

Д.А. АХМЕНТАЕВА, Е.С. КАРАУЛОВ, Э.А. БОЛЕХАНОВА, К.Н. АРЫН, П.Ж. ЖАНАБЕРГЕНОВА,  
А.Б. КАЛДАРБЕКОВА, Т.К. ШАРИПОВА

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті  
№ 2 ішкі аурулар кафедрасы, іргелес пәндер курсымен

## 2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІНІҢ ЗАМАНАУИ БАСҚАРЫЛУ ПРИНЦИПТЕРІ (ӘДБИЕТТІК ШОЛУ)

**Түйін:** Бұл статьяда 2 типті ҚД заманауи қант төмендетуші терапиясының мәселелері қарастырылған. Осы аталған препараттардың ретті және әртүрлі үйлесімді комбинацияларда қолдану мәселесі науқастардың өмір сүру сапасына, тағдырына тікелей қатысы бар.

**Түйінді сөздер:** 2 типті қант диабеті, қантты төмендететін препараттар, гликерлинген гемоглобин.

**Кіріспе.** Бүкіләлемдік денсаулық сақтау ұйымының сарапшыларының анықтамасы бойынша «Қант диабеті» барлық жастар мен мемлекеттердің проблемасы болып табылады. Қазіргі таңда қант диабеті (ҚД) жүрек қантамыр және онкологиялық ауруларынан кейін өлім себептерінің ішінде үшінші орында тұр, сондықтан осы аурумен байланысты сұрақтардың шешімі көптеген әлем елдерінде мемлекеттік деңгейге қойылған [1].

ҚД диагностикасы және жіктелісімен айналысатын Халықаралық Сараптаушы Комитетінің пікірі бойынша (1997) ҚД – бұл инсулин секрециясының, әсерінің бұзылуымен немесе осы аталған факторлардың үйлесімі нәтижесінде туындаған гипергликемиямен сипатталатын метаболикалық бұзылыстардың бір тобы [2].

Қауіп тобына келесі адам топтарын жатқызады:

- Жасы қырықтан асқандар;
- генетикалық бейімділігі бар;
- ауыр жұқпалы аурумен ауырып шыққандар;
- ауыр жарақаттар мен операция кешкен науқастар;
- ұдайы психологиялық стресс жағдайындағы науқастар;
- ҚД дамуын арандатушы препарат қабылдайтын науқастар

ҚД 2 типінің анық біріншілік симптомдары жоқ, сол себепті оны тек қана лабораторлық зерттеулер (биохимиялық қан талдауында, зәр талдауында) барысында анықтауға болады.

Ауру ағымы баяу болса да, ол біршама асқынуларға алып келеді, яғни, бетта клеткаларының қызметінің таусылуы және атрофиясы әсерінен ҚД тән симптомдар дамиды: ашығу сезімі, жиі зәр шығару, бас ауру, шаршағыштық, көз көру нашарлауы, салмақ ауытқуы [3].

**Өзектілігі.** Қазіргі таңда көмірсу алмасуының компенсацияға жеткізе алатын көптеген, әсер ету механизмі әртүрлі препараттар жасалып шығарылған. Осы препараттардың рациональды үйлесіммен қолданылуы ҚД ауыратын науқастарда гликемияны басқаруды оңайлатады, ал ол өз кезегінде микро- және макроангиопатиялық асқынулардың алдын алуында маңызды болып табылады.

### Негізгі бөлім: 2 типті диабетінің дәстүрлі емі

2 типті қант диабетінің заманауи әдістерінің талдауға көшпестен бұрын, дәстүрлі емнің ерекшеліктері қарастырайық.

Біріншіден, терапия тағайындау үшін ауру ағымының индивидуальды ерекшеліктерін ескеру керек. Екіншіден, дәстүрлі ем кешенді болып табылады, яғни негізгі шаралардан басқа тамақтану режимі және жеңіл физикалық жүктемелермен қоса жүргізіледі. Үшіншіден, осы әдістің негізгі мақсаты – қандағы қантты төмендететін препараттардың қолдануымен 2 типті қант диабетінің декомпенсация симптомдарын кетіру, және көмірсу алмасуын қалыпқа келтіру. Әйпесе бұл гликемияның жоғарылауына алып келеді де, медпрепараттың дозасының ұлғаюына және оны басқа дәрілік заттармен комбинирлеуге қажеттілікті туғызады. Төртіншіден осындай әдіс орташа есеппен бірнеше айдан бірнеше жылға дейін уақыт көлемін талап етеді. Сондықтан бірталай медициналық компаниялар көмірсу алмасуының компенсация деңгейіне жіткізу мақсатында жаңа, тиімділігі жоғары дәрілік заттарды іздеп табуға тырысып жатыр.

### 2 типті қант диабеті емінің заманауи тәсілі

Осы ауыру еміндегі жаңа нәрсе оның стратегиясында бұрыннан белгілі дәрілік заттар мен әдіс-тәсілдерді үйлестіріп қолданылуы жатыр. Бұл тәсілдің дәстүрлі әдістен негізгі айырмашылығы – бұл гликемияны максимальды тез қалыпқа келтіру «интервенция» стратегиясы (науқас тағдырына белсенді кірісу!).

