

П.М. Боднар<sup>1</sup>А.О. Пешко<sup>2</sup>Г.П. Михальчишин<sup>1</sup>Л.О. Кононенко<sup>1</sup>Д.В. Кирієнко<sup>2</sup>Н.І. Лопушенко<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет, Київ<sup>2</sup>Київська міська клінічна ендокринологічна лікарня

## ФАРМАКОТЕРАПІЯ ІНСУЛІННЕЗАЛЕЖНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

**Резюме.** Лікування інсуліннезалежного цукрового діабету має бути спрямоване на компенсацію обміну за допомогою дієтотерапії, пероральних цукрознижувальних засобів, препарату ербісол. Наявність метаболічного синдрому вимагає широкого застосування гіполіпідемічних та антигіпертензивних засобів з метою профілактики атеросклерозу та пізніх ускладнень цукрового діабету.

**Ключові слова:** інсуліннезалежний цукровий діабет, цукрознижувальні, антигіпертензивні та гіполіпідемічні засоби, ербісол.

Інсуліннезалежний цукровий діабет (ІНЦД) — актуальна проблема сучасної діабетології. Відомо, що хворі на цукровий діабет (ЦД) вмирають від інфаркту міокарда у 4–5 разів, а від гангрени — у 50 разів частіше, ніж пацієнти без ЦД (Ефимов А.С., Скробонская Н.А., 1998). Пацієнти з ІНЦД складають близько 80–90% від усіх хворих на ЦД в розвинутих країнах і майже 100% — у країнах третього світу. На думку фахівців, серед дорослого населення світу розвивається епідемія ІНЦД (Stumvoll M., 1998). ЦД цього типу є гетерогенним захворюванням. Виділяють такі його різновиди: 1) MODY (Maturity-onset diabetes of the young) — ІНЦД в осіб молодого віку з аутосомно-домінантним спадкуванням (Лебедев Н.Б. і соавт., 1994); 2) латентний аутоімунний ЦД дорослих (Tuomi T.M. et al., 1993); 3) спадковий ІНЦД з гіперінсулінемією (Nanjo K. et al., 1986); 4) ЦД, спричинений мутаціями мітохондріальної ДНК (Gezbitz K.D., 1992).

В основі патогенезу ІНЦД лежать інсулінорезистентність, порушення функції інсулінпродукуючих клітин, підвищений глюкогенез в печінці (Ефимов А.С. і соавт., 1996).

Інтегруючим проявом патогенезу ІНЦД є метаболічний синдром, який поєднує інсулінорезистентність, дисліпопротеїнемію, артеріальну гіпертензію, ожиріння, реологічні зрушення (Зимин Ю.В., 1998а,б; Reaven G.M., 1998). Первинна інсулінорезистентність складає патофізіологічну основу комплексу метаболічних порушень, які відіграють провідну роль у патогенезі ІНЦД, гіпертонічної та ішемічної (коронарної) хвороби серця (ІХС), сприяють їх розвитку та прогресуванню.

Дослідник з Медичної школи Стенфордського університету (США) G. Reaven, який вперше описав метаболічний синдром, в 1997 р. запропонував схе-

му участі інсулінорезистентності в розвитку ІХС. За цією схемою, основними у розвитку інсулінорезистентності є генетична схильність та зовнішні фактори (ожиріння, фізична активність, лікарські засоби). Гіперінсулінемія, що розвивається, призводить до змін вмісту тиреотропного гормону (ТТГ), підвищення рівня тригліцеридів, зниження концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та підвищення рівня артеріального тиску. Усі ці фактори складають підґрунтя, на якому формується ІХС.

Гіперглікемія натще є наслідком глюконеогенезу в печінці та нирках. У хворих на ІНЦД продукція глюкози печінкою вночі практично не змінюється, що призводить до значної гіперглікемії натще (Jeng Cn. Y. et al., 1994). За результатами останніх досліджень, нирки також беруть участь у глюконеогенезі, вони синтезують від 15 до 25% глюкози, що надходить до циркуляторного русла (Stumvoll M., 1998). Нову інформацію містить «ліпотоксична гіпотеза» (Unger R.H., 1995). Вільні радикали неетерифікованих жирних кислот (FFAS) впливають на секрецію та дію інсуліну.

