

Винахід відноситься до галузі медицини і може бути використаний в ендокринології, гастроентерології, терапії та інших галузях клінічної медицини для лікування синдрому інсулінорезистентності у хворих із цукровим діабетом 2 типу та асоційованим з ним неалкогольним стеатогепатитом.

Доведено, що одним з патогенетичних механізмів розвитку та прогресування неалкогольного стеатогепатиту є порушення вуглеводного обміну, периферична інсулінорезистентність, гіперглікемія, дисліпідемія, що, в свою чергу, призводить до розвитку неалкогольного стеатогепатозу (жирової дистрофії печінки), гіпоксії та прискорення апоптозу гепатоцитів, порушення процесів метаболізму та прогресування печінково-клітинної недостатності.

Відомий спосіб лікування субкомпенсованих та декомпенсованих порушень вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу (Балаболкин М. И. Инсулин и его место в терапии сахарного диабета 1 и 2 типов // Пробл. эндокринологии.- 1990.- №4.- С.63-69). Суть способу полягає в тому, що для лікування постпрандіальної гіперглікемії було використано препарати інсуліну.

Основним недоліком використання цього способу у сучасній ендокринології є те, що введення інсуліну не усуває синдрому інсулінорезистентності, який супроводжує перебіг цукрового діабету 2 типу і характеризується найчастіше гіперінсулінемією. Крім того застосування препаратів інсуліну протипоказане хворим на гострий та хронічний гепатит із високим ступенем активності запального процесу, цироз печінки, різні типи жовтяниць внаслідок порушення дезінтоксикаційної функції печінки та ймовірності розвитку тяжких гіпоглікемічних станів.

Найбільш близьким до винаходу, що заявляється, є спосіб лікування синдрому інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 . типу із супутнім хронічним гепатитом (Демидова И., Игнатова Н., Рейдис И. Метформин (сиофор): механизм действия и клиническое применение // Клин. эндокринология.- 1998.- №1.- С.3-27) шляхом призначення комплексного лікування із включенням препарату групи бігуанідів - метформіну (сіофору), який призначається перорально (по 1000мг 2 рази на добу) впродовж 2-х тижнів із подальшим призначенням у підтримуючій дозі (по 500мг 2 рази на добу) впродовж 6 місяців.

Однак, використання рекомендованих фірмою-виробником способів та доз призначення за умов тривалого терміну лікування метформіном хворих на цукровий діабет 2 типу може призводити до виникнення диспепсичних розладів, дефіциту вітаміну В₁₂ у організмі, посилення процесів анаеробного гліколізу, зниження всмоктування глюкози у шлунково-кишковому тракті (гіпоглікемія), розвитку лактацидозу, холестазу. У випадку поєданого перебігу цукрового діабету 2 типу та хронічних дифузних захворювань печінки призначення бігуанідів може сприяти загостренню запального процесу у печінці та прогресуванню печінково-клітинної недостатності. Останнє визначає ефективність проведеної терапії, яка не завжди досягається в такому випадку і супроводжується подальшим прогресуванням хронічного гепатиту, фіброзу печінки і трансформацією в цироз печінки.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки.

Необхідність удосконалення способів лікування хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім неалкогольним стеатогепатитом обумовлене тим, що до останнього часу, при лікуванні хворих на цю патологію не приділялось належної уваги ступеню інсулінорезистентності, між тим розвиток лактацидозу, ендогенної інтоксикації, судинних та метаболічних розладів, явищ стеатогепатозу та стеатогепатиту, гіпоксичних змін у печінці, фіброзування печінкової тканини та печінково-клітинної недостатності частіше виникають за умов інсулінорезистентності. Водночас, печінка відіграє ключову роль у обміні вуглеводів, ліпідів, білків. У ній відбуваються процеси синтезу та розпаду ендогенного полімеру глюкози - глікогену, що забезпечує стабільний гомеостаз глюкози у організмі, глюконеогенез (утворення ендогенної глюкози з амінокислот та молочної кислоти). Порушення функцій печінки за умов стеатогепатиту сприяє розладам процесів вуглеводного обміну на фоні гіперінсулінемії (зниження інтенсивності знешкодження інсуліну у печінці) та прогресуванню периферичної інсулінорезистентності.

В основу винаходу поставлене завдання удосконалення способу лікування хворих на цукровий діабет 2 типу та стеатогепатит шляхом комплексного використання бігуаніду метформіну та гепатопротектора глутаргіну з метою зниження ступеня інсулінорезистентності.

Поставлене завдання вирішується тим, що у спосіб лікування інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним хронічним гепатитом шляхом призначення комплексного лікування із метформіном, згідно до винаходу, метформін призначається у дозі 500мг 2 рази на добу, додатково у комплекс лікування включають глутаргін при низькому ступені активності стеатогепатиту по 50мл 4% розчину внутрішньовенне крапельне на 200мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 5 днів, при помірному ступені активності стеатогепатиту - впродовж 10 днів, а у подальшому - ентально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день протягом 2 місяців.

Таким чином, створений спосіб лікування інсулінорезистентності, в якому використовується препарат групи бігуанідів - метформін та вітчизняний гепатопротектор глутаргін з антиоксидантними, дезінтоксикаційними властивостями, який дозволяє не лише усунути прояви цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, але й нормалізувати рівень глікемії, знизити ступінь інсулінорезистентності та сприяти її усуненню. Особливість нашої роботи полягає в тому, що при призначенні мінімальної дози метформіну (500мг 2 рази на добу) не можна досягти достатнього гіпоглікемічного ефекту та зниження ступеня інсулінорезистентності. Реалізація мети лікування, а саме - досягнення вірогідного зниження або усунення синдрому інсулінорезистентності, можлива лише за умов одночасного призначення (впродовж 2-х місяців) метформіну та глутаргіну.

Спільними ознаками між прототипом та винаходом є використання комплексу базисного лікування із призначенням метформіну.

Відмінність винаходу від прототипу полягає у тому, що метформін призначається у мінімальній терапевтичній дозі, із додатковим призначенням глутаргіну, який застосовується за схемою, впродовж 2-х місяців, що є відмінним від прототипу.

Таким чином, ефективність терапії реалізується за рахунок одночасного використання гіпоглікемізуючого засобу метформіну та препарату з вираженою антиоксидантною, антигіпоксичною, дезінтоксикаційною дією - глутаргіну.

Теоретичне підґрунтя для використання способу. Метформін - пероральний гіпоглікемізуючий засіб групи

бігуанідів, що гальмує глюконеогенез, утворення вільних жирних кислот та окиснення жирів, знижує інтенсивність всмоктування та засвоєння глюкози у шлунково-кишковому тракті, стимулює утилізацію глюкози м'язами та трансформацию глюкози у глікоген у печінці. Зниження ступеня інсулінорезистентності досягається шляхом зміни фармакодинаміки інсуліну у крові за рахунок зниження співвідношення зв'язаного до вільного інсуліну та підвищення співвідношення інсуліну до проінсуліну. Однак метформін за рахунок активації процесів анаеробного гліколізу призводить до лактацидозу, що сприяє прогресуванню захворювань печінки. Метформін, внаслідок вищезазначених властивостей, може сприяти розвитку гіпоглікемічних станів, що призводить до зниження енергетичного забезпечення процесів обміну у гепатоцитах, які страждають на енергетичне „голодування“ за умов запалення.

Глутаргін - це сіль двох амінокислот: глутамінової кислоти та аргініну, які володіють потужними мембранопротекторними властивостями за рахунок підсилення протиокисданного потенціалу клітин (підсилення біосинтезу глутатіону), зниження інтенсивності ендотоксикозу та лактацидозу (гіпоамоніємічні властивості, підсилення активності цитохрому P450, активація аеробного та гальмування анаеробного гліколізу), підсилення процесів біосинтезу АТФ у мітохондріях та активація Na, K- АТФ-ази, усунення проявів ішемії клітин периферичних тканин за умов ендотеліальної дисфункції (індукція синтезу оксиду азоту), підсилення біосинтезу білка. Оскільки інсулінорезистентність виникає внаслідок десенситизації інсулінових рецепторів за умов інтенсифікації ендотоксикозу, лактацидозу, пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації та глікозилювання білків мембран (у т.ч. рецепторів), переважання процесів протеолізу над процесами анаболізму білків, гальмування енергетичного забезпечення метаболічних процесів, а також парадоксального блокування рецепторів за умов гіперінсулінемії, усунення цих патогенетичних аспектів інсулінорезистентності можливе завдяки застосуванню глутаргіну.