ҚД еміндегі заманауи тәсілде мамандар негізгі үш кезеңді бөліп қарастырады:

1. *Метформин* немесе *диметилбигуанид* қолданылуы. Бұл дәрілік заттың осындай әсерлері бар:

- науқас қанындағы глюкоза концентрациясының төмендеуі;
- тіндердің инсулинге сезімталдығының жоғарылауы;
- глюкозының шеткі ұсталуының күшеюі;
- майлы қышқылдардың тотығуы жоғарылатады;
- асқазандағы глюкоза сіңуін азайтады.

Бұл препаратпен келесі медикаментозды заттар үйлесуі мүмкін: инсулин; глитазон; сульфонилмочевина препараттары және т.б. Оңтайлы эффектке аталған препараттың дозасын 50-100% ұлғайту арқылы жетуге болады.

2. Сонымен қатар біртүрлі қант төмендететін дәрілік заттардың өзара комбинациялау мүмкіндігі бар. Бұл іс әрекет инсулинрезистенттіліктің төмендеуі фондында инсулин секрециясы жоғарылауын көздейді. Дегенмен, препаратты және оның дозасын таңдау науқастың жеке көрсеткіштеріне қарай емдеуші дәрігердің шешімімен анықталады.

3. Бұл ем сатысы тек қана алғашқы екі сатыларда жақсару болмағанда ғана тағайындалады. Осындай жағдайларда гликемияны бақылау үшін глюкометрді қолдану абзал. Бұл ретте біртіндеп инсулинды дозасын жоғырылата отырып ұзақ уақыт аралығында қолданады. Оны глюкоза деңгейі қалыпқа келмегенше тағайындайды [4].

Осы сатылар диета мен жеңіл физикалық жүктемелерді ұстануға шек қоймайды.

#### **Заманауи әдістің дәстүрлі әдістен өзгешелігі**

Қант диабетінің заманауи ем әдісі дәстүрлі тәсілге негізделген екені анық. Мамандар осы екі әдіс арасындағы бірнеше ауқымды өзгешеліктерді бөліп шығарады:

- метформин диета және жеңіл физикалық жүктемелермен бірге тағайындалады;
- әрбір ем сатысында белгілі бір мақсат қойылады – егер ем нәтиже бермесе, тек сонда ғана келесі сатыға көшеді;
- науқас анализдерінің ішінде тек нақты көрсеткіштер есепке алынады – гликирленген гемоглобин (HbA1c) 7% төмен болуы қажет [5];
- дәстүрлі тәсіл глюкоза төмендететін препараттар дозасының лезде жоғарылауын қарастырмайды, ал заманауи әдіс интенсивті қант төмендететін терапияға негізделген.

Бұл өзгешеліктерге науқастың ем жоспарына баулуын және де емге деген талпынысын қосып атап өтсек болады. Науқастар өз бетімен гликемия деңгейін басқарып тұрады. Есте қалатын жайт, екі әдісте ем нәтижелілігі жан-жақты әсерлермен сипатталатын кешенді шаралар арқасында орындалады.

#### **2 типті қант диабетін медикаментозды басқарылуы**

Американың Диабеттік Ассоциациясы мен диабетті зерттеу бойынша Еуропалық Ассоциацияларының келісілген қаулысында «жалпы» гликирленген гемоглобиннің 7% маңызды көрсеткіш ретінде белгіленген, себебі соған байланысты қант диабетінің емі бойынша қандай да бір шешім қабылданады. Егер «жалпы» емес, бірақ индивидуальды мақсаттар туралы айтсақ онда гликирленген гемоглобин неғұрлым 6% көрсеткішіне жақын болуы міндетті. Осылайша Келісілген Қаулы пайымдауы бойынша HbA1c≥7% терапияны өзгерту жайлы нұсқау ретінде қарастырылуы керек. Осыған қоса айрықша айтылған жайт, дәрі-дәрмектер мен ем мақсаттары әрбір науқасқа жеке таңдалып, потенциалды гликирленген немоглобиннің төмендеуімен, болашақта дамуы мүмкін жанама әсерлері және асқынуларымен, және емнің бағасы және препараттың науқаспен көтерілуімен арасында баланс ұстап тұру керек. Келісілген Қаулыны құрастырған эксперттердің пікірі бойынша, өмір сүру салты метаболизмдік өзгерістерді ұзақ уақыт ішінде басқаруға мүмкіндік бермеуіне байланысты, бірінші сатыда диагнозды анықтау кезінде метформин тағайындалуы абзал. Олардың ойынша метформин бастапқы фармакологиялық ем сатысында, арнайы қарсы көрсеткіштер болмаса, ұсыналыды, себебі ол гликемия деңгейіне әсері жақсы, салмақты қоспайды, гипогликемия шақырмайды, жанама әсері сирек туындайды, науқастармен жақсы көтеріледі және салыстырмалы түрде арзан тұрады [6].

