦД 2 типу в більшості випадків здійснюється наступним чином. До пероральної гіпоглікемічної терапії додають інсулін середньої тривалості в стартовій дозі 0,1-0,2 ОД/кг маси тіла (в середньому 10-12 ОД). Режим введення одноразовий, о 22

годині, перед сном. Через кожні 2-4 дні проводиться корекція дози залежно від глікемії натщесерце: при глікемії понад 10 ммоль/л додається близько 6-8 ОД, при глікемії понад 8 ммоль/л, але менше 10 ммоль/л додається 4-6 ОД, при глікемії понад 6,5 ммоль/л, але менше 8 ммоль/л додають 2 ОД.

Якщо цільової глікемії (6,5 ммоль/л натще і до 9 ммоль/л через 2 години) не досягнуто, переходять до **2-го етапу**. Більш доцільно використовувати як базальний інсулін пролонговані безпікові аналоги людського інсуліну детеміру або гларгіну. Про переваги цих препаратів, зокрема, відсутності ризику або дуже низькому ризику нічних гіпоглікемій говорилося раніше. Стартова доза цих інсулінів також становить 0,1-0,2 ОД/кг маси тіла. Далі титрація дози базального безпікового аналога інсуліну проводиться кожні 3 дні за середнім рівнем глікемії натщесерце за 3 попередніх дня.

Таблиця 8.

Титрування дози базального аналога інсуліну детемір при введенні його 1 раз на добу

Глюкоза плазми натще, моль/л	Зміна дози інсуліну, ОД
< 3,1	-4
3,1-4,0	-2
4,0-6,5	0
6,5-8,0	+2
8,1-9,0	+4
9,1-10,0	+6
> 10	+10

Якщо в якості базального інсуліну використовується аналоговий інсулін гларгін, то титрація доз проводиться по одній з двох схем.

1-ша схема: корекція дози проводиться 1 раз в тиждень до досягнення цільових показників глікемії. Необхідно врахувати середній рівень глікемії натщесерце за 2 попередніх дня і в день титарції і з урахуванням цього показника збільшувати дози наступним чином:

- глікемія 5,5-6,7 ммоль/л – збільшити дозу на 2 ОД/добу;
- глікемія 6,7-7,8 ммоль/л – збільшити дозу на 4 ОД/добу;
- глікемія 7,8-10 ммоль/л – збільшити дозу на 6 ОД/добу;
- глікемія > 10 ммоль/л – збільшити дозу на 8 ОД/добу.

Якщо протягом попереднього тижня відзначалося зниження рівня глюкози плазми натще в будь-який день до величини менше 4 ммоль/л, дозу інсуліну гларгіну збільшувати не слід. Якщо була констатована виражена гіпоглікемія, що вимагала надання допомоги, або реєструвалася глікемія <3,1 ммоль/л протягом попереднього тижня, доза інсуліну зменшується на 2-4 ОД.

2-га схема: корекція дози проводиться 1 раз в 3 дня наступним чином. Якщо середнє значення глікемії натщесерце за 3 дні перевищує 5,5 ммоль/л, збільшують дозу інсуліну гларгіну кожні 3 дні на 2 ОД. Якщо протягом попереднього тижня відзначено зниження рівня глюкози плазми в будь-який день менше 4 ммоль/л, дозу інсуліну не збільшують. При розвитку важкої гіпоглікемії, яка вимагала надання допомоги сторонніх осіб, або зниженні глікемії менше 3,1 ммоль/л

протягом попереднього тижня необхідно дозу інсуліну зменшити на 2-4 ОД/добу.

Вечірнє призначення базального інсуліну пригнічує нічну продукцію глюкози печінкою і забезпечує нормоглікемію натщесерце, ПЦЗП забезпечують цільові рівні глікемії протягом дня.

Цукрознижувальна терапія на цьому етапі повинна проводитися з урахуванням наступних положень:

- продовжити прийом метформіну;
- тiazолідиндіони слід скасувати у зв'язку з їх здатністю збільшувати масу тіла;
- якщо прандіальний інсулін (болюсний інсулін) не використовується або використовується тільки 1 раз на день, прийом секретагогів слід продовжити;
- при призначенні прандіального інсуліну на тлі лікування препаратами СС дозу останніх слід зменшити, в ряді випадків навіть скасувати (ризик гіпоглікемії, збільшення маси тіла);
- при використанні базис-болюсного режиму інсулінотерапії або застосуванні прандіального інсуліну більш ніж 1 раз на добу прийом препаратів СС необхідно припинити.

Найбільш оптимально поєднувати інсулінотерапію з метформіном. Можливо також з ДПП-4, ГПП-1, ІНЗКТГ-2.

Якщо протягом 3 місяців цільова глікемія 6,5 ммоль/л натще і до 9 ммоль/л через 2 години після їжі не досягнута, доцільно перейти до 2-го етапу інсулінотерапії.

2-й етап інсулінотерапії. До ПЦЗП і вечірньої дози інсуліну середньої тривалості (найчастіше за все інсуліну НПХ) додається ранкова ін'єкція цього ж інсуліну (перед сніданком в дозі 4-6 ОД, іноді 8-12 ОД з урахуванням денної глікемії) з подальшою титрацією дози (по аналогії з 1-м етапом з урахуванням післяобідньої глікемії і глікемії після вечері). Якщо пацієнт раніше отримував 1 ін'єкцію аналога людського інсуліну тривалої дії детемір і ПЦЗП, можна до цього лікування додати 1 ранкову ін'єкцію (перед сніданком) детеміру з подальшою титрацією доз.

Таблиця 9

Титування дози змішаного (30\70) інсуліну перед попереднім прийомом їжі

Глікемія перед їжею, ммоль/л	Зміна дози змішаного (30\70) інсуліну перед попереднім прийомом їжі
< 4,4	-2
4,4-6,5	0
6,6-7,8	+2
7,9-10,0	+4
> 10	+6

Ще одним варіантом інсулінотерапії на цьому етапі може бути лікування двофазним аналогом інсуліну (наприклад, препарат містить 30% аналога інсуліну ультракороткої дії – інсулін аспарті 70% протамінірованного інсуліну аспарту, компоненти суміші діють окремо). Пацієнту призначається 6 ОД такого інсуліну перед сніданком і 6 ОД перед вечерею на тлі ПЦЗП. Титрація дози проводиться 1 раз на тиждень. Титрація ранкової дози змішаного інсуліну (30\70), що вводиться

перед сніданком, здійснюється за рівнем глікемії перед вечерею; титрація дози, що вводиться перед вечерею, здійснюється за рівнем глікемії натщесерце. При дуже високому або дуже низькому рівні глікемії перед сніданком необхідно змінити вечірню дозу, при дуже високому або дуже низькому рівні глікемії перед вечерею змінюють дозу інсуліну перед сніданком. Титрація дози проводиться до досягнення цільового рівня HbA1c <7 %. Якщо пацієнт отримував 1 ін'єкцію базального інсуліну в день і його вирішено перевести на 2 ін'єкції двофазного інсуліну (30\70), то переклад відбувається за принципом одиниця на одиницю, потім отримана добова доза двофазного інсуліну розподіляється на ранкове і вечірнє введення в співвідношенні 50:50. Титрація дози проводиться так, як було зазначено раніше.

3-й етап інсулінотерапії. Якщо протягом 3 місяців інсулінотерапії по режиму, що застосовувався на 2-му етапі, не досягнуті цільові рівні глікемії HbA1c<7%, пацієнти переводяться на 3-й етап інсулінотерапії, який можна назвати інтенсифікацією інсулінотерапії.

Показання до інтенсифікації інсулінотерапії:

- прогресуюче збільшення дози інсуліну в кожній ін'єкції, що різко збільшує ризик розвитку гіпоглікемії;
- недосягнення показників компенсації ЦД протягом попередніх 3 місяців на колишніх режимах інсулінотерапії. При інсулінотерапії на 3 етапі ПЦЗП відмінюють.

Таблиця 10.

Можливі варіанти інтенсифікації інсулінотерапії при ЦД 2 типу

Режим	Схема
Базис-болюсний режим	- Аналог інсуліну тривалої дії 1-2 рази на день або надтривалої дії 1 раз на день + аналог інсуліну ультракороткої дії перед сніданком, обідом і вечерею ± ПЦЗП - Інсулін середньої тривалості дії (НПХ) 2-3 рази на день + ІКД перед сніданком, обідом і вечерею ± ПЦЗП
Режим багаторазових ін'єкцій готових сумішей інсуліну	- Готова суміш аналога інсуліну ультракороткої дії і протамінірованого аналога інсуліну ультракороткої дії перед сніданком, обідом і вечерею ± ПЦЗП - Готова суміш інсуліну короткої дії та середньої тривалості дії (НПХ) перед сніданком, обідом і вечерею ± ПЦЗП
Режим багаторазових ін'єкцій перед їжею	- Аналог інсуліну ультракороткої дії або ІКД перед сніданком, обідом і вечерею ± ПЦЗП
Режим базал плюс	- Аналог інсуліну тривалої дії 1-2 рази на день або надтривалої дії 1 раз на день + аналог інсуліну ультракороткої дії 1 раз на день перед прийомом їжі, що містить найбільшу кількість вуглеводів ± ПЦЗП

Варіанти інтенсифікації інсулінотерапії при ЦД 2 типу:

1. Базис-болюсної режим:

- аналог інсуліну тривалої дії 1-2 рази на день або надтривалої дії 1 раз на день + аналог інсуліну ультракороткої дії перед сніданком, обідом і вечерею;
- інсулін середньої тривалості дії (інсулін НПХ) вранці і ввечері + ІКД перед сніданком, обідом і вечерею.

2. Режим багаторазових ін'єкцій готових сумішів інсуліну:

- готова суміш аналога інсуліну ультракороткої дії і протамінірованого

аналога інсуліну ультракороткої дії перед обідом, сніданком і вечерею;

- готова суміш інсуліну короткої дії та середньої тривалості дії (НПХ) перед сніданком, обідом і вечерею.

3. Режим багаторазових ін'єкцій інсуліну перед їжею:

- аналог інсуліну ультракороткої дії або інсуліну короткої дії перед сніданком, обідом, вечерею.

Найбільш часто в клінічній практиці застосовується базисно-болусна інсулінотерапія в наступному режимі: інсулін середньої тривалості НПХ перед сніданком і перед сном, і ІКД перед сніданком, обідом і вечерею. Зазвичай вводять 8-10 ОД інсуліну НПХ перед сніданком і перед сном о 22 годині і 4-6 ОД інсуліну короткої дії перед сніданком, обідом, вечерею. У разі недосягнення цільових рівнів глікемії через 3 дня збільшують дозу інсуліну короткої дії на 2-4 ОД з урахуванням глікемії перед їжею і через 2 години після їжі.

Досить ефективна базис-болусна інсулінотерапія з використанням в якості прандіального (болусного) інсуліну аналогів інсуліну ультракороткої дії, а як базальний інсулін – аналога інсуліну тривалої дії. Титрація доз цих інсулінів проводиться під контролем пре- і постпрандіальної глікемії. Титрація дози прандіального інсуліну проводиться 1 раз на 3 дні (до досягнення цільових значень глікемії). Доза ультракороткого аналога інсуліну коригується з урахуванням середнього рівня глікемії перед їжею. Вечірню дозу базального інсуліну коригують з урахуванням середнього рівня глікемії натщесерце за попередні 3 дні (табл. 11).

Таблиця 11.

Алгоритм титрації аналога інсуліну ультракороткої дії

Глюкоза плазми перед їжею, ммоль/л	Зміна попередньої дози прандіального інсуліну, ОД	
	Доза прандіального інсуліну > 5 ОД	Доза прандіального інсуліну < 5 ОД
< 4,0	-2	-1
4,0-6,5	0	0
> 6,5	+2	+1

При дуже високому або дуже низькому рівні глікемії перед сніданком необхідно змінити вечірню дозу базального інсуліну.

Титрація дози базального аналога інсуліну при базис-болусном режимі інсулінотерапії проводиться наступним чином:

- глікемія перед сніданком 5,0-6,0 ммоль/л – дозу не змінюють
- глікемія перед сніданком 8,5-10,0 ммоль/л – дозу збільшують на 10%
- глікемія перед сніданком 10,0-15,0 ммоль/л – дозу збільшують на 20%
- глікемія перед сніданком > 15 ммоль/л – дозу збільшують на 25%

-

Режим 3 ін'єкцій двофазного інсуліну на день на прикладі змішаного інсуліну (30\70). Зазвичай спочатку призначають двофазний інсулін (30\70) 6 ОД перед сніданком і вечерею і 2-4 перед обідом. Титрація дози проводиться 1 раз в тиждень до досягнення цільових значень глікемії. Корекція вечірньої дози двофазного інсуліну, що вводиться перед вечерею, проводиться за рівнем глюкози в крові натще. Корекція денної дози двофазного інсуліну, що вводиться перед

обідом, проводиться з урахуванням рівня глюкози в крові перед вечерею. Титрація ранкової дози двофазного інсуліну, що вводиться перед сніданком, проводиться в залежності від рівня глікемії перед обідом (табл. 12). При проведенні базисно-болюсної терапії доцільно підраховувати кількість вуглеводів, прийнятих під час сніданку, обіду, вечері, в хлібних одиницях, і враховувати при корекції дози прандіального інсуліну.

Таблиця 12

Рекомендації по титрації двофазового інсуліну (30\70)

Глікемія перед сніданком, ммоль/л	4,4-6,1	6,2-7,8	7,9-10	>10
Корекція вечірньої дози інсуліну, ОД	0	+2	+4	+6
Глікемія через 2 години після обіду, ммоль/л	5,5-7,8	7,8-10,0	>10	
Корекція обідньої дози інсуліну, ОД	0	+3	+6	
Глікемія перед вечерею, ммоль/л	4,4-6,1	6,2-7,8	7,9-10,0	>10
Корекція ранкової дози інсуліну, ОД	0	+2	+4	+6

7.3 Вибір цукрознижувальних препаратів з урахуванням вираженості постпрандіальної гіперглікемії. При виборі цукрознижувальних препаратів доцільно враховувати їх вплив на постпрандіальну глікемію. Постпрандіальна гіперглікемія виникає вже перед початком розвитку ЦД 2 типу і обумовлена втратою першої фази секреції інсуліну, зниженням чутливості до інсуліну в периферичних тканинах з подальшим зниженням продукції глюкози печінкою після прийому їжі внаслідок інсулінової недостатності. Певну роль в цьому відіграє недолік виділення гормонів-інкретинів (ГПП-1 і ГПП), які секретуються в кишечнику.

Постпрандіальна гіперглікемія має несприятливий вплив на організм пацієнта з ЦД:

- постпрандіальна гіперглікемія є незалежним чинником ризику розвитку макроангіопатій, пов'язана з потовщенням intimamedia сонних артерій; з оксидативним стресом, запаленням і дисфункцією ендотелію; зі зниженням обсягу і величини міокардіального кровотоку; з підвищеним ризиком кардіocereбральних катастроф (інфаркту міокарда, порушень мозкового кровообігу);

- постпрандіальна гіперглікемія пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ретинопатії; є дослідження, які свідчать також про збільшення ризику розвитку діабетичної нейропатії і нефропатії при постпрандіальній гіперглікемії;

- постпрандіальна гіперглікемія пов'язана зі збільшенням ризику раку;

- постпрандіальна гіперглікемія пов'язана з порушеннями когнітивної функції у осіб похилого віку з ЦД 2 типу.

Застосування препаратів, спрямованих на зниження рівня постпрандіальної гіперглікемії, веде до зменшення розвитку судинних ускладнень. Дієта з низьким глікемічним навантаженням корисна для контролю рівня глюкози в плазмі після їжі. Цукрознижувальні препарати, які сприяють зниженню постпрандіальної гіперглікемії: інгібітори α -глюкозидази (акарбоза, міглітол); іДПП-4; глініди (репаглінід, натеглінід); аГПП-1; аналоги інсуліну ультратякороткої дії.

7.4 Фітотерапія ЦД 2 типу. Фітотерапія ЦД 2 типу грає лише допоміжну роль, не є базисним лікуванням, а тільки додатковим. Лікарські рослини, що рекомендуються для лікування ЦД 2 типу, виявляють такі механізми дії:

- можуть посилювати регенерацію і функцію β -клітин;
- глюкокініни, що містяться в лікарських рослинах, сприяють зниженню рівню глюкози в крові;
- можуть проявляти імунорегулюючий вплив;
- можуть благоприємно впливати на вегетативну та центральну нервову систему.

Найбільш ефективні фітопрепарати і лікарські збори.

Настоянки лимонника, женьшеню, елеутерококу не тільки знижують глікемію, але також є адаптогенами.

Настоянка лимонника – по 20-25 крапель 1-3 рази на день до їжі.

Настоянка женьшеню – по 25 крапель 3 рази на день.

Екстракт левзеї рідкий – по 20-30 крапель 2-3 рази на день до їжі.

Екстракт родіоли рідкий – по 5-10 крапель 2-3 рази на день за 15-30 хв до їжі.

Настоянка аралії – по 30-40 крапель 2-3 рази на день до їжі.

Екстракт елеутерококу рідкий – по 20 крапель 2-3 рази на день до їжі. У цьому екстракті є елеутерозиди, що володіють гіпоглікемічною активністю.

Лист або пагони чорниці, зібрані в травні-червні, застосовуються у вигляді настою (1 столову ложку сухого листа заливають 1 склянкою окропу і настоюють 30 хвилин). Настій приймають по 1/2 склянки 4-5 разів на день до їжі. З листа чорниці виділені глікозиди міртілін і неоміртілін, що знижують рівень глікемії.

Стручки квасолі – застосовуються у вигляді відвару (1 столову ложку подрібненої сировини заливають 1 л води і варять протягом 3-4 год). Добова доза відвару – 0,5 л в 3-4 прийоми. Квасоля містить речовину галегін, яка діє подібно бігуанідам, а також сульфамідам, так як є продуктом біосинтезу сечовини.

Овес – застосовується у вигляді настою: 100 зерен заливають 3 склянками води, кип'ятять протягом 1 год, залишають на ніч, проціджують і приймають по 1/2 склянки 3-4 рази на день до їжі.

Корінь кульбаби, корінь лопуха, корінь цикорію – 1 чайну ложку заливають 2 склянками окропу, настоюють протягом 1 год, проціджують і приймають по 1 столовій ложці до їжі. Добова доза настою 1/2 склянки.

Галега містить алкалоїд галегін, що володіє цукрознижувальною дією.

Лист брусниці, лист кропиви – висушене листя брусниці або кропиви подрібнюють, 1 столову ложку сировини заливають 1 склянкою окропу, настоюють протягом 1 год, проціджують і приймають по 1 столовій ложці до їжі. Добова доза настою – 1/2 склянки.

Горіх волоський – застосовують настій з подрібненого листа: 1 столову ложку подрібненого листа заливають 1 склянкою окропу, настояти 1 год, використовують протягом доби. Застосовують також перегородки волоського горіха: 40 штук (12 г) заливають 1 склянкою окропу, томять на водяній бані під кришкою протягом 1 год, приймають по 1 чайній ложці 3 рази на день до їжі.

