О.С. Ларін, К.О. Зуєв, Д.Г. Когут, Т.Ю. Юзвенко

ВПЛИВ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ ГЛІМЕПІРИДУ ТА МЕТФОРМІНУ SR НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, ДИНАМІКУ АДИПОКІНЕМІЇ ТА ПОКАЗНИКИ ЖОРСТКОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ СТІНКИ

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

ВСТУП

Поняття цукрознижувальної терапії як важливого інструменту для попередження та уповільнення розвитку ускладнень цукрового діабету (ЦД) 2-го типу наразі набуло нового значення. Великі дослідження останніх років, такі як ADVANCE, ACCORD, VADT, SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, ORIGIN, надали нам сьогодні інформацію про обмежені можливості цукрознижувальної терапії у певних категорій хворих на ЦД 2-го типу, надто стосовно макроваскулярних кінцевих точок і зниження смертності [1-6]. Водночас «кордони» для зниження глікемії з досягненням майже такого рівня компенсації, як в осіб без діабету, було прокладено дуже дорогою ціною – зі збільшенням частоти гіпоглікемічних станів, а отже, зі збільшення смертності внаслідок макроваскулярних ускладнень ЦД 2-го типу [2]. Тому новою парадигмою цукрознижувальної терапії є зниження рівня глюкози у плазмі крові настільки, наскільки це потрібно для конкретного хворого з урахуванням його віку, тривалості діабету, супутніх захворювань, перенесених макроваскулярних подій, очікуваної тривалості життя, соціального становища, доступності медичної допомоги та ін. чинників. Підхід зі зниженням рівня глюкози в плазмі крові «будь-якою ціною» до найнижчого для всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу виявив свою неспроможність.

Сьогодні не може бути однозначної відповіді на питання про цільові показники глікемії для всіх хворих на ЦД 2-го типу. Перспективнішим є обрання індивідуалізованого цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) для всіх пацієнтів із цим захворюванням [7]. За результатами аналізу даних клінічних досліджень доведено, що без залежності від того, за допомогою якого цукрознижувального препарату досягається компенсація діабету, обрання індивідуального рівня HbA1c спрацьовує ліпше для подовження життя та профілактики ускладнень ЦД 2-го типу. У цьому плані, на наш погляд, лише від якнайшвидшої та якнайширшої імплементації цього підходу залежить сьогодні те, чи зможемо ми поліпшити прогноз для даної категорії пацієнтів.

Ґрунтуючись на новому алгоритмі цукрознижувальної терапії ADA/EASD зразка 2015 року, вибір цукрознижувального препарату першої лінії для більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу припадає, як і у попередніх редакціях цього алгоритму, на метформін (рис. 1) [8]. Водночас вибір препарату другої лінії цукрознижувальної терапії згідно з цим алгоритмом є досить широким. Ним може бути препарат із групи похідних сульфанілсечовини (ПСС), тіазолідиндіон, інгібітор дипептидилпептидази 4-го типу (ДПП-4), інгібітор натрій-калієвого котранспортера 2-го типу, агоніст рецептора до глюкагоноподібного пептиду (ГПП) 1-го типу або інсулін. Звичайно, кожна група препаратів має свої переваги та недоліки. Мистецтво лікаря полягає в тому, аби добрати для пацієнта найбільш ефективний, безпечний, зручний у прийманні та доступний препарат. Беззаперечною перевагою ПСС для більшості систем охорони здоров'я у світі є їх доступна ціна, що робить вибір цієї групи препаратів економічно виправданим.

Комбінація метформіну з ПСС є широко вживаною в клінічній практиці. Найчастіше застосовується комбінація метформіну з глібенкламідом. Проте, наприклад, у Флорентійському дослідженні показано, що найменша річна смертність була притаманна саме хворим на ЦД 2-го типу (n=2002), які на додаток до метформіну отримували глімепірид (0,4%), на відміну від пацієнтів, які отримували гліклазид, репаглінід або глібенкламід: 2,1%, 3,1% і 8,7% відповідно [9]. З метою вивчення особливостей впливу на організм хворих на ЦД 2-го типу комбінованої цукрознижувальної терапії за допомогою метформіну та глімