

Н.В. Скрипник

ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний
університет»

ВИСОКА ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГЛІКЛАЗИДУ ПРИ МІНІМАЛЬНОМУ РИЗИКУ ГІПОГЛІКЕМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ (огляд літератури та особисті дані)

Резюме

У статті представлено огляд літератури та наведені власні дані досліджень, які присвячені сучасним поглядам на вибір тактики і схеми призначення цукрознижувальної терапії при ЦД 2-го типу. У статті проаналізовано рекомендації консенсусу ADA/EASD (2015 р.) та нові рекомендації АДА (2016) «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті», які доводять те, що інтенсивний глікемічний контроль є ключовим принципом ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу. Показано переваги гліклазиду в лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу: гліклазид наближає функцію β-клітин до норми, оскільки відновлює фізіологічний профіль секреції інсуліну; має здатність швидко та зворотно зв'язуватися з рецепторами β-клітин підшлункової залози, що, у свою чергу, запобігає виснаженню β-клітин, а отже, зберігає їхню кількість; гліклазид містить унікальне аміноазобіциклооктанове кільце, завдяки якому володіє унікальними антиоксидантними властивостями; здатність гліклазиду забезпечувати глюкозозалежну секрецію інсуліну обумовлює його високу цукрознижувальну ефективність при мінімальному ризику гіпоглікемії. Ці переваги роблять гліклазид препаратом вибору в комбінації з метформіном для пацієнтів із ЦД 2-го типу. Отримані результати наших досліджень свідчать, що на тлі приймання комбінованої терапії гліклазиду з метформіном спостерігається вірогідне зниження маси тіла, зменшення обводу талії й стегон, зниження вмісту у крові ЕІ на 34% у хворих на ЦД 2-го типу з МС, а останнє вказує на істотний внесок комбінованої терапії в подолання гіперінсулінемії та ІР у цілому. Виявлено позитивний вплив перорального цукрознижувального препарату похідного сульфанілсечовини Діаглізид® MR 60 мг (гліклазид) та в комбінації з препаратом групи бігуанідів Діаформін® SR 1000 мг (метформін) ПАТ «Фармак» щодо поліпшення показників вуглеводного обміну.

Ключові слова

Цукровий діабет 2-го типу, цукрознижувальна терапія, препарати сульфанілсечовини, гліклазид.

Захворювання на цукровий діабет (ЦД) останніми роками у зв'язку зі стрімким зростанням кількості хворих в усьому світі набуває загрозливого масштабу світової пандемії. На Всесвітньому діабетичному конгресі (Канада, Ванкувер, 2015) були представлені нові епідеміологічні дані: у світі 415 млн людей, хворих на ЦД (8,8% населення); у 2040 році цей показник зросте до 642 млн (10,4% населення); предіабет зріс від 6 до 12% [IDF, Diabetes Atlas, Seventh Edition, 1015]. В Україні зареєстровано 1 197 317 хворих на ЦД. Призупинення епідемії ЦД, який є серйозною небезпекою для економічного та соціального благополуччя нашої країни, можливе за умови створення і реалізації Державної цільової соціальної програми «Цукровий діабет до 2018 року», розробленої відповідно до нової Європейської політики «Здоров'я-2020».

© Н.В. Скрипник

Зазвичай у структурі ЦД 85-95% припадає на ЦД 2-го типу. ЦД відноситься до групи метаболічних захворювань та характеризується ураженням різних органів і систем організму, що і визначає багатокomпонентну пожиттєву фармакотерапію. Різноманітність медикаментозної терапії зумовлює необхідність моніторингу раціональності застосування лікарських засобів. Саме аналіз реальної практики лікування хворих дозволяє охарактеризувати наявну ситуацію та тенденції в призначенні лікарських препаратів, оцінити відповідність фармакотерапії діючим клінічним протоколам лікування та за необхідності поліпшити й оптимізувати терапію та витрати на її здійснення [1, 2].

Важливість хронічної гіперглікемії у патогенезі судинних ускладнень ЦД 2-го типу підтверджено класичними міжнародними рандомізованими багатоцентровими дослідженнями: UGDP