Лавровий лист застосовується у вигляді настою: 10 листя заливають 3 склянками крутого окропу, настоюють протягом 2-3 год, приймають по 1/2

склянки 3 рази на день до їжі.

Капуста – застосовують сік свіжої капусти по 1/2 склянки 3 рази на день до їжі.

Дріжжі пивні – 20 г розводять в малій кількості молока, приймають 2 рази на день через 15 хвилин після їжі.

Арфазетін – офіційний збір для лікування ЦД. Склад збору: пагони чорниці - 20 г, стулки квасолі - 20 г, коріння аралії маньчжурської - 10 г, хвощ польовий - 15 г, плоди шипшини - 15 г, трава звіробою - 10 г, квіти ромашки - 10 г. 10 г збору насипають в емальований посуд, заливають 2 склянками (400 мл) гарячої води, нагрівають у киплячій воді (на водяній бані) протягом 15 хв., охолоджують при кімнатній температурі не менше 45 хв., проціджують, залишок віджимають. Обсяг отриманого настою доводять до 400 мл кип'яченою водою. Приймають настій за 30 хв. до їжі (краще в теплому вигляді) по 1/3-1/2 склянки 2-3 рази на день протягом 20-30 днів. Через 2 тижні курс повторюють. У році проводять 3-4 курси.

Топінамбур (земляна груша) – також володіє гіпоглікемічним ефектом.

8. ГОСТРІ УСКЛАДНЕННЯ ЦД

8.1 ДКА і діабетична кетоацидотична кома. *ДКА* – гостра декомпенсація ЦД, з гіперглікемією (рівень глюкози плазми $>13,9$ ммоль/л), гіперкетонемією (>5 ммоль/л), кетонурією ($\geq++$), метаболічним ацидозом ($\text{pH}<7,3$) і різним ступенем порушення свідомості або без неї. Вимагає екстреної госпіталізації.

Основна причина: абсолютна або виражена відносна інсулінова недостатність.

Провокуючі фактори:

- інтеркурентні захворювання, операції і травми;
- пропуск або відміна інсуліну хворими, помилки в техніці ін'єкцій, несправність засобів для введення інсуліну;
- недостатній самоконтроль глікемії, невиконання хворими правил самостійного підвищення дози інсуліну;
- маніфестація ЦД, особливо 1 типу;
- лікарські помилки: несвоєчасне призначення або неадекватна корекція дози інсуліну;
- хронічна терапія стероїдами, атиповими нейролептиками і інш.;
- вагітність.

Клінічна картина. Поліурія, спрага, ознаки дегідратації і гіповолемії (зниження АТ, можлива оліго- і анурія), слабкість, відсутність апетиту, нудота, блювота, запах ацетону в повітрі, що видихається, головний біль, задишка, в термінальному стані дихання Куссмауля, порушення свідомості - від сонливості, загальмованості до коми. Часто – абдомінальний синдром (помилковий «гострий живіт», діабетичний псевдоперітоніт) – болі в животі, блювота, напруга і болючість черевної стінки, парез перистальтики або діарея.

Таблиця 13.

Лабораторні зміни при кетоацидозі

Загальний клінічний аналіз крові	- лейкоцитоз: <15000 - стресовий, >15000 - інфекція
----------------------------------	---

Загальний аналіз сечі	- глюкозурія, кетонурія, протеїнурія (не постійно)
Біохімічний аналіз крові	- гіперглікемія, гіперкетонемія - підвищення креатиніну (непостійно; частіше вказує на транзиторну «преренальну» ниркову недостатність, викликану гіповолемією) - транзиторне підвищення трансаміназ і креатинфосфокінази (протеоліз) - Na^+ частіше нормальний, рідше знижений або підвищений - K^+ частіше нормальний, рідше знижений, при $\text{ХХН} \geq \text{СЗ}$ може бути підвищений - помірне підвищення амілази (не є ознакою острого панкреатиту)
КЛР	- декомпенсований метаболічний ацидоз

Таблиця 14.

Класифікація ДКА по ступеню важкості

	Ступінь важкості ДКА		
	легкий	помірний	тяжкий
Глюкоза плазми (ммоль/л)	> 13	> 13	> 13
pH артеріальної крові	7.25 – 7.30	7.0 – 7.24	< 7.0
Бікарбонат сироватки (ммоль/л)	15–18	10–15	< 10
Кетонові тіла в сечі	+	++	+++
Кетонові тіла у сироватці	↑↑	↑↑	↑↑↑↑
Осмолярність плазми (мосмоль/л)*	варіює	варіює	варіює
Аніонна різниця**	> 10	> 12	> 14
Порушення свідомості	Немає	Немає або сонливість	Сопор/кома

Лікування.

Основні компоненти:

- усунення інсулінової недостатності;
- боротьба з дегідратацією і гіповолемією;
- відновлення електролітного балансу і кислотно-лужного стану (КЛС);
- виявлення і лікування супутніх захворювань і станів (що спровокували ДКА або розвилися як його ускладнення).

На догоспітальному етапі або в приймальному відділенні:

1. Експрес-аналіз глікемії і аналіз будь-якої порції сечі на кетонові тіла;
2. ІКД 20 од в/м;
3. 0,9 % розчин хлориду натрію в/в крапельно зі швидкістю 1 л/год.

У реанімаційному відділенні або відділенні інтенсивної терапії (лікування ДКА легкого ступеня проводиться в ендокринологічному/терапевтичному відділенні).

Лабораторний моніторинг:

- Експрес-аналіз глікемії – щогодини до зниження рівня глюкози плазми до 13 ммоль/л, потім 1 раз в 3 год.
- Аналіз сечі на кетонові тіла – 2 рази на добу в перші 2 доби, потім 1 раз на добу.
- Загальний аналіз крові і сечі: спочатку, потім 1 раз на 2 доби.
- Na^+ , K^+ сироватки: мінімум 2 рази на добу, при необхідності кожні 2 години до усунення ДКА, потім кожні 4-6 годин до повного одужання.

- Розрахунок ефективної осмолярності.
- Біохімічний аналіз крові: сечовина, креатинін, хлориди, бікарбонат, бажано лактат – спочатку, потім 1 раз на 3 доби, при необхідності – частіше.
- газоаналіз і рН (можна венозної крові): 1-2 рази на добу до нормалізації КЛС.

Інструментальні дослідження:

- погодинно контроль діурезу; контроль центрального венозного тиску (ЦВТ), АТ, пульсу і t° тіла кожні 2 години; ЕКГ не рідше 1 разу на добу або ЕКГ-моніторинг; пульсоксиметрія
- пошук можливого вогнища інфекції за загальними стандартами.

Терапевтичні заходи

Інсулінотерапія – режим малих доз (краще керування глікемії і менший ризик гіпоглікемії і гіпокаліємії, ніж в режимі великих доз):

Внутрішньовенна (в/в) інсулінотерапія:

1. Початкова доза ІКД: 0,15 ОД/кг в/в болюсно. Необхідну дозу набирають в інсуліновий шприц, добирають 0,9% NaCl до 1 мл і вводять дуже повільно (2-3 хв).

2. У наступні години: ІКД по 0,1 ОД/кг на годину в одному з варіантів:

Варіант 1 (через інфузомат): безперервна інфузія 0,1 ОД/кг/год. Приготування інфузійної суміші: 50 ОД ІКД + 2 мл 20% альбуміну або 1 мл крові пацієнта (для запобігання сорбції інсуліну в системі, яка становить 10-50% дози); обсяг доводять до 50 мл 0,9% NaCl.

Варіант 2 (за відсутності інфузомата): розчин з концентрацією ІКД 1 ОД/мл або 1 ОД/10 мл 0,9% NaCl в/в крапельно (+ 4 мл 20% альбуміну/100 мл розчину для запобігання сорбції інсуліну). Недоліки: корекція малих доз ІКД по числу крапель або мл суміші вимагає постійної присутності персоналу і ретельного підрахунку; важко титрувати малі дози.

Варіант 3 (більш зручний при відсутності інфузомата): ІКД в/в болюсно (повільно) 1 раз/год шприцом в «гумку» інфузійної системи. Тривалість фармакодинамічного ефекту ІКД при цьому – до 60 хв. Переваги: немає сорбції інсуліну (додавати альбумін або кров в розчин не потрібно), точний облік і корекція введеної дози, менша зайнятість персоналу, ніж у варіанті 2.

Внутрішньом'язова (в/м) інсулінотерапія (проводиться при неможливості в/в доступу, а також при легкій формі ДКА, за відсутності порушень гемодинаміки).

Навантажувальна доза ІКД-0,4 ОД/кг (половина в/в, половина в/м), потім в/м по 5-10 ОД/год. Недоліки: при порушенні мікроциркуляції (колапс, кома) ІКД гірше всмоктується; мінімальна довжина голки інсулінового шприца ускладнює в/м ін'єкцію; 24 в/м ін'єкції в добу дискомфортні для хворого. Якщо через 2 години після початку в/м терапії глікемія не знижується, переходять на в/в введення.

Швидкість зниження глікемії – не більше 4 ммоль/л/год (небезпека зворотного осмотичного градієнта між внутрішньо і позаклітинним простором і набряку мозку); в першу добу слід не знижувати рівень глюкози плазми менше 13-15 ммоль/л.

Таблиця 15.

Корекція дози інсуліну в залежності від динаміки глікемії при кетоацидозі

Динаміка глікемії	Корекція дози інсуліну
У перші 2-3 години глюкоза плазми знижується мінімум на 3 ммоль від вихідної	Подвоїти наступну дозу ІКД (до 0,2 од / кг), перевірити адекватність гідратації
Зниження глюкози плазми близько 3-4,5 ммоль/л на годину	Продовжувати в тій же дозі
Швидкість зниження глюкози плазми близько 5 ммоль/л на годину або зниження до 13-14 ммоль/л	Наступну дозу ІКД зменшити вдвічі
Зниження глюкози плазми > 5 ммоль/л на годину	Пропустити наступну дозу ІКД, продовжувати щогодинно визначати глікемію

Перехід на п/ш інсулінотерапію: при поліпшенні стану, стабільній гемодинаміці, рівні глюкози плазми $\leq 11-12$ ммоль/л і $\text{pH} > 7,3$ переходять на п/ш введення ІКД кожні 4-6 год в поєднанні з інсуліном продовженої дії).

Регідратація

Розчини:

- 0,9% NaCl (при рівні скоригованого Na^+ плазми < 145 ммоль/л).
- При рівні глюкози плазми ≤ 13 ммоль/л: 5-10 % глюкоза (+3-4 ОД ІКД на кожні 20 г глюкози).
- Колоїдні плазмозамінники (при гіповолемії – систолічний АТ нижче 80 мм рт. ст. або ЦВТ нижче 4 мм водн.ст.).
- Переваги кристалоїдних розчинів (Рінгера, Рінгера-Локка та ін.) перед 0,9% NaCl, при ДКА не доведені.

Швидкість регідратації: 1 л в першу годину (з урахуванням рідини, введеної на догоспітальному етапі), по 0,5 л – надругій та третій годинах, по 0,25-0,5 л в наступні години. Можлива більш повільна регідратація: 2 л в перші 4 год, ще 2 л в наступні 8 годин, надалі – по 1 л за кожні 8 годин. Загальний обсяг інфузії в перші 12 год терапії – не більше 10 % маси тіла. Якщо регідратація при ДКА починається з 0,45% NaCl (рідкісні випадки широкої гіпернатріємії), швидкість інфузії зменшують до 4-14 мл/кг на годину.

Швидкість регідратації коригують залежно від ЦВТ або за правилом: обсяг введеної за годину рідини не повинен перевищувати годинного діурезу більш, ніж на 0,5-1 л.

Корекція метаболічного ацидозу. Етіологічне лікування метаболічного ацидозу при ДКА – інсулін.

Показання до введення бікарбонату натрію: pH крові $< 7,0$ або рівень стандартного бікарбонату < 5 ммоль/л. При pH 6,9-7,0 вводять 4 г бікарбонату натрію (200 мл 2% розчину в/в повільно за 1 год), при більш низькому pH – 8 г бікарбонату (400 мл 2% розчину за 2 год).

Без визначення pH /КЛС введення бікарбонату протипоказано!

Відновлення електролітних порушень. В/в інфузію калію починають одночасно з введенням інсуліну (табл. 16).

Таблиця 16.

Швидкість введення КСІ в залежності від рівня K^+ в плазмі крові

K^+ плазми (ммоль/л)	Швидкість введення КСІ (г в годину)		
	при рН<7,1	при рН>7,1	без урахування рН, округлено
< 3	3	1,8	3
3–3,9	1,8	1,2	2
4–4,9	1,2	1,0	1,5
5–5,9	1,0	0,5	1,0
> 6		Препарати калію не вводити	

Якщо рівень K^+ невідомий, в/в інфузію калію починають не пізніше, ніж через 2 години після початку інсулінотерапії, під контролем ЕКГ і діурезу.

Критерії усунення ДКА: рівень глюкози плазми <11 ммоль/л і як мінімум два з трьох показників КЛС: бікарбонат ≥ 18 ммоль/л, венозний рН $\geq 7,3$, аніонна різниця ≤ 12 ммоль/л. Невелика кетонурія може деякий час зберігатися.

Харчування. Після повного відновлення свідомості, здатності ковтати, за відсутності нудоти і блювоти – дробове щадне харчування з достатньою кількістю вуглеводів і помірною кількістю білка (каші, картопляне пюре, хліб, бульйон, омлет, розведені соки без додавання цукру), з додатковим введенням ІКД по 1-2 од на 1 ХЕ. Через 1-2 діб після початку прийому їжі, за відсутності гострої патології шлунково-кишкового тракту, перехід на звичайне харчування.

Часта супутня терапія. Антибіотики широкого спектра дії (висока ймовірність інфекцій як причини ДКА).

8.2 Гіперосмолярний гіперглікемічний стан (ГГС). ГГС – гостра декомпенсація ЦД, з різко вираженою гіперглікемією (як правило, рівень глюкози плазми >35 ммоль/л), високою осмолярністю плазми і різко вираженою дегідратацією, при відсутності кетозу і ацидозу.

Основна причина: виражена відносна інсулінова недостатність + різка дегідратація.

Провокуючі фактори: блювота, діарея, лихоманка, інші гострі захворювання (інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії, інсульт, масивні кровотечі, великі опіки, ниркова недостатність, діаліз, операції, травми, тепловий і сонячний удар, застосування діуретиків, супутній нецукровий діабет; неправильні медичні рекомендації (заборона достатнього споживання рідини при спразі); похилий вік; прийом глюкокортикоїдів, статевих гормонів, аналогів соматостатину і т. д., ендокринопатії (акромегалія, тиреотоксикоз, хвороба Кушинга).

Клінічна картина: виражена поліурія (згодом часто оліго-, анурія), виражена спрага (у літніх хворих може бути відсутнім), слабкість, головний біль; виражені симптоми дегідратації і гіповолемії: знижений тургор шкіри, м'якість очних яблук при пальпації, тахікардія, пізніше – артеріальна гіпотонія, потім

наростання недостатності кровообігу, аж до колапсу і гіповолемічного шоку; сонливість. Запаху ацетону і дихання Куссмауля немає.

Особливість клініки ГГС – поліморфна неврологічна симптоматика (судоми, дизартрія, двосторонній спонтанний ністагм, гіпер- або гіпотонус м'язів, парези і паралічі; геміанопсія, вестибулярні порушення та інш.), яка не вкладається в будь-якої чіткий синдром, мінлива і зникає при нормалізації осмолярності.

Вкрай важливим є диференційний діагноз з набряком мозку, щоб уникнути помилкового призначення сечогінних замість регідrataції.

Таблиця 17.

Лабораторні зміни при гіперосмолярній комі

Загальний клінічний аналіз крові	- лейкоцитоз: <15000 – стресовий, >15000 – інфекція
Загальний аналіз сечі	- масивна глюкозурія, протеїнурія (не постійно); кетонурії немає
Біохімічний аналіз крові	- край висока гіперглікемія, кетонемії немає - висока осмолярність плазми: > 320 мосмоль/л - підвищення креатиніну (непостійно; найчастіше вказує на транзитну ниркову недостатність, викликану гіповолемією) - рівень Na^+ підвищений * - рівень K^+ нормальний, рідше знижений, при ХХН може бути підвищений
КЛС	- ацидозу немає: $\text{pH} > 7,3$, бікарбонат > 15 ммоль/л, аніонна різниця < 12 ммоль/л

*Необхідний розрахунок скоригованого Na^+ .

Розрахунок осмолярності плазми (норма 285-295 мосмоль/л): $2 (\text{Na}^+, \text{ммоль/л} + \text{K}^+, \text{ммоль/л}) + \text{глюкоза, ммоль/л}$

Лікування

Основні компоненти: боротьба з дегідrataцією і гіповолемією; усунення інсулінової недостатності; відновлення електролітного балансу; виявлення та лікування захворювань, що спровокували ГГС, і його ускладнень).

На догоспітальному етапі або в приймальному відділенні:

1. Експрес-аналіз глюкози плазми і будь-який порції сечі на кетонів тіла;
2. 0,9% NaCl в/в крапельно зі швидкістю 1 л/год.

У реанімаційному відділенні або відділенні інтенсивної терапії:

Лабораторний моніторинг як при ДКА, з наступними особливостями:

1. Розрахунок скоригованого Na^+ (для вибору розчину для інфузії): скоригований $\text{Na}^+ = \text{виміряний } \text{Na}^+ + 1,6 (\text{глюкоза} - 5,5)/5,5$.
2. Бажано – рівень лактату (часте поєднана наявність лактат-ацидозу).
3. Коагулограма (мінімум – протромбіновий час).

Інструментальні дослідження. Як при ДКА. Якщо після певного зниження гіперосмолярності неврологічні симптоми не зменшуються, показана комп'ютерна томографія головного мозку.

Терапевтичні заходи. Регідrataція. Як при ДКА, з наступними особливостями:

- в першу годину – 1 л 0,9% NaCl, потім – в залежності від рівня Na^+ ;
- при скоригованому $\text{Na}^+ > 165$ ммоль/л: сольові розчини протипоказані, регідrataцію починають з 2 % розчину глюкози;
- при скоригованому $\text{Na}^+ 145-165$ ммоль/л: регідrataцію проводять 0,45% (гіпотонічним) NaCl;
- при зниженні скоригованого Na^+ до < 145 ммоль/л переходять на 0,9% NaCl.
- при гіповолемічному шоці (АТ $< 80/50$ мм рт.ст.) спочатку в/в дуже швидко вводять 1 л 0,9% NaCl або колоїдні розчини.

Швидкість регідrataції: перша година – 1-1,5 л рідини, друга і третя години – по 0,5-1 л, потім по 0,25-0,5 л (під контролем ЦВТ; обсяг введеної за годину рідини не повинен перевищувати годинного діурезу більш, ніж на 0,5-1 л).

Особливості інсулінотерапії:

- з урахуванням високої чутливості до інсуліну при ГГС, на початку інфузійної терапії інсулін не вводять або вводять в дуже малих дозах – 0,5-2 ОД/год, максимум 4 ОД/год в/в;
- якщо через 4-5 годин від початку інфузії, після часткової регідrataції і зниження рівня Na^+ зберігається виражена гіперглікемія, переходять на режим дозування інсуліну, рекомендований для лікування ДКА;
- якщо одночасно з початком регідrataції 0,45% (гіпотонічним) NaCl помилково вводяться більш високі дози ІКД ($\geq 6-8$ ОД/год), можливо швидке зниження осмолярності з розвитком набряку легенів і набряку мозку.