#### **Бигуаниды.**

ҚД емінде бигуанидтер 50-ден астам жыл бұрын қолданыла бастаған. Бірақ фенформин және буформин жиі лактатацидоз шақырғандықтан, гуанидтер туындылары іс жүзінде толықтай дерлік диабетпен ауыратын науқастардың терапиясының алынып тасталды. Бұл жанама әсердің әр түрлі препараттардың қолдануында бірдей емес екендігі белгілі. Көптеген мемлекеттерде қолдануға рұқсат етілген препаратқа метформин жатады (Сиофор, Глюкофаж, Метфогамма).

Метформиннің қант төмендетуші әсері β-жасушаларымен байланысты емес бірнеше механизмдердің әсерімен түсіндіріледі. Біріншіден, метформин гепатоциттердің инсулинге сезімталдығын жоғарылатып, глюконеогенезді төмендетіп, лактат алмасуың ынталандырып, гликогенолизді төмендетіп және гликоген синтезін жоғарылатып, инсулиннің қатысуымен бауырдағы глюкоза продукциясын төмендетеді. Екіншіден, инсулин әсерінің потенциялану, рецепторлардың инсулинге сезімталдығын жоғарылату, мишень жасушаларда инсулин рецепторларын санын көбейту және бұзылған пострецепторлық сигнал берілу тізбектерін қалпына келтіру арқылы шеткі тіндер мен бауырда инсулинрезистенттілікті төмендетеді. Үшіншіден, метформин глюкозаның анаэробты гликолиз нәтижесіндегі утилизациясын жоғарылатады. Төртіншіден, метформин ішектегі глюкозаның абсорбциясын баяулатады, ал ол өз кезегінде гликемияның постпрандиальды пиктерінің тез әрі жоғары көтерілуін алдын алады. Ол асқазанның тамақтан босануының жылдамғын және ішек моторикасының баяулауымен түсіндірілуі мүмкін. Бесіншіден, метформинді қабылдағанда ішекте глюкозаның анаэробты гликолизі күшейеді. Осылайша жоғарыда аталған механизмдерді еске ала отырып, метформин антигипергликемиялық әсерге ие, яғни қандағы глюкоза деңгейінің көтерілуіне жол бермейді. Экспериментальды және клиникалық зерттеулерде метформиннің липидті спектрге және қан ұю жүйесіне қолайлы әсері көрсетілді. Ол плазмадағы триглицеридтердің концентрациясын орташа есеппен 10–20% азайтады. Жалпы холестерин және ТТЛП холестериннің төмендеуі олардың ішектегі және бауырдағы биосинтезінің азаюына байланысты болуы мүмкін. Метформин хиломикрон және хиломикрон қалдықтарының концентрациясын төмендетеді және ЖТЛП холестеринінің концентрациясын жоғарылатады [7]. Бұл препарат фибринолиз үрдісің күшейтуші салдарынан тромбтүзілу мен диабеттің жүрек қантамырлық асқынуларының пайда болуы қаупін азайтады. Сонымен қатар метформин әлсіз аноригенді әсерге ие.

BIGRO (BIGuanides and Prevention of the Risk of Obesity) зерттеуі метформинді қабылдаған, абдоминальды семіруіге шалдыққан 324 науқастарда плацебо мен салыстырғанда дене салмағы мен плазма инсулиннің төмендеуінің, жалпы холестериннің және фибринолиз көрсеткіштерінің төмендеуінің әлдедеқайда анық екендігін анықтады.

Жалпы науқастардың негізгі контингенті препаратты жақсы көтереді. Метформиннің жанама әсерлерінің ішінде диареяны және асқазан ішек жолдары жағынан туындайтын басқа да әсерлерді белгілеуге болады ( ауыздағы металл дәмі, анорексия, лоқсу, құсу); олар терапияны бастаған 20% науқастарда байқалады, және бірнеше күн ішінде өз өзімен жоғалады. Бұл бұзылыстар метформиннің аш ішектегі глюкоза сіңірілуінің азаюына байланысты деп ойлауға болады. Глюкоза АІЖ жиналып, ашу, метеоризм үрдісің шақырады да, науқастарда кейбір ыңғайсыз жағдайларды туындырады. Препараттың теріс әсерің жою немесе алдын алу үшін емді минимальды дозалармен бастап, біртіндеп оның титрің бірнеше күн ішінде ұлғайтады.

Метформин терапиясын күніне 1 немесе 2 рет қабылданатын (таңғы және кешкі аспен бірге) төмен дозалармен – 500 мг бастауға ұсынылады. Егер 5-7 күннен кейін асқазан ішек жолдары жағынан жанама әсерлер байқалмаса, онда метформин дозасын 850 мг немесе 1000 мг (таңғы және кешкі астан кейін) дейін жоғарылатуға болады. Ал дозаның ұлғаюына байланысты жанама әсер пайда болса, препараттың дозасы бастапқы мөлшеріне дейін азайтылады, бірақ кейінірек оны қайталап жоғарылатуға болады.

