

Кравчун Н. А., Хижняк О. О.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Сахарный диабет (СД) 2 типа — заболевание, которое характеризуется состоянием хронической гипергликемии и сопровождается высоким риском развития специфических сосудистых осложнений, приводящих к ухудшению качества жизни больных, их ранней инвалидизации, уменьшению продолжительности жизни и, несмотря на многочисленные исследования в данной области, остается ведущей проблемой здравоохранения во всем мире. Последние 30 лет отмечается резкий рост распространенности и заболеваемости СД 2 типа, с каждым годом число больных СД 2 типа увеличивается на 6–7%, и сегодня их численность составляет от 2 до 4% всего населения земного шара. Достижение компенсации углеводного обмена у больных СД — главная задача клиницистов. Учитывая огромную актуальность данной проблемы, с каждым годом совершенствуются методы лечения этого заболевания, разрабатываются новые сахароснижающие препараты, а также расширяются показания для применения уже известных медикаментозных средств. Лечение СД 2 типа представляется сложной задачей, требует достижения строгого метаболического контроля, нормализации артериального давления (АД), липидного обмена и, с учетом гетерогенности возможных нарушений, должно быть патогенетически обоснованным. Основываясь на результатах многолетних международных многоцентровых исследований (DCCT, UKPDS и др.),

в настоящее время принят ряд международных документов, носящих рекомендательный характер, но, тем не менее, используемых в качестве руководств во многих странах мира. В ноябре 2008 г. были опубликованы новые рекомендации ADA/EASD по лечению СД 2 типа, согласно которым целью терапии является достижение и поддержание уровней гликемии, максимально приближенных к диапазону нормальных значений, а также возможность изменения лечебной тактики настолько быстро, насколько позволяет титрование доз медикаментов. Результатом проводимой терапии должно быть достижение целевых уровней гликированного гемоглобина $HbA_{1c} < 7\%$, уровней АД $< 130/80$ мм рт.ст., уровней общего холестерина (ОХС) $< 4,1$ ммоль/л, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $> 1,2$ ммоль/л [1, 2]. Долгое время первым этапом в лечении СД 2 типа было изменение образа жизни больных, типа питания, адекватные физические нагрузки, контроль массы тела. Однако исследование UKPDS показало, что после 3 лет изолированного немедикаментозного лечения у 75% пациентов с СД 2 типа не были достигнуты целевые уровни компенсации углеводного обмена и АД, были выявлены признаки ретинопатии, микроальбуминурии, поражения периферической нервной системы. Поэтому, в настоящее время, согласно Консенсусу ADA/EASD 2008 г. [2] следует придерживаться тактики интенсивной тера-

пии, что предусматривает назначение препаратов из группы бигуанидов (метформин) сразу после постановки диагноза СД 2 типа в сочетании с общепринятыми рекомендациями по модификации образа жизни как у пациентов с избыточной, так и нормальной массой тела. Если в течение 3–6 мес после назначения максимальной дозировки метформина не достигается уровень компенсации заболевания, критерием которой является уровень HbA_{1c} менее 7%, вторым шагом в лечении должно быть назначение пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) или инсулина.

Основную группу пероральных сахароснижающих лекарственных средств, применяемых для лечения СД 2 типа, представляют препараты сульфонилмочевины. Среди препаратов сульфонилмочевины пролонгированного действия единственным эссенциальным препаратом суточного действия является глимепирид [3–5]. Глимепирид обладает как панкреатическим (стимуляция синтеза инсулина, улучшение первой и второй фазы его секреции), так и экстрапанкреатическим действием (повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, стимулирует гликолиз, глюконеогенез в печени, подавляет инсулиназу, подавляет липолиз, улучшает микроциркуляцию, снижает риск тромбоза мелких сосудов, восстанавливает фибринолитическую активность сосудистого эндотелия, обладает антиоксидантными свойствами, повышает выживаемость β -клеток, подверженных влиянию окислительного стресса) [4, 6–9]. Согласно проведенным исследованиям, соотношение общего прироста инсулина в плазме к общему снижению глюкозы в крови (показатель коэффициента полезного действия препарата) составило для глимепирида — 0,03; для гликлазида — 0,07; для глипизида — 0,11 [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины» было обследовано 69 пациентов (средний возраст $59,1 \pm 0,7$ лет), стра-

Таким образом, можно сделать заключение о том, что глимепирид значительно меньше стимулирует поджелудочную железу, сохраняя тем самым ее ресурс, и не приводит к гиперинсулинемии, а также обеспечивает наиболее высокий профиль безопасности при наименьшем стимулирующем влиянии на секрецию инсулина. Эти данные можно трактовать как тот факт, что глимепирид вдвое эффективней гликлазида.

Несмотря на необходимость применения агрессивной тактики в лечении пациентов с СД 2 типа и раннего назначения инсулинотерапии при неадекватном гликемическом контроле на фоне приема ПСП, в клинической практике мы часто сталкиваемся с тем фактом, что преобладающая группа пациентов в течение длительного времени (5–10 лет и более) получают только монотерапию препаратами сульфонилмочевины. Консерватизм мышления клиницистов объясняет то обстоятельство, что еще долгое время в схемах лечения СД 2 типа предпочтение будет отдаваться изолированному назначению ПСП, а со стороны пациента можно наблюдать нежелание переходить на инсулин и максимально возможно продлить схемы лечения СД 2 типа только с помощью таблетированных препаратов. В этих условиях абсолютно логичным является возникновение вопроса — какому препарату сульфонилмочевины следует отдавать предпочтение при терапии пациентов с СД 2 типа для достижения оптимального гликемического контроля и с учетом наименьшего риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Целью настоящего исследования было проведение сравнительного анализа клинической эффективности гликлазида пролонгированного действия (Диабетон MR) и глимепирида в зависимости от длительности СД 2 типа.

дающих СД с длительностью заболевания от 1 до 10 лет (Me 8 лет). У 37 обследованных длительность заболевания была меньше 5 лет, у 32 — от 5 до 10 лет. Оценива-

ли степень компенсации углеводного обмена, наличие и степень выраженности органических и системных нарушений, влияющих на качество жизни.

После получения информированного согласия пациентам 1 группы в течение 12 месяцев был назначен препарат гликлазид пролонгированного действия (Диабетон MR, «Servier», Франция) в дозе 90 мг в сутки, пациентам 2 группы — глимепирид (Амарил, «Sanofi-Aventis») в суточной дозе 4 мг.

Оценку клинико-биохимических показателей проводили до лечения и через 12 месяцев после назначения исследуемого препарата. Кровь для исследования брали из локтевой вены. Исследовали гликемию натощак ($СК_{\text{н}}$), постпрандиальную ($СК_{\text{пп}}$) и среднесуточную ($СК_{\text{с}}$) гликемию глюкозооксидазным методом в плазме крови на автоматическом анализаторе «Biosen C line». Общий холестерин (ХС), и холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определя-

ли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов «Новохол», «ЛВП-холестерин-Ново» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) и TGL 250S (Чехия). Определение микроальбуминурии проводилось иммуноферментным методом с использованием стандартных набора фирмы «Гранум» (Украина).

Обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ «Statistica» (версия 6.0) и Excel. Проверка нормальности распределения данных в группе осуществлялась на основании визуальной оценки категоризированных гистограмм и по тесту Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$, медиана (Me). Качественные показатели представлены в виде абсолютного числа наблюдений и процента от общего числа больных. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные нами пациенты до проведения данного исследования находились в состоянии декомпенсации, на что указывали наличие диабетических жалоб и результаты изучения состояния углеводного обмена. Медианы гликемии натощак, постпрандиальной и среднесуточной гликемии составили 10,2, 14,3 и 11,2 ммоль/л, соответственно. Максимальный уровень гликемии натощак составлял 15,2 ммоль/л, постпрандиальной — 17,7 ммоль/л, а колебания среднесуточной гликемии — от 7,2 до 19,2 ммоль/л. Полученный уровень HbA_{1c} ($8,2 \pm 0,44$ и $9,0 \pm 0,47\%$, соответственно) ретроспективно свидетельствовал об отсутствии компенсации углеводного обмена у обследованных на протяжении последних 60–90 дней.