Рівень глюкози плазми не слід знижувати швидше, ніж на 4 ммоль/л/год, а осмолярність сироватки – не більше, ніж на 3-5 мосмоль/л/год.

Відновлення дефіциту калію проводиться за тими ж принципами, що при ДКА. Зазвичай дефіцит калію більш виражений, ніж при ДКА.

Часта супутня терапія - як при ДКА, плюс часто - прямі антикоагулянти (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин) через високу ймовірність тромбозів і тромбоемболій.

8.3 Лактатацидоз. *Лактатацидоз* – метаболічний ацидоз з великою аніонною різницею (≥ 10 ммоль/л) і рівнем молочної кислоти в крові > 4 ммоль/л (за деякими визначеннями – більше 2 ммоль/л).

Основна причина – підвищене утворення і зниження утилізації лактату і гіпоксія.

Провокуючі фактори при ЦД

- прийом бігуанідів, виражена декомпенсація ЦД, ацидоз, включаючи ДКА.
- ниркова або печінкова недостатність.
- зловживання алкоголем.
- внутрішньовенне введення рентгеноконтрастних засобів.
- тканинна гіпоксія (хронічна серцева недостатність, ІХС, облітеруючі захворювання периферичних артерій, тяжкі захворювання органів дихання, анемії).
- гострий стрес, виражені пізні ускладнення ЦД, старечий вік, важкий загальний стан, запущені стадії злоякісних новоутворень.

- вагітність.

Клінічна картина: міалгії, некупіруються анальгетиками, болі в серці, некупіруються антиангінальними засобами, болі в животі, головні болі, нудота, блювота, слабкість, адинамія, артеріальна гіпотонія, тахікардія, задишка, згодом дихання Куссмауля, порушення свідомості від сонливості до коми.

Таблиця 18.

Лабораторні зміни при лактатацидозі

Біохімічний аналіз крові	- лактат > 4,0 ммоль / л, рідше 2,2 - 4 ммоль/л - глікемія: будь-яка, частіше гіперглікемія - часто - підвищення креатиніну, гіперкаліємія
КЛС	- декомпенсований метаболічний ацидоз: рН < 7,3, рівень бікарбонату в сироватці ≤ 18 ммоль/л, аніонна різниця ≥ 10-15 ммоль/л (з корекцією на гіпоальбумінемію)

Лікування

Основні компоненти: зменшення утворення лактату, виведення з організму лактату і метформіну, боротьба з шоком, гіпоксією, ацидозом, електролітними порушеннями, усунення провокуючих чинників.

На догоспітальному етапі: в/в інфузія 0,9% NaCl.

У реанімаційному відділенні або відділенні інтенсивної терапії: лабораторний і інструментальний моніторинг: проводиться, як при ДКА, з більш частим монітуванням рівня лактату.

Терапевтичні заходи. Зменшення продукції лактату:

- ІКД по 2-5 ОД в годину в/в, 5% глюкоза по 100-125 мл на годину.
- видалення надлишку лактату і бігуанідів (якщо застосовувалися)
- єдине ефективний захід – гемодіаліз з безлактатним буфером.
- при гострому передозуванні метформіну – активоване вугілля або інший сорбент всередину.
- відновлення КЛС
- штучна вентиляція легень в режимі гіпервентиляції для усунення надлишку CO₂ (мета: рCO₂ 25-30 мм рт. ст.).
- введення бікарбонату натрію – тільки при рН < 7,0, вкрай обережно (небезпека парадоксального посилення внутрішньоклітинного ацидозу і продукції лактату), не більше 100 мл 4 % розчину одноразово, в/в повільно, з подальшим збільшенням вентиляції легень для виведення надлишку CO, що утворюється при введенні бікарбонату.

Боротьба з шоком і гіповолемією - за загальними принципами інтенсивної терапії.

8.4 Гіпоглікемія і гіпоглікемічна кома. Заходи по усуненню гіпоглікемії у хворих на ЦД, які отримують цукрознижувальну терапію, слід починати при рівні глюкози плазми < 3,9 ммоль/л.

Гіпоглікемія – рівень глюкози плазми < 2,8 ммоль/л, що супроводжується клінічною симптоматикою, чи < 2,2 ммоль/л, незалежно від симптомів*.

Основна причина: надлишок інсуліну в організмі по відношенню до надходження вуглеводів ззовні (з їжею) або з ендогенних джерел (продукція

глюкози печінкою), а також при прискореній утилізації вуглеводів (м'язова робота).

Провокуючі фактори

- Безпосередньо пов'язані з медикаментозною цукрознижувальною терапією: передозування інсуліну, препаратів СС або глінідів; помилка хворого; помилка функції інсулінової шприц-ручки, люкметра; навмисне передозування; помилка лікаря (занадто низький цільовий рівень глікемії, занадто високі дози);

- зміна фармакокінетики інсуліну або ПЦЗП: зміна препарату, ниркова і печінкова недостатність, високий титр антитіл до інсуліну, неправильна техніка ін'єкцій, лікарські взаємодії препаратів СС;

- підвищення чутливості до інсуліну: тривале фізичне навантаження, ранній післяпологовий період, надниркова або гіпофізарна недостатність.

- харчування: пропуск прийому або недостатня кількість хлібних одиниць, алкоголь, обмеження харчування для зниження маси тіла (без відповідного зменшення дози цукрознижувальних препаратів); уповільнення спорожнення шлунку (при автономній нейропатії), блювота, синдром мальабсорбції.

- вагітність (перший триместр) і годування груддю.

Клінічна картина

- вегетативні симптоми: серцебиття, тремтіння, блідість шкіри, пітливість, мідріаз, нудота, сильний голод, занепокоєння, тривога, агресивність.

- Нейроглікопенічні симптоми: слабкість, порушення концентрації, головний біль, запаморочення, сонливість, парестезії, порушення зору, розгубленість, дезорієнтація, дизартрія, порушення координації рухів, сплутаність свідомості, кома; можливі судоми та інші неврологічні симптоми.

Лабораторні зміни: глюкоза плазми $<2,8$ ммоль/л (при комі – як правило, $<2,2$ ммоль / л)

Лікування

Легка гіпоглікемія (яка не потребує допомоги іншої особи). Прийом 1-2 хлібних одиниць швидко засвоюваних вуглеводів: цукор (3-5 шматочків по 5 г, краще розчинити), або мед або варення (1-1,5 столових ложки), або 100-200 мл фруктового соку, або 100-200 мл лимонаду на цукрі, або 4-5 великих таблеток глюкози (по 3-4 г). Якщо гіпоглікемія викликана інсуліном подовженої дії, особливо в нічний час, то додатково з'їсти 1-2 хлібних одиниць повільно засвоюваних вуглеводів (хліб, каша та інш.).

Важка гіпоглікемія (яка потребує допомоги іншої особи, з втратою свідомості або без неї):

- пацієнта укласти на бік, звільнити порожнину рота від залишків їжі. При втраті свідомості не можна вливати в порожнину рота солодкі розчини (небезпека асфіксії!);

- в/в струменево ввести 40-100 мл 40% розчину глюкози, до повного відновлення свідомості;

- альтернатива – 1 мг глюкагону п/ш або в/м (вводиться родичем хворого);

- якщо свідомість не відновлюється після в/в введення 100 мл 40% розчину глюкози – почати в/в крапельне введення 5-10% розчину глюкози і госпіталізувати;

- якщо причиною є передозування ПЦЗП з великою тривалістю дії, в/в крапельне введення 5-10 % розчину глюкози продовжувати до нормалізації глікемії і повного виведення препарату з організму.

9. ХРОНІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

9.1 Діабетичні мікроангіопатії. До діабетичної мікроангіопатії відносяться: діабетична ретинопатія та діабетична нефропатія.

Фактори ризику:

- що немодифікуються – тривалість ЦД, генетичні фактори
- що модифікуються – гіперглікемія (HbA1c), АГ, дисліпідемія

Навчання хворих методам самоконтролю глікемії і АТ – обов'язкова умова профілактики і успішного лікування ускладнень ЦД!

9.1.1 Діабетична ретинопатія. ДР – мікросудинні порушення і зміни сітківки, в термінальній стадії призводять до повної втрати зору. Ускладнення на зір спостерігаються у 85% хворих на діабет 1 типу зі стажем 20 років і більше. Коли виявляють діабет 2 типу у людей середнього і похилого віку, то більш ніж в 50% випадків у них відразу виявляють ураження судин.

Ключовим механізмом розвитку даного патологічного стану є токсична дія на сітчасту оболонку ока хронічно підвищеного рівня глюкози.

Таблиця 19

Класифікація ДР

Стадії ДР	Характеристика змін судин сітківки
Непроліферативна	Мікроаневризми, дрібні інtrarетинальні крововиливи, набряк сітківки, тверді і м'які ексудативні вогнища. Діабетичний макулярної набряк *
Препроліферативна	Приєднання венозних аномалій (звивистість, коливання калібру), безліч м'яких і твердих ексудатів, інtrarетинальні мікросудинні аномалії, великі ретинальні геморагії. Діабетичний макулярної набряк*
Проліферативна	Неоваскуляризація диску зорового нерва і/або інших відділів сітківки, ретинальні, преретинальні і інтравітреальні крововиливи/гемофтальм, утворення фіброзної тканини в області крововиливів і уздовж неоваскуляризації. Діабетичний макулярний набряк*
Термінальна	Неоваскуляризація кута передньої камери ока, що веде до виникнення вторинної рубцевої глаукоми. Утворення вітреоретинальних швартз тракційний синдромом, що приводить до відшарування сітківки. Діабетичний макулярної набряк *

*Макулопатія може бути на будь-якій стадії ДР.

Таблиця 20.

Діагностика ДР

Обов'язкові методи	Додаткові методи
1. Визначення гостроти зору (Візометрія) 2. Вимірювання внутрішньоочного тиску (тонометрія) 3. Біомікроскопія кришталика і скловидного тіла 4. Офтальмоскопія при розширеній зіниці	1. Фотографування очного дна 2. Флюоресцентна ангіографія сітківки 3. УЗД при наявності значних помутнінь у склоподібному тілі і кришталику 4. Електрофізіологічні методи дослідження функціонального стану зорового нерва і нейронів сітківки 5. Огляд кута передньої камери ока (гоніоскопія) 6. Вимірювання полів зору (периметрія) 7. Оптична когерентна томографія сітківки

Таблиця 21.

Частота офтальмологічного огляду в залежності від стадії ДР

Стадія ДР	Частота огляду
ДР не має	Не менше 1 разу на рік
Непроліферативна ДР	Не менше 2 разів на рік
Непроліферативна ДР с макулопатією	За показаннями, але не менше 3 разів на рік
Препроліферативна ДР	3-4 рази на рік
Проліферативна ДР	За показаннями, але не менше 4 разів на рік
Термінальна ДР	За показаннями

Лікування

1. Лазерна коагуляція сітківки

2. Медикаментозна терапія: інтравітреальне введення антиVEGF (vascular endothelial growth factor) препаратів інгібітор ендотеліального фактора росту судин – ранібізумаба (як монотерапія, так і в поєднанні з лазерною коагуляцією сітківки)

3. Вітректомія з ендолазеркоагуляцією

Показання до лазеркоагуляції сітківки

Абсолютні: проліферативна ДР, вітреальні і преретинальні крововиливи

Відносні: неоваскуляризація кута передньої камери ока, неоваскуляризація райдужної оболонки

Можливі: препроліферативна ДР, клінічно значущий макулярний набряк

При наявності екстрених показань для лазерної коагуляції сітківки вона повинна проводитися незалежно від рівня компенсації вуглеводного обміну. Екстреність її визначає офтальмолог. Зниження глікемії при необхідності слід здійснювати поступово і одночасно з виконанням лазерної коагуляції сітківки.

Показання до вітректомії

- Інтенсивний, що довго не розсмоктується крововилив в склоподібне тіло (більше 4-6 міс).

- Тракційне відшарування сітківки.

- Старі фіброзні зміни склоподібного тіла.

- Рецидивуючий макулярної набряк з тракційний синдромом.

Діагностика ДР на ранніх стадіях і вчасно проведене лікування дають можливість зупинити розвиток і прогресування ДР.

Застосування ангіопротекторів, антиоксидантів, ферментів і вітамінів при ДР малоефективно і не рекомендується.

9.1.2 Діабетична нефропатія. ДН – специфічне ураження нирок при ЦД, що супроводжується формуванням вузликового гломерулосклерозу, та приводить до розвитку термінальної ниркової недостатності, що вимагає проведення замісної ниркової терапії (діаліз, трансплантація нирок).

Таблиця 22

Стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на ЦД

ШКФ (мл/хв/1,73 м2)	Визначення	Стадія
> 90	Висока і оптимальна	C1
60-89	Незначно знижена	C2
45-59	Помірно знижена	C3a
30-44	Істотно знижена	C3b
15-29	Різко знижена	C4
< 15	Термінальна ниркова недостатність	C5

Таблиця 23.

Класифікація ХХН за рівнем альбумінурії

Категорія	А/Кр сечі		ШЕА (мг/24 год)	Опис
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма або незначно підвищена
A2	3-30	30-300	30-300	Помірно підвищена
A3	>30	>300	>300	Значно підвищена *

Примітка: ШЕА – швидкість екскреції альбуміну, А/Кр - відношення альбумін / креатинін сечі, * включаючи нефротичний синдром (екскреція альбуміну > 2200 мг/24 год [А/Кр > 2200 мг/г; > 220 мг/ммоль])

Таблиця 24.

Діагностика ДН:

Обов'язкові методи дослідження	Додаткові методи дослідження
- Вимірювання відношення альбумін / креатинін в ранковій порції сечі - Протеїнурія в загальному клінічному аналізі сечі і в сечі, зібраної за добу - Осад сечі - Креатинін, сечовина, калій сироватки - Розрахунок ШКФ	- Дуплексне ультразвукове дослідження нирок і ниркових судин - Ангіографія ниркових судин для діагностики стенозуючого процесу, емболії судин і інш.

Методи розрахунку ШКФ: Формула Кокрофта-Голта або MDRD або CKD-EPI.

Таблиця 25.

Скринінг ДН (щорічний з визначенням МАУ та ШКФ)

Категорії хворих	Початок скринінгу
Хворі на ЦД 2 типу	Відразу при постановці діагнозу, далі -щорічно
Вагітні на тлі ЦД або хворі гестаційним ЦД	1 раз в триместр

Таблиця 26.

Моніторинг в залежності від стадії ДН

Стадія ДН	Параметри контролю	Частота визначень
XXH C1-2 A ₂ чи A ₃	HbA1c	1 раз на 3 міс.
	Альбумінурія	1 раз на 6 міс.
	АТ	Щорічно
	Креатинін і сечовина сироватки	1 раз на рік
	ШКФ	1 раз на рік
	Ліпіди сироватки	1 раз на рік при нормальних значеннях; 1 раз в 3 міс. при лікуванні статинами
	Гемоглобін	1 раз на рік
	Залізо сироватки	1 раз на рік
	Ферритин сироватки	1 раз на рік
	Насичення трансферину залізом	1 раз на рік
	С-реактивний білок	1 раз на рік
	ЕКГ+навантажувальні тести, Ехо-КГ	рекомендації кардіолога
	Очне дно	рекомендації окуліста
	Огляд стоп	При кожному відвідуванні лікаря
XXH C3 A2 або A3 (Або XXH C3 без інших ознак ураження нирок)	HbA1c	1 раз на 3 міс.
	Альбумінурія/протеїнурія	1 раз на 6 міс.
	АТ	Щодня (ранок, вечір)
	Креатинін і сечовина сироватки	1 раз на 6 міс.
	ШКФ	1 раз на 6 міс.
	Альбумін с сироватки	1 раз на 6 міс.
	Ліпіди сироватки	1 раз на 6 міс. при нормальних значеннях
	Гемоглобін Залізо сироватки Ферритин сироватки Насичення трансферину залізом	1 раз на 6 міс. (частіше-на початку лікування засобами, що стимулюють еритропоез і препаратами заліза)
	С-реактивний білок	1 раз на 6 міс.
	ЕКГ+навантажувальні тести, Ехо-КГ	рекомендації кардіолога

	Очне дно	рекомендації окуліста
	Дослідження автономної та сенсорної нейропатії	рекомендації невролога
	Огляд стоп	При кожному відвідуванні лікаря
XXH C4 A2 або A3 (Або XXH C4 без інших ознак ураження нирок)	HbA1c	1 раз на міс.
	Альбумінурія/протеїнурія	1 раз на міс.
	АТ	Щодня (ранок, вечір)
	Креатинін і сечовина сироватки	1 раз на міс. (частіше - на початку лікування ІАПФ чи БРА)
	ШКФ	1 раз на міс.
	Альбумін с сироватки	1 раз на міс.
	Кальцій плазми (загальний і іонізований), фосфор	1 раз на 3 міс.
	Ліпіди сироватки	1 раз на 3 міс.
	Гемоглобін Залізо сироватки Ферритин сироватки Насичення трансферину залізом	1 раз на 3 міс. (частіше - на початку лікування засобами, що стимулюють еритропоез і препаратами заліза)
	С-реактивний білок	1 раз на 3 міс.
	Паратгормон	1 раз на 3 міс.
	Денситометрія	1 раз на рік
	ЕКГ+навантажувальні тести, Ехо-КГ	рекомендації кардіолога
	Очне дно	рекомендації окуліста
	Огляд стоп	При кожному відвідуванні лікаря
	Консультація невролога	1 раз на 6 міс.
	Маркери вірусних гепатитів	1 раз на 6 міс.

Таблиця 27.

Лікування ДН

Стадія ДН	Принципи лікування
XXH C1-3 A2	- Досягнення індивідуальних цільових значень HbA1c - Помірне обмеження тваринного білка (не більше 1,0 г/кг ідеальної маси тіла на добу) - Інгібітори АПФ або БРА як препарати вибору; протипоказані при вагітності - Комбінована АГ-терапія для досягнення цільового АТ ($> 120/70$ і $\leq 130/85$ мм рт.ст.) - Глікозаміноглікани (сулодексид) при відсутності протипоказань

	- Корекція дисліпідемії - Корекція анемії (засоби, що стимулюють еритропоез, препарати заліза) - Уникати застосування нефротоксичних засобів (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні препарати) - Обережність при проведенні рентгеноконтрастних процедур
ХХН С1-3 А3	- Досягнення індивідуальних цільових значень HbA1c - Обмеження тваринного білка (не більше 0,8 г/кг ідеальної маси тіла на добу) - Інгібітори АПФ або БРА як препарати вибору; протипоказані при вагітності - Комбінована АГ-терапія для досягнення цільового АТ ($> 120/70$ і $\leq 130/85$ мм рт.ст.) - Корекція дисліпідемії - Корекція анемії (засоби, що стимулюють еритропоез, препарати заліза) - Уникати застосування нефротоксичних засобів (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні препарати) - Обережність при проведенні рентгеноконтрастних процедур - Контроль статусу харчування
ХХН С4	- Досягнення індивідуальних цільових значень HbA1c - Обмеження тваринного білка (не більше 0,8 г/кг ідеальної маси тіла на добу) - Інгібітори АПФ або БРА як препарати вибору; зменшення дози при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² - Комбінована АГ-терапія для досягнення цільового АТ ($> 120/70$ і $\leq 130/85$ мм рт.ст.) - Корекція гіперкаліємії - Корекція дисліпідемії - Корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну - Корекція анемії (засоби, що стимулюють еритропоез, препарати заліза) - Уникати застосування нефротоксичних засобів (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні препарати) - Обережність при проведенні рентгеноконтрастних процедур - Контроль статусу харчування
ХХН С5	- Гемодіаліз - Перитонеальний діаліз - Трансплантація нирки

Таблиця 28.

