

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, м. Київ

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ СУЧАСНОЇ ГІПОГЛІКЕМІЗУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Вступ

У більшості сучасних настанов із корекції гіперглікемії у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу при помірному підвищенні рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) (до 7,5 %) препаратом першого вибору визначений метформін [1, 2]. Однак при вищих значеннях HbA1c, тривалому перебігу ЦД обгрунтована комбінована цукрознижувальна терапія, що немислима без застосування похідних сульфонілсечовини (ПСС).

При цьому низький ризик гіпоглікемій і відсутність збільшення маси тіла вигідно відрізняють глімепірид від інших препаратів із групи ПСС [3, 4]. Тому вибір ПСС залишається наріжним каменем у практичній діяльності ендокринолога.

Справді, низька частота гіпоглікемічних станів при застосуванні глімепіриду зумовлена особливостями його фармакокінетики. Так, ощадлива, делікатна стимуляція глімепіридом секреції інсуліну з урахуванням його позитивного впливу на інсулінорезистентність (ІР), патогенетично зумовлює нижчий ризик розвитку гіпоглікемії [5].

Особливе місце глімепіриду серед ПСС з урахуванням вимог сучасної кардіології визначається також його різними плейотропними властивостями: антиатерогенними, здатністю впливати на коагуляційний статус тощо, робить його препаратом вибору в терапії ЦД 2-го типу, особливо в пацієнтів зі встановленою ішемічною хворобою серця [6].

Метою дослідження була оцінка ефективності, безпечності і переносимості лікарського препарату глімепіриду Глимакс (виробник — ТОВ «Кусум Фарм»), його впливу на стан вуглеводного й ліпідного метаболізму, перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), стан антиоксидантної системи та ІР у хворих на ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Обстежені 32 хворі на ЦД 2-го типу (18 жінок і 14 чоловіків), середній вік становив $60,2 \pm 5,9$ року, середня тривалість захворювання — $6,7 \pm 1,3$ року, у стані декомпенсації ЦД (HbA1c > 9 %, глікемія натще > 8,8 ммоль/л, постпрандіальна глікемія > 11,1 ммоль/л), які приймали до цього пероральні цукрознижувальні засоби; тривалість подальшого лікування Глимаксом (глімепіридом) — не менше 12 тиж-

нів. Показник індексу маси тіла (ІМТ) на початок дослідження становив $31,9 \pm 2,7$ кг/м².

Не включалися в дослідження хворі на ЦД 1-го типу, із відомою гіперчутливістю до глімепіриду; критеріями виключення також були: вагітність, лактація, недотримання режиму призначення препарату, захворювання крові та кровотворної системи, зловживання алкоголем, лікарська або наркотична залежність, наявність тяжких ускладнень ЦД (синдром діабетичної стопи, діабетична гангрена, проліферативна ретинопатія або нефропатія IV–V ст. за Могенсенсом, кетоз, кетоацидоз), серцева недостатність III–IV класу (за NYHA), гостра і хронічна ниркова недостатність, наявність супутніх декомпенсованих захворювань або гострих станів, здатних істотно вплинути на результати дослідження.

До призначення Глимаксу хворі отримували інші цукрознижувальні препарати: монотерапію метформіном (n = 11), метформіном і глібенкламідом (n = 14), метформіном і гліклазидом MR (n = 7).

Враховуючи тривалий перебіг і стан декомпенсації ЦД, Глимакс призначали в дозі 4 мг до або під час сніданку, у той же час: 15 хворих — у вигляді монотерапії; 17 — у поєднанні з метформіном (у добовій дозі від 1700 до 2550 мг) замість препаратів глібенкламіду та гліклазиду MR у випадку недостатньої ефективності останніх. За необхідності добову дозу Глимаксу поступово збільшували до 6 мг. Корекцію дози в кожному конкретному випадку проводили, ґрунтуючись на показниках глікемії і суб'єктивних скаргах пацієнта. Курс лікування для кожного пацієнта становив не менше 12 тижнів.