Что касается предшествующей сахароснижающей терапии, то она была нерегулярной, различными ПСП, что подтверждало состояние декомпенсации углеводного обмена.

После 12 месяцев лечения ПСП отмечено достоверное улучшение показателей гли-

кемии у больных СД с коротким диабетическим анамнезом (длительность заболевания до 5 лет). По мере прогрессирования заболевания эффективность гликлазида снижалась, по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов, получавших в виде монотерапии глимепирид (табл. 1). Так в группе больных с длительностью заболевания до 5 лет статистически значимое снижение $СК_{\text{с}}$ отмечено при лечении и гликлазидом, и глимепиридом, при этом достоверное снижение $СК_{\text{пп}}$ определялось только у пациентов, получавших глимепирид ($8,4 \pm 0,4$ ммоль/л по сравнению с данным показателем до лечения — $10,1 \pm 0,5$ ммоль/л, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание, что у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет достоверное снижение уровня гликемии ($СК_{\text{н}}$, $СК_{\text{пп}}$, $СК_{\text{с}}$) выявлено только в группе, получавших глимепирид ($p < 0,05$). В тоже время, все вышеперечисленные параметры в динамике наблюдения у пациентов, получавших гликлазид пролонгированного действия, не

имели статистически значимых изменений ($p > 0,05$).

Исследование исходного состояния липидного обмена выявило его нарушения у всех пациентов. Такие вторичные нарушения липидного обмена мы связываем с длительным периодом декомпенсации углеводного обмена, поскольку, как известно, в ос-

нове гиперлипидемий лежит дефицит инсулина на клеточном уровне с нарушением действия липопротеиновой липазы и торможением клиренса триглицеридов ЛПОНП, чему способствует высокая концентрация свободных жирных кислот в плазме крови [11–13].

Т а б л и ц а 1

Показатели углеводного обмена в динамике лечения гликлазидом пролонгированного действия и глимепиридом у больных сахарным диабетом в зависимости от длительности заболевания, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$

Длительность заболевания	Препарат	Показатель гликемии, ммоль/л					
		СК _н		СК _{пп}		СК _с	
		до лечения	через 12 мес.	до лечения	через 12 мес.	до лечения	через 12 мес.
До 5 лет	Гликлазид n = 17	7,9 ± 0,4	6,8 ± 0,3*	9,2 ± 0,6	7,8 ± 0,5	8,5 ± 0,5	7,0 ± 0,3*
	Глимепирид n = 20	9,3 ± 0,4	7,4 ± 0,5*	10,1 ± 0,5	8,4 ± 0,3*	9,5 ± 0,5	7,7 ± 0,4*
От 6 до 10 лет	Гликлазид n = 12	7,64 ± 0,6	7,4 ± 0,5	8,7 ± 0,6	7,4 ± 0,7	8,0 ± 0,6	7,9 ± 0,5
	Глимепирид n = 20	8,8 ± 0,4	6,6 ± 0,4*	8,9 ± 0,4	7,6 ± 0,3*	8,5 ± 0,3	6,5 ± 0,2*

Пр и м е ч а н и е. * — $p < 0,05$ достоверность различий показателей после 12 месяцев лечения.

Сравнительный анализ показателей липидного обмена у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет, получавших в качестве сахароснижающей монотерапии гликлазид пролонгированного действия или глимепирид, позволил установить, что на фоне терапии у всех больных отмечается достоверное снижение уровня ОХС (табл. 2). В тоже время, только в группе больных, получавших глимепирид, выявлено статистически значимое повышение антиатерогенной фракции холестерина ХС ЛПВП

(1,03 ± 0,14 и 1,30 ± 0,12 ммоль/л, соответственно до и после лечения, $p < 0,05$).