**Цукрознижувальні препарати, допустимі до застосування
на різних стадіях ХХН**

ПРЕПАРАТИ	СТАДІЯ ХХН
Метформін	С1–3а
Глібенкламід (в т. ч. мікронізований)	С1–2

Гліклазид и гліклазид МВ	C1-4*
Глімепірид	C1-4*
Гліквідон	C1-4
Гліпізид и гліпізид ретард	C1-4*
Репаглінід	C1-4
Натеглінід	C1-3*
Піоглітазон	C1-4
Сітагліптин	C1-5*
Вілдагліптин	C1-5*
Саксагліптин	C1-5*
Лінагліптин	C1-5
Алогліптин	C1-5*
Ексенатид	C1-3
Ліраглутид	C1-3
Ліксісенатид	C1-3
Акарбоза	C1-3
Дапагліфлозин	C1-2
Емпагліфлозин	C1-3а
Канагліфлозин	C1-3а
Інсуліни	C1-5*

Примітки * При ХХН 3б-5 необхідна корекція дози препаратів. Необхідно пам'ятати про підвищення ризику розвитку гіпоглікемії у хворих на інсулінотерапії у міру прогресування захворювання нирок від ХХН 1-2 до С 3-5, що вимагає зниження дози інсуліну. # Застосування метформіну може бути продовжено до ШКФ > 45 мл/хв/1,73 м² при відсутності інших протипоказань.

Показання до початку замісної ниркової терапії у хворих на ЦД з термінальною нирковою недостатністю:

- ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²;
- гіперкаліємія (> 6,5 ммоль/л), некоригована консервативними методами лікування;
- важка гіпергідратація з ризиком розвитку набряку легенів;
- наростання білково-енергетичної недостатності.

Цільові значення HbA1c у хворих на ЦД на діалізі – менше 8,0%

Контроль АТ у хворих на ЦД на діалізі: цільовий рівень АТ у хворих на ЦД до діалізу і між сеансами діалізу не відрізняється від рекомендованого для всієї популяції діалітичних хворих в цілому – менш 140/90 мм рт.ст. Препаратами першого ряду (як і в додіалітичному періоді) залишаються інгібітори АПФ і БРА

Ниркова анемія у хворих на ЦД на діалізі:

- цільовий рівень гемоглобіну крові: ≥ 110 г/л, але ≤ 115 г/л. У деяких пацієнтів можливо індивідуалізація терапії для підтримки концентрації гемоглобіну вище 115 г/л, але не більше 130 г/л.

• лікування засобами, стимулюючими еритропоез (епоетин-альфа, епоетин-бета, метоксіполіетіленгліколь епоетин-бета, епоетин-омега, дарбепоетин-альфа,) і препаратами заліза (пероральними та парентеральними). Цільовий рівень феритину ≤ 500 нг/мл, насичення трансферину залізом $\leq 30\%$.

Фосфорно-кальцієвий обмін у хворих на ЦД на діалізі. Цільові значення: паратгормон - 150-300 пг/л; фосфор - 1,13-1,52 ммоль/л; загальний кальцій - 2,10-2,37 ммоль/л; $\text{Ca} \times \text{P} = \text{Менш } 4,44 \text{ ммоль/л}$.

Візуалізуючі дослідження у хворих на ЦД і ХХН.

При проведенні досліджень з внутрішньовенним введенням йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів у пацієнтів з ШКФ $< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ (ХХН 3а-5) необхідно:

- уникати застосування високоосмолярних препаратів;
- використовувати мінімально можливу дозу рентгеноконтрастного препарату;
- скасувати метформін, нестероїдні протизапальні засоби, діуретики (по можливості), потенційно нефротоксичні препарати за 48 годин до процедури;
- адекватна гідратація пацієнта з використанням фізіологічного розчину до, під час і після проведення дослідження (1 мл/кг/год);
- оцінити ШКФ через 48 - 96 годин після дослідження.

Можливе застосування препаратів гадолінію на основі макроциклічних хелатних комплексів для пацієнтів зі ШКФ $< 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ (ХХН 4). Застосування цих препаратів при ШКФ $< 15 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ (ХХН 5) не рекомендується (ризик розвитку нефрогенного системного фіброзу) і допустимо тільки в разі крайньої необхідності при відсутності альтернативних методів дослідження.

9.2 ДІАБЕТИЧНІ МАКРОАНГІОПАТІЇ

ЦД є одним з основних факторів, що впливають на ранній розвиток і швидке прогресування атеросклерозу артерій. Атеросклеротичне ураження великих і середніх артерій при ЦД прийнято називати макроангіопатіями.

До основних діабетичних макроангіопатій відносяться: ІХС; цереброваскулярні захворювання; захворювання артерій нижніх кінцівок.

Перераховані захворювання не є безпосередньо ускладненнями ЦД, проте ЦД призводить до раннього розвитку, збільшує тяжкість, погіршує перебіг, видозмінює клінічні прояви цих захворювань.

Стратифікація серцево-судинного ризику. У пацієнтів із ЦД 2-го типу без симптомів ССЗ або тяжкого ураження органів-мішеней необхідно оцінювати 10-річний ризик ССЗ за допомогою SCORE2-Diabetes. Наявність ССЗ або ураження органів-мішеней свідчить про дуже високий СС ризик ($\geq 20\%$). Із застосуванням шкали SCORE2-Diabetes також можна визначити у пацієнта високий (від 10 до $< 20\%$), помірний (від 5 до $< 10\%$) або низький ($< 5\%$) 10-річний СС ризик.

Для визначення серцево-судинного ризику у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, використовуються наступні критерії:

Дуже високий ризик – пацієнти з ЦД та встановленим ССЗ або ознаками ураження органів-мішеней (протеїнурія, ниркова недостатність з ШКФ $< 30 \text{ мл/хв}$, гіпертрофія лівого шлуночка, ретинопатія) або 3-ма та більше факторами ризику (вік, гіпертензія, дисліпідемія, паління, ожиріння)

Високий ризик – пацієнти з ЦД тривалістю ≥ 10 років без ураження органів-мішеней плюс принаймні 1 додатковий фактор ризику

Помірний ризик – молоді пацієнти (для ЦД 1-го типу < 35 років або для ЦД 2-го типу < 50 років) з тривалістю діабету < 10 років, без інших факторів ризику

Основні завдання лікування хворих на ЦД: зміна способу життя, контроль ваги, відмова від куріння, збалансована дієта, регулярні фізичні тренування, досягнення цільових показників АТ, ліпідограми, глікемії та HbA1c.

У літніх хворих з довготривалим ЦД або низькою очікуваною тривалістю життя або важкими супутніми захворюваннями цільові показники лікування, перш за все глікемії, можуть бути не настільки суворі.

9.2.1 Ішемічна хвороба серця. ЦД є незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань. Наявність ЦД підвищує ризик розвитку ІХС в 2-4 рази. Більше половини пацієнтів на момент верифікації діагнозу ЦД 2 типу вже страждають ІХС. Перебіг ІХС залежить від тривалості ЦД. ІХС у багатьох випадках протікає безсимптомно. Часто діагностується дифузне ураження коронарних артерій. Є велика ймовірність рестеноза у місці імплантації стента. Смертність при розвитку ГКС у хворих на ЦД вище в 2-3 рази.

Клінічні особливості ІХС при ЦД:

1. висока частота безбольових («німих») форм ІХС та інфаркту міокарда;
2. високий ризик «раптової смерті»;
3. висока частота розвитку постінфарктних ускладнень: (кардіогенного шоку, застійної серцевої недостатності (СН), порушень серцевого ритму).

Оцінка факторів ризику, що впливають на розвиток ІХС при ЦД:

- сімейний анамнез по ІХС (65 жінка і < 55 чоловік родич);
- вага і перерозподіл жиру, оцінка анамнезу, ІМТ (ожиріння ≥ 30 кг/м²) і окружність талії (абдомінальне ожиріння – > 94 см у чоловіків і > 80 см у жінок);
- фізична активність – оцінюється в даний час і в минулому;
- дисліпідемія (зниження ХЛВП і підвищення ТГ);
- АГ (понад 140/85 мм рт.ст.);
- тютюнопаління – на поточний момент, в минулому, інтенсивність;
- альбумінурія – рівень креатиніну плазми (ШКФ) і аналіз сечі на альбумін;
- ЦД – вік пацієнта на момент дебюту гіперглікемії, спадковість по ЦД, судинні ускладнення, рівень глюкози плазми натще, рівень HbA1c.

Діагностика ІХС. Обов'язкові методи дослідження: ЕКГ.

Додаткові: проби з фізичним навантаженням (третміл тест, велоергометрія), однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (сцинтиграфія) міокарда з навантаженням, стрес-ехокардіографія (з навантаженням, з добутамином), МСКТ, коронарографія. Показання до проведення навантажувальних проб: диференціальна діагностика ІХС, визначення індивідуальної толерантності до фізичного навантаження, оцінка ефективності лікувальних заходів (антиангінальних препаратів), оцінка прогнозу. Інструментальна діагностика: всім хворим на ЦД реєстрація ЕКГ повинна проводитися не рідше 1 разу на рік.

Лікування.

Модифікація способу життя при ЦД та ІХС:

- відмова від куріння;
- вміст жирів в харчуванні слід знизити <35%, насичених жирів <10% і мононенасичених жирів > 10% від загальної калорійності;
- вміст харчових волокон має бути > 40 г/день (або 20г/1000 ккал/день);
- будь-яка дієта з обмеженням калорійності може бути рекомендована для зниження надмірної маси тіла;
- помірне фізичне навантаження ≥ 150 хв/тиждень;
- аеробічні вправи і тренування на опір.

Кардіоваскулярна безпека цукрознижувальних препаратів при ЦД і ІХС:

- у хворих на ЦД, які страждають серцево-судинними захворюваннями, застосування ІНЗКТГ-2 (емпагліфлозин) зменшує загальну і серцево-судинну смертність (дослідження серцево-судинної безпеки інших препаратів цього класу тривають). При лікуванні такої категорії хворих ІНЗКТГ-2 слід призначати якомога раніше, особливо у хворих з супутньою серцевою недостатністю;
- тіазолідиндіони протипоказані при серцевій недостатності;
- іДПП-4 типу безпечні у хворих з серцево-судинними захворюваннями. При розвитку СН використовувати їх слід з обережністю;
- аГПП-1 ліраглутид призводить до зниження загальної та серцево-судинної смертності у осіб з підтвердженими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, дослідження інших препаратів цього класу тривають.

Дисліпідемія у пацієнтів з ЦД і ССЗ:

- у хворих на ЦД часто спостерігається поєднане підвищення рівнів ЗХС та ТГ;
- корекція дисліпідемії – один з головних механізмів зниження серцево-судинного ризику у хворих на ЦД;
- цільові значення ХС <4,5 ммоль/л, ХСЛПНЩ <2,5 (<1,8 при наявності ССЗ) ммоль/л, ХСЛПВЩ у жінок > 1,0, у чоловіків > 1,2 ммоль/л, ТГ $\leq 1,7$ ммоль/л;
- всі пацієнти з ЦД старше 40 років незалежно від наявності факторів ризику і молодші пацієнти з ХХН або множинними факторами ризику повинні отримувати терапію статинами;
- при підвищенні ТГ більше 1,7 ммоль/л при досягненні компенсації ЦД, виключити вторинні причини гіпертригліцеридемії (гіпотиреоз, ХНН, гепатит);
- додатково призначити фенофібрат в разі досягнення компенсації ЦД, і збереженні ТГ вище 4,5 ммоль/л;
- не використовувати нікотинову кислоту у хворих на ЦД.

Антиагрегантна терапія:

- терапія ацетилсаліциловою кислотою не показана хворим на ЦД без ССЗ;
- ацетилсаліцилова кислота в дозі 75-150 мг рекомендована для вторинної профілактики;
- у хворих з толерантністю до ацетилсаліцилової кислоти рекомендується прийом клопідогрелю;
- у хворих з ГКС рекомендується прийом блокаторів рецепторів P2Y₁₂ (клопідогрель, прасугрел, тікагрелол) протягом року. У пацієнтів з ГКС після черезшкірного коронарного втручання - прийом прасугреля і тікагрелолу.

Хірургічне лікування ІХС у хворих на ЦД:

- мета реваскуляризації міокарда полягає в усуненні міокардіальної ішемії, незалежно від наявності або відсутності ЦД;
- необхідність проведення реваскуляризації міокарда повинна бути визначена індивідуально в кожному конкретному клінічному випадку;
- у пацієнтів з ЦД і мультисудинним ураженням коронарних артерій необхідний комплексний міждисциплінарний підхід до реваскуляризації міокарда, що враховує тяжкість ураження коронарного русла, загальний стан хворого, наявність супутніх ускладнень ЦД;
- у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST переважно проведення первинної балонної ангіопластики зі стентуванням, ніж тромболітичної терапії;
- у хворих з ГКС без підйому сегмента ST рання інвазивна стратегія лікування має перевагу перед консервативною тактикою лікування;
- у хворих зі стабільними формами ІХС та мультисудинним ураженням коронарних артерій і/або ознаками ішемії міокарда, реваскуляризація міокарда дозволяє зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень;
- у хворих зі стабільною ІХС і мультисудинним ураженням коронарних артерій і хірургічним ризиком АКШ має перевагу перед ЧКВ;
- у хворих на ЦД краще використовувати стенти, які виділяють препарати, ніж голо-металеві стенти;
- у хворих, які отримують метформін, його слід відмінити за 48 годин до втручання і оцінювати азотовидільну функцію нирок 2-3 дні після виконання ЧКВ;
- антитромботична терапія при ЧКВ не відрізняється у хворих з ЦД і без ЦД.

9.2.2 Цереброваскулярні захворювання. Цереброваскулярні захворювання

– патологічні стани, що призводять до порушень кровообігу в мозку. Порушення мозкового кровообігу можуть бути гострими і хронічними.

Гостре порушення мозкового кровообігу – інсульт, найбільш важка форма судинної патології мозку, що розвивається гостро або підгостро і супроводжується локальною і/або загальномозковою неврологічною симптоматикою.

Класифікація гострих порушень мозкового кровообігу:

- субарахноїдальний крововилив;
- внутрішньомозковий крововилив;
- ішемічний інсульт;
- інсульт, що не уточнений як крововилив чи ішемічний інсульт;
- минулі порушення мозкового кровообігу або транзиторні ішемічні атаки.

Класифікація хронічних форм порушення мозкового кровообігу:

- ішемія мозку (хронічна);
- гіпертензивна енцефалопатія;
- прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія (хвороба Бінсвангера);
- судинна деменція.

Діагностика:

- клінічна (характерна неврологічна симптоматика);
- комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія головного мозку;

- ультразвукове дослідження судин голови та шиї;
- дослідження реологічних властивостей крові;
- нейропсихологічне обстеження.

Профілактика полягає в усуненні факторів ризику:

- досягнення індивідуальних цільових показників вуглеводного обміну;
- здоровий спосіб життя (відмова від куріння, регулярна фізична активність);
- зниження маси тіла;
- корекція АТ (цільовий рівень САТ > 120 і ≤ 140, ДАТ > 70 і ≤ 85 мм рт.ст.);
- корекція дисліпідемії;
- профілактика гіперкоагуляції і тромбозу.

9.2.3 Захворювання артерій нижніх кінцівок. *Діабетична макроангіопатія нижніх кінцівок* – захворювання артерій нижніх кінцівок (ЗАНК), що виникло при ЦД. Клінічна характеристика ЗАНК у пацієнтів з ЦД:

- ранній початок і швидке прогресування атеросклеротичних змін;
- висока поширеність супутньої ІХС та цереброваскулярних захворювань;
- висока поширеність у пацієнтів з ІМТ > 30 кг/м²;
- малосимптомний перебіг внаслідок супутньої діабетичної полінейропатії, характеризується стертим, атипичним або відсутнім больовим синдромом/переміжною кульгавістю;
- трофічні порушення м'яких тканин нижніх кінцівок можуть розвиватися на будь-якій стадії перебігу ЗАНК;
- висока постампутаційна смертність.

Класифікація ішемії нижніх кінцівок Фонтейна-Покровського не відображає стану кровотоку в артеріях нижніх кінцівок у осіб з ЦД, так як не враховує супутньої діабетичної нейропатії, що перешкоджає розвитку больового синдрому - переміжної кульгавості.

Особливості ураження артерій нижніх кінцівок у хворих на ЦД:

- мультисегментарний, симетричний і дифузний характер змін;
- переважає дистальний тип атеросклеротичного ураження із залученням гомілкових артерій і артерій стопи;
- типовою особливістю діабетичної макроангіопатії є медіакальціноз (склероз Менкеберга) підколінної і гомілкових артерій, що є наслідком автономної нейропатії;
- переважання протяжних артеріальних оклюзій над стенозами;
- незадовільний колатеральний кровоток на стопі внаслідок пригніченого артеріогенезу.

Діагностика. Для пацієнтів з ЗАНК характерно несвоєчасне звернення за медичною допомогою, нерідко на стадії трофічних змін м'яких тканин стопи, обумовлене супутньою діабетичною полінейропатією. Тому всім пацієнтам з ЗАНК показано об'єктивне обстеження і інструментальна оцінка периферичного кровотоку.

Фізикальний огляд – щорічний огляд пацієнтів з ЦД та факторами ризику ЗАНК з оцінкою симптомів ЗАНК, пальпацією периферичних артерій.

Неінвазивні гемодинамічні тести:

- УЗ доплерографія і доплерометрія з підрахунком кісточно-плечевого індексу КПІ (співвідношення систолічного АТ в артеріях стопи та систолічного АТ в плечовій артерії). Зниження КПІ нижче порогового значення 0,9 означає наявність ЗАНК.

- вимір пальцевого систолічного тиску і пальце-плечевого індексу. Зниження його нижче порогового значення 0,75 означає наявність ЗАНК.

Методи візуалізації.

1. Ультразвукове дуплексне сканування артерій нижніх кінцівок. Показано всім пацієнтам з групи ризику ЗАНК.

2. Магнітнорезонансна ангіографія (показана перед проведенням реваскуляризації).

3. Мультиспіральна комп'ютерна ангіографія (показана перед проведенням реваскуляризації).

4. Рентгенконтрастна ангіографія (показана перед проведенням реваскуляризації або при неінформативності неінвазивних методів візуалізації).