Анықталғандай, метформиннің 850мг күніне екі рет дозасы тиімді, сондай-ақ дозаны 3000 мг дейін ұлғайтылса оның тиімділігін сәл жоғарылайды. Алайда жанама әсерлер оданда жоғары дозаларды тағайындауға шек қояды.

Жалпы алғанда таныстырылған Келісілген Қаулыға мән бере отырып, метформиннің отанымызда және шет елдерінде қолдаушылары болуымен қатар, бұл жайындағы өзге пікірге де орын бар, себебі 2 типті диабетінің дамуында және ушығуында инсулин секрециясының дефектісі маңызды рөл атқарады, сондықтан 2 типті қант диабетінің емінде басқа препараттардың маңыздылығы тиісті түрде ескерілуі тиіс.

#### **Сульфонилмочевина препараттары (глибенкламид, гликлазид, гликовидон, глипизид, глимепирид).**

Сульфонилмочевина (СМ) препараттарының негізгі механизмі инсулин бөлінуінің ынталандыруында жатыр. СМ препараттары ұйқы безінің β-жасушаларына әсер етіп, жасуша мембранасының К-АТФ-тәуелді каналдарымен байланысып, бөгеп тастайды. Нәтижесінде жасуша мембранасының деполяризацияланып, Ca<sup>2+</sup> каналдары ашылады да, жасуша ішіне Ca<sup>2+</sup> иондары аға бастайды, ал бұл өз кезегінде инсулиннің түйіршіктерден экзцитозына жол береді.

АТФ тәуелді К<sup>+</sup> каналдары ұйқы безінен басқа тіндерде бар екенін ұмытпау керек (миокард, біріңғай салалы бұлшық еттер, нейрондар және эпителий жасушалары). Сондықтан СМ препараттарының маңызды сипаттамасы, ол оның дәл ұйқы безіндегі β-жасушаларда орналасқан рецепторлармен байланысу қабілеті. СМ препараттарының экстрапанкреатикалық әсерлерінің сенімді дәлелі жоқ, және де бұл инсулин бөліну стимуляциясы салдарынан глюкозаның улы әсерінің төмендеуімен түсіндіріледі.

Әдетте СМ препараттарымен ем максимальды төмен дозалардан басталып, қолайлы гликемия деңгейіне жету үшін келесі 5-7 күн ішінде бір рет жоғарылатады. Анық глюкозатоксикалық уланудан зардап шегетін науқастарда емді максимальды үлкен дозалармен бастауға болады, және қандағы глюкоза төмендей бастағанда дозаны біртіндеп азайтуға болады.

СМ препараттарының жанама әсерлеріне артық салмақ қосу, тері бөртпесі, қышыну, асқазан ішек жолдарының бұзылыстары, қан құрамы өзгеруі, гипонатриемия, гепатотоксикалық жатады.

#### **Тиазолидиндиондар (глитазондар).**

Осы препараттар тобы (Актос) пероксин пролефирациясымен белсендіретін (PPAR), рецепторлар деңгейінде әсер ететін, пероральды қантты төмендететін агенттер класына жатады. Бұл рецепторлар негізінен май және бұлшық ет тінінде орналасады. PPAR-γ активация тіндердің инсулинге сезімталдығын протеиндерді кодтайтын, глюкоза мен бос май қышқылдарының (БМҚ) метаболизміне жауап беретін көптеген гендердің экспрессиясы арқылы жоғарылатады. Нәтижесінде бауырдың, бұлшық еттердің және май тінінің инсулинге деген сезімталдығы жақсарады.

Тиазолидиндиондар (ТЗД) инсулинрезистенттілікті глюкоза транспортерлердің (ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-4) санын жоғарылату, глюкозаның тіндермен утилизациясын ұлғайту, қандағы БМҚ және триглицеридтер деңгейін төмендету, бауырмен глюкоза синтезін төмендету, ісік некрозы факторы төмендету, май тінінің қайта құру мен инсулиндік пептидтің күшейту арқылы азайтады. ТЗД 2 типті қан диабеті мен NУНА бойынша жүрек жеткіліксіздігінің III–IV сатысы бар науқастарда, бауыр трансминазаларының қалыптан 3 есе болғанда, жүктілік және лактация кезінде қарсы көрсетілген.

Халықаралық зерртеулер глитазонның қолданылуы гликемияны, сондай-ақ гликирленген гемоглобин деңгейін төмендеті екендігі статистикалық түрде нақты көрсетті. Росглитазонның 4 және 8 мг дозасын қолданғанда аш қарындағы, сондай-ақ пострандиальды гликемияны 0,9–2,1 ммоль/л және 2–3 ммоль/л төмендеуі, ал гликирленген гемоглобиннің 0,33% және 0,6–0,7% дейін түсуі анықталды [8]. Бұдан басқа ТЗД ем жүргізгенде жүрек жеткіліксіздігі жағдайлары плацебо тобындағыдай жиілікпен (<1%), инсулинтерапиямен комбинацияланғанда 1–3% жиілікпен кездеседі, ал тек қана инсулинмен терапия жүргізілгенде 1% жиілікпен кездеседі екендігі көрсетілді [9].