(1971 р.), UKPDS (1998 р.), PROACTIVE (2004 р.), DIGAMI 2 (2005 р.), ACCORD (2008 р.), VADT і ADVANSE (2008 р.), SAVOR (2014 р.), TECOS (2014 р.), Advance-On (2015 р.) та ін. Останніми роками впроваджуються нові технології: розробка інсулінових помп із припиненням подачі інсуліну при розвитку гіпоглікемії; нові види інсуліну — U500, U200, деглюдек, інгаляційний інсулін, інсулін у капсулі; нові цукрознижувальні препарати — GLP-1 агоністи 1 раз на тиждень, комбінації GLP-1 агоністів із тривало діючими інсуліновими аналогами; інгібітори реабсорбції глюкози в нирках — інгібітори натрійзалежного глюкозного котранспортера 2-го типу (кана-, дапагліфлозин) та ін. Доцільність призначення адекватної цукрознижувальної терапії визначається її впливом на прогностично значущий показник — вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). У спільному консенсусі рекомендацій Американської Діабетичної Асоціації / Європейської асоціації з вивчення діабету (ADA/EASD, 2015) метформін є препаратом першої лінії та основним компонентом комбінованої цукрознижувальної терапії; комбінація метформіну та препаратів сульфанілсечовини (СС) вказана першою і є найбільш призначуваною комбінацією. Необхідно прагнути досягнення цільових рівнів, що асоціюється з максимально позитивним ефектом терапії. Відповідно до консенсусу (ADA/EASD, 2015) рівень HbA1c має не перебільшувати 7% [15].

Згідно з новими рекомендаціями Американської Діабетичної Асоціації (АДА) «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті», які опубліковані в 2016 році, висвітлені цілі лікування хворих на ЦД з урахуванням клінічного досвіду лікаря, пацієнт-орієнтованого підходу: вік, супутня патологія, ускладнення, очікувана тривалість життя, економічні ресурси, можливість переносити лікування, бажання і прихильність пацієнта до зміни способу життя та фармакотерапії. Індивідуальний підхід до хворого і, відповідно, визначення цільового рівня HbA1c повинні бути основою вибору стратегії цукрознижувального лікування. При виборі індивідуального цільового значення рівня HbA1c насамперед слід враховувати: вік пацієнта, очікувану тривалість життя, наявність важких ускладнень, ризик розвитку важких гіпоглікемій. АДА (2016) прагне до поліпшення й оновлення стандартів допомоги: у пацієнтів молодого і середнього віку з високою очікуваною тривалістю життя передбачається досягнення більш жорстких цілей контролю глікемії для попередження розвитку мікро- й макросудинних ускладнень. У пацієнтів з очікуваною тривалістю життя менше ніж 5 років (незалежно від віку) цілі глікемічного контролю можуть бути менш жорсткими, оскільки прогноз такого пацієнта, як правило, визнача-

ється іншою патологією (наприклад, онкологічним захворюванням). Ризик тяжкої гіпоглікемії різко обмежує можливість жорсткого контролю глікемії, оскільки спричиняє ризик серцево-судинних подій [4, 17].

Препарати для пацієнтів із ЦД 2-го типу повинні відповідати таким вимогам: економно використовувати резерви інсуліну без стимуляції його виділення, зменшуючи ризик гіперінсулінемії; справляти позапанкреатичну дію, спрямовану на поліпшення чутливості до інсуліну на периферії, утилізації глюкози; мати малий ризик гіпоглікемічних реакцій; мати кардіопротекторну дію; сприяти зменшенню ваги, нормалізації ліпідного спектра крові; не провокувати і не посилювати розвиток діабетичних ускладнень [10, 15].

В українських протоколах зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу [2] відзначено: якщо контроль глікемії не був досягнутий або був втрачений, рекомендовано інтенсифікувати терапію шляхом додавання до метформіну препарату СС. У нашому розпорядженні є такі препарати: глібенкламід, глімепірид і гліклазид. Також в українських уніфікованих протоколах сказано: «...беручи до уваги високий ризик гіпоглікемії, з обережністю призначати лікарський засіб глібенкламід». Проте, незважаючи на дану рекомендацію, глібенкламід досі призначається пацієнтам. Крім того, у протоколах відзначено: «...пропонувати лікарські засоби похідні СС пролонгованої дії 1 раз на день, якщо комплайенс є проблемним». У нашому арсеналі є глімепірид і гліклазид, два препарати, які рекомендовано застосовувати 1 раз на день.

Основна дія препаратів СС пов'язана зі сприянням утворенню і вивільненню інсуліну з островців підшлункової залози. Проте не всі препарати СС однакові. Доведено, що ключовими відмінностями між різними представниками препаратів СС є насамперед швидкість їх абсорбції, тривалість ефекту, способи елімінації, а також зв'язування з рецепторами на мембрані β -клітин підшлункової залози. Також давно відомий механізм їх дії: в результаті високоафінного зв'язування зі специфічними рецепторами СС (SUR-1) відбувається «закриття» АТФ-залежних каналів (Kir 6.2) β -клітин і зменшення виходу іонів K^+ із клітини, що сприяє деполяризації мембран, відкриттю потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів, збільшенню внутрішньоклітинного вмісту іонів кальцію. Після цього активується кальмодулін і відбувається вивільнення запасів інсуліну з β -клітин. Слід також згадати, що є достатня кількість випадків повної або часткової (неможливість компенсувати діабет на максимальних дозах) непереносимості пацієнтами метформіну або наявності протипоказань до останнього. Отже, за таких обставин препарати СС

зберігають свою актуальність як препарати першої лінії [6, 12].