Эффективность применяемых ПСП относительно сосудистых поражений оценивали по изменениям уровня микроальбуминурии (МА). Выявлен ангиопротекторный эффект глимепирида и отсутствие влияния на МА со стороны гликлазида, при том, что в группе больных, получавших глимепирид исходный уровень МА был достоверно выше (119,8 ± 10,2 и 38,0 ± 4,8 мкг/л, соответственно, $p < 0,05$) (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенного анализа влияния монотерапии больных с сахарным диабетом 2 типа препаратами сульфонилмочевинны 2 и 3 поколения на протяжении 12 мес. на состояние углеводного обмена и риск развития сердечно-сосудистых осложнений свидетельствуют о том, что наиболее протективным сердечно-со-

судистым эффектом обладает производное сульфонилмочевинны 3 поколения — глимепирид, так как только при его использовании зарегистрировано достоверное снижение такого важного маркера раннего поражения сердечно-сосудистой системы, как микроальбуминурия.

2. На фоне лечения глимепиридом у па-

Показатели углеводного и липидного обменов у больных сахарным диабетом в динамике лечения гликлазидом пролонгированного действия и глимепиридом, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$

Исследуемый показатель		Гликлазид	Глимепирид
Количество больных, n		29	40
Средний возраст, годы		57,3 ± 0,9	59,1 ± 0,7
Длительность СД, годы		7,9 ± 1,1	9,8 ± 0,6
СК _н , ммоль/л	до лечения	7,8 ± 0,2	9,1 ± 0,3
	через 12 мес	7,0 ± 0,3*	7,0 ± 0,2*
СК _с , ммоль/л	до лечения	8,5 ± 0,2	8,9 ± 0,3
	через 12 мес	7,9 ± 0,3	7,1 ± 0,2*
HbA _{1c} , %	до лечения	8,20 ± 0,44	9,00 ± 0,47
	через 12 мес	7,50 ± 0,36	6,80 ± 0,41*
МА, мкг/л	до лечения	38,0 ± 4,8	119,8 ± 10,2
	через 12 мес	32,0 ± 4,7	72,6 ± 5,6*
ОХС, ммоль/л	до лечения	8,26 ± 0,7	6,78 ± 0,17
	через 12 мес	6,37 ± 0,44*	5,40 ± 0,34*
ХС ЛПВП, ммоль/л	до лечения	0,98 ± 0,12	1,03 ± 0,14
	через 12 мес	1,00 ± 0,14	1,30 ± 0,12*

Примечание. * — То же, что и в табл. 1.

циентов с длительностью СД 2 типа более 5 лет отмечалось статистически значимое снижение уровня как базальной и среднесуточной гликемии, так и постпрандиальной, а также повышение предиктора атерогенеза — фракции холестерина ЛПВП.

3. Учитывая прогрессирующий харак-

тер течения заболевания и повышение риска развития макрососудистых осложнений у таких больных, среди антидиабетических препаратов глимепирид имеет преимущества по сравнению с гликлазидом пролонгированного действия в качестве сахароснижающей монотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy [Text] / A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31, № 12.

2. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes [Text] / S. Schwartz, V. Fonseca, B. Berner [et al.] // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29, № 4.

3. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ [Текст]: рук. для практикующих врачей / И.И. Дедов [и др.]; под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — Т. 12. — С. 41–49.

4. Müller G. Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glibenclamide, at adipocytes [Text] / G. Müller, K. // *Geisen. Horm. Metabol. Res.* — 1996. — Vol. 28 (9). — P. 469–87.

5. Roszkamp R. Clinical profile of the novel sulphony-

lurea glibenclamide [Text] / R. Roszkamp, K. Wernicke-Panten, E. Draeger // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* — 1996. — Vol. 31. — S33–42.

6. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений [Текст]: учеб. пособие / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. — М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2005. — С. 151–256.

7. Influence of oral sulfonylurea agents on hepatic glucose uptake [Text] / R. Kawamori, T. Morishima, M. [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1995. — Vol. 28. — S 109–13.

8. Effects of Glibenclamide on metabolic parameters and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [Text] / D.Y. Xu, S.P. Zhao, Q.X. Huang [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 30.

9. Regulation of the atherogenic properties of vascular smooth muscle proteoglycans by oral anti-hyperglycemic agents [Text] / S. T. de Dios, K. V. Frontanilla, J. Nigro, [et al.] // *J. Diabetes Compl.* — 2007. — Vol. 21 (2). — P. 108–17.