#### **Прандиальды реттегіштер (глинидтер).**

Прандиальды реттегіштер (репаглинид) – инсулиннің жедел бөлінуін ынталандыратын, ас қабылдаудан кейінгі гликемия деңгейін басқаруға мүмкіндік беретін қысқа әсер етуші препараттардың тобы.

Бұл топ препараттарының әсер ету механизмі АТФ-тәуелді К<sup>+</sup> каналдарының жабылуынды жатыр. Ол Ca<sup>2+</sup> каналдарының деполяризациясын және ашылуын туындырып, нәтижесінде β-жасушарының ішіне кальциидің ағып келуіне, ал өз кезегінде инсулин секрециясына алып келеді. Айта кететін маңызды жайт: глинидтердің β-жасушасындағы АТФ-тәуелді К<sup>+</sup> каналдарына әсері СМ препараттарының әсеріне ұқсас, бірақ олардың әрқайсысы β-жасуша бетіндегі әртүрлі аймақтармен байланысу жұмыс істейді.

Біздің елмізде бұл топтың екі препараты тіркелген: репаглинид (Новонорм) және натеглинид.

#### **α-глюкозидаза ингибиторы**

Бұл топ препараттарына асқазан ішек жолдарында глюкозаның ыдырау және сіңірілуіне қатысатын ферменттерінің байланысу орталықтары үшін тағамдық көмірсулармен бәсекелеске түсетін дәрілік заттар, яғни бәсекелесуші ингибиторлар жатады.

Біздің мемлекетімізде осы топтың тек қана бір препараты тіркелген акарбоза (Глюкобай). Акарбозаның әсерінен ағзаға түсетін көмірсулар көлемі азаймайды, бірақ олардың сіңірілу жылдамдығы төмендеп, астан кейінгі қандағы глюкозаның лезде жоғарылауын алдын алынады. Препараттың өзі іс жүзінде қорытылмайды, және қанға сіңірілмейді. Акарбоза ұйқы безіндегі β-жасушаларындағы инсулин түзілуін ынталандырмайды, сондықтан гиперинсулинемияны және гипогликемияны туындырмайды. Глюкозаның қанға сіңірілуінің баяулауы ұйқы безінің қызметін жеңілдетеді, және оны зорығудан және функциясының таусылуынан сақтайды. Акарбоза инсулинрезистенттілікті азайтады екендігі дәлелденген. Күнделікті қолданғанда ол гликемиялық қисығын түзелуіне, тәуліктік гликемия деңгейінің төмендеуіне, аш қарындағы гликемия деңгейінің азаюына, сонымен қатар

гликирленген гемоглобиннің қалыпты көрсеткіштерге дейін түсуіне алып келеді, нәтижесінде қант диабетінің кеш асқынулардың профилактикасына септеседі [1]. Акарбозамен кешкі астан кейінгі 50 мг дозасынан бастап, уақыт келе 300 мг/тәул дейін (100 мг күніне 3 рет) көтертіледі.

Сайып келгенде, 2 типті қант диабетінің профилактикасы мақсатындағы Stop NIDDM зерттеуін атап өтейік. Осы зерттеу аясында глюкозаға толеранттылығы бұзылған науқастарда акарбоза 2 типті диабетінің даму қаупін 37% төмендетуге мүмкіндік береді екендігі көрсетілген [10].

#### **Инкретиномиметиктер (глюкагон тәрізді полипептид–1 рецепторлар агонисті).**

US FDA-мен бекітілген, 2 типті қантты диабетті емдеуге арналған алғашқы инкретиномиметикке эксенатид (BYETTA) жатады. Бұл препараттың әсер ету механизмі асқазан ішек жолдары гормондары – инкретиномиметиктердің негізгі биологиялық әсерімен тығыз байланысты. Ас қабылдау асқазан ішек жолдарының асқазан сөлі мен панкреатикалық ферменттердің түзілуіне қатысатын көптеген гормондардың секрециясын ынталандырады, өт қабының жиырылуын және нутриенттердің сорылуын қамтамасыз етеді.