### ПЕРОРАЛЬНІ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНІ ЗАСОБИ

У відповідності з рекомендаціями Європейського товариства страхової медицини з лікування ЦД II типу (1999) пероральні цукрознижувальні препарати призначають за відсутності компенсації обміну речовин за умови дотримання дієти та фізичних навантажень, коли глікозильований гемоглобін перевищує 6,5%, без факторів ризику судинних ускладнень.

Лікування рекомендується розпочинати з призначення бігуанідів (метформіну) у хворих на ЦД з надмірною масою тіла. Вдалими засобами щодо застосування як базисної терапії є похідні сульфонілсечовини у хворих зі збереженою функцією

β-клітин. Доцільно використовувати репаглід, новий швидкодіючий засіб, що активує секрецію інсуліну, знижує постпрандіальну гіперглікемію. Для ефективного контролю постпрандіальної гіперглікемії слід застосовувати інгібітори α-глюкозидази. Рекомендується також призначати тіазолідиндіони та PPAR-α-активатори — нові лікарські засоби, цукрознижувальна дія яких проявляється в поєднанні з інсуліном або з препаратами, що посилюють секрецію інсуліну.

### БІГУАНІДИ

Останні роки в терапії хворих на ІНЦД все ширше використовують бігуаніди. Вони знижують периферійну інсулінорезистентність, покращують утилізацію глюкози в печінці, м'язах та жировій тканині, гальмують глюкогенез в печінці, уповільнюють всмоктування глюкози в кишечнику. Це свідчить про різносторонній вплив бігуанідів (метформіну) на різні патогенетичні механізми метаболічного синдрому.

Аналізуючи численні дані літератури, І.Ю. Демидова (1998) стверджує, що зниження інсулінорезистентності метформіном відбувається на рецепторному рівні. В результаті підвищується спорідненість рецепторів до інсуліну, активується передача сигналу інсуліну, що проявляється цукрознижувальною дією. Одночасно метформін також гальмує ліполіз в жирових та м'язових клітинах, викликаючи гіполіпідемічний ефект, стимулює фібриноліз, знижує ризик тромбоемболії.

Ми використовували метформін у хворих на ІНЦД. Протягом 6 міс спостерігали 20 хворих, яким проводили комбіновану терапію глібенкламідом у дозі 3,5 мг та метформіном — у дозі 500 мг двічі на добу. Під впливом лікування відбувалась компенсація вуглеводного та ліпідного обміну. Рівень глюкози крові знизився з  $11,25 \pm 0,25$  до  $7,26 \pm 0,25$  ммоль/л, холестерину — з  $6,15 \pm 0,38$  до  $4,62 \pm 0,28$  ммоль/л, вміст холестерину ЛПВЩ значно підвищився — з  $2,63 \pm 0,24$  до  $4,6 \pm 0,22$  ммоль/л, що свідчить про гіполіпідемічну та антиатерогенну дію метформіну в комбінації з глібенкламідом. Застосування монотерапії метформіном доцільно у хворих на ІНЦД з надмірною масою тіла. Ми досягли зниження маси тіла хворих на 5–7 кг, компенсації ЦД при хорошій переносимості препарату.

### ПОХІДНІ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ

В терапії хворих на ІНЦД широко використовують препарати сульфонілсечовини (Ефимов А.С., Ткач С.Н., 1997). Діють ці препарати у трьох основних напрямках. Це перш за все, панкреатична гіпоглікемічна дія шляхом стимуляції екзоцитозу — інсуліну інсуліноцитами підшлункової залози, підвищення чутливості β-клітин до виділення інсуліну у відповідь на глюкозу. По-друге, це позапанкреатична безпосередня або опосередкована гіпоглікемічна дія — шляхом збільшення транспорту глюкози в се-

редині клітини, активація синтезу глікогену та інші. По-третє, позапанкреатична негіпоглікемічна дія шляхом гальмування кардіопротекторного механізму, гіперагрегації тромбоцитів. Серед похідних сульфонілсечовини виділяють препарати I, II та III покоління (Міжнародний інститут з вивчення діабету, Мельбурн). До препаратів I покоління належать толбутамід та хлорпропамід. Препарати сульфонілсечовини II покоління характеризуються вищою ефективністю, більш низькою токсичністю та кращою переносимістю. До них належать гліквідон, гліпизид, гліклазид, глібенкламід. Препарати цієї групи використовують у 95% хворих на ІНЦД. До препаратів III покоління належить глімепірид.