10. Holstein A. Glimeperide induces a lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes than glibenclamide [Text] / A. Holstein, A. Plashke, E.-H. Egbert // Hypoglycemia from research to practice. Asisi, Italy. — 2001. — № 26–29. — Abstracts 41.

11. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience [Text] / W. B. Kannel, R. B. D'Agostino, P. W. Wilson [et al.] // Am. Heart. J. — 1990. — Vol. 120. — P. 672–676.

12. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias [Text] / J. L. Beaumont, L. A. Carlson, G. R. Cooper [et al.] // Bull. WHO. — 1970. — Vol. 43. — P. 891.

13. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения [Текст] / А. Н. Климов, Н. Г. Никуличева. — СПб.: Питер Ком, 1999. — 512 с.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛІМЕПЕРІДУ ТА ГЛІКЛАЗИДУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Кравчун Н. О., Хижняк О. О.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

Висвітлено результати відкритого проспективного дослідження по оцінці клінічної ефективності терапії пацієнтів на цукровий діабет 2 типу препаратами гліклазид пролонгованої дії та глімепіриду у якості монотерапії. Добова доза гліклазиду пролонгованої дії становила 90 мг, глімепіриду — 4 мг. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що найбільший протективний серцево-судинний ефект має похідне сульфонілсечовини 3 покоління — глімепірид, бо тільки при його застосуванні зареєстровано вірогідне зниження раннього маркера ураження серцево-судинної системи — мікроальбумінурії. Крім того, на тлі лікування глімепіридом у пацієнтів з тривалістю цукрового діабету 2 типу більш 5 років відмічено статистично значуще зниження рівня як базальної та середньодобової глікемії, так і постпрандіальної, а також підвищення предиктора атерогенезу — холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Враховуючи прогресуючий характер перебігу захворювання та підвищення ризику розвитку макросудинних ускладнень у таких хворих, серед антидіабетичних препаратів глімепірид у якості цукрознижуючої монотерапії має перевагу у порівнянні із гліклазидом пролонгованої дії.

К л ю ч о в і с л о в а: цукровий діабет 2 типу, лікування, глімепірид, гліклазид.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛИМЕПИРИДА И ГЛИКЛАЗИДА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кравчун Н. А., Хижняк О. О.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Изложены результаты открытого проспективного исследования по оценке клинической эффективности терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа препаратами гликлазид и глимепирид в качестве сахароснижающей монотерапии. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наиболее протективным сердечно-сосудистым эффектом обладает производное сульфонилмочевини 3 поколения — глимепирид, так как только при его использовании зарегистрировано достоверное снижение маркера раннего поражения сердечно-сосудистой системы — микроальбуминурии. Более того, на фоне лечения глимепиридом у пациентов с длительностью сахарного диабета 2 типа более 5 лет отмечалось статистически значимое снижение уровня как базальной и среднесуточной гликемии, так и постпрандиальной, а также повышение предиктора атерогенеза — фракции холестерина липопротеидов высокой плотности. Учитывая прогрессирующий характер течения заболевания и повышение риска развития макрососудистых осложнений у таких больных, среди антидиабетических препаратов глимепирид в качестве сахароснижающей монотерапии имеет преимущества по сравнению с гликлазидом пролонгированного действия.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет 2 типа, лечение, гликлазид, глимепирид.

**COMPARATIVE ANALYSIS OF GLIMEPIRIDE AND GLICLAZIDEMR
USE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATMENT**

N. A. Kravchun, O. O. Khyzhnyak

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the AMS of Ukraine», Kharkiv

Results of the hypoglycemic therapeutic efficiency of Gliclazide and Glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus are represented in the open prospective study. Daily dose of GliclazideMR was 90 mg, and Glimepiride — 4 mg. It is evident that third-generation sulfonylurea — Glimepiride has more protective cardiovascular effects because it significantly decreases microalbumiurea. Moreover, it significantly improves postprandial and basal glycemia, and the HDLP cholesterol level in patients with 5-year DM2 history. As an anti-diabetic drug Glimepiride has some advantages with regard to a high risk of microvascular complications when the disease is in progress.

K e y w o r d s: diabetes mellitus, treatment, Glymepyrde, GliclazideMR.