Перевагою препаратів СС є простота моніторингу порівняно з альтернативними засобами, такими як інсулін. Крім того, у багатьох випадках «субмаксимальні» дози препаратів СС можуть бути не менш ефективними, ніж максимальні дозування [9].

Основним недоліком препаратів СС визнана небезпека виникнення гіпоглікемій, особливо у літніх, ослаблених пацієнтів. Крім того, тривале лікування даними засобами (більше ніж 5 років) у 25-40% хворих викликає сульфаміамідорезистентність, що обумовлено зменшенням зв'язування СС із рецепторами інсуліночутливих тканин, порушенням пострецепторного механізму або зниженням активності β -клітин підшлункової залози.

Незважаючи на те, що всі представники СС відносяться до одного класу і у своїй структурі містять сульфамідогрупу, різниця між препаратами колосальна. Різницю визначає, власне, природа бокового ланцюга. Наприклад, у глібенкламіді та глімепіриді — це бензамідогрупа, а у гліклазиді — це унікальне аміноазобіциклооктанове кільце. Оскільки всі препарати відрізняються за хімічною структурою, механізм дії всіх препаратів СС також різний, тобто вони по-різному взаємодіють із рецепторами β -клітин. Наприклад, глімепірид і глібенкламід взаємодіють із рецепторами однаково, а власне, зв'язуються з рецепторами β -клітин незворотно, оскільки містять, окрім сульфамідогрупи, бензамідогрупу. Внаслідок незворотного зв'язування ці препарати стимулюють β -клітини протягом тривалого часу, що потенційно може призводити до їх виснаження та загибелі [5].

У дослідженні Sawada вивчали вплив різних препаратів СС на апоптоз β -клітин підшлункової залози. Дизайн дослідження був спланований таким чином, що культивували протягом 48 годин у різних концентраціях препаратів СС ізольовані острівці підшлункової залози. За результатами дослідження, при додаванні глібенкламіді апоптоз β -клітин збільшувався у 2,5 рази порівняно з контрольною групою. Автори дослідження зробили такий висновок: глібенкламід може провокувати загибель β -клітин [7].

Отже, як ми відзначили раніше, основна відмінність між препаратами СС полягає у різній хімічній структурі молекули, а отже, і різному механізмі взаємодії з β -клітинами підшлункової залози.

Молекула гліклазиду абсолютно відрізняється від глімепіриду і глібенкламіді, оскільки містить тільки сульфамідогрупу і, на відміну від глімепіриду, не має бензамідогрупи, крім того, містить унікальне аміноазобіциклооктанове кільце. За механізмом дії гліклазид зв'язується з рецепто-

рами β -клітин підшлункової залози лише сульфамідогрупою. Гліклазид має здатність швидко і зворотно зв'язуватися з рецепторами β -клітин підшлункової залози, що, у свою чергу, запобігає виснаженню β -клітин, а отже, зберігає їхню кількість. Крім того, у своїй структурі гліклазид містить унікальне аміноазобіциклооктанове кільце, завдяки якому володіє унікальними антиоксидантними властивостями і сприяє зменшенню проявів оксидативного стресу. Як відомо, саме оксидативний стрес при ЦД 2-го типу є головною причиною масової загибелі β -клітин і прогресуючої інсулінової недостатності. Таким чином, наявність унікального аміноазобіциклооктанового кільця в структурі гліклазиду обумовлює його унікальну здатність зберігати кількість β -клітин [7].