Однак є думка, що сульфоніламіди виснажують інсуліновий апарат, сприяють прогресуванню ЦД (Генес В.С., Генес С.Г., 1993). Тому доцільніше їх комбінувати або використовувати препарати подвійної дії. Серед них найбільш апробованим є гліклазид. Його цукрознижувальна дія базується на відновленні раннього піку секреції інсуліну як наслідок відтворення фізіологічної секреції інсуліну, С-пептиду, попередженні післяаліментарної гіперінсулінемії, активації засвоєння глюкози в м'язах. Крім того, гліклазид має дуже важливу гемоваскулярну дію. Він гальмує мікротромбоемболію, знижує агрегацію та адгезивність тромбоцитів, активує внутрішньосудинний фібриноліз, знижує ризик мікро- та макроангіопатій.

Препарат гліклазид має виражену антиоксидантну дію, нейтралізує вільні радикали, попереджує ушкодження капілярів та артерій. Його слід використовувати у пацієнтів з уперше виявленим ІНЦД, в тому числі у хворих з надмірною масою тіла.

Крім призначення пероральних цукрознижувальних засобів, хворим на ІНЦД доцільно проводити інсулінотерапію при сульфаниламідорезистентності та в інших випадках для досягнення повної компенсації ЦД, за наявності протипоказань для пероральної терапії.

### ІНГІБІТОРИ АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗИ

Враховуючи наявність метаболічного синдрому у хворих на ІНЦД, перспективне використання препаратів, що уповільнюють всмоктування вуглеводів в кишечнику. Важливе значення мають інгібітори альфа-глюкозидази, а серед них препарат акарбоза, який знижує адсорбцію глюкози, вирівнює постпрандіальну гіперглікемію. Сьогодні накопичено значний досвід використання акарбози в терапії хворих на ІНЦД (Кононенко Л.О., 1996; Боднар П.М., Кононенко Л.О., 1998; Тронько М.Д. та співавт., 1998).

Препарат акарбоза є патогенетичним та перспективним в терапії хворих на ІНЦД. Ми спостерігали 47 хворих, котрі протягом 12 тиж приймали цей препарат. Включення акарбози до комплексної терапії сприяло досягненню компенсації вуглеводного та ліпідного обміну (табл. 1). Ми відзначили вірогідне

Вплив акарбози на показники вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ІНЦД

Показник	Комплексне лікування		Комплексне лікування із застосуванням акарбози	
	до лікування (n=25)	після лікування (n=25)	до лікування (n=47)	після лікування (n=47)
Глікемія натще, ммоль/л	11,8±0,6	10,2±0,6*	11,7±0,6	8,2±0,6*
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	12,0±0,7	10,2±0,7	12,2±0,7	8,3±0,5*
Глікозильований гемоглобін, %	9,2±0,5	8,3±0,4	9,3±0,4	7,0±0,3*
Фруктозамін, ммоль/л	0,54±0,06	0,39±0,06*	0,51±0,03	0,28±0,01
Холестерин плазми крові, ммоль/л	7,05±0,65	6,05±0,18*	6,58±0,43	5,34±0,21*
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	2,44±0,41	2,01±0,38	2,08±0,13	2,46±0,14
Індекс атерогенності	2,55±0,36	2,71±0,41	2,46±0,27	1,44±0,19*
МДА еритроцитів, ммоль/л	11,34±1,97	9,46±1,26	11,7±0,68	9,12±0,31*

\* p&lt;0,05.

зниження рівня глікемії натще та після їди, глікозильованого гемоглобіну та фруктозаміну, а також загального холестерину плазми крові, підвищення рівня холестерину ЛПВЩ, суттєве зниження індексу атерогенності та вмісту малонового діальдегіду (МДА) еритроцитів як основного показника перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Для попередження прогресування ЦД, розвитку серцево-судинних ускладнень необхідно постійно контролювати рівень глюкози, ліпідів, артеріального тиску. Наводимо рівні цих показників, які рекомендовані Європейською групою страхової медицини з ЦД II типу (1999) як критерії прогнозу судинних ускладнень (табл. 2).

Таблиця 2

Оцінка рівня глюкози крові

Показник	Ризик		
	Низький	Макро-васкулярний	Мікро-васкулярний
Гемоглобін А1с% (ДССТ стандарт)	<6,5	>6,5	>7,5
Глюкоза плазми крові натще, ммоль/л	<6,0	>6,0	>7,0
Глюкоза постпрандіальна, ммоль/л	<7,5	>7,5	>9,0

При цьому необхідно брати до уваги, що натще рівень глюкози в капілярній крові приблизно на 1 ммоль нижче, ніж у плазмі венозної крові, а постпрандіальний її рівень в капілярній крові — співпадає з таким у плазмі венозної крові.