Методи оцінки мікроциркуляції.

1. Транскутанна оксиметрія (оцінка тяжкості ішемії кінцівки при ЗАНК, прогнозу загоєння виразок, ефективності консервативного лікування і результатів реваскуляризації, визначення рівня ампутації кінцівки).

2. Вимірювання перфузійного тиску шкіри (оцінка тяжкості ішемії).

3. Флуоресцентна ангіографія з індоціаніном зеленим (оцінка перфузії м'яких тканин стопи).

Таблиця 29.

Лікування захворювання артерій нижніх кінцівок

Корекція факторів ризику атеросклерозу	- досягнення і підтримання індивідуальних цільових показників вуглеводного обміну - антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота 75-100 мг/добу або клопідогрель 75 мг/добу) - гіполіпідемічна терапія (стати́ни, фібрати) під контролем ліпідограми, креатиніну сироватки, трансаміназ сироватки)
Лікування переміжної кульгавості	- антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота 75-100 мг/добу або клопідогрель 75 мг/добу) - гіполіпідемічна терапія (стати́ни, фібрати) - селективний інгібітор фосфодіестерази ІІІ (цілостазол 100-200 мг/добу)
Лікування критичної ішемії кінцівки	- ендovasкулярна або хірургічна реваскуляризація кінцівки - гібридні судинні операції - подвійна антиагрегантна терапія (ацетилсаліцилова кислота 75-100 мг/добу і клопідогрель 75 мг/добу) - гіполіпідемічна терапія (стати́ни, фібрати)

Профілактика:

- припинення паління!

- досягнення і підтримання індивідуальних цільових показників вуглеводного обміну;
- корекція АТ (цільове значення: САТ>120 і ≤140, ДАТ>70 і ≤85 мм рт. ст.);
- корекція дисліпідемії (цільові значення: ХСЛНЩ <2,5 ммоль/л (у осіб з дуже високим ризиком ХСЛНЩ<1,8 ммоль/л), ТГ<1,7 ммоль/л);
- зниження маси тіла на ≥5% від початкової.

9.3 Діабетична нейропатія. *Діабетична нейропатія* – комплекс клінічних і субклінічних синдромів, кожен з яких характеризується дифузним або вогнищевим ураженням периферичних і/або автономних нервових волокон в результаті ЦД.

Таблиця 30.

Класифікація діабетичної нейропатії

Симетрична нейропатія	Асиметрична нейропатія
- Дистальна сенсорна і сенсомоторна нейропатія - Діабетична нейропатія довгих нервових волокон * - Хронічна запальна демієлінізуюча полірадікулонеуропатія *	- Мононейропатія - Множинна мононейропатія - Радикулопатія - Поперекова плексопатія або радікулоплексопатія - Хронічна демієлінізуюча полірадікулонеуропатія

*Рідкісні форми діабетичної нейропатії, діагноз яких вимагає розгорнутого неврологічного обстеження (виконується неврологом) і використання інструментальних методів дослідження (електронеуроміографія).

Таблиця 31.

Діагностика діабетичної нейропатії

Форма нейропатії	Клінічні прояви	Методи	
		обов'язкові	додаткові
Сенсорна	Порушення чутливості		
	Вібраційної	Градуїований камертон (128 Гц) на медіальній поверхні головки 1-ої плюснової кістки	Біотезіометр
	Температурної	Дотик теплим/холодним предметом (ТіпТерм)	
	Больової	Поколювання неврологічної голкою	
	Тактильної	Дотик Монофіламентом (масою 10 г) поверхні стопи в проекції голівок плюсневих кісток і дистальної фаланги 1-го пальця	
	Пропріоцептивної	Пасивне згинання в суглобах пальців стопи в положенні хворого лежачи з закритими очима	
Моторна	М'язова слабкість М'язова атрофія	Визначення сухожильних рефлексів (Ахіллового, колінного) за допомогою неврологічного молоточка	електронеуроміографія *

Автономна (вегетативна)	Кардіоваскулярна форма	Ортостатична проба (зниження САТ > 30 мм рт.ст. При зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне) Відсутність прискорення ЧСС на вдиху, його уповільнення на видиху більш ніж на 10 уд/хв. Проба Вальсальви (відсутність збільшення ЧСС при напруженні) більш ніж на 10 уд/хв	Добове моніторування АТ (відсутність нічного зниження) Холтерівське моніторування ЕКГ (різниця між макс. і мінімальною ЧСС протягом доби ≤ 14 уд/хв) ЕКГ при пробі Вальсальви (відношення макс. RR до мінім. RR ≤ 1,2)
	Гастроінтестинальна	Опитування і огляд (дисфагія, болі в животі, чергування діареї та запорів; нічна діарея; відчуття переповнення шлунку, болі і важкість у правому підребер'ї, нудота)	Рентгенографія ШКТ Езофагогастроудоденоскопія сцинтиграфія шлунку електрогастрографія
	Урогенітальна форма	Опитування і огляд (відсутність позивів до сечовипускання, прояви еректильної дисфункції; ретроградна еякуляція)	урофлоуметрія УЗД сечового міхура (обсяг залишкової сечі) УЗДГ і дуплексне сканування судин статевого члена
	Не розпізнавана гіпоглікемія	Опитування і аналіз щоденника самоконтролю глікемії (хворий не відчуває проявів гіпоглікемії)	Безперервне моніторування рівня глюкози крові (CGM)

*Електронеуроміографія абсолютно показана при неефективності стандартної терапії діабетичної нейропатії протягом 6 місяців для виявлення рідко зустрічаємих форм ураження периферичних нервів при ЦД або супутньою неврологічною патологією.

Для діагностики діабетичної нейропатії можна використовувати діагностичні шкали: шкала симптомів нейропатії (Neuropathy Symptom Score, NSS), візуально-аналогова шкала (для оцінки больового синдрому). Для ранньої діагностики нейропатії з ураженням не мієлінізованих нервових волокон виконується конфокальна мікроскопія рогівки

Лікування діабетичної нейропатії:

- компенсація ЦД
- фізична активність, відмова від паління
- патогенетична терапія – курсове використання препаратів, що поліпшують метаболічні процеси в нейронах і їх регенерацію (альфа-ліпоева кислота, вітаміни групи В (вітамін В1, В6), препарати магнію).

Лікування больовий форми діабетичної нейропатії. Основою успішного лікування діабетичної нейропатії є досягнення і підтримка індивідуальних цільових показників вуглеводного обміну.

Таблиця 32.

Медикаментозна терапія больовий форми діабетичної нейропатії

Клас препаратів	Механізм дії	Препарати (середня терапевтична доза)
Антидепресанти: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну	Високоспецифічне інгібування зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну	Дулоксетин (60 мг/добу)
Трициклічні антидепресанти	Інгібування зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну	Амітриптилін (25-150 мг/добу)
Протисудомні засоби	Модулювання електричного потенціалу кальцієвих каналів	Прегабалін (150-600 мг/добу) Габапентин (300-3600 мг/добу) Карбамазепін (200- 800мг/добу)
Опіати	Блокада μ -опіоїдних рецепторів	Трамадол(100–400мг/добу)
Препарати місцевої дії	Місцево-подразнююча	Капсаїцин
	Місцево-знеболююча	Лідокаїн

9.4 Діабетична остеоартропатія.

Таблиця 33.

Діагностика діабетичної остеоартропатії

Стадія	Клінічні прояви	Методи	
		обов'язкові	додаткові
Гостра	При огляді - набряк і гіперемія ураженої стопи, локальна гіпертермія	Інфрачервона термометрія ураженої і неураженої кінцівки (градієнт температури $> 2^{\circ}\text{C}$ свідчить про гостру стадію ДООП)	МРТ стопи (виявлення набряку кісткового мозку в зоні ураження суглобу)
Хронічна	При огляді - характерна деформація стопи і/або гомілковостопного суглоба	Рентгенографія стопи і гомілковостопного суглоба в прямій і боковій проекціях (визначається остеопороз, гіперостози, вивихи і підвивихи суглобів, фрагментація кісткових структур)	МСКТ стопи і гомілковостопного суглоба

Діабетична остеоартропатія (артропатія Шарко, ДООП) – безбольова, прогресуюча, деструктивна артропатія одного або декількох суглобів, що супроводжується неврологічним дефіцитом.

Групи ризику:

- тривало хворіючина ЦД;
- пацієнти з периферичною нейропатією будь-якого генезу;
- пацієнти, які перенесли хірургічне втручання на стопі;
- пацієнти, які отримують лікування глюкокортикоїдами, імуносупресорами;
- пацієнти на хронічному гемодіалізі.

Лікування гострої стадії ДОАП. Єдиним ефективним методом лікування гострої стадії ДОАП є розвантаження ураженого суглоба за допомогою індивідуальної розвантажувальної пов'язки Total Contact Cast, яка повинна бути накладена пацієнту відразу після встановлення діагнозу. В якості додаткового по відношенню до розвантаження ураженого суглоба методом лікування гострої стадії ДОАП може стати призначення препаратів з групи бісфосфонатів (алендронат, памідронат).

Лікування хронічної стадії ДОАП:

- постійне носіння ортопедичного взуття;
- при ураженні гомілковостопного суглоба постійне носіння індивідуально виготовленого ортеза;
- адекватний подоатричний догляд з метою профілактики розвитку хронічних ранових дефектів у зонах надлишкового навантажувального тиску на стопі;
- при формуванні виражених деформацій стопи і рецидивуючих ранових дефектах в зоні деформації - хірургічна ортопедична корекція.

Профілактика ДОАП: підтримання тривалої стійкої компенсації вуглеводного обміну; своєчасне виявлення і динамічне спостереження за пацієнтами групи ризику розвитку ДОАП.

9.5 Синдром діабетичної стопи. Синдром діабетичної стопи (СДС) об'єднує патологічні зміни периферичної нервової системи, артеріального і мікроциркуляторного русла, кістково-суглобового апарату стопи, що являють собою безпосередню загрозу або розвиток виразково-некротичних процесів і гангрен стопи.

Групи ризику СДС:

1. Пацієнти з дистальною полінейропатією на стадії клінічних проявів
2. Особи із захворюваннями периферичних артерій будь-якого генезу
3. Хворі з деформаціями стоп будь-якого генезу
4. Сліпі і слабозорі
5. Хворі з діабетичною нефропатією і $\text{ХХН} \geq \text{С3}$
6. Самотні і літні пацієнти
7. Пацієнти, що зловживають алкоголем
8. Курці

Класифікація (формулювання діагнозу)

1. Нейропатична форма СДС
 - трофічна виразка стопи
 - діабетична остеоартропатія (стопа Шарко)
2. Ішемічна форма СДС
3. Нейроішемічна форма СДС

Таблиця 34

Класифікація ранових дефектів при СДС (по Вагнеру)

Ступінь	Прояв
0	Рановий дефект відсутній, але є сухість шкіри, клювовидна деформація пальців, виступання головок метатарзальних кісток, іншкісткові і суглобові аномалії
1	Поверхневий виразковий дефект без ознак інфікування
2	Глибока виразка, зазвичай інфікована, але без залучення кісткової тканини
3	Глибока виразка з залученням в процес кісткової тканини, наявністю остеомієліту
4	Обмежена гангрена (пальця або стопи)
5	Гангрена всієї стопи

Діагностика:

- збір анамнезу;
- огляд нижніх кінцівок;
- оцінка неврологічного статусу;
- оцінка стану артеріального кровотоку нижніх кінцівок;
- рентгенографія стоп і гомілковостопних суглобів у прямій і боковій проекціях;
- бактеріологічне дослідження тканин рани.

Таблиця 35.

Анамнез захворювання при різних формах СДС

Нейропатична форма	Ішемічна форма
Тривалий перебіг ЦД і / або	АГ і/або дисліпідемія и/чи
Наявність в анамнезі трофічних виразок стоп, ампутацій пальців або відділів стопи, деформацій стоп, нігтьових пластинок	Наявність в анамнезі ІХС, цереброваскулярної хвороби
Зловживання алкоголем	Паління

Таблиця 36.

Дані огляду нижніх кінцівок при різних формах СДС

Нейропатична форма	Ішемічна форма
Суха шкіра, ділянки гіперкератозу в областях надлишкового навантажувального тиску на стопах	Шкіра бліда або ціанотична, атрофічна, часто тріщини
Специфічна для ЦД деформація стоп, пальців, гомілковостопних суглобів	Деформація пальців стопи носить неспецифічний характер
Пульсація на артеріях стоп збережена з обох сторін	Пульсація на артеріях стоп знижена або відсутня
Виразкові дефекти в зонах надлишкового навантажувального тиску, болючі	Акральні некрози, безболісні
Суб'єктивна симптоматика відсутня	Кульгавість *

*У хворих з діабетичною нейропатією кульгавість може бути відсутнім.

Таблиця 37.

Оцінка стану артеріального кровотоку

Методи дослідження	Ознаки ураження
Обов'язкові	
Вимір КПП*	КПП < 0,9*
Додаткові	
Ультразвукове дуплексне сканування артерій	Відсутність фарбування при дослідженні в режимі кольорового дуплексного картування
Рентгенконтрастна ангіографія з субтракцією	Дефект контурів, дефект наповнення
МСКТ- и МР-ангіографія	Дефект контурів, дефект наповнення
Транскутанна оксиметрія	ТсрО ₂ < 35 мм рт. ст.

*кістково-плечовий індекс має діагностичне значення тільки в відсутність медіокальцінозу артерій.

Визначення критичної ішемії нижніх кінцівок у хворих на ЦД.

Бактеріологічне дослідження тканин рани для визначення мікрофлори і її чутливості до антибактеріальних препаратів.

При відсутності факторів ризику розвитку СДС показано скринінгове обстеження 1 раз на рік.

Лікування

1. Лікування нейропатичної форми СДС

а. З виразкою стопи:

- досягнення і підтримання індивідуальних цільових показників вуглеводного обміну;
- розвантаження ураженої кінцівки (лікувально-розвантажувальне взуття, індивідуальна розвантажувальна пов'язка, крісло-каталка);
- первинна обробка ранового дефекту з повним видаленням некротизованих і нежиттєздатних тканин хірургічним, ферментним або механічним шляхом;
- системна антибіотикотерапія (цефалоспорины II генерації, фторхінолони, метронідазол, кліндаміцин, даптоміцин) при наявності ознак активного інфекційного процесу і ранових дефектах 2-й ст. і глибше;
- при виявленні остеомієліту - видалення ураженої кістки з подальшою антибактеріальною терапією;
- використання сучасних травматичних перев'язувальних засобів, відповідних стадії ранового процесу.

б. З остеоартропатією (стопа Шарко):

- досягнення і підтримання індивідуальних цільових показників вуглеводного обміну;
- розгрузка ураженої кінцівки (індивідуальна розвантажувальна пов'язка) в гострій стадії;
- тривалість використання пов'язки - 6 міс, частота заміни – кожні 3-4 тижні;
- системна антибіотикотерапія (кліндаміцин, фторхінолони, цефалоспорины, даптоміцин) при виразкових дефектах з ознаками інфекції та ранах 2-й ст. і глибше;
- при наявності ранових дефектів - використання сучасних атравматичних перев'язувальних засобів, відповідних стадії ранового процесу.

2. Лікування ішемічної форми СДС

Консервативна терапія:

• Досягнення і підтримання індивідуальних цільових показників вуглеводного обміну, своєчасне переведення на інсулінотерапію

• Відмова від куріння!

• Корекція АГ ($\leq 140/85$ мм рт.ст.)

• Лікування дисліпідемії

• Антикоагулянти (низькомолекулярні гепарини: дальтепарин, еноксапарин, надропарин) і антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель) під контролем коагулограми і стану очного дна

• Препарати простагландину E1

Хірургічна реваскуляризація (балонна ангіопластика, стентування, ендартеректомія, дистальне шунтування).

Антибактеріальна терапія - при наявності ранових дефектів, з використанням препаратів, активних у відношенні аеробної і анаеробної мікрофлори.

При наявності ознак критичної ішемії консервативне лікування неефективне! Хворий в обов'язковому порядку повинен бути спрямований в відділення судинної хірургії. Вирішення питання про ампутацію кінцівки слід приймати тільки після ангіографічного дослідження і/або консультації ангіохірурга.

Пов'язки. До усунення ішемії – атравматичні пов'язки з повідон-йодом або іонізованим сріблом. Після – ті ж, що при лікуванні нейропатичної форми СДС.

При наявності ознак ішемії – уникати застосування мазевих пов'язок!

Таблиця 38.

Застосування пов'язок залежно від стадії патологічного процесу

стадія ексудації	стадія грануляції	стадія епітелізації
альгинати, нейтральні атравматичні пов'язки, атравматичні пов'язки з антисептиками (повідон-йод, іонізоване срібло)	нейтральні атравматичні, атравматичні пов'язки з антисептиками (повідон-йод, іонізоване срібло), пов'язки на основі колагену, губчасті /гідрополімерні	нейтральні атравматичні пов'язки

Профілактика:

- досягнення і підтримання індивідуальних цільових показників вуглеводного обміну;

- навчання хворих і їх родичів правилам догляду за ногами і вибору взуття;

- раннє виявлення хворих, що входять до групи ризику СДС;

- адекватна ортопедична допомога хворим з деформаціями стоп, які перенесли ампутації в межах стопи;

- регулярне відвідування кабінету діабетичної стопи для огляду і подіатрічний догляд.

9.6 ЦД і артеріальна гіпертензія

Особливості антигіпертензивної терапії при ЦД.