Қазіргі уақытта глюкагон тәрізді полипептид (ГПП–1) кең танымал әрі жақсы зерттелген болып саналады. ГПП-1 аш ішектің энтеро-эндокринді L-жасушаларымен синтезделеді, ал оның АІЖ эндокринді жасушаларынан бөлінуін бірқатар жасушаішілік сигналдар, яғни протеин киназа А, протеин киназа С және кальций басқарады. Сан алуан экспериментальды жұмыстар ГПП-1 секрециясы нутриенттермен, сонымен қатар жүйкелік және эндокринді сигналдармен бақыланатындығы дәлелденді. Kieffer T.Y., 1999, Drucker D.J., 1998, Massimo S.P., 1998 зерттеулерінде ГПП-1 астын құрамындағы глюкоза, май қышқылдары және тағам талшықтарына жауап ретінде бөлінетіндігі көрсетілді. Глюкозаны пероральды қабылдануы ГПП-1 плазмадағы екі есе жоғарылауына әкелді, ал глюкозаны парентеральды енгізілуі болса минималды өзгерістерді шақырды [Hermann C., 1995]. Қанайналымдағы биологиялық активті ГПП–1 жартылай өмір сүру уақыты 2 минуттан аспайды. ГПП–1 осындай қысқа жартылай өмір сүру уақыты дипептидилпептидаза IV (ДПП–IV) ферментінің белсенділігімен байланысты. Осылайша, асқазан ішек жолдары гормондарының көмірсу алмасуында атқаратын рөлін ескере отырып екі жаңа препараттар тобы ұсынылды: инкретиномиметиктер және ДПП–IV ингибиторлары.

Эксенатид әсерінен глюкозаға тәуелді инсулин секрециясы жүреді, глюкагон мен БМҚ секрециясы басылады, асқазан босалуы баяулап, ас тұтынуы азаяды [11-13]. Әртүрлі халықаралық зерттеулерде эксенатидтің әсерлері 2 типті қант диабетінің ауырлық деңгейіне және ұзақтығына тәуелді емес екендігі дәлелденді [14,15]. Эксенатидтің бастапқы дозасы 5 мкг күніне 2 рет, астаңғы және кешкі асалдында 30-60 минут бұрын қабылданады. Бұл препараттың негізгі жанама әсеріне 1–2 аптадан кейін өтетін жеңіл немесе орташа дәрежедегі жүрек айнуы жатады.

Осылайша бұл принципіальды жаңа топ препараттары 2 типті қант диабеті емінде метформинге қосымша терапия ретінде, гликемия деңгейін тиімді басқару үшін тағайындалады.

#### **Дипептидилпептидаза–IV ингибиторлары.**

Әлемдік фармацевтикалық нарықта 2 типті қант диабетінің емінде қолданылатын жаңа топ препараттары – ДПП–IV ингибиторлары пайда болды. FDA ұсынылған осы топтың бірінші және жалғыз өкіліне ситаглиптин (Янувия) жатады. Бұл препараттың әсер ету механизмі эксенатид әсері сияқты асқазан ішкі жолдары гормондарының биологиялық эффектілерімен байланысты. Ситаглиптин ДПП–4 ферментінің күшті, толықтай қайтымды ингибиторы болып табылады. Сол себепті ол инкретиндердің активті түрлері деігейін жоғарылауына алып келеді. Ситаглиптиннің әсері глюкозаға тәуелді инсулиндік жауаптың күшеюінен және қан глюкозасына байланысты глюкоза тәуелді глюкагон секрециясының тежелуінен тұрады. Ситаглиптин бойынша жүргізілген көптеген халықаралық зерттеулер нәтижесінде келесі мәліметтер алынды:

- ашқарындағы плазмалық глюкоза деңгейінің едәуір және тұрақты төмендеуі;
- ас қабылдаудан кейінгі глюкоза деңгейі ауытқуларының едәуір төмендеуі;
- гликирленген гемоглобин деңгейінің едәуір төмендеуі;
- b-жасушалар функциясының жақсаруы.

Жүргізілген зерттеулерде гипогликемия жиілігі төмен немесе плацебо қабылдаған топтағы нәтижелерге тең болды. Ситаглиптин дене салмағына ықпал етпейді, ал ол болса 2 типті қант диабетімен ауыратын, семіздігі бар науқастар үшін маңызды. Аталған препарат әсер ету ұзақтығы үлкен, сондықтан ол күніне 1 рет қолданылады.

#### **SGLT-2 ингибиторлары**

Жақында қантты төмендететін жаңа препараттардың жаңа тобы пайда болды – 2 типті натрий-глюкозды ко-транспорттерлер немесе глифлозиндер ингибиторлары. SGLT-2 бүйректермен экспрессияланады, және ағзаның басқа тіндерінде табылмайды, сонымен бірге осы транспорттерлер бүйрек өзекшелерінде глюкоза реабсорбциясына қатысатын тасымалдаушылар болып табылады [16,17]. Қант диабетімен зардап шегетін науқастарда гипергликемияға қарамастан бүйрек өзекшелерінде глюкоза реабсорбциясы жалғаса береді. SGLT2 ингибиторлары бүйреkteгі глюкоза реабсорбциясын тежей отырып, тәулігіне 70 г глюкозаның шығарылуына алып келеді де, ашқарындағы және ас қабылдаудан кейінгі гликемия деңгейін төмендетеді [18]. Препараттардың әсер ету механизмі бета-жасушалардың функциясына тәуелді емес. Инсулинтәуелсіз әсері арқасында SGLT2 ингибиторлары 2 типті ҚД кез келген сатысында, соның ішінде инсулин секрециясының едәуір төмендеген жағдайларында қолданылуы мүмкін.