Визначення термінів:

Інсулінорезистентність - це патологічний стан, який характеризується нормальним або підвищеним синтезом інсуліну одночасно із порушенням біологічної чутливості периферичних тканин до його ефектів внаслідок десенситизації інсулінових рецепторів.

Неалкогольний стеатогепатит - це поліетіологічний, дифузний запальний та обмінно-дистрофічний процес у печінці, що триває більше 6 місяців, який характеризується гістіолімфоцитарною інфільтрацією портальних полів, гіперплазією зірчастих ретикулоендотеліоцитів, фіброзом та жировою дистрофією гепатоцитів (накопичення тригліцеролів у печінковій тканині більше 5% її маси) при збереженні архітекτονіки печінки.

Спосіб лікування інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім неалкогольним стеатогепатитом здійснюється наступним чином.

Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу цукрового діабету 2 типу із синдромом інсулінорезистентності за наявності гіперглікемії натще, порушення толерантності до навантаження глюкозою (постпрандіальна гіперглікемія), зниження інтенсивності депонування інсуліну еритроцитами, зростання вмісту інсуліну та С-пептиду в крові, зниження співвідношення глюкози (ммоль/л) до інсуліну (мкОД/мл) менше 0,33; а також супровідного неалкогольного стеатогепатиту (гіпер- та дисліпідемія, гіперліпопротеїнемія II Б типу, гіпертригліцеролемія, гіпербілірубінемія, підвищення активності амінотрансфераз, дані ультрасонографічного дослідження та пункційної біопсії печінки) встановлюється ступінь компенсації вуглеводного обміну та ступінь інсулінорезистентності.

З метою компенсації розладів вуглеводного обміну та зниження ступеня інсулінорезистентності хворим на цукровий діабет 2 типу, субкомпенсований, середнього ступеня важкості із супровідним неалкогольним стеатогепатитом низької активності призначається препарат метформін у дозі 500мг 2 рази на добу та препарат глутаргін по 50мл 4% розчину внутрішньовенне крапельне на 200мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 5 днів, а у подальшому - ентерально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день протягом 2-х місяців. Хворим на цукровий діабет 2 типу, субкомпенсований, середнього ступеня важкості із супровідним неалкогольним стеатогепатитом помірної активності призначається препарат метформін у дозі 500мг 2 рази на добу та препарат глутаргін по 50мл 4% розчину внутрішньовенне крапельне на 200мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 10 днів, а у подальшому - ентерально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день протягом 2-х місяців.

Суть способу пояснюється наступними прикладами

Приклад 1. Хворий Г., 47 років. Клінічний діагноз:

Цукровий діабет, 2 тип, середньої важкості, субкомпенсований. Неалкогольний стеатогепатит низької активності. При поступленні в стаціонар скаржився на відчуття важкості та дискомфорту в правій підреберній та епігастральній ділянці, нудоту, відсутність апетиту, спрагу, здуття живота, закрепи, гіркоту та сухість в роті. Дані об'єктивного обстеження: при огляді виявлено, що загальний стан умовно задовільний. Суб'єктивність шкіри та склер. Живіт звичайних розмірів, дещо здутий, при пальпації болючий в правій підреберній та епігастральній ділянках. Нижній край печінки виступає з-під краю правої реберної дуги на 3см. Розміри печінки за Курловим: 16/12/10см. За даними додаткових методів дослідження: АСТ-0,9ммоль/л*год, АЛТ- 1,2ммоль/л*год, білірубін-40,0ммоль/л, прямий - 5,0ммоль/л, непрямої - 35ммоль/л, тимолова проба - 5,4од. Результати дослідження вуглеводного обміну в динаміці лікування метформіном та глутаргіном викладені в табл.1. Результати УЗД внутрішніх органів: Печінка-вертикальний розмір правої частки - 160мм, край заокруглений, паренхіма середньозерниста, неоднорідно ущільнена, судинна сітка розширена. Висновок: Ознаки хронічного стеатогепатиту. З приводу цього була призначена терапія: метформін, глутаргін, ізотонічний розчин натрію хлориду, ліпоева кислота. Метформін призначали ентерально по 500мг 2 рази на день впродовж 2-х місяців. Глутаргін призначали по 50мл 4% розчину внутрішньовенне крапельно на 200мл 0,9% розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 5 днів, а у подальшому - ентерально по 2 таблетки 3 рази на день протягом 2-х місяців. Після проведеного лікування стан хворого покращився: купірований больовий та диспепсичний синдроми, жовтяниця склер, зменшилися метеоризм та гепатомегалія, нормалізувалися показники вуглеводного, ліпідного та пігментного обміну, активність амінотрансфераз, ліквідовані ознаки інсулінорезистентності.