## ПРЕПАРАТ ЕРБІСОЛ В ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ІНЦД

Ербісол («Ербіс», Україна) — біологічно активний лікарський засіб, синтезований з ембріональних тканин. До його складу входять термостабільні низькомолекулярні модифіковані компоненти клітинних мембран з антигенною структурою, модифікованою у процесі ембріогенезу; органічні сполуки компонентів клітинних мембран. Препарат призначали 30 пацієнтам з ІНЦД протягом 20 діб по 2 мл внутрішньом'язово один раз на добу; загальна доза становила 40 мл. Контрольну групу склали 15 хворих на ІНЦД, яким проводили загальноприйнятну терапію.

Протягом 2–3 міс після лікування зникали або значно послаблювалися симптоми, характерні для ЦД, зменшувались прояви діабетичних ангіо- та нейропатій, послаблювалися симптоми ускладнень та супутніх захворювань (ІХС, хронічного холециститу та панкреатиту). Лікування ербісолом дозволяє досягти стійкої компенсації захворювання, не підви-

щуючи при цьому, а іноді знижуючи дозу цукрознижувальних препаратів. В обстежених пацієнтів, лікованих ербісолом, глікемія натще, глікемія після їди, концентрація фруктозаміну та глікозильованого гемоглобіну вірогідно нижче у відповідні проміжки часу у порівнянні з такими в контрольній групі.

Ербісол у складі комплексної терапії хворих на ЦД виявляє виражену антиатерогенну дію, знижує рівень загального холестерину плазми крові з 6,33±0,4 до 5,25±0,28 ммоль/л (p<0,05), підвищує його вміст у фракції ЛПВЩ з 2,54±0,28 до 4,69±0,15 ммоль/л (p<0,01), знижує індекс атерогенності з 2,7±0,64 до 0,9±0,36 ум. од. (p<0,005), рівень загальних ліпідів з 8,05±0,47 до 5,74±0,84 ммоль/л (p<0,001) і тригліцеридів. Своєчасна корекція порушень ліпідного обміну дозволяє попередити або уповільнити розвиток атеросклерозу (Vodnar P. et al., 1995; Боднар П.Н., Лопушенко Н.И., 1999).

Ербісол має також виражену антиоксидантну дію. Під впливом ербісолу вірогідно знижується активність ПОЛ плазми крові, ЛПВЩ, ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та дуже низької (ЛПДНЩ) щільності, еритроцитів. Показники МДА плазми крові, ЛПВЩ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ, еритроцитів більш вираженіше змінювались після 20-денного курсу лікування ербісолом, ніж 10-денного. Зниження вмісту МДА у мембранах еритроцитів та фракції ЛПНЩ та ЛПДНЩ залишається вірогідним протягом усіх 2 міс спостереження. Ербісол має виражену кардіопротекторну дію. Після 20-денного курсу лікування ербісолом зменшується об'єм лівого шлуночка у систолу з 67,60±3,70 до 58,30±1,86 см<sup>3</sup> (p<0,05), збільшується ударний об'єм з 58,75±4,30 до 78,40±4,50 см<sup>3</sup> (p<0,05), практично вирівнюється фракція викиду, підвищуючись з 52,90±2,19 до 58,90±1,50%. У пацієнтів з ІХС після лікування значно зменшується об'єм лівого шлуночка у систолу — з 69,44±4,30 до 54,20±5,30 см<sup>3</sup> (p<0,05), підвищується фракція викиду — з 49,09±3,14 до 57,54±2,20% (p<0,05).

### Антигіпертензивна терапія

Артеріальна гіпертензія розвивається у хворих на ЦД вдвічі частіше, ніж у пацієнтів без цього захворювання. Основними факторами, що зумовлюють виникнення артеріальної гіпертензії, є метаболічні зрушення: інсулінорезистентність, гіперглікемія, гіпернатріємія. Гіперінсулінемія, ендогенна чи екзогенна, сприяє вивільненню норадреналіну, підвищенню чутливості судин до пресорних агентів, ак-

тивності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (Зимин Ю.В., 1998).

Поряд з цими механізмами важливу роль у розвитку артеріальної гіпертензії відіграють ендотеліальні фактори. Ендотеліни спочатку проявляють депресорну дію, а потім тривалий час — пресорний ефект. Результати дослідження свідчать про те, що рівень імунореактивного ендотеліну значно вищий у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (Беловол А.Н., 1999).