Крім того, гліклазид — єдиний препарат, який наближає функцію β -клітин до норми, оскільки відновлює фізіологічний профіль секреції інсуліну. Відомо, що інсулін виділяється у відповідь на спеціальний подразник — глюкозу. При стимуляції β -клітин глюкозою секреція інсуліну проходить у дві фази й інсулін виділяється з двох пулів, які містять інсулін. Дане виділення інсуліну відображається у першому і другому піках секреції інсуліну. Перша фаза — інсулін виділяється протягом перших 2-5 хвилин із малого пулу. У малому пулі знаходиться завчасно секретований інсулін, це приблизно 2-3% інсуліну від загальної кількості інсуліну, який міститься в підшлунковій залозі. Отже, перша фаза — це пряме вивільнення вже секретованого інсуліну із секреторних везикул, які знаходяться поруч із плазматичною мембраною клітини. Даний пул забезпечує першу, швидку фазу секреції інсуліну, яка триває перші 10 хвилин, тобто забезпечує перший, ранній пік секреції інсуліну. Значення першого, раннього піку секреції інсуліну: негайне вивільнення інсуліну з депо для попередження занадто високого підвищення глюкози в крові; попередження гіперстимуляції підшлункової залози. Друга фаза — інсулін виділяється з другого пулу, великого, в якому знаходиться новоутворений інсулін. У даному пулі інсулін синтезується за необхідності. Виділення інсуліну з другого пулу забезпечує другий пік секреції інсуліну. Значення другого, пізнього піку секреції інсуліну: підсилення ефекту першого піку; кінцева нормалізація глікемії. Секреція інсуліну в пацієнтів із ЦД 2-го типу суттєво порушена. Вже давно доведено, що в пацієнтів із ЦД 2-го типу порушується нормальний двофазний профіль секреції інсуліну, оскільки випадає перша фаза секреції, під час якої в нормі обмежується підвищення рівня глюкози після їжі та забезпечується надходження глюкози в тканини. Зниження фази швидкої секреції інсуліну приводить до відтер-

мінованої надлишкової секреції інсуліну в пізній постпрандіальний період. У нормі кількість виділеного інсуліну, тобто висота піків, залежить від рівня глюкози. Гліклазид наближає функцію β -клітин до норми, оскільки відновлює фізіологічний профіль секреції інсуліну. Таким чином, гліклазид відновлює перший пік секреції інсуліну, запобігаючи підвищенню глюкози до надмірно високого рівня; наближає другий пік секреції інсуліну до норми, тим самим нормалізує рівень глікемії у постпрандіальний період [14].

До того ж, є ще одна унікальна властивість гліклазиду, яка відрізняє його від глімепіриду та інших препаратів, — це глюкозозалежна секреція інсуліну. Висота першого піку і кількість виділеного інсуліну завжди відповідають потребам пацієнта: чим вища глікемія, тим більше інсуліну виділяється; чим нижча глікемія, тим менше інсуліну виділяється. Фармакологічний ефект гліклазиду здійснюється шляхом закриття калієвих каналів β -клітин із наступним розвитком внутрішньоклітинних процесів, аналогічних тим, які відбуваються при стимуляції секреції інсуліну глюкозою. Таким чином, глюкоза і гліклазид є синергістами (від гр. *synergos* — спільно діючий) в стимуляції секреції інсуліну, що підтверджується наступним фактом: чим вищий рівень глікемії, тим виразніший ефект гліклазиду на секрецію інсуліну. Це відбувається тому, що гліклазид відновлює чутливість β -клітин до глюкози та їхню здатність адаптуватися до потреб пацієнта. Ось чому гліклазид запобігає гіперстимуляції і виснаженню β -клітин та гарантує виділення інсуліну в необхідній кількості і в необхідний час. На відміну від гліклазиду дія глібенкламіді і глімепіриду не залежить від концентрації глюкози в плазмі крові і триває навіть за низьких значень глікемії. Глімепірид та глібенкламід стимулюють виділення інсуліну незалежно від рівня глюкози, що може призводити до швидкого виснаження підшлункової залози. Оскільки інсулін виділяється незалежно від потреби пацієнта, ризик розвитку гіпоглікемії на глімепіриді і глібенкламіді доволі високий [16].

Саме завдяки стабільному контролю глікемії протягом доби гліклазид забезпечує ефективне зниження HbA_{1c}. У дослідженні GUIDE, у якому проводили пряме порівняння ефективності гліклазиду та глімепіриду, усі пацієнти, які отримували лікування гліклазидом, досягли на 10% ефективнішого зниження HbA_{1c}, ніж на глімепіриді [11].

Одним з основних чинників, що лімітують ефективність цукрознижувальної терапії і можливість досягнення хорошого глікемічного контролю, є гіпоглікемічні стани. Вони не лише порушують якість життя пацієнтів, але й знижують прихильність пацієнтів до лікування. Тому важливим є вибір препаратів, що характеризуються

більш низьким гіпоглікемічним потенціалом [8, 12]. Гліклазид поєднує ефективне зниження глікемії і низький ризик розвитку гіпоглікемії. У тому ж таки дослідженні GUIDE було доведено, що здатність контролювати рівень глікемії без епізодів гіпоглікемії у гліклазиді була значно вищою, що демонструє майже на 50% менше частоту епізодів гіпоглікемії порівняно з глімепіридом (3,7% порівняно з 8,9% ($p=0,003$)). Це безпосередньо пов'язано з глюкозозалежною секрецією інсуліну, оскільки при застосуванні гліклазиду секреція інсуліну завжди відповідає потребам пацієнта [11].

Нещодавно (2013 р.) було проведено клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності препаратів Діаглізид MR 60 мг, таблетки з модифікованим вивільненням, та гліклазид MR 60 мг, таблетки з модифікованим вивільненням, у повній відповідності з протоколом «Клінічні дослідження з оцінки біоеквівалентності препаратів Діаглізид MR 60 мг, таблетки з модифікованим вивільненням (ПАТ «Фармак», Україна), та гліклазид MR 60 мг, таблетки з модифікованим вивільненням («Лабораторія Серв'є Індастрі», Франція). Доведена повна біоеквівалентність препаратів.

Мета дослідження — вивчити вплив терапії перорального цукрознижувального препарату похідного сульфанілсечовини ДІАГЛІЗІД® MR 60 мг (гліклазид) у комбінації з препаратом групи бігуанідів ДІАФОРМІН® SR 1000 мг (метформін) ПАТ «Фармак» на клінічний перебіг захворювання, показники вуглеводного обміну, ймовірний вплив на ступінь інсулінорезистентності (IP) у хворих на ЦД 2-го типу з метаболічним синдромом (МС).

Матеріали та методи

Відповідно до мети дослідження групу обстежених склали 69 хворих на ЦД із МС, серед обстежених — 39% чоловіки та 61% жінки, які перебували на амбулаторному лікуванні в диспансерному ендокринологічному відділенні Івано-Франківської ОКЛ у 2015 році. Також обстежено 15 практично здорових осіб (ПЗО). Лікування хворих на ЦД 2-го типу проводилось відповідно до уніфікованих клінічних протоколів первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (Наказ МОЗ України 21.12.12 № 1118) [3]. Залежно від застосованих методик лікування всі обстежені хворі на ЦД 2-го типу з МС були розподілені на дві групи, репрезентативні за віком, статтю, ступенем компенсації ЦД: група I (контрольна, $n=35$) — хворі, які отримували базове лікування (гліклазид MR 60-120 мг/добу); група II ($n=34$) — хворі на ЦД 2-го типу з МС, які отримували базове лікування + метформін SR 850-2000 мг/добу. Хворі отримували також гіпотензивні засоби: інгібітори АПФ, блокатори каль-

цієвих каналів, антагоністи рецепторів до ангіотензину II, діуретики; статини та аспірин.

Клінічне обстеження включало ретельне збирання анамнезу кожного хворого, аналіз клінічних проявів захворювання, проведення додаткових методів обстеження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини), визначення антропометричних показників (індекс маси тіла (ІМТ) і обвід талії/обвід стегон (ОТ/ОС)). Імуноферментні дослідження (ендогенний інсулін (ЕІ)) проведені в акредитованій імуноферментній лабораторії на автоматичному аналізаторі Stat fax 303+ (США). Рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %) визначали за допомогою аналізатора BIO-RAD D-10 (США), а показники глікемії — на автоматичному аналізаторі АГКМ-01 «Кверті-Мед» (Україна). Ступінь ІР встановлювали за індексами ІР, зокрема за індексом НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) та індексом Саго. Стан хворих оцінювали під час огляду в диспансерному ендокринологічному відділенні та через 5 місяців. Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-8 і пакета статистичних функцій програми Microsoft Excel на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод.

Серед обстежених нами хворих домінувала вікова група від 45 до 60 років. У більш як половини хворих (62%) тривалість ЦД була в межах 1-6 років, 20% випадків припадало на тривалість ЦД до 1-го року, 18% від загальної кількості обстежених хворих — на тривалість ЦД більше ніж 6 років. Розподіл хворих за тривалістю захворювання в групах суттєво не відрізнявся.

Серед хворих на ЦД домінувала середня важкість захворювання (85%) та декомпенсація захворювання (85%). Хворі в стадії субкомпенсації та компенсації складали відповідно 15%. У клінічній картині хворих на ЦД зареєстровано низку клінічних синдромів: астеничний, диспептичний, абдомінально-больовий, гепатомегалії. У клініці переважали астеничний, диспептичний синдроми, незначна гепатомегалія.

Результати та їх обговорення

Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих всіх досліджуваних груп встановлено істотне підвищення рівня натщесерцевої глікемії у середньому в 2,0 рази ($p < 0,05$). Водночас постпрандіальна глікемія у хворих всіх обстежених груп перевищувала рівень базальної глікемії у середньому в 1,2 рази.

Результати дослідження ступеня глікозильовання гемоглобіну показали вірогідне збільшення відносного вмісту HbA1c у хворих I та II груп в 1,8 рази порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). Дослідження

вмісту інсуліну в крові натщесерце виявило вірогідну гіперінсулінемію в усіх групах порівняння ($p < 0,05$), яка у хворих I групи перевищувала показник у групі ПЗО у 8,2 рази, тоді як у хворих II групи вміст ЕІ натще перевищував норму відповідно у 6,9 рази ($p_{I-II} < 0,05$). До характерних ознак ІР відносять також наявність ожиріння вісцерального типу, яке визначають за обводом талії (см) згідно з критеріями IDF (2005). У хворих було вірогідно збільшення ОТ у жінок I та II груп на 46 та 42% відповідно порівняно з ПЗО ($p_{I-II} < 0,05$).

Клінічним підтвердженням наявності синдрому периферійної тканинної ІР у чоловіків є вірогідне збільшення ОТ у I і II групах на 27 та 22% відповідно порівняно з ПЗО ($p_{I-II} < 0,05$).

Даними, що підтверджують ІР, є зростання індексу НОМА ІР у всіх групах спостереження. Зокрема, у хворих I групи індекс НОМА ІР перевищував норму в 16 разів, II групи — у 20 разів ($p_{I-II} < 0,05$).

Відповідний аналіз результатів дослідження показників вуглеводного обміну показав прямий кореляційний взаємозв'язок між HbA1c і рівнем ендogenousного інсуліну ($r=0,597$, $p=0,000$), між HbA1c і показником НОМА ІР ($r=0,565$, $p=0,001$). Ступінь компенсації ЦД асоціюється з підвищеним рівнем ендogenousного інсуліну, що доводить взаємозв'язок компенсації ЦД з ІР. Ми встановили прямий кореляційний взаємозв'язок між показниками НОМА ІР і ОТ у чоловіків ($r=0,419$, $p=0,0008$) та НОМА ІР і ОТ у жінок ($r=0,475$, $p=0,000$), НОМА ІР і ІМТ ($r=0,205$, $p=0,0078$), що свідчить про зв'язок ІР із вісцеральним ожирінням.

Таблиця. Показники вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу з МС у динаміці лікування гліклазидом та метформіном (M±m)

Показники	Строки	ПЗО (n=15)	I група (n=35)	II група (n=34)
Глюкоза натще	до лікування	4,14±0,07	9,12±0,37*	8,91±0,70*
	через 5 міс.		6,64±0,26**	6,20±0,46**
Глюкоза через 2 год	до лікування	6,52±0,13	11,32±0,43*	11,35±0,75*
	через 5 міс.		8,55±0,24**	8,89±0,42**
HbA1c, %	до лікування	4,97±0,21	9,50±0,39*	9,73±0,58*
	через 5 міс.		8,22±0,28**	7,75±0,41**
ІМТ, кг/м ²	до лікування	24,57±0,34	34,69±0,64*	39,00±1,52*
	через 5 міс.		34,33±0,59*	35,20±1,37**
ОТ (см) ж.	до лікування	77,64±0,46	111,68±1,88*	117,50±3,26*
	через 5 міс.		111,04±1,88*	105,60±3,56**
ч.	до лікування	91,06±0,59	110,92±1,37*	110,00±0,12*
	через 5 міс.		111,15±1,29*	102,00±0,10**
ЕІ, мк МО/мл	до лікування	11,84±0,13	72,85±13,59*	109,98±3,97*
	через 5 міс.		56,46±7,05*	72,25±0,95**
Індекс НОМА ІР	до лікування	2,55±0,03	30,51±6,53*	47,75±5,70*
	через 5 міс.		13,68±1,74**	15,20±1,73**

Примітки: 1. * — різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$). 2. Група I (контрольна, n=35) — хворі, які отримували базове лікування (гліклазид MR). 3. Група II (n=34) — хворі на ЦД 2-го типу з МС, які отримували базове лікування + метформін SR.

Аналіз впливу базової терапії та комбінованої терапії з метформіном при курсовому призначенні хворим на ЦД 2-го типу з МС на перебіг захворювання виявив наступні результати: поліпшення самопочуття, зменшення ознак асенізації; диспептичні явища було виявлено лише на 10-12-й день від початку лікування. До 5 міс. лікування у пацієнтів усіх підгруп зникли спрага і сухість у роті.

У таблиці наведена динаміка змін показників вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу з МС під впливом базового лікування (гліклазид MR 60-120 мг/добу) та при використанні гліклазид MR 60-120 мг/добу + метформін SR 850-2000 мг/добу. Через 5 місяців від початку лікування було зареєстровано вірогідне зниження рівня глікемії натще у хворих усіх груп на 26% (31% порівняно з показниками до лікування ($p_{1-II} < 0,05$)). Аналогічно змінювався рівень постпрандіальної глікемії: у хворих двох груп вірогідно зменшився на 23-26% ($p_{1-II} < 0,05$). Аналіз дослідження HbA1c свідчить, що під впливом базової терапії вміст його у крові через 5 міс. лікування вірогідно знизився на 14,4%, у II групі — на 21% ($p_{1-II} < 0,05$).

Отримані результати вказують на істотний внесок терапії метформіном у подолання гіперінсулінемії та ІР у цілому. Як доказ даного твердження свідчить динаміка змін індексу ІР — НОМА ІР, який у хворих досліджуваної II групи після проведеного курсу лікування знизився в 3,1 раза, однак не нормалізувався і був вірогідно вищим від показників у групах ПЗО ($p < 0,05$).

Під впливом комбінованої терапії з метформіном вдалося досягнути вірогідного зменшення ІМТ на 10%. Зауважимо також, що спостерігалось вірогідне зменшення ОТ у жінок та чоловіків тільки в групах комбінованого лікування з метформіном (на 10,2 та 9,2% відповідно у жінок II групи ($p < 0,05$); на 7,3 та 9,1% відповідно у чоловіків II групи ($p < 0,05$)).

Таким чином, отримані результати наших досліджень свідчать, що на тлі приймання комбінованої терапії гліклазиду з метформіном спостерігається вірогідне зниження маси тіла, зменшення обводу талії і стегон, зниження вмісту в крові ЕІ на 34% у хворих на ЦД 2-го типу з МС, що вказує на істотний внесок комбінованої терапії у подо-

лання гіперінсулінемії та ІР у цілому. Виявлено позитивний вплив перорального цукрознижувального препарату похідного сульфанілсечовини Діаглізид® MR 60 мг (гліклазид) та в комбінації з препаратом групи бігуанідів Діаформін® SR 1000 мг (метформін) ПАТ «Фармак» щодо поліпшення показників вуглеводного обміну.

Переносимість та безпечність препаратів: за період проведення дослідження всі пацієнти відзначали добру переносимість препаратів (100%).

Висновки

- Механізм дії гліклазиду суттєво відрізняється від механізму дії інших препаратів СС:
 - гліклазид наближає функцію β -клітин до норми, оскільки відновлює фізіологічний профіль секреції інсуліну;
 - гліклазид має здатність швидко і зворотно зв'язуватися з рецепторами β -клітин підшлункової залози, що, у свою чергу, запобігає виснаженню β -клітин, а отже, зберігає їхню кількість;
 - гліклазид містить унікальне аміноазобіциклооктанове кільце, завдяки якому володіє унікальними антиоксидантними властивостями;
 - здатність гліклазиду забезпечувати глюкозо-залежну секрецію інсуліну обумовлює його високу цукрознижувальну ефективність при мінімальному ризику гіпоглікемії.
- Ці переваги роблять гліклазид препаратом вибору в комбінації з метформіном для хворих на ЦД 2-го типу з МС.
- Нами виявлено позитивний вплив перорального цукрознижувального препарату похідного сульфанілсечовини Діаглізид® MR 60 мг (гліклазид) та в комбінації з препаратом групи бігуанідів Діаформін® SR 1000 мг (метформін) ПАТ «Фармак» щодо поліпшення показників вуглеводного обміну.
- Отримані результати наших досліджень свідчать, що на тлі приймання комбінованої терапії гліклазиду з метформіном спостерігається вірогідне зниження маси тіла, зменшення обводу талії і стегон, зниження вмісту в крові ЕІ на 34% у хворих на ЦД 2-го типу з МС, що вказує на істотний внесок комбінованої терапії у подолання гіперінсулінемії та ІР у цілому.

Список використаної літератури

1. Достижение целей лечения сахарного диабета в Украине. Результаты Международного исследования по изучению практики ведения сахарного диабета (IDMPS) / Н.Д. Тронько, Л.К. Соколова, М.В. Власенко, А.А. Костюкевич // *Ендокринологія*. — 2015. — Т. 20, № 4. — С. 42-43.
2. Маньковский Б.Н. Pro et contra интенсивного гликемического контроля при СД 1 и 2 типа: как уравновесить чаши весов / Б.Н. Маньковский // *Здоров'я України*. — 2014. — № 1 (25). — С. 22-23.
3. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу: наказ Міністерства Охорони Здоров'я від 21.12.2012 № 1118. — К., 2012. — 116 с.
4. BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening / W.C. Hsu, M.R.G. Araneta, A.M. Kanaya, J.L. Chiang, W. Fujimoto // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38. — P. 150-158.
5. Dae-Kyu Song. Glimepiride block of cloned b-cell, cardiac and smooth muscle KATP channels / Song Dae-Kyu // *British Journal of Pharmacology*. — 2001. — Vol. 133. — P. 193-199.
6. Depression and all-cause mortality in persons with diabetes mellitus: are older adults at higher risk? Results from the Translating Research Into Action for Diabetes Study / L.B. Kimbro, C.M. Mangione, W.N. Steers et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2014. — Vol. 62. — P. 1017-1022.
7. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic β -cell line / F. Sawada, T. Inoguchi, H. Tsubouchi et al. // *Metabolism*. — 2008. — Vol. 57 (8). — P. 1038-1045.
8. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus / S. Vijan, J.B. Sussman, J.S. Yudkin, R.A. Hayward // *JAMA Intern. Med.* — 2014. — Vol. 174. — P. 1227-1234.
9. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis / J.A. Hirst, A.J. Farmer, A. Dyar, T.W. Lung, R.J. Stevens // *Diabetologia*. — 2013. — Vol. 56 (5). — P. 973-984.
10. Grant R.W. Trends in the evidence level for the American Diabetes Association's «Standards of Medical Care in Diabetes» from 2005 to 2014 / R.W. Grant, M.S. Kirkman // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38. — P. 6-8.
11. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients / G. Scherthaner, A. Grimaldi, U. Di Mario et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 34. — P. 535-542.
12. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse et al. // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38. — P. 140-149.
13. Medical Care in Diabetes — 2016 American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. S2-S112.
14. Similar reduction of first and second phase cell responses at three different glucose levels in type 2 diabetes and the effect of gliclazide therapy / J.P. Hosker, A.S. Rudenski, M.A. Burnett, D.R. Matthews, R.C. Turner // *Metabolism*. — 1989. — Vol. 38. — P. 767-772.
15. Standards of Medical Care in Diabetes — 2015 // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. S1-S94.
16. Therapeutic concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic and cell function / F. Gregorio, F. Ambrosi, S. Cristallini, M. Pedetti, P. Filopponi, F. Santeusano // *Diabetes Res. Clin. Prac.* — 1992. — Vol. 18. — P. 197-206.
17. Valencia W.M. Pharmacological treatment of diabetes in older people / W.M. Valencia, H. Florez // *Diabetes Obes Metab.* — 2014. — Vol. 16. — P. 1192-1203.

Надійшла до редакції 10.02.2016

HIGH HYPOGLYCEMIC EFFECTIVENESS OF GLYCOSIDE BY MINIMAL RISK OF HYPOGLYCEMIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 (review of references and personal information)

N.V. Skrypnyk

Summary

Review of works and personal information is presented that are dedicated to modern views on choice of tactics, administration scheme of hypoglycemic therapy by DM type 2. In the article ADA/EASD consensus recommendations, 2015; new ADA recommendations, 2016 «Standards of Medical Care in Diabetes» that prove that intensive glyceemic control is a key principle of treatment of patients with DM type 2 because it lets to prevent development and progress of micro- and possibly macrovascular complications. Advantages of glycoside are presented for patients with DM type 2: glycoside brings β -cells function up to norm because renews physiologic profile of insulin secretion; has possibility to bind fast and reversely with pancreatic β -cells receptors that in its turn prevents depletion of β -cells, so preserves their amounts; glycoside contains unic amino-*iso*-cyclooctene cycle, whereby has unic antioxidant features; ability of glycoside to provide glucose-dependent secretion of insulin causes its high hypoglycemic effectiveness by minimal risk of hypoglycemia. These advantages do glycoside as drug of choice in combination with metmorphin for patients with DM type 2. Received results of our study indicate that by intake of combined therapy with glycoside with metmorphin we can see probable decrease of body weight, waist and hips circumference, decrease of EI in blood in 34% in patients with DM type 2 with metabolic syndrome that indicates significant contribution of combined therapy by overcoming of hyperinsulinemia and IR in general. A positive influence of peroral hypoglycemic drug derived from sulfonylurea DIAGLIZIDE® MR 60 mg (glycoside) and in combination with biguanides: DIAFORMIN® SR 1000 mg (metmorphin) by Farmak Co was revealed for improve of carbohydrate metabolism indices.

Keywords: diabetes mellitus type 2, hypoglycemic therapy, sulfonyluric drugs, glycoside.