Інгібітори АПФ (ІАПФ)

- ІАПФ не мають негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін, знижують інсулінорезистентність периферичних тканин. Доведено профілактична роль ІАПФ щодо розвитку ЦД 2 типу
- ІАПФ – препарати першого ряду при наявності мікро- і макроальбумінурії, оскільки володіють специфічною нефропротективною дією, не залежною від їх антигіпертензивного ефекту. Хворим на ЦД з метою нефропротекції ІАПФ призначають при виявленні МАУ і протеїнурії навіть при нормальному рівні АТ.
- ІАПФ – препарати першого ряду в лікуванні ХСН будь-якого ступеня тяжкості, в тому числі у хворих на ЦД. Терапію ІАПФ слід проводити під контролем рівня АТ, креатиніну та калію сироватки (особливо при наявності ХХН $\geq$ С 3)
- При гіперкаліємії >6 ммоль/л або підвищенні креатиніну сироватки $> 30\%$ від вихідних значень через 2 тижні після призначення ІАПФ їх слід скасувати
- При лікуванні ІАПФ обов'язково дотримання низькосольової дієти (<3 г на добу)
- ІАПФ протипоказані при двосторонньому стенозі ниркових артерій, при вагітності і лактації
- Потрібна обережність при лікуванні ІАПФ літніх хворих з поширеним атеросклерозом (небезпека наявності двостороннього стенозу ниркових артерій)

Блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА)

- БРА не мають негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін, знижують периферичну інсулінорезистентність. Доведено профілактична роль БРА щодо розвитку ЦД 2 типу
- БРА мають максимальну здатність зменшувати гіпертрофію лівого шлуночка серця в порівнянні з іншими антигіпертензивними засобами
- БРА – препарати першого ряду (поряд з ІАПФ) при наявності мікро- і макроальбумінурії, оскільки володіють специфічною нефропротективною дією, не залежною від їх антигіпертензивного ефекту. Ці препарати необхідно призначати навіть при нормальному рівні АТ
- Терапію БРА слід проводити під контролем рівня АТ, креатиніну та калію сироватки (особливо при наявності ХХН $\geq$ 3)
- При розвитку гіперкаліємії >6 ммоль/л або підвищенні креатиніну сироватки крові $>30\%$ від вихідних значень через 2 тижні після призначення БРА їх слід скасувати
- БРА протипоказані при двосторонньому стенозі ниркових артерій, при вагітності і лактації
- БРА краще переносяться, ніж інші антигіпертензивні препарати та ІАПФ

Діуретики

- Діуретики – невід'ємна складова частина лікування АГ при ЦД, з огляду на об'ємзалежний характер АГ і високу чутливість хворих
- Монотерапія АГ при ЦД діуретиками малоефективна; більш ефективні комбінації малих доз тiazидних діуретиків з АПФ або β -блокаторами (ББ)
- Діуретики в малих дозах ($<12,5$ мг/добу) не викликають значних метаболічних порушень (гіперглікемії, дисліпідемії, гіпокаліємії), тому їх застосування безпечно у хворих на ЦД. У хворих з ризиком розвитку ЦД краща нижча доза тiazиду ($< 6,25$ мг/добу)

- Діуретики знижують ризик фатального і нефатального інфаркту міокарда та інсульту у хворих з АГ в цілому, в тому числі у хворих на ЦД 2 типу
- Діуретики тіазидні протипоказані хворим з ШКФ <30 мл/хв/1,73м² і з подагрою
- Петльові діуретики показані при поєднанні АГ з набряклим синдромом; ефективні (на відміну від тіазидів) при ШКФ <30 мл/хв/1,73м². Дані про їх органопротективних властивості відсутні
- споріднені діуретики (індапамід) надають нефропротективну дію на різних стадіях ХХН
- Калійзберігаючі і осмотичні діуретики не застосовуються для лікування АГ при ЦД

Блокатори кальцієвих каналів (БКК)

- БКК в середніх терапевтичних дозах метаболічно нейтральні, тобто не впливають на вуглеводний і ліпідний обмін і не підвищують ризик розвитку ЦД 2 типу
- БКК-дігідропіридини короткої дії в середніх і високих дозах підвищують серцево-судинну і загальну смертність, в зв'язку з чим їх не слід призначати хворим на ЦД з ІХС (особливо при нестабільній стенокардії, в гострому періоді інфаркту міокарда і хворим із СН); ці препарати рекомендують для купірування гіпертонічного кризу
- БКК-дігідропіридини тривалої дії безпечні у хворих на ЦД та ІХС, але поступаються ІАПФ в профілактиці інфаркту міокарда та СН; тому ці препарати слід використовувати в комбінованій терапії (з ІАПФ або ББ) для досягнення цільового рівня АТ і забезпечення кардіопротективного ефекту
- БКК (дігідропіридини та недігідропіридини)– препарати вибору для профілактики інсультів у людей похилого віку з ізольованою систолічною АГ (особливо у хворих на ЦД 2 типу)
- У хворих на ЦД з мікро- і макроальбумінурією перевага віддається недігідропіридиновим БКК, оскільки вони володіють вираженою нефропротективною активністю
- БКК-дігідропіридинові не мають нефропротективної дії; і рекомендовано їх застосування в комбінації з блокаторами ренін-ангіотензинової системи (ІАПФ або БРА)

Бета-блокатори

- ББ – обов'язковий компонент комплексної терапії хворих на ЦД з ІХС, СН(метопролол, бісопролол, карведілол), в гострому постінфарктний періоді, для профілактики повторного інфаркту міокарда, оскільки вони достовірно знижують ризик загальної і серцево-судинної смертності
- ББ здатні маскувати розвиток гіпоглікемії і ускладнювати вихід з гіпоглікемічного стану. Ці препарати слід з обережністю призначати хворим на ЦД з порушеним розпізнаванням гіпоглікемії
- Неселективні ББ, що не мають судинорозширювальну активність (пропранолол), підвищують ризик розвитку ЦД 2 типу внаслідок посилення периферичної інсулінорезистентності та дисліпидемії
- Селективні β_1 -блокатори в меншій мірі мають негативні метаболічні ефекти, а ББ з судинорозширювальною активністю (карведілол, небіволол) здатні

покращувати показники вуглеводного та ліпідного обміну і підвищувати чутливість тканин до інсуліну, у зв'язку з чим вони мають ряд переваг при лікуванні хворих на ЦД або груп ризику розвитку ЦД 2 типу

- Селективні $\beta 1$ -блокатори мають нефропротективний ефект, сповільнюючи темп зниження ШКФ і знижуючи екскрецію білка з сечею; однак він менш виражений, ніж у препаратів групи ІАПФ, БРА, дігідропіридинових БКК.

Альфа-блокатори (АБ)

- АБ мають сприятливий метаболічний профіль дії: знижують гіперглікемію, індекс інсулінорезистентності, поліпшують показники ліпідного обміну

- АБ слід застосовувати у складі комбінованої терапії АГ у хворих на ЦД із супутньою дисліпідемією, а також на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

- АБ слід з обережністю призначати хворим на ЦД з вираженою автономною нейропатією, що проявляється ортостатичної гіпотонією

- АБ протипоказані при СН

Препарати центральної дії

- Препарати центральної дії першого покоління (клонідин, метилдопа та ін.) не рекомендується застосовувати при ЦД в зв'язку з високою частотою розвитку небажаних явищ і відсутністю даних щодо впливу на ускладнення і смертність

- Препарати центральної дії з групи агоністів І1-імідазолінових рецепторів (моксонідин, рилменідин) не роблять побічної дії, характерного для препаратів першого покоління, і володіють сприятливим метаболічним профілем: знижують інсулінорезистентність, гіперглікемія, нейтральні по відношенню до ліпідного обміну

- Монотерапія агоністами І1-імідазолінових рецепторів ефективна не більше, ніж у 40% хворих, в зв'язку з чим ці препарати рекомендується застосовувати у складі комбінованої терапії з іншими антигіпертензивними засобами

- Органопротективні властивості препаратів потребують додаткового вивчення в рандомізованих клінічних дослідженнях

Прямі інгібітори реніну

- Нова група антигіпертензивних препаратів (представлена єдиним препаратом – аліскіреном). Механізм дії – зниження активності реніну і прореніна плазми

- Органопротективна ефективність потребує додаткового вивчення в рандомізованих клінічних дослідженнях

- Нерекомендовані в комбінації з іншими блокаторами ренін-ангіотензинової системи (ІАПФ або БРА)

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть, що не відноситься до основних причин розвитку цукрового діабету 2-го типу:
 - A. ожиріння
 - B. переїдання
 - C. низький рівень фізичної активності
 - D. формування антитіл до інсуліну
 - E. інсулінорезистентність
2. Який метод може бути використаний для оцінки компенсації цукрового діабету в амбулаторних умовах?
 - A. проведення глюкозуричного профілю
 - B. проведення глікемічного профілю
 - C. дослідження тесту толерантності до вуглеводів
 - D. визначення протеїнурії
 - E. визначення глікозильованого гемоглобіну
3. Оцініть результати тесту толерантності до глюкози: натще 5,7 ммоль/л, через 1 год. – 12,5 ммоль/л, через 2 год – 8,4 ммоль/л.
 - A. нормальний тест
 - B. явний цукровий діабет
 - C. порушена толерантність до глюкози
 - D. необхідно провести глюкозо-преднізолоновий тест
 - E. потрібне повторне обстеження
4. Оцініть результати тесту толерантності до глюкози: натще 7,0 ммоль/л, через 1 год - 13,2 ммоль/л, через 2 год – 11,2 ммоль/л.
 - A. нормальний тест;
 - B. потрібне повторне обстеження ;
 - C. порушена толерантність до глюкози;
 - D. необхідно провести глюкозо-преднізолоновий тест.
 - E. явний цукровий діабет
5. Який з перерахованих заходів по виведенню з діабетичної кетоацидотичної коми повинен бути початим на догоспітальному етапі?
 - A. Відновлення електролітного балансу
 - B. Попередження гіпоглікемії
 - C. Регідrataція
 - D. Відновлення кислотно-основного стану
 - E. Профілактика інфекційних ускладнень
6. Першими клінічними ознаками цукрового діабету являються:
 - A. Болі в лівому підребер'ї
 - B. Поліурія, полідіпсія
 - C. Диспепсія, анорексія

- D. Набряки на гомілках
- E. Погіршення зору, тахікардія

7. Для цукрового діабету характерними є:

- A. Азотурія і поліурія
- B. Глюкозурія і бактеріурія
- C. Лейкоцитурія і циліндрурія
- D. Ліпідурія і олігурія
- E. Глюкозурія і поліурія

8. Мета лікування хворого на цукровий діабет - досягнення рівня глікозильованого гемоглобіну:

- A. менше 5 %
- B. менше 10 %
- C. менше 9 %
- D. менше 7 %
- E. менше 11 %

9. Цільовий рівень показника загального холестерину у пацієнта з цукровим діабетом 2 типу:

- A. менше 4,5 ммоль\л
- B. менше 6,5 ммоль\л
- C. менше 5,5 ммоль\л
- D. менше 3,5 ммоль\л
- E. менше 7 ммоль\л

10. Хворі на цукровий діабет з надмірною масою тіла повинні:

- A. повністю виключити вуглеводи
- B. значно зменшити калорійність раціону за фізіологічного складу його
- C. повністю виключити жири
- D. зменшити об'єм випитої рідини
- E. зменшити об'єм клітковини

11. Препарати першої лінії в лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет:

- A. бета-блокатори
- B. альфа-блокатори
- C. блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи
- D. діуретики
- E. антагоністи кальцію

12. До діабетичних мікроангіопатій відносяться:

- A. діабетична кардіоміопатія
- B. діабетична нейропатія
- C. діабетична ретинопатія
- D. діабетична хайропатія

Е. діабетична нефропатія

13. Метформін належить до препаратів групи:

- А. тiazолідиндіонів
- В. меглітинідів
- С. бігуанідів
- Д. інкретинів
- Е. блокаторів натрій залежного ко-транспортеру глюкози 2 типу

14. Метод діагностики діабетичної нефропатії:

- А. Аналіз сечі за Зімницьким
- В. Аналіз сечі на мікроальбумінурію
- С. УЗД нирок
- Д. Аналіз сечі за Нечипоренко
- Е. Посів сечі

15. Глімепірид належить до препаратів групи:

- А. тiazолідинедіонів
- В. меглітинідів
- С. бігуанідів
- Д. інкретинів
- Е. похідних сульфонілсечовини

16. У патогенезі діабетичної ретинопатії грають роль

- А. порушення вуглеводного обміну
- В. порушення ліпідного обміну
- С. порушення окислювально-відновних процесів у сітківці
- Д. неспроможність зв'язково-капсулярного апарату
- Е. спадковість

17. Найбільш вираженим анальгетичним ефектом при больовій формі діабетичної дистальної полінейропатії мають

- А. похідні α -ліпоєвої кислоти
- В. НПЗЗ
- С. трициклічні антидепресанти
- Д. Парацетамол
- Е. Трамадол

18. При своєчасному призначенні патогенетичної терапії зворотної стадією діабетичної нефропатії є

- А. стадія мікроальбумінурії
- В. стадія протеїнурії з ХХН I стадії
- С. стадія протеїнурії з ХХН II стадії
- Д. стадія протеїнурії з ХХН III стадії
- Е. стадія протеїнурії з ХХН IV стадії

19. На ризик прогресування синдрому діабетичної не впливає
- A. деформації стоп (клювоподібні, молоткоподібні пальці, плоскостопість, Hallux valgus)
 - B. потовщення нігтьових пластин при мікозі
 - C. носіння підібраного ортопедичного взуття
 - D. наявності ампутацій в анамнезі
 - E. відсутності контролю рівня глікемії
20. Найбільше ефективною тактикою ведення хворого з діабетичної нейроостеоартропатією (сустав шарко) є
- A. призначення препаратів, що покращують місцевий кровотік (пентоксифіліна, спазмолітиків)
 - B. рання іммобілізація кінцівки за допомогою індивідуальної фіксуєючої пов'язки
 - C. призначення НПЗЗ
 - D. використання місцево-подразнюючих препаратів
 - E. призначення похідних α -ліпоевої кислоти
21. Причини гіпоглікемічної коми:
- A. Недостатня доза інсуліну
 - B. Надмірна кількість введенного інсуліну
 - C. Неадекватна кількість їжі після ін'єкції інсуліну
 - D. Надмірне введення рідини в організм
 - E. Надмірне вживання їжі на фоні введення інсуліну
22. Діабетичний кетоацидоз визначається при наявності:
- A. Підвищеного рівня кетонів у крові і сечі на фоні значної гіперглікемії
 - B. Зниження рівня кетонів на фоні дегідратації
 - C. Підвищеного рівня кетонів при тривалому голодуванні
 - D. Гіпоглікемії на фоні підвищеного рівня кетонів
23. Для діабетичної стопи характерні:
- A. Трофічні прояви (виразки) на стопі внаслідок венозного застою
 - B. Значно виражена периферична полінейропатія, дермопатія, трофічні зміни
 - C. Переломи кісток стопи у хворого на діабет внаслідок остеопорозу
 - D. Гангрена стопи внаслідок діабету
24. Через який час максимально підвищується рівень глюкози крові після вуглеводного навантаження в нормі?
- A. Через 10-20 хвилин
 - B. Через 30-60 хвилин
 - C. Через 90 хвилин
 - D. Через 120 хвилин
 - E. Через 180 хвилин

25. Яка кома розвивається стрімко, розпочинаючись з відчуття страху, головного болю і найчастіше призводить до енцефалопатій?

- A. Гіперлактацидемічна
- B. Гіпоглікемічна
- C. Гіперосмолярна
- D. Гіперкетонемічна

26. Назвіть коми, які виникають при декомпенсації цукрового діабету:

- A. Уремічна
- B. Печінкова
- C. Гіпоглікемічна
- D. Ацидотична
- E. Гіповолемічна

27. Основним протипоказанням для призначення цукровознижуючих сульфаніламідних препаратів є:

- A. діабетична ретинопатія
- B. діабетична нейропатія
- C. діабетична нефропатія
- D. кетоацидоз
- E. інсулінорезистентність

28. Вкажіть який рівень глюкози в крові характеризує по рушення толерантності до вуглеводів?

- A. натщесерце 5.4 ммоль/л через 2 години 7.8 ммоль/л
- B. натщесерце 6.2 ммоль/л через 2 години 8.9 ммоль/л
- C. натщесерце 5.5 ммоль/л через 2 години 8.6 ммоль/л
- D. натщесерце 6.2 ммоль/л через 2 години 10.0 ммоль/л

29. Для гіперосмолярної коми характерні ознаки, окрім:

- A. високий рівень глікемії
- B. висока осмолярність плазми крові
- C. відсутність ацетону в сечі
- D. гіпонатріємії

30. Рівень постпрандіальної глікемії при компенсації цукрового діабету не повинен перевищувати:

- A. 7.5 ммоль/л
- B. 8.5 ммоль/л
- C. 9.0 ммоль/л
- D. 9.5 ммоль/л
- E. 10.0 ммоль/л

Відповіді на тестові завдання: 1. D, 2. E, 3. C, 4. E, 5. C, 6. B, 7. E, 8. D, 9. A, 10. B, 11. C, 12. C, E, 13. C, 14. A, 15. E, 16. A,B,C, 17. C, 18. A, 19. C, 20. B, 21. B,C, 22. A, 23. A, D, 24. B, 25. B, 26. C, D, 27. C, D, 28. D, 29. D, 30. C

Рекомендована література

Основна

1. Власенко М.В. Лабораторна діагностика, діагностичні тести в ендокринології / М.В. Власенко. – «Медкнига», 2021. – 120 с.
2. Внутрішні хвороби: у 2 частинах. Частина 2. Розділи 9-24: підручник / Л.В. Глушко, С.В. Федоров, І.М. Скрипник [та ін.] – 2-е видання. – Київ : «Медицина», 2022. – 584 с.
3. Ендокринологія : нац. підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / П.М. Боднар [та ін.]; за ред.: Ю.І. Комісаренко, Г.П. Михальчишин. - 5-те вид., оновлене та допов. - Вінниця: Нова книга, 2020. - 536 с.
4. Журавльова Л.В. Основи діагностики, лікування та профілактики основних ендокринних захворювань / Л.В. Журавльова, О.М. Кривоносова. – Київ: ВД «Медкнига», 2024. – 444 с.
5. Інтенсивна терапія в ендокринології (невідкладні стани): навч.-метод. посіб. / [М. В. Власенко та ін.]; за ред. д-ра мед. наук, проф. Власенко М. В. - Київ : Медкнига, 2021. - 143 с.
6. Катеренчук В.І. Ін'єкційна гіпоглікемізуюча терапія цукрового діабету 2-го типу / В.І. Катеренчук. – Київ: ВД «Медкнига», 2024. – 160 с.
7. Мала енциклопедія ендокринолога. Основні нозології та синдроми / За ред. Большової О.В., Ткача С.М., Тронька М. Д. – Київ: ВД «Медкнига», 2022. – 424 с.
8. Ховака В. Фармакотерапія ендокринних захворювань. Книга 1: Цукровий діабет та його ускладнення / В. Ховака, О. Большова, М. Тронько. – Київ: ВД «Медкнига», 2022. – 164 с.

Додаткова

1. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги цукровий діабет 2 типу у дорослих // Наказ Міністерства охорони здоров'я України 24 липня 2024 року № 1300
2. Власенко М.В. Хвороба нирок при цукровому діабеті / М.В. Власенко, Ю.О. Кривов'яз. – Київ: ВД «Медкнига», 2023. – 86 с.
3. Вороненко Ю.В. Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Ю.В. Вороненко, О.Г. Шекера, Б.М. Маньковський. – «Заславський ВД», 2019. – 132 с.
4. Довідник з клінічної ендокринології / За ред. Тронька М.Д., Большової О.В. – Київ: ВД «Медкнига», 2020. – 368 с.
5. Журавльова Л.В. Актуальні підходи до лікування хворих на цукровий діабет / Л.В. Журавльова, О.М. Кривоносова. – Київ: ВД «Медкнига», 2019. – 144 с.
6. Зубкова С.Т. Серце при ендокринних захворюваннях / С.Т. Зубкова, М.Д. Тронько. – Київ: ВД «Медкнига», 2017. – 284 с.