Провідна роль в регуляції гомеостазу, судинного тонуусу належить ренін-ангіотензин-альдостеронової системі. Ренін являє собою протеолітичний фермент, утворюється в нирках і є необхідним субстратом для біосинтезу ангіотензину I у печінці, який під впливом ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) трансформується в ангіотензин II, що має високу біологічну активність.

Європейська група страхової медицини (1999) для лікування артеріальної гіпертензії при ЦД II типу рекомендує широко використовувати як базисну терапію інгібітори АПФ. Значний інтерес викликають результати відкритого рандомізованого багаточентрового дослідження CAPPP (CAPtopril Prevention Project) (Tatti P. et al., 1998). Дослідження проводили у 10 985 пацієнтів з артеріальною гіпертензією в 536 центрах Швеції та Фінляндії. Метою дослідження було порівняння ефективності інгібіторів АПФ на прикладі «золотого стандарту» — каптоприлу з традиційними антигіпертензивними засобами: блокаторами бета-адренорецепторів та сечогінними препаратами. У дослідженні вперше виявлено, що каптоприл та інші інгібітори АПФ знижують смертність хворих з серцевою недостатністю та післяінфарктним кардіосклерозом. Ефективність каптоприлу у хворих на ЦД з артеріальною гіпертензією вища, ніж загальноприйнятої терапії. Значно знижується ризик розвитку ЦД у хворих на артеріальну гіпертензію. У дослідженні CAPPP встановлено зниження захворюваності та смертності при неускладненій формі артеріальної гіпертензії. Інгібітори АПФ є препаратами вибору у лікуванні артеріальної гіпертензії, особливо у хворих на ЦД за наявності діабетичного гломерулосклерозу та серцевої недостатності.

Європейська група рекомендує як базовий антигіпертензивний засіб використовувати блокатори бета-адренорецепторів, особливо у хворих зі стенокардією для попередження інфаркту міокарда. В комбінації не рекомендується призначати тiazиди. Антагоністи кальцієвих каналів успішно діють у пацієнтів із захворюванням нирок. Тiazиди бажано призначати у невисоких дозах. Можливе застосування петлевих діуретиків, блокаторів альфа-адренорецепторів, а також блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Лікування артеріальної гіпертензії у хворих на ЦД II типу розпочинається з монотерапії з підвищенням дози, доки не буде досягнуто мети. Політерапію при-

значають лише тоді, коли неефективна максимальна доза монотерапії. «Традиційні» та недорогі препарати також можуть бути ефективними.

## ТЕРАПІЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ

Дисліпідемія — складова метаболічного синдрому у хворих на ІНЦД. Ще в 1984 р. ми довели роль дисліпопротеїнемій у розвитку атеросклерозу та ІХС у хворих на ЦД (Боднар П.Н. и соавт., 1984), значення при цьому глікозильованих ліпопротеїнів (Боднар П.Н. и соавт., 1985).

Мета лікування — регресія коронарного атеросклерозу. Перш за все необхідно досягти позитивних зрушень в ендотеліальних клітинах — переваги вазодилатації над вазоконстрикцією, зниження міграції моноцитів, гальмування пероксидації, запалення, гіперкоагуляції, тромбоеутворення. Важливим компонентом терапії дисліпідемій є стабілізація атеросклеротичної бляшки — потовщення фіброзного покриття, зменшення розмірів ліпідного ядра та запалення.

Терапія дисліпідемій передбачає включення в діету ліпотропних продуктів, клітковини. Понад 10 років тому ми відзначали антиатерогенний ефект ентоеросорбції у хворих на ЦД (Боднар П.Н. и соавт., 1987), виявили гіполіпідемічну дію природних харчових волокон (Боднар П.М. та співавт., 1998).

Серед медикаментозних препаратів, які доцільно використовувати для вирівнювання дисліпідемії у хворих на ІНЦД, є статини та фібрати. Класичним стало в цьому плані Скандинавське дослідження, в якому восьмирічне використання симвастатину знизило коронарну летальність у пацієнтів з ІХС на 42%.

На міжнародному симпозіумі з атеросклерозу у жовтні 1997 р. в Парижі було повідомлено про дослідження DAIS (інтервенційне дослідження атеросклерозу при ЦД). Воно є рандомізованим, багаточентровим, проводиться у Канаді, Фінляндії, Швеції, Франції, спрямоване на корекцію дисліпідемії під контролем ангіографії. Дослідження проводять на замовлення ВООЗ у хворих на ІНЦД під впливом мікронізованого фенофібрату (Steiner G., 1997).

Розпочато нове п'ятирічне вивчення мікронізованого фенофібрату у хворих на ІНЦД з дисліпопротеїнемією (FIELD), організоване групою Фурньє. Воно вивчатиме роль підвищеного рівня ЛПВЩ та зниженої концентрації тригліцеридів під впливом мікронізованого фенофібрату в розвитку кардіоваскулярних захворювань та ішемічних інсультів у хворих на ЦД (Keech A., 1997).

Недавно у Німеччині була проведена програма моніторингу з вивчення ефективності та переносимості 12-тижневої терапії мікронізованим фенофібратом (200 мг за добу) у майже 10 000 хворих з гіперліпідемією типу Іа, Іб, ІV за класифікацією Фредериксона. Сюди увійшло 14% хворих на ІНЦД. Відзначено зниження рівня загального холестерину на 20%, холестерину ЛПНЩ — на 25,1%, підвищення рівня холестерину ЛПВЩ — на 22,6%, зниження концентрації тригліцеридів — на 28,3%

## ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

(Kirchgassler K.U. et al., 1998). Ми маємо досвід використання мікронізованого фенофібрату у 15 хворих на ІНЦД. Він знижує рівень загального холестерину на 28%, а тригліцеридів — на 32%.

Європейська група страхової медицини з лікування ЦД II типу представила делегатам 35 конгресу Європейської Асоціації з вивчення ЦД у Брюсселі (Бельгія, 1999) критерії ризику судинних ускладнень у хворих на ІНЦД (табл. 3).

Оцінка контролю рівня ліпідів крові

Таблиця 3

Показник	Ризик		
	низький	середній	високий
Холестерин плазми, ммоль/л	<4,8	4,8–6,0	>6,0
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	<3,0	3,0–4,0	>4,0
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	>1,2	1,0–1,2	<1,0
Тригліцериди, ммоль/л	<1,7	1,7–2,2	>2,2

Відзначено, що рівень артеріального тиску у хворих на ІНЦД не може перевищувати 140/85 мм рт. ст.

За останні роки широкого використання в терапії ЦД набули харчові волокна. Вони адсорбують глюкозу, ліпіди, стимулюють перистальтику кишків, уповільнюють всмоктування вуглеводів, прискорюють проходження їжі по травному каналу, сприяють досягненню компенсації ЦД, вирівнюють дисліпідемії, мають виражену антиатерогенну дію (табл. 4).

Таблиця 4

Вплив природних харчових волокон на показники вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ІНЦД

Показник	До лікування (n=43)	Після лікування (n=43)	p
Глікемія натще, ммоль/л	11,89±0,65	9,60±0,49	<0,01
Глікемія поспрандіальна, ммоль/л	12,17±0,92	8,71±0,60	<0,01
Фруктозамін плазми, ммоль/л	0,38±0,02	0,26±0,01	<0,01
Загальний холестерин плазми крові, ммоль/л	8,54±0,50	6,64±0,35	<0,01
Індекс атерогенності, ум. од.	3,18±0,21	2,54±0,16	<0,01
МДА еритроцитів, ммоль/л	14,59±1,20	12,46±1,09	>0,05

Отже, терапія ІНЦД має бути багатоплановою, спрямованою на досягнення компенсації обміну речовин, нормалізацію маси тіла, використання пероральних цукрознижувальних засобів, препарату ербісол.

Враховуючи роль метаболічного синдрому в патогенезі ІНЦД, необхідно ширше використовувати цукрознижувальні засоби широкого спектра дії, заходи, спрямовані на нормалізацію дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, попередження розвитку атеросклерозу та пізніх ускладнень ЦД. Сьогоднішнє розуміння сутності ІНЦД вимагає всебічного підходу до його лікування, в основі терапії має бути принцип «поміркованої поліпрагмації».

## ЛІТЕРАТУРА

- Беловол А.Н. (1999) Роль ендотелина-1 в патогенезі серцево-судинних захворювань. Ліки України, 2: 71–72.
- Боднар П.М., Кононенко Л.О. (1998) Глюкобай в терапії хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет. Лік. справа, 3: 111–114.
- Боднар П.Н., Лопушенко Н.И. (1999) Новый украинский препарат «Эрбисол» в лечении сахарного диабета. Журн. АМН Украины, 5(1):

Боднар П.М., Більська І.Г., Приступок О.М. (1998) Природні харчові волокна в терапії хворих цукровим діабетом. Ендокринологія, 1: 42–46.