Препараттың ерекше, бірегей әсер ету механизмі оны бүкілдей дерлік қант төмендететін дәрілермен, соның ішінде инсулинмен бірге қолдануға жол береді, және де аурудың дебюті және ұзақ уақыт ауырып жатқан науқастарға да тағайындауға болады.

Қазақстанның фармакологиялық нарығында осы топ препараттарының келесі өкілдері бар: канаглифлозин (Инвокана) және эмпаглифлозин (Джардинс 10 мг, 25 мг). SGLT2 ингибиторларының 2 типті ҚД ауырытын науқастар еміндегі тиімділігі бақыланатын клиникалық зерттеулерде көрсетілген. SGLT2 ингибиторлы гликирленген гемоглобинді HbA1c, дене салмағын тиімді түрде төмендетеді, гипогликемия тудыру қаупі төменділігімен сипатталады, және науқастармен жақсы көтеріледі. Ең жиі кездесетін жаңама әсерлерге урогенитальды инфекцияларды жатқызуға болады.

#### **Инсулинотерапия**

2 типті ҚД патофизиологиялық көріністерін модуляциялайтын, сан алуан пероральды қант төмендететін препараттар (ПҚТП) топтарының фармацевтикалық нарықта көп болуына қарамастан, мақсаттағы гликемия көрсеткіштеріне жетіп, оны бір деңгейде ұстап тұру қиынға соғады. UKPDS аясында жүргізілген зерттеуде ПҚТП терапиясына инсулинтерапиясын ерте қосылуы диагноз қойылғанан кейінгі алғашқы 6 жылда HbA1c 7% деңгейінде қауіпсіз түрде ұстап тұруға мүмкіндік беретіндігі дәлелденді. Осылайша ҚД 2 типінде β-жасушалар қызметін коменсациялау үшін, және гликемияның мақсатты көрсеткіштеріне жету үшін инсулинтерапиясына көшу маңызды әрі логикалық дәрігерлік шешім болып саналады [19].

Қорыта келе инсулинтерапиясы диетаның және қант төмендететін препараттардың үлкен дозаларының тиімсіздігінде (HbA1c >7,5%), ИМТ<25 кг/м<sup>2</sup> ашқарындағы гликемия >8,0 ммоль/л, кетоацидоз болғанда көрсетілген. Сонымен қатар оперативті іс шаралар кезінде уақытша инсулинтерапиясына көшу көрсетілген.

#### **Комбинирленген терапия.**

Әдетте ҚД 2 типімен ауыратын көптеген науқастарға гликемияның мақсаттық көрсеткіштеріне жету үшін монотерапия жеткіліксіз болады. UKPDS зерттеуі 2 типті ҚД үдемелі даму динамикасын көрсетті. β-жасушалырының функциясы диагноз қойылған сәттен бастап жылына 5% жылдамдықпен төмендейтіндігі анықталды. Бұл, бақылануы 3,6 және 9 жыл бұрын басталған топтағы гликирленген гемоглобиннің 7% төмен болған науқастарда монотерапия тиімділігінің төмендеуін түсіндіреді. Яғни, гликемия деңгейі бақылануын сақтау мақсатында, және диабет асқынуларың алдын алу үшін қант төмендетуші терапияны тұрақты түрде күшейте беру қажет [20]. Сондықтан комбинирленген терапияны аурудың бастапқы және келесі сатыларында қолданылуы толықтай ақталған деп саналады. Айта кететін жайт, ҚД 2 типінің патофизиологиялық дефектісінің екі звеносына да әсер ететін ПҚТП тиімді комбинациясына таңдау түседі (мысалы, метформин мен сульфонилмочевина, сульфонилмочевина мен эксенатид). Инсулин мен метформин үйлесімі неғұрлым тиімді болып табылады. Айта кететін маңызды жайт, қазіргі таңда Еуроодақ елдерінде инсулин мен тиазолидиндиондардың комбинирленген терапиясы бекітілмеген.

Науқастардың емінде дәрігермен тағайындалған ем ұсыныстарының орындалуы дәрежесі үлкен рөл атқарады (комплаенттілік). Яғни препараттар саны неғұрлым көп болса, сооғұрлым комплаенттілік төмен болады. Соған байланысты фармацевтикалық компаниялармен арнайы комбинирленген препараттар ойлап табылған. Осындай терапия максимальды қалыпқа жақын гликемия деңгейіне жетуге мүмкіндік береді, және комбинирленген препарат компоненттерінің төмен дозасы арқылы жанама әсерлер жиілігін азаюына қол жеткізуге болады. Айтылғанның бәрі науқастардың өмір сапасының жақсаруына, және олардың ем қағидаларын ұстануына септеседі.