Приклад 2. Хворий Х., 55 років.

Клінічний діагноз: Цукровий діабет, 2 тип, середньої важкості, субкомпенсований. Неалкогольний

стеатогепатит, помірної активності.

При поступленні в стаціонар мав скарги на загальну кволість, відчуття болю в правій підреберній, епігастральній ділянці, нудоту, відсутність апетиту, спрагу, здуття живота. Об'єктивно: Загальний стан середньої важкості. Шкірні покриви та склери іктеричні. Живіт збільшений в розмірах, здутий, при пальпації болючий в правій підреберній ділянці. Нижній край печінки виступає з-під краю правої реберної дуги на 6см. Розміри печінки за Курловим: 18/15/12см. Розміри селезінки: 13/6см. Дані додаткових методів дослідження: АСТ-1,3мкмоль/л*год, АЛТ - 1,8мкмоль/л*год, білірубін - 91,0ммоль/л, прямий - 55,8мкмоль/л, тимолова проба - 8,0од.. Результати дослідження вуглеводного обміну в динаміці лікування метформіном та глутаргіном викладені в табл.1. Ультразвукове дослідження: печінка - вертикальний розмір правої частки - 178мм, край заокруглений, паренхіма крупнозерниста, значно підвищеної ехогенності, дорзальне затухання ультразвуку. Судинна сітка „обрубана”. Висновок: Ознаки хронічного стеатогепатиту. Проведене лікування: метформін, глутаргін, ізотонічний розчин хлориду натрію, ліпоєва кислота. Метформін призначався по 500мг 2 рази в день. Глутаргін призначався по 50мл 4% розчину в/в крапельно на 200мл 0,9% розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 10 днів, а у подальшому - ентерально по 2 таблетки 3 рази на день протягом 2-х місяців. Після проведеного лікування стан хворого покращився: купований больовий, жовтяничний та диспепсичний синдроми, зменшився метеоризм, з'явився апетит, зменшилася гепатомегалія.

Таблиця 1

Результати дослідження показників вуглеводного обміну в плазмі крові у динаміці лікування метформіном та глутаргіном

Показники	Нормативні показники	Хворий Г.		Хворий Х.	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	4,6-6,0	11,1	5,3	13,2	5,6
Глюкоза ч-з 2 год. після навантаження, ммоль/л	<7,8	18,9	7,3	20,1	7,5
Інсулін натще, мкОД/мл	<14,3	39,2	12,1	42,9	13,2
Глюкоза/інсулін натще	>0,33	0,28	0,44	0,31	0,42
К-ть еритроцитів, що депонують інсулін, %	60-80	47	73	43	67

Таким чином, застосування нашого способу дозволяє зменшити ступінь інсулінорезистентності шляхом компенсації вуглеводного обміну та ресенсибілізації (відновлення чутливості) інсулінових рецепторів. В порівнянні з прототипом, спосіб, що заявляється, призводить до нормалізації процесів вуглеводного обміну, через зниження інсулінорезистентності сприяє ліквідації проявів супровідного неалкогольного стеатогепатиту і, таким чином, усуває загрозу прогресування та декомпенсації процесу.