Боднар П.Н., Дониш Р.М., Приступок А.М. (1984) Исследование взаимосвязи сахарного диабета, атеросклероза, ишемической болезни сердца. Терапевт. арх., 56(10): 88–92.

Боднар П.Н., Дониш Р.М., Приступок А.М. (1987) Антиатерогенный эффект энтеросорбции у больных диабетом. Терапевт. арх., 11: 21–25.

Боднар П.Н., Ромашкан С.В., Приступок А.М. и др. (1985) Значение определения гликозилированных липопротеинов в диагностике ИБС больных диабетом. Терапевт. арх., 11: 37–41.

Генес В.С., Генес С.Г. (1993) Этиология, патогенез и подходы к патогенетической терапии ИНСД. Патол. физиология и эксперим. терапия, 3: 54–58.

Демидова И.Ю., Игнатова Н.Г., Рейдис И.М. (1998) Метформин (сиофор): механизм действия и клиническое применение. Сб. новости науки и техники. Серия Медицина, вып. Клин. медицина, Москва, с. 3–27.

Ефимов А.С., Скробонская Н.А. (1998) Клиническая диабетология. Здоров'я, Киев, 320 с.

Ефимов А.С., Ткач С.Н. (1997) Сахароснижающие пероральные препараты и их применение. Киев, 108 с.

Ефимов А.С., Бездробный Ю.В., Зубкова С.Т., Ефимов Д.А., Ефимова Е.К., Ткачук Ю.В. (1996) Особенности патогенеза инсулиннезависимого сахарного диабета (II типа) и методы его лечения. Журн. АМН Украины, 2(1): 34–38.

Зимин Ю.В. (1998а) Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор). Терапевт. арх., 10: 15–20.

Зимин Ю.В. (1998б) Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х. Кардиология, 38(6): 71–81.

Лебедев Н.Б., Шербачева Л.Н., Коледова Е.Б., Трофименко Е.В., Майоров А.Ю. (1994) Инсулиннезависимый сахарный диабет у молодых с аутосомно-доминантным наследованием. Проблемы эндокринологии, 40(1): 9–14.

Кононенко Л.О. (1996) Застосування акарбози для лікування хворих ІНЦД. Ендокринологія, 2: 112–113.

Трощко Н.Д., Ефимов А.С., Ткач С.Н. (1998) Гликомодуляция акарбозой — новое лечение больных сахарным диабетом. Здоров'я, Киев, 72 с.

Bodnar P., Donish R., Pristupjuk A., Kononenko L., Lopushenko N. (1995) The application of erbisol preparation for diabetes mellitus therapy. First European Congress of Pharmacology. Milan, Italy. June 16–19, Abstract book, p. 381.

Gerbitz K.D. (1992) Does the mitochondrial DNA play a role in the pathogenesis of diabetes? Diabetologia, 35: 1181–1186.

Jeng Ch.-Y., Sheu W.H.-H., Fuh M.M.-T., Chen J.D.J., Reaven G.M. (1994) Relationship between hepatic glucose production and fasting plasma glucose concentration in patients with NIDDM. Diabetes, 43(12): 1440–1444.

Keech A. (1977) Launch of a new study of micronised fenofibrate in type 2 diabetics with dislipidemia XI th international Symposium on Atherosclerosis. October 5–9, 1977, Paris, France. «Molecular Mechanism of Fibrate Action: Pharmacological and Clinical Application», p. 6.

Kirchgassler K.U., Schmitz H., Bach G. (1998) Effectiveness and Tolerability of 12-Week Treatment with Micronised Fenofibrate 200 mg in Drug-Monitoring Programme Involving 9884 Patients with Dislipidemia. Clin. Drug Invest., 15(3): 197–204.

Nanjo K., Sanke T., Mijano M. (1986) Diabetes due to secretion of a structurally abnormal insulin (insulin Wakayama). J. Clin. Invest., 77(2): 514–519.

Reaven G.M. (1997) Insulin resistance in human atherosclerosis: Syndrome X revisited. XI<sup>th</sup> international Symposium on Atherosclerosis. October 5–9, 1997, Paris, France. «Mechanism of Fibrate Action: Pharmacological and Clinical Applications».