#### **Қорытынды.**

Қорыта келе гликемияның мақсаттық деңгейіне жетіп, оны бірқалыпта ұстап тұру маңызды екендігін қайталап айтып кетейік. Диагноз анықталған сәттен бастап, науқастардың көбісіне тамақтану және физикалық жүктемелер режимі жайлы ұсыныстармен бірге метформин тағайындалу керек. Егер бір препараттың көмегімен гликемияның қалыпқы жақын көрсеткіштеріне жету мүмкін болмаса, онда комбинирленген терапияны тағайындау көрсетілген. Халықаралық зерттеулердің нәтижесін ескере отырып, ПҚТП көмегімен гликемияның мақсатты көрсеткіштеріне жетпеген науқастарға инсулинтерапияны ертерек бастау ұсынылған.

#### **ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ**

- 1 Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Том 1. - М.: ГЭОТАР-Медиа . 2015. – 352 с.
- 2 IDF Annual Report, 2013 // [www.idf.org/sites/default/files/attachments/IDF-AR2013-final-rv.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/IDF-AR2013-final-rv.pdf).
- 3 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. - 1998. - Vol. 352 ( 9131).- P. 854–865.
- 4 Базарбекова Р.Б., Нурбекова А.А., Даныярова Л.Б., Досанова А.К. Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета. - Алматы. - 2016. - 64 с.
- 5 Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Н.А. Алгоритм диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа. Клинические рекомендации для практикующих врачей. – Москва. - 2007.
- 6 Nathan D.M. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy (ADA–EASD) // Diabetologia. – 2006. - V.49.- P. 1711–1721.
- 7 Дедов И.И., Шестакова М.В. // Сахарный диабет, лечение и профилактика. – М.: медицинское информационное агентство . - 2011. – 808 с.
- 8 Miyazaki Y., Glass L., Triplitt C. et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type II diabetic patients // Diabetologia. – 2001.- V. 44. – P. 2210–2219.
- 9 Nesto R.W., Thiazolidinedione use, fluid retention and congestive heart failure: a consensus statement from the American heart association and American diabetes association // Diabetes care. – 2004.- V. 27. – P. 256–263.
- 10 Polonsky K. Alternations in immunoreactive proinsulin and insulin clearance induced by weight loss in NIDDM // Diabetes. – 1994. - V. 43. – P. 871–877.
- 11 Dalessio D.A, Vahl T.P. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2004. – V. 286. – P. E882–E90.
- 12 Drucker DJ. Biological action and therapeutic potential of the glucagons-like peptides // Gastroenterology. – 2002. – V. 122. – P. 531–544.
- 13 Egan J.M., Meneilly G.S., Elahi D. Effects of 1–mo bolus subcutaneous administration exentid–4 in type 2 diabetes // Am J Physiol Endocrinol Metab. - 2003. – V. 284. – P. 1072–1079.
- 14 Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2003. – V.26. – P. 2929–2940.
- 15 Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D. et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes // Ann Intern Med. – 2005. - V. 143(8). – P. 559–569.
- 16 Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S, Jasdandwala SA. SGLT inhibitors: a new emerging therapeutic class in the treatment of type 2 diabetes mellitus // J Clin Pharmacol. – 2011. - [Epub ahead of print]
- 17 Ferranni E. Learning from glucosuria // Diabetes. – 2011. – V. 60. – P. 695–696.

- 18 Isaji M. Sodium –glucose cotransporter inhibitors for diabetes // Curr Opin Investig Drugs. – 2007. – V. 8. – P. 285-292.  
19 Wright A. et al. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes mellitus in UK prospective Diabetes Study (UKPDS 57) // Diabetes Care. – 2002. – V. 25. – P. 330–336.  
20 UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease // Diabetes. - 1995. – V. 44. – P. 1249–1258.

**Д.А. АХМЕНТАЕВА, Е.С. КАРАУЛОВ, Э.А. БОЛЕХАНОВА, К.Н. АРЫН, П.Ж. ЖАНАБЕРГЕНОВА,  
А.Б. КАЛДАРБЕКОВА, Т.К. ШАРИПОВА**

*Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова  
Кафедра внутренних болезней № 2 с курсом смежных дисциплин*

#### **СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ УПРАВЛЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

**Резюме:** В данной статье освещены вопросы современной сахароснижающей терапии СД 2 типа, от применения этих препаратов в нужном порядке и комбинации напрямую зависит качество жизни и дальнейшая судьба пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сахароснижающие препараты, гликозилированный гемоглобин.

**D.A. AKHMENTAYEVA, Y.S. KARAULOV, E.A. BOLEKHANOVA, K.N. ARYN, P.ZH. ZHANABERGENOVA,  
A.B. KALDARBEKOVA, T.K. SHARIPOVA**

*Asfendiyarov Kazakh National medical University,  
Chair of internal diseases No. 2 with course-related disciplines*

#### **MODERN PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF SUGAR DIABETES 2 TYPE**

**Resume:** In this article highlighted issues of the modern hypoglycemic therapy of 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus. From the use of drugs in the right combination depend directly the quality of life and the fate of the patients.

**Keywords:** 2<sup>nd</sup> type of diabetes mellitus, hypoglycemic drugs, glycated hemoglobin.