Дослідження включало такі етапи: скринінг (період набору пацієнтів) і період лікування (12 тижнів). Перед проведенням дослідження реєстрували скарги хворих (сухість у роті, спрага, часте сечовипускання, свербіж шкіри та інші), проводили об'єктивний огляд і лабораторні дослідження (HbA1c, глікемічний профіль, визначення добового діурезу, глюкозурії, ацетонурії, загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові). За період лікування проводили лабораторні дослідження в динаміці, оцінювали можливі побічні ефекти (7, 14 та 30-й дні, далі — щомісячно), проводили оцінку переносимості (3, 7, 14 та 30-й дні, далі — щомісячно) та ефективності (7, 14 та 30-й дні, далі — щомісячно).

Під час проведення дослідження пацієнтам рекомендували дотримання звичного режиму харчування й фізичного навантаження, уникання прийому алкоголю. Під час проведення дослідження допускалося призначення засобів, які постійно використовувались для лікування супутніх захворювань, за умови, що ці засоби приймалися у постійній підбраній дозі. При проведенні дослідження не дозволялось призначення пацієнтам таких лікарських засобів: препаратів, що потенціюють гіпоглікемізуючий ефект глімепіриду (β -блокаторів, непрямих антикоагулянтів, нестероїдних протизапальних засобів); засобів, що зменшують гіпоглікемізуючу дію глімепіриду (тіазидних діуретиків, кортикостероїдів, естрогену, барбітуратів, препаратів тиреоїдних гормонів у супресивних дозах).

Ефективність клінічного застосування Глимаксу оцінювали за показниками динаміки компенсації ЦД, для чого проводили визначення вмісту HbA1c (до початку терапії і через 12 тижнів безперервного лікування), за рівнем глікемії натще і через дві години після їжі, за частотою випадків кетоацидозу й гіпоглікемічних станів, а також вмістом імунореактивного інсуліну (ІРІ) і С-пептиду в сироватці крові хворих. Ступінь ІР оцінювали за допомогою «гомеостатичної» моделі, $\text{НОМА-IR} = \text{глікемія натще} \times \text{ІРІ}/22,5$ (норма — менше за 2,77).

Крім того, вивчали вплив Глимаксу на стан ліпідного обміну, для чого визначали вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької і високої щільності в сироватці крові (ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ) як до, так і через 12 тижнів застосування терапії зазначеним препаратом. Крім того, визначали вміст креатиніну, сечовини, печінкових трансамін, калію, натрію в сироватці крові до і після закінчення лікування.

Вплив Глимаксу на показники ПОЛ і стан антиоксидантної системи організму оцінювали за показниками вмісту малонового діальдегіду, рівня супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази до лікування і наприкінці періоду спостереження.

Переносимість препарату оцінювали за частотою небажаних явищ і побічних реакцій. Безпечність застосування зазначеного препарату визначалася за частотою епізодів гіпоглікемії, алергічних реакцій, а також за показниками біохімічного і загального аналізів крові і сечі.

Для оцінки переносимості Глимаксу враховували самопочуття хворих, об'єктивні симптоми, дані клінічного обстеження, лабораторні показники. Якщо при об'єктивному огляді не виявлялися будь-які патологічні зміни або клінічно значущі відхилення, не відбувалося посилення вираженості суб'єктивних скарг пацієнтів, дані лабораторного обстеження вірогідно не змінювалися й не виходили за межі норми, пацієнти не відзначали появи побічних явищ, переносимість препарату Глимакс оцінювалася як добра.

Якщо при об'єктивному огляді в динаміці виявлялися незначні зміни минушого характеру, які не вимагали зміни схеми лікування й проведення додаткових медичних заходів, і/або спостерігалися незначні побічні явища, що не завдавали серйозних проблем пацієнтам та не вимагали скасування препарату, визначали задовільну переносимість.