Reaven G.M. (1988) Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37: 1595–1607.

Steiner G. (1997) The DAIS study: baseline characteristics XI th international Symposium on Atherosclerosis. October 5–9, 1997, Paris, France. «Mechanismus of Fibrate Action: Pharmacological and Clinical Applications», p. 5.

Stumvoll M. (1998) Pathogenesis of type II diabetes mellitus. *B.I.F. Futura*, 13: 174–181.

Tatti P., Pahor M., Byinton R.P. et al. (1998) Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (TACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 21: 597–603.

Tuomi T.M., Groop I.C., Zimmet P.Z., Rowley M.J., Knowles W., Mackay J.R. (1993) Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*, 42: 359–362.

Unger R.H. (1995) Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. *Diabetes*, 44: 863.

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

П.Н. Боднар, А.А. Пешко,  
Г.П. Михальчишин, Л.О. Кононенко,  
Д.В. Кириенко, Н.И. Лопушенко

**Резюме.** Лечение инсулиннезависимого сахарного диабета должно быть направлено на компенсацию обмена при помощи диетотерапии, пероральных сахароснижающих средств, препарата эрбисол. Наличие метаболического синдрома требует широкого приме-

нения гиполипидемических и антигипертензивных средств в целях профилактики атеросклероза и поздних осложнений сахарного диабета.

**Ключевые слова:** инсулиннезависимый сахарный диабет, сахароснижающие, антигипертензивные и гиполипидемические средства, эрбисол.

## DIABETES MELLITUS (TYPE II) MEDICAL TREATMENT

P.M. Bodnar, A.O. Peshko,  
G.P. Mikhalchishin, L.O. Kononenko,  
D.V. Kiriienko, N.I. Lopushenko

**Summary.** Diabetes mellitus treatment, includes diet, oral hypoglycemic drugs and erbisol for metabolic correction. Presence of metabolic syndrome requires wide using of hypolipid and antihypertensive medicines for prevention of atherosclerosis and diabetic complications.

**Key words:** type II diabetes mellitus, hypoglycemic, antihypertensive and hypolipid drugs, erbisol.

### Адреса для листування:

Боднар Петро Миколайович  
01030, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13  
Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, кафедра ендокринології

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Оценка схем лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, — метаанализ

Laheij R.J., Rossum L.G., Jansen J.B., Sraatman H., Verbeek A.L. (1999) Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection — a meta-analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 13(7): 857–864.

Цель проведенного исследования — оценить эффективность лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*. Проведен метаанализ 666 публикаций (полные статьи, рефераты, письма редактору), идентифицированных в базе данных Medline и в результате ручного поиска за период с 1986 г. по январь 1998 г. Анализ данных производили при помощи регрессионного анализа с использованием взвешенной модели со случайными эффектами (weighted random effects model). В целом в метаанализ включены 53 228 пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori*. Участникам исследования проводили вмешательства с использованием 132 различных комбинаций лекарственных препаратов. Оценку основного исхода — эрадикацию инфекции *Helicobacter pylori* — проводили на основе анализа в соответствии с протоколом (per protocol) и в соответствии с намерением применить вмешательство (intention-to-treat analysis) по крайней мере через 28 дней после лечения. В результате проведенного анализа установлено, что национальная принадлежность пациентов и терапевтический режим ока-

зывают значительное влияние на результаты лечения. Установлено, что эрадикации инфекции достигают в 80–85% случаев при использовании ингибитора протонного насоса или ранитидина висмута цитрата в сочетании с двумя антибиотиками, включая кларитромицин, амоксициллин и метронидазол или тинидазол. Сопоставимый уровень эрадикации также достигался при использовании комбинации ингибитора протонного насоса или антагониста H<sub>2</sub>-рецепторов к гистамину в сочетании с висмута субцитратом или трикалий дицитратом висмута, метронидазолом и тетрациклином. Установлено, что степень эрадикации зависит от дозы кларитромицина. Длительность терапии не влияла на исход. В результате проведенного анализа сделаны следующие выводы. Добиться эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* удастся при использовании различных терапевтических схем. Тем не менее, по данным анализа в соответствии с намерением применить вмешательство (intention-to-treat analysis), ни при одной комбинации лекарственных препаратов не удалось добиться излечения более чем у 85% пациентов, вовлеченных в анализ в соответствии с намерением применить вмешательство (intention-to-treat analysis). Степень эрадикации *Helicobacter pylori* в значительной степени зависела от страны, где проводили исследование.