7. Камінський О.В. Офіційні критерії діагностики цукрового діабету, нормоглікемія і самоконтроль глікемії / О.В. Камінський // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2017. - № 3(13). - С. 184-190.
8. Коваль С.М., Цукровий діабет 2-го типу та серцево-судинні захворювання. Частина II. Рекомендації щодо лікування основних серцево-судинних захворювань, які перебігають у поєднанні з цукровим діабетом / С.М.Коваль, К.О. Юшко // Артеріальна гіпертензія. – 2021. - №1(14). - С. 22-30
9. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: 23-є видання: у 3 томах. Том 2 / за ред. Стюарта Г. Ралстона, Яна Д. Пенмана, Марка В.Дж. Стрекена, Річарда П. Гобсона. – «Медицина», 2021. – 800 с.
10. Метформін у профілактиці діабету: оновлення доказової бази // «Здоров'я України». – 2024. - №4 (68). – С. 26-27.
11. Нікберг І.І. Лікувально-профілактичний режим хворих на цукровий діабет / І.І. Нікберг, Н.Я. Крайничин. – «Медкнига», 2013. – 208 с.
12. Онопрійчук Д.В. Конспект з ендокринології / Д.В. Онопрійчук – «Рута», 2021. – 176 с.
13. Сергієнко В.О., Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання / В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко // Львів: Кварт, 2022. - 352 с.
14. Скринінг і ведення предіабету: роль лікарів первинної ланки та оновлення стандартів ADA 2022 // «Здоров'я України». – 2022. - №1(518). - С.65-66
15. Тронько М.Д., Цукровий діабет 2-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування / М.Д. Тронько, О.В. Большова, Л.К. Соколова, Ю.Б. Бельчіна // Практикуючий лікар. – 2021. - № 4 (10). - С. 35-44.
16. Фадеев П. Цукровий діабет / П. Фадеев – «Школа», 2014. – 240 с.
17. Фармакологічна корекція глікемії: стандарти допомоги при цукровому діабеті. Рекомендації Американської діабетичної асоціації 2024 // «Здоров'я України». – 2025. – №4 (68). - С.10-13
18. Цукровий діабет. Клінічна настанова, заснована на доказах. / Державний експертний центр МОЗ України. – 2022. – 347 с.
19. Цукровий діабет: оновлені рекомендації Американської діабетичної асоціації (2020) // «Здоров'я України». – 2020. - №5(474). – С. 14-17
20. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. // Diabetes Care. – 2021. - 44 (Suppl. 1). - S73-S84
21. Hostalek U., Campbell I. (2021). Metformin for diabetes prevention: update of the evidence base. / U. Hostalek, I. Campbell // Current Medical Research and Opinion. – 2021.- 37(10). - 1705-1717 <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1955667>
22. Standards of Medical Care in Diabetes2 – 2022 Abridged for Primary Care Providers American Diabetes Association/ Clin Diabetes2022. - 40(1):10–38 <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>

Тест ризику предіабету

NATIONAL
DIABETES
PREVENTION
PROGRAM

1. Скільки вам років?

До 40 років (0 балів)
40–49 років (1 бал)
50–59 років (2 бали)
60 років і старше (3 бали)

Запишіть ваші бали
у поля нижче

2. Ви чоловік чи жінка?

Чоловік (1 бал) Жінка (0 балів)

3. Якщо ви жінка, чи діагностували у вас коли-небудь гестаційний діабет?

Так (1 бал) Ні (0 балів)

4. Чи є у вас мати, батько, сестра чи брат, хворі на цукровий діабет?

Так (1 бал) Ні (0 балів)

5. Чи діагностували у вас коли-небудь високий кров'яний тиск?

Так (1 бал) Ні (0 балів)

6. Ви фізично активні?

Так (1 бал) Ні (0 балів)

7. Яка ваша вагова категорія?

(Дивіться діаграму праворуч)

Загальний бал:

Зріст, см	Вага, кг		
147	54–64	65–86	87+
150	56–66	67–89	90+
152	58–69	70–92	93+
155	60–71	72–95	96+
157	62–74	75–98	99+
160	64–76	77–102	103+
163	66–78	79–105	106+
165	68–81	82–108	109+
168	70–84	85–112	113+
170	72–86	87–115	116+
173	74–89	90–118	119+
175	77–92	93–122	123+
178	79–94	95–126	127+
180	81–97	98–129	130+
183	83–100	101–133	134+
185	86–103	104–137	138+
188	88–105	106–141	142+
190	91–108	109–144	145+
193	93–111	112–148	149+
	1 бал	2 бали	3 бали

Якщо ваша вага менша,
ніж у першому стовпчику - 0 балів

Адаптовано з Bang et al., Ann Intern Med 151:775-783, 2009.
Оригінальний алгоритм був валідований без гестаційного діабету як частини моделі.

Якщо ви набрали 5 балів або вище

У вас підвищений ризик розвитку предіабету і високий ризик ЦД 2 типу. Однак тільки ваш лікар може точно сказати, чи ви маєте ЦД 2 типу або предіабет (стан, при якому рівень цукру в крові вищий за норму, але недостатньо високий, щоб діагностувати ЦД 2 типу). **Поговоріть зі своїм лікарем, щоб дізнатися, чи потрібні додаткові дослідження.**

Якщо ви афроамериканець, латиноамериканець, американський індіанець, корінний житель Аляски, азійський американець або житель тихоокеанських островів, ви маєте вищий ризик розвитку предіабету та ЦД 2 типу. Крім того, якщо ви американець азійського походження, у вас підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу при меншій вазі (приблизно на 7 кг менше, ніж у першому стовпці). **Поговоріть зі своїм лікарем, щоб дізнатися, чи варто здавати аналіз на рівень цукру в крові.**

Ви можете знизити ризик розвитку ЦД 2 типу

Дізнайтеся, як можна подолати предіабет, запобігти або відстрочити розвиток ЦД 2 типу за допомогою **програми зміни способу життя, визнаної CDC** за адресою <https://www.cdc.gov/diabetes/prevention/lifestyle-program>.

Тест ризику рекомендований Американською діабетичною асоціацією та Центром контролю та профілактики захворювань США.



ФОРМА ОЦІНКИ РИЗИКУ ЦД 2 ТИПУ

Обведіть правильний варіант і підсумуйте свої бали.

1. Вік

- 0 б. До 45 років
2 б. 45–54 роки
3 б. 55–64 роки
4 б. Понад 64 роки

2. Індекс маси тіла

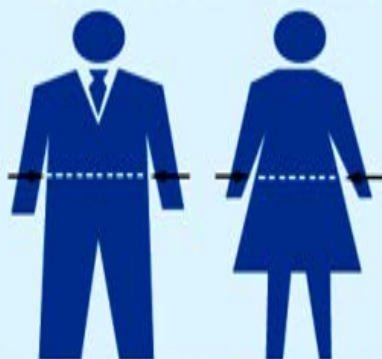
(див. зворотну сторону форми)

- 0 б. Нижче 25 кг/м²
1 б. 25–30 кг/м²
3 б. Більше 30 кг/м²

3. Окружність талії вимірюється

нижче ребер (зазвичай на рівні пупка)

- | | ЧОЛОВІКИ | ЖІНКИ |
|------|---------------|--------------|
| 0 б. | Менше 94 см | Менше 80 см |
| 3 б. | 94–102 см | 80–88 см |
| 4 б. | Більше 102 см | Більше 88 см |



4. Чи маєте ви зазвичай принаймні 30 хвилин фізичної активності щодня на роботі та/або у вільний час (включаючи звичайну щоденну активність)?

- 0 б. Так
2 б. Ні

5. Як часто ви їсте овочі, фрукти чи ягоди?

- 0 б. Щодня
1 б. Не кожен день

6. Ви коли-небудь регулярно приймали ліки від високого кров'яного тиску?

- 0 б. Ні
2 б. Так

7. Чи виявляли у вас коли-небудь високий рівень глюкози в крові

(наприклад, під час профілактичного огляду, під час хвороби, під час вагітності)?

- 0 б. Ні
5 б. Так

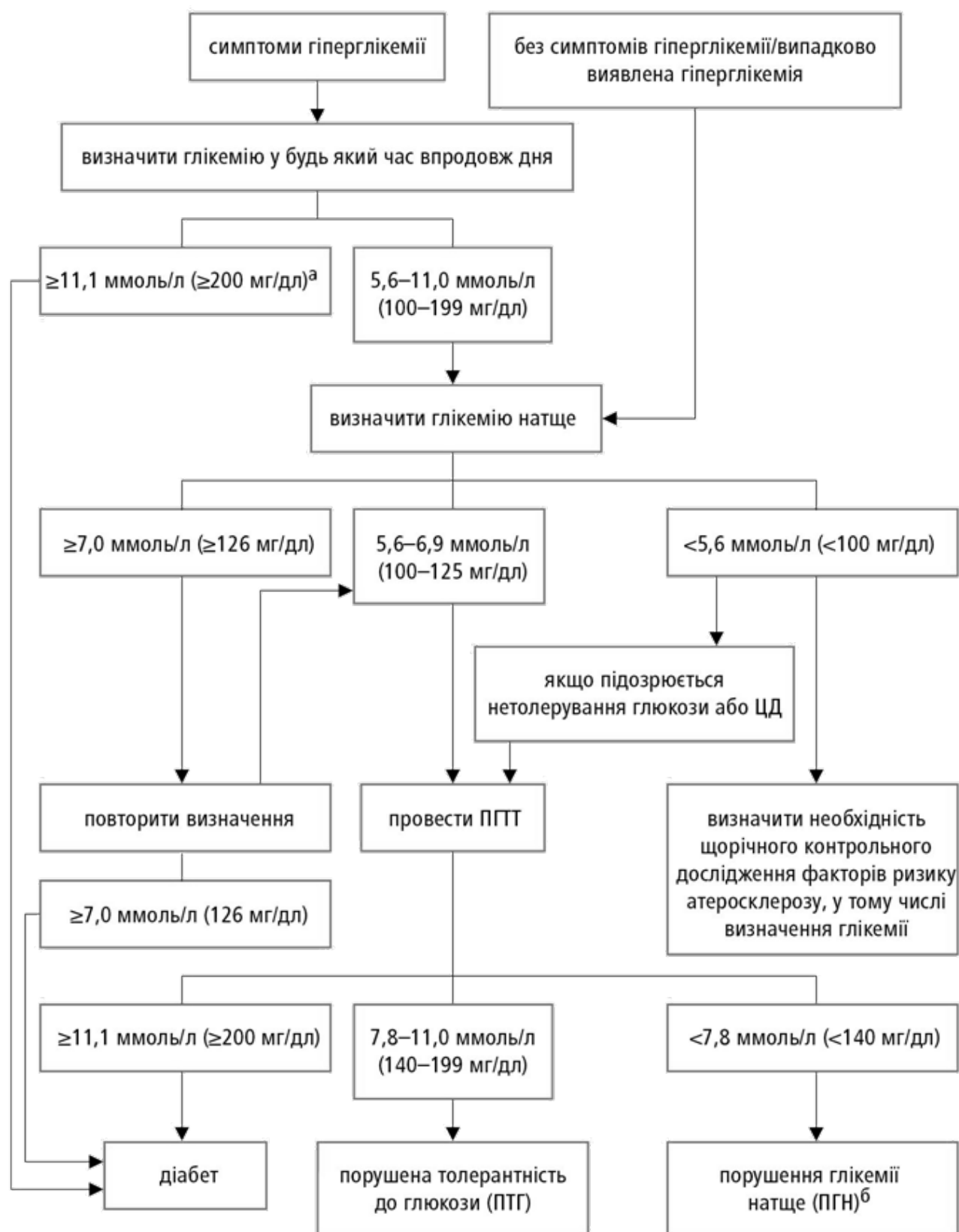
8. Чи був у когось із ваших найближчих родичів чи інших родичів діагнований цукровий діабет (1 чи 2 типу)?

- 0 б. Ні
3 б. Так: бабуся, дідусь, тітка, дядько або двоюрідний брат/сестра (але не батьки, брат, сестра чи власна дитина)
5 б. Так: батько, мати, брат, сестра або власна дитина

Загальна оцінка ризику

 Ризик розвитку ЦД 2 типу протягом 10 років складає:

- Менше ніж 7 б. Низький:** приблизно у 1 зі 100 розвинеться захворювання
- 7–11 б. Трохи підвищений:** приблизно у 1 з 25 розвинеться захворювання
- 12–14 б. Помірний:** приблизно у 1 з 6 розвинеться захворювання
- 15–20 б. Високий:** приблизно у 1 з 3 розвинеться захворювання
- Більше 20 б. Дуже високий:** у 1 з 2 розвинеться хвороба



^а Якщо наявні типові симптоми діабету, то для встановлення діагнозу не потрібні наступні визначення глікемії.

^б Якщо глікемія натще 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл)

ПГТТ – пероральний глюкозо-толерантний тест, 75 г глюкози з визначенням глікемії на 120-й хв

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Група препаратів	Міжнародна непатентована назва	Торгова назва, (دوز, мг)	Добова доза (мг)	Кратн. пр. (раз/добу)	Тривалість дії (год)
Похідні сульфоніл-сечовини	Глібенкламід мікронізований	Манініл 1,75 (1,75) Манініл 3,5 (3,5) Глібенкламід (1,75;3,5)	1,75 - 14	1-2	16-24
	Глібенкламід немікронізований	Манініл 5 (5) Глібенкламід (5) Глібамід (5)	2,5-20	1-2	16-24
	Гліклазид	Глідіаб (80)	80-320	1-2	16-24
	Гліклазид з модифікованим вивільненням	Діабетон MR (30; 60) Гліклазид MR (30) Глідіа MB(30) Гліклада (60) Діаглізид MR (30) Діазид MB (30)	30-120	1	24
	Гліметірид	Амарил (1; 2; 3; 4) Амапірид (2;3;4) Амікс (2;3;4) Глімакс (2;3;4) Гліметірид (1;2;3;4;6) Діабрекс (2;3;4;6) Діапірид (2;3;4) Дімарил (2;3;4) Меглімід (1;2;3;4) Олтар (1;2;3;4) Гліметірид-Тева (1;2;3;4)	1-6	1	24
	Гліквідон	Глюренорм (30)	30-180	1-3	8 - 12
	Гліпізид	Гліпізид (5)	5 - 20	1 - 2	16 - 24
Глініди (меглітиніди)	Репаглінід	НовоНорм (0,5; 1; 2) Реподіаб (0,5; 1; 2)	0,5-16	3-4	3-4
	Натеглінід	Старлікс (60; 120; 180)	120-480	3-4	3-4
Бігуаніди	Метформін	Сіофор (500,850,1000) Глюкофаж (500;850;1000) Діаформін (500;850;1000) Метфогамма (500;850;1000) Метамін (500,850) Метформін-Тева (500; 850; 1000)	500-3000	1-3	8 - 12
	Метформін пролонгованої дії	Глюкофаж лонг (500; 750; 1000) Діаформін SR (500;1000) Глікомет SR (500;1000)	500-550	1-2	12-24

Тіазолі- діндіони (глітазони)	Піоглітазон	Піоглар (15;30;45) Глютазон (15;30;45) Піоз (15;30;45) Нілгар (15;30)	15-45	1	16-24
аГПП-1	Ексенатід	Баєта (5, 10 мкг), для п/ш ін'єкцій	10-20 мкг	2	12
	Ексенатід пролонгованої дії	Баєта Лонг (2,0) для п/ш ін'єкцій	/	1 раз на тиждень	168
	Ліраглутид	Віктоза (0,6; 1,2; 1,8), для п/ш ін'єкцій	0,6-1,8	1	24
	Ліксісенатид	Ліксумія (10; 20 мкг), для п/ш ін'єкцій	10-20 мкг	1	24
Інгібітори діпеп- тидилпеп- тидази-4 (гліптини)	Сітагліптин	Янувія (25; 50; 100)	25-100	1	24
	Вілдагліптин	Галвус (50)	50-100	1-2	16-24
	Саксагліптин	Онгліза (2,5; 5)	2,5-5	1	24
	Лінагліптин	Тражента (5)	5	1	24
	Алогліптин	Віпідія (12,5; 25)	12,5-25	1	24
Інгибітори	Акарбоза	Глюкобай (50; 100)	150-300	3	6-8
Інгібітори натрий- глюкозного котранс- портеру 2 типу (гліфлозини)	Дапагліфлозин	Форксіга (5;10)	5 - 10	1	24
	Емпагліфлозин	Джардіс (10;25)	10-25	1	24
	Канагліфлозин	Інвокана (100;300)	100-300	1	24
Комбіновані препарати	Глібенкламід + метформін	Глібомет (2,5/400) БагометПлюс (2,5/500;5/500)	-	1-2	16-24
	Гліклазид + метформін	Глімекомб (40/500)	-	1-2	16-24
	Глімепірид + метформін	Амарил М (1/250; 2/500)	-	1-2	24
	Вілдагліптин + метформін	Галвус Мет (50/500; 50/850; 50/1000)	-	1-2	16-24
	Сітагліптин + метформін	Янумет (50/500; 50/850; 50/1000)	-	1 - 2	24
	Саксагліптин + метформін пролонгованої дії	Комбогліза (2,5/1000; 5/500; 5/1000)	-	1	24
	Лінагліптин + метформін	Джентадуєто (2,5/500; 2,5/850; 2,5/1000)	-	1	24
	Інсулін гларгін + ліксісенатид	Саліква (100 ЕД/33 мкг)	-	1	24

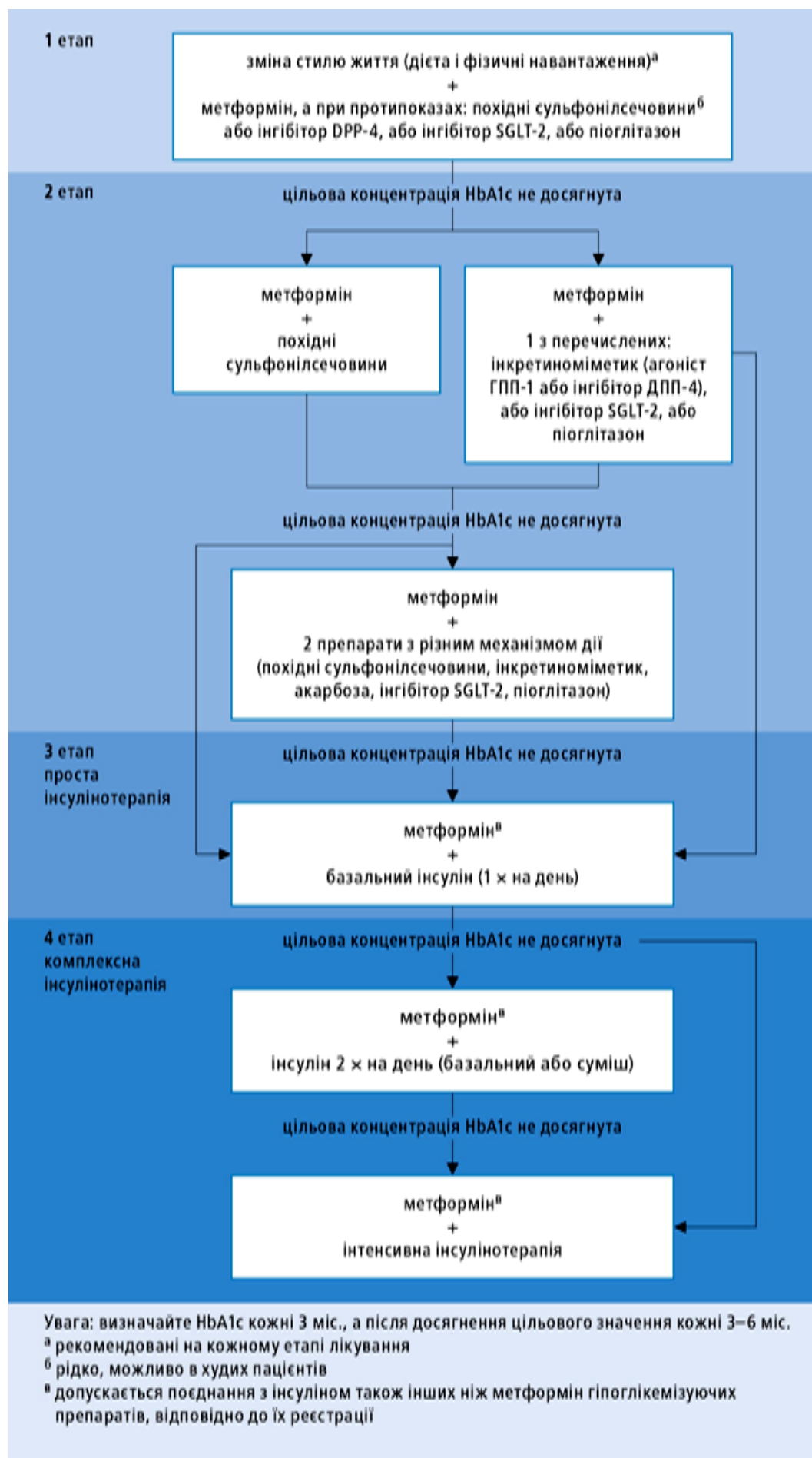
ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ, ПЕРЕВАГИ І НЕДОЛІКИ ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ

Група препаратів	Переваги	Недоліки	Примітки
Препарати, що впливають інсулінорезистентність			
Бігуаніди метформін метформін пролонгованої дії	низький ризик гіпоглікемії, не впливає на масу тіла, покращує ліпідний профіль, доступний в фіксованих комбінаціях (з СС, і ДПП-4), знижує ризик інфаркту міокарда у пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням, знижує ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб з НТГ, потенційний кардіопротективний ефект (не доведений в комбінації з СС), низька ціна	- шлунково-кишковий дискомфорт - ризик розвитку лактатацидозу (рідко) - ризик розвитку дефіциту вітаміну В12 при тривалому застосуванні	Протипоказаний при ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м ² , при печінкової недостатності; ГКС; захворюваннях, що супроводжуються гіпоксією; алкоголізмі; ацидозі будь-якого генезу; вагітності та лактації. Препарат повинен бути скасований протягом 2 діб до та після виконання рептіногенотрастних процедур, великих оперативних втручань.
Тіазолідиндіони піоглітазон	зниження ризику макросудинних ускладнень, низький ризик гіпоглікемії, поліпшення ліпідного спектра крові, потенційний протективний ефект щодо β-клітин, знижують ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб з НТГ	збільшення маси тіла, периферичні набряки, збільшення ризику переломів трубчастих кісток у жінок, повільний початок дії, висока ціна	Протипоказані при захворюваннях печінки; набряках будь-якого генезу; СН будь-якого ФК; ОКС; ІХС в поєднанні з прийомом нітратів; кетоацидозі; в комбінації з інсуліном; при вагітності та лактації.
Засоби, що стимулюють секрецію інсуліну (секретагогі)			
препарати СС - гліклазид МВ - глімепірид - гліпізид ретард - глібенкламід	- швидке досягнення цукрознижувального ефекту, опосередковано знижують ризик мікросудинних ускладнень, нефро- і кардіопротекція	ризик гіпоглікемії, швидкий розвиток резистентності, збільшення маси тіла	Протипоказані при нирковій (крім гліклазиду, глімепіриду і гліквідону) і печінкової недостатності; кетоацидозі; вагітності та лактації.
Глініди -репаглілід - натеглілід	- контроль постпрандіальної гіперглікемії - швидкий початок дії - можуть бути використані у осіб з нерегулярним режимом харчування	ризик гіпоглікемії (порівняний з СС), збільшення маси тіла, використання кратно кількості прийомів їжі, висока ціна	Протипоказані при нирковій (крім репаглі- ниду) і печінкової недостатності; кетоацидозі; вагітності та лактації
Засоби з інкретиновою активністю			
Інгібітори ДПП-4 -сітагліптин	низький ризик гіпоглікемії, не впливають на масу тіла, доступні в фіксованих комбінаціях з метформіном, потенційний	висока ціна	Можливе застосування на всіх стадіях ХХН, включаючи термінальну з відповідним зниженням дози. З

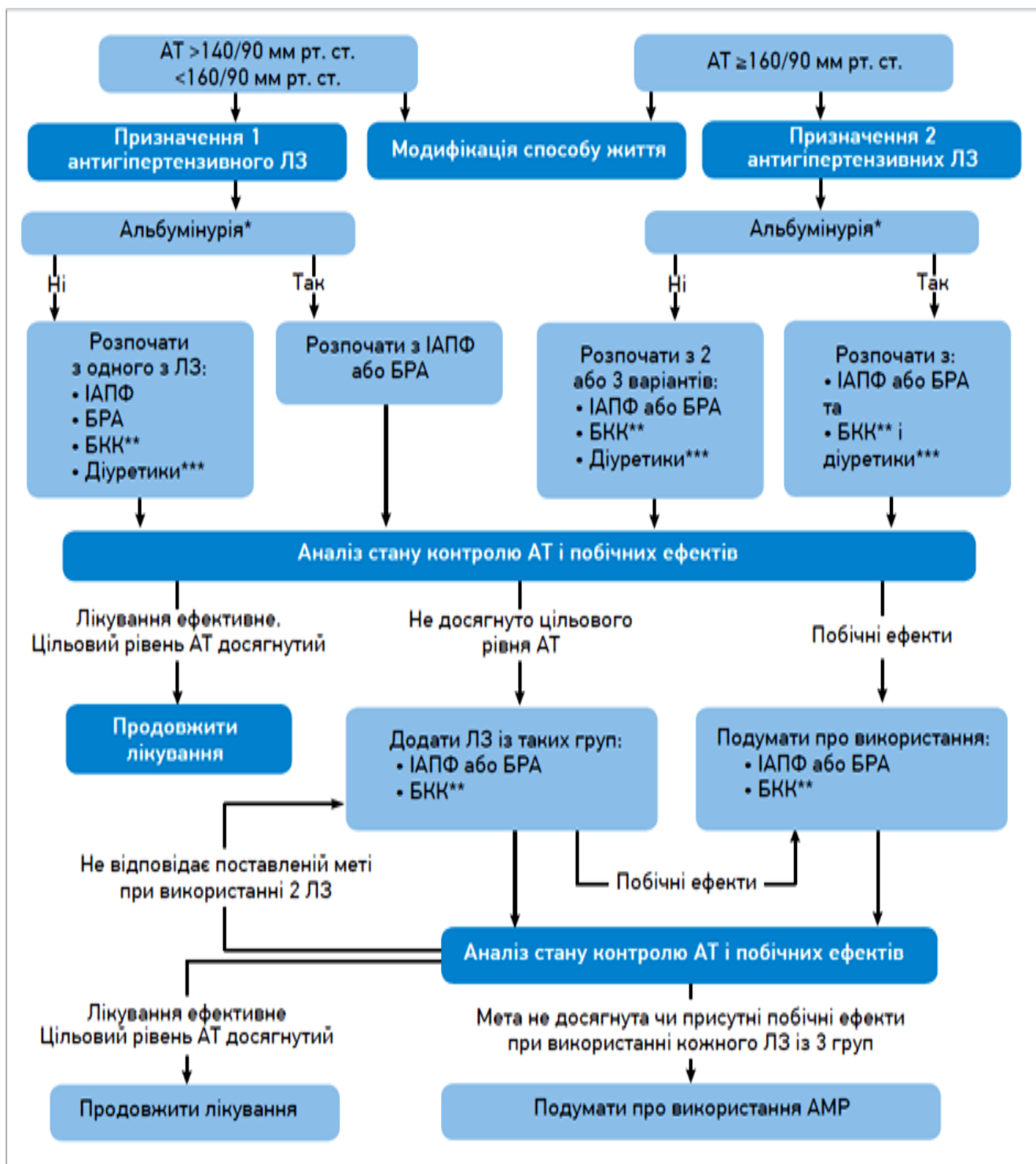
-вілдагліптин -саксагліптин - лінагліптин	протективний ефект щодо β -клітин		обережністю при тяжкій печінковій недостатності (крім саксагліптину, лінагліптину), СН; протипоказані при кетоацидозі; вагітності та лактації.
аГПП-1 - ексенатид - ліраглутид - ліксісенатид	• низький ризик гіпоглікемії, зниження маси тіла, зниження АТ, зниження загальної та серцево-судинної смертності у осіб з підтвердженими ССЗ (ліраглутид), потенційний протективний ефект щодо β -клітин	шлунково-кишковий дискомфорт, формування антитіл (переважно на ексенатиду), ін'єкційна форма введення, висока ціна	Протипоказані при тяжкій нирковій та печінковій недостатності; кетоацидозі; вагітності та лактації.
Інгібітори альфаглюкозидаз - акарбоза	не впливають на масу тіла, низький ризик гіпоглікемії, знижують ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб з НТГ	шлунково-кишковий дискомфорт, низька ефективність, прийом 3 рази на добу	Протипоказаний при захворюваннях шлунково-кишкового тракту; нирковій і печінковій недостатності; кетоацидозі; вагітності та лактації.
Засоби, інгібуючі реабсорбцію глюкози в нирках			
ІНЗКТГ-2 - дапагліфлозин - емпагліфлозин - канагліфлозин	низький ризик гіпоглікемії, зниження маси тіла, ефект не залежить від наявності інсуліну в крові, помірне зниження АТ, зниження загальної та серцево-судинної смертності, частоти госпіталізацій з приводу ХСН у осіб з підтвердженими ССЗ (емпагліфлозин)	ризик уrogenітальних інфекцій, ризик гіповолемії, ризик кетоацидозу, висока ціна	Протипоказані при кетоацидозі, вагітності, лактації, зниженні ШКФ: < 60 мл/хв / $1,73$ м ² (дапа- гліфлозин) < 45 мл/хв/ $1,73$ м ² (емпагліфлозин і канагліфлозин). Потрібна обережність при призначенні: в літньому віці, при хронічних уrogenітальних інфекціях, при прийомі сечогінних засобів. Препарат повинен бути скасований протягом 2 діб до та після виконання рентгеноконтрастних процедур, великих оперативних втручань.
Інсуліни			
Інсуліни - людські - аналоги	виражений цукрознижувальний ефект, знижує ризик мікро- і макросудинних ускладнень	високий ризик гіпоглікемії, збільшення маси тіла, вимагає частого контролю глікемії, ін'єкційна форма, відносно висока ціна	Немає протипоказань і обмежень в дозі.

ПЕРСОНАЛІЗАЦІЯ ВИБОРУ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ДОМІНУЮЧОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРОБЛЕМИ

Проблема	Рекомендовані (пріоритет)	Безпечні (нейтральні)	Не рекомендовані
Підтверджені серцево-судинні захворювання (крім СН)	-іНЗКТГ-2 (емпагліфлозин)	-метформін -СС -іДПП-4 -аГПП-1 -іНЗКТГ-2 -ТЗД -акарбоза -інсуліни	-СС (глібенкламід)
Серцева недостатність	-іНЗКТГ-2 (емпагліфлозин) -СМ (гліклазид МВ) -аГПП-1 (ліраглутид)	-метформін -іДПП-4 -аГПП-1 -іНЗКТГ-2 -акарбоза -інсуліни (обережність на старті)	-СС (глібенкламід) -ТЗД -іДПП-4 (саксагліптин)
ХХН (ШКФ $\geq$ 45 мл/хв/1,73 м ²)	-іНЗКТГ-2 (емпагліфлозин)	-метформін -СС -ТЗД -іДПП-4 -аГПП-1 -іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин не рекомендований при ШКФ $<$ 60 мл/хв/1,73 м ²) -інсуліни -акарбоза	-СС (глібенкламід при ШКФ $<$ 60 мл/хв/1,73 м ²)
ХХН (ШКФ $<$ 45 мл/хв/1,73 м ²)		-іДПП-4 -інсуліни	- СС (глібенкламід) - метформін -іНГЛТ-2 -аГПП-1 (при ШКФ $<$ 30 мл/хв/1,73 м ²) -ТЗД -акарбоза
Ожиріння	- метформін -іНЗКТГ-2 -аГПП-1	-іДПП-4 -акарбоза	Викликають збільшення маси тіла, при клінічній необхідності повинні бути призначені без урахування цього ефекту - СС - ТЗД - інсуліни

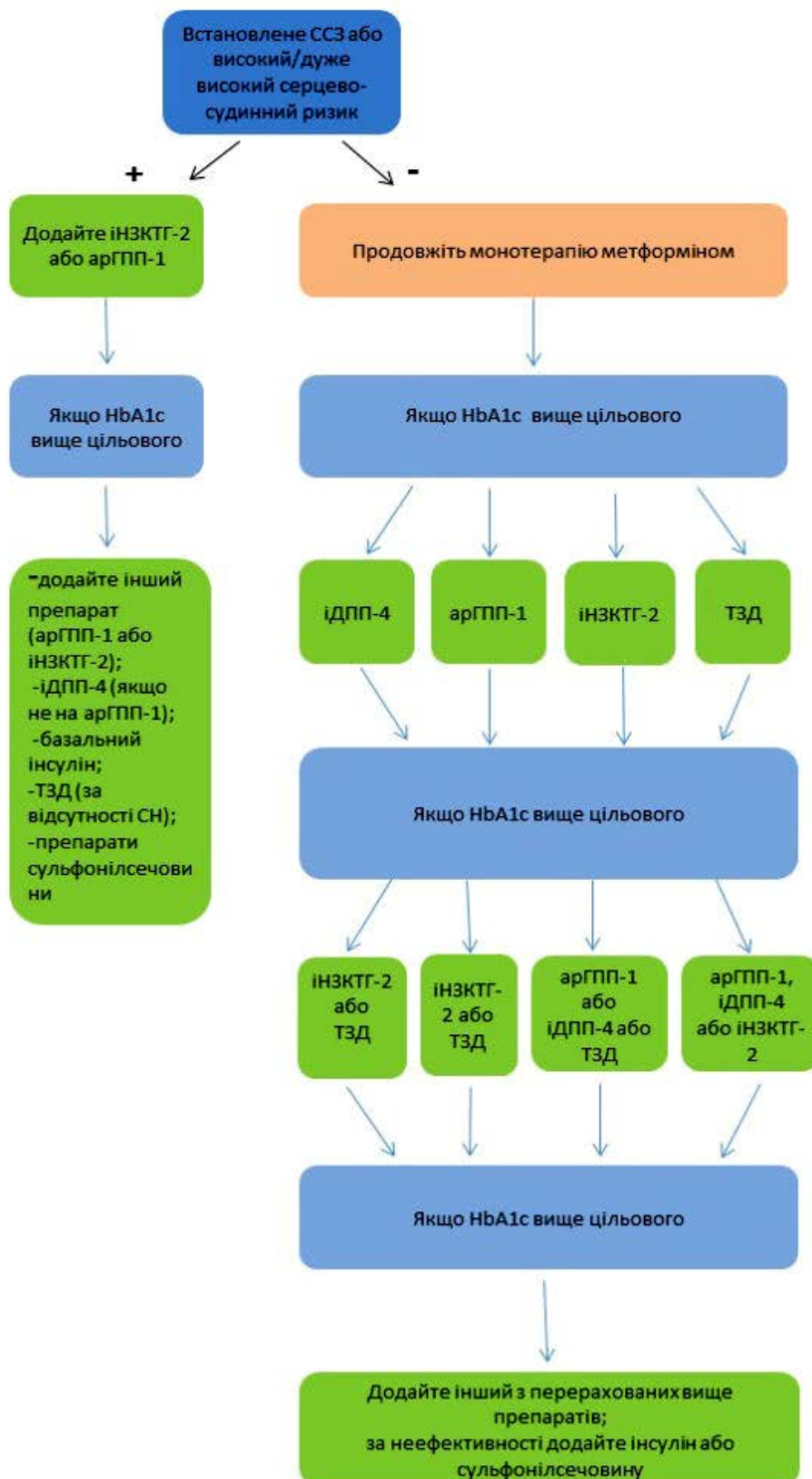


Алгоритм коригування АТ у пацієнтів з ЦД 2 типу



Примітки: * ІАПФ або БРА рекомендуються для лікування АГ у пацієнтів із співвідношенням альбумін/креатинін у сечі (САКС) 30-299 мг/г креатиніну й обов'язково призначаються хворим із САКС 300 мг/г креатиніну. ** Дигідропіридинові. *** Тіазидоподібні (хлорталідон та індапамід) – нетіазидні діуретики тривалої дії, показані для зменшення частоти серцево-судинних подій.

Алгоритм лікування ЦД 2-го типу у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями атеросклеротичного генезу, які наразі приймають метформін



Примітка: аргПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; іДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4; ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози-2; ТЗД – тiazolidиодіони.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА КОМАТОЗНИХ СТАНІВ ПРИ ЦД

Ознаки	Гіперглікемічна кетоацидотична кома	Гіперосмолярна гіперглікемічна кома	Гіпоглікемічна кома
Дані анамнезу	Характерна для хворих на ІЗЦД	Характерна для хворих на ІНЦД	Характерна для будь-якого типу ЦД
Вік	Частіше дитячий, юнацький	Частіше похилий	Будь-який
Клінічні ознаки-передвісники	Слабкість, блювота, сухість в роті, поліурія	Слабість, в'ялість, судоми	Відчуття голоду, тремтіння, пітливість, внутрішнє напруження, не спокій
Розвиток коми	Поступовий	Поступовий	Швидкий
Рівень свідомості	Різний ступінь порушення свідомості		
Дегідратації	Виражена	Різко виражена	Відсутня
Шкіра	Суха, тургор знижений	Суха, тургор знижений	Вогка, тургор збережений
Язик	(Сухий з нашаруванням)	Сухий	Вогкий
Тонус очних яблук	Знижений	Знижений	Нормальний чи підвищений
Дихання	Типу Куссмауля	Часте, поверхнєве	Нормальне, іноді поверхнєве
Пульс	Частий	Частий	Частий, нормальний або уповільнений
АТ	Нормальний чи понижений	Понижений	Нормальний, знижений, підвищений.
Діурез	Поліурія, потім ОЛІГУРІЯ	Поліурія, олігурія	Нормальний
Концентрація глюкози крові	Висока (>14мм/л)	Дуже висока (>33мм/л)	Низька
Концентрація глюкози в сечі	Висока	Висока	Відсутня
Кетонемія	Висока	В межах норми	В межах норми
Кетонурія	Присутня	Відсутня або сліди	Відсутня
Осмолярність	Нормальна, помірно підвищена	Підвищена значно	Нормальна
HCO_3^- у плазмі	Знижений	Нормальний	Нормальний
Рівень лактату в плазмі	Нормальний чи підвищений	Нормальний чи підвищений	Нормальний
pCO_2 крові	Знижений	В межах норми	В межах норми
рН крові	Низький	В межах норми	В межах норми
Аніонний проміжок	більше 12	Різний	Нормальний