Переносимість розцінювали як незадовільну, коли при об'єктивному огляді в динаміці виявляли патологічні зміни, що вимагали відміни препарату та проведення додаткового обстеження й інтерпретації даних, і/або мало місце небажане побічне явище, що негативно впливало на стан хворого та вимагало відміни препарату й застосування додаткових медичних заходів.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення динаміки показників глікемії у хворих на ЦД 2-го типу під час прийому препарату Глимакс протягом 12 тижнів дозволило встановити його виражену цукрознижувальну дію незалежно від схеми попереднього лікування, що дозволяє в більшості випадків досягнути стану компенсації ЦД як при монотерапії, так і в комбінації з метформіном. Так, у хворих, які отримували Глимакс у комбінації з метформіном ($n = 17$), рівень глікемії натще вже до кінця першого місяця спостереження знижувався майже на 31,3 % від початкового рівня (до лікування) і становив у середньому $7,98 \pm 0,56$ ммоль/л.

Слід відзначити, що до кінця періоду спостереження в 11 з 17 (64,7 %) хворих на терапії Глимаксом у поєднанні з метформіном досягнуто стан повної компенсації вуглеводного обміну, ще у 6 хворих (35,3 %) ці показники глікемії ($8,19 \pm 0,72$ ммоль/л) відповідали стану субкомпенсації ЦД. У 15 хворих, які перебували на монотерапії Глимаксом, рівень глюкози крові натще після 12 тижнів спостереження становив у середньому $6,92 \pm 0,48$ ммоль/л, що на 38,2 % нижче, ніж до початку лікування. У всіх пацієнтів відзначено зменшення або зникнення притаманних для ЦД скарг.

Аналіз показників глікемії в постпрандіальному періоді також показує, що використання препарату Глимакс у комбінації з метформіном упродовж 12 тижнів призводить до вірогідного зниження рівня глікемії в середньому на 28,5 % від початкового рівня і досягнення цільових рівнів вуглеводного обміну. У той же час використання Глимаксу у вигляді монотерапії також вірогідно знижує рівень глікемії в постпрандіальному періоді в середньому на 26,8 %. Рівень глікемії при цьому також у середньому відповідає критеріям компенсації ЦД (показник глікемії в постпрандіальному періоді $< 8,8$ ммоль/л). При цьому різниця між показниками глікемії як натще, так і в постпрандіальному періоді серед хворих, які отримували монотерапію Глимаксом і Глимакс у поєднанні з метформіном, під кінець спостереження не була вірогідною.

Середня доза Глимаксу, необхідна для досягнення стану компенсації вуглеводного обміну, становила 3,4 мг при поєднанні з метформіном, 4,2 мг — при монотерапії.

Гіпоглікемізуючий ефект Глимаксу підтверджується також показниками добової глюкозурії: вже на 14-ту добу спостереження нами відзначено зниження глюкозурії на 44,7 % від початкового рівня, а до кінця періоду спостереження показник глюкозурії знижувався вже на 64,3 % від початкового рівня (при комбінації Глимаксу з метформіном). При монотерапії

Глимаксом ці показники становлять відповідно 39,2 та 58,8 %.

У процесі лікування встановлено, що показник HbA1c вірогідно знизився від $8,7 \pm 0,6$ % до $6,9 \pm 0,7$ % ($p < 0,05$). Стан компенсації вуглеводного обміну на тлі терапії Глимаксом супроводжувався деяким збільшенням вмісту ІРІ в сироватці крові від $14,8 \pm 1,2$ мкОД/мл до $16,9 \pm 1,1$ мкОД/мл ($p > 0,05$) без вірогідних змін рівня С-пептиду в сироватці крові (від $3,17 \pm 0,89$ нг/мл до $3,04 \pm 1,14$ нг/мл; $p > 0,05$).

Як бачимо, досягнення компенсації вуглеводного обміну під впливом пероральної цукрознижувальної терапії з подальшим підтриманням показників на близьких до цільових рівнів, рекомендованих міжнародними настановами, досягається за рахунок ошадливої стимуляції секреції інсуліну без вірогідного зниження вмісту С-пептиду в сироватці крові.

Відомо, що в патогенезі ЦД 2-го типу беруть участь декілька механізмів, головними з яких є ІР і недостатність секреції інсуліну β -клітинами острівцевого апарату підшлункової залози.

Роль ІР в організмі не обмежується тільки її впливом на вуглеводний обмін. ІР поєднується і з іншими патологічними станами (артеріальна гіпертензія, атеросклероз і макроангіопатія, синдром полікістозних яєчників та ін.), які можуть бути як самостійними захворюваннями, так і ускладненнями, а можливо, станами, що поєднуються з ЦД 2-го типу [7]. У той же час ІР бере участь і в розвитку судинних ускладнень ЦД — головної причини ранньої інвалідизації і високої летальності, які спостерігаються при цьому захворюванні. У світлі вищесказаного стає зрозумілим підвищений інтерес лікарів до проблеми ІР при ЦД і можливості активного впливу на ступінь її вираженості.

Визначення індексу НОМА-ІР в обстежених нами хворих показало, що в процесі терапії Глимаксом цей показник практично не змінився. До початку терапії індекс НОМА-ІР становив $5,38 \pm 1,14$, а через 12 тижнів терапії — $4,83 \pm 0,35$ ($p > 0,05$), що відображає стан

підтримання гомеостазу глюкози у хворих на ЦД 2-го типу на тлі ошадливої стимуляції продукції інсуліну без посилення ІР.

У хворих, які отримували терапію Глимаксом, також досліджували стан ліпідного обміну (табл. 1).

Як видно з даних, наведених у табл. 1, вміст ТГ у сироватці крові практично не змінився, знизився вміст ХС ЛПНЩ із $3,39 \pm 0,37$ ммоль/л до $3,02 \pm 0,28$ ммоль/л (на 11,2 %) і ЗХС із $5,34 \pm 0,92$ ммоль/л до $5,18 \pm 0,96$ ммоль/л (на 1,0 %) при одночасному помірному підвищенні рівня ХС ЛПВЩ — із $1,31 \pm 0,23$ ммоль/л до $1,36 \pm 0,45$ ммоль/л (+3,7 %). Проте відзначені зміни вмісту ліпідів в сироватці крові були статистично невірогідними.

В обстежених нами хворих у процесі лікування Глимаксом спостерігалось помірне зниження ІМТ із $31,9 \pm 2,7$ кг/м² до $29,8 \pm 2,4$ кг/м². Цьому також сприяло і дотримання більшістю хворих рекомендованої дієти.

Дослідженнями останніх років показано, що велике значення в патогенезі судинних змін має стан ПОЛ і системи антиоксидантного захисту. Дані про стан ПОЛ і активність ферментів антиоксидантного захисту при лікуванні Глимаксом наведені в табл. 2.

Як бачимо, спостерігається тенденція до зниження рівня продуктів ПОЛ (малоновий діальдегід і дієнові кон'югати) на тлі терапії Глимаксом. У той же час відзначалося підвищення показників активності ферментів антиоксидантного захисту, зокрема основного з них — супероксиддисмутази. Факт збільшення активності ферментів антиоксидантного захисту на тлі терапії глімепіридом може свідчити про поліпшення загального балансу між показниками ПОЛ і активністю ферментів антиоксидантного захисту.

Важливою є відсутність гіпоглікемічних станів у всіх хворих на ЦД 2-го типу впродовж лікування. За період 12-тижневого застосування препарату Глимакс побічні реакції, пов'язані з його прийомом, виявлені не були. Переносимість препарату оцінювалася як добра.

Таблиця 1. Стан ліпідного обміну у хворих на ЦД 2-го типу на тлі прийому Глимаксу

Показники	Початкове значення	Через 3 місяці після лікування	p	Зміни показників, %
ЗХ, ммоль/л	$5,34 \pm 0,92$	$5,18 \pm 0,96$	0,98	-1,0
ТГ, ммоль/л	$1,84 \pm 0,62$	$1,820 \pm 0,567$	-	-
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,39 \pm 0,37$	$3,02 \pm 0,28$	0,81	-11,2
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,31 \pm 0,23$	$1,36 \pm 0,45$	0,93	+3,7

Таблиця 2. Стан ПОЛ та антиоксидантного захисту у хворих на ЦД 2-го типу на тлі лікування Глимаксом

Показники	Початкове значення	Через 3 місяці після лікування	Зміни показників, %
Малоновий діальдегід, ммоль/л	$4,28 \pm 0,67$	$4,27 \pm 0,69$	-
Супероксиддисмутаза, ммоль/л	$182,1 \pm 2,6$	$185,3 \pm 1,8$	+1,8
Глутатіонпероксидаза, ммоль/л	$5019,8 \pm 371,6$	$6547,4 \pm 322,8$	+13,0

Упродовж періоду спостереження за хворими на ЦД 2-го типу нами не встановлено вірогідного впливу лікування на показники артеріального тиску, розвиток і прогресування серцево-судинних чи інших ускладнень. У процесі лікування Глимаксом нами не зареєстровано будь-яких змін із боку показників серцево-судинної системи (за даними ЕКГ), загальних аналізів крові й сечі, концентрації білірубину, сечовини, креатиніну в сироватці крові.

Загалом цукрознижувальна терапія повинна підбиратися з урахуванням показань і протипоказань до кожного з препаратів. Досягнення цільових значень не повинно бути поспішним, оскільки це може призводити до розвитку гіпоглікемії.

Враховуючи отримані результати дослідження (поліпшення показників вуглеводного обміну без виникнення побічних реакцій), можна рекомендувати препарат Глимакс для використання в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу. Його початкову й підтримуючу дозу встановлюють індивідуально на основі результатів регулярного контролю рівня глікемії.

Висновки

1. Проведене дослідження показало, що препарат Глимакс має виражену цукрознижувальну активність, що супроводжується досягненням стану компенсації ЦД 2-го типу незалежно від попередньої терапії та тривалості захворювання. При цьому спостерігається незначне збільшення вмісту ІРІ без вірогідних змін рівня С-пептиду в сироватці крові.

2. Крім вираженої цукрознижувальної дії, Глимакс позитивно впливає на стан ліпідного обміну, що супроводжується помірним зниженням вмісту ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і підвищенням ХС ЛПВЩ. Використання препарату не призводить до посилення інсулінорезистентності. При цьому відзначається виражене підвищення активності ферментів антиоксидантної системи.

3. Препарат Глимакс добре переноситься, побічні ефекти не виявлені. При його використанні впродовж 12 тижнів не зареєстровано випадків гіпоглікемічних реакцій у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Список літератури

1. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35, № 6. — P. 1364-1379.
2. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32, № 1. — P. 193-203.
3. Davis S.N. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes // *J. Diabetes Complications*. — 2004. — Vol. 18, № 6. — P. 367-376.
4. Shukla U.A., Chi E.M., Lehr K.H. Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients // *Ann. Pharmacother*. — 2004. — Vol. 38, № 1. — P. 30-35.
5. Matsuki M., Matsuda M., Kohara K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once- versus twice-daily dosing // *Endocr. J.* — 2007. — Vol. 54, № 4. — P. 571-576.
6. Bennett W.L., Maruthur N.M., Singh S. et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations // *Ann. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 154, № 9. — P. 602-613.
7. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M. et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular event in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials // *BMJ*. — 2011. — Vol. 343: d4169 doi: 10.1136/bmj.d4169.

Отримано 22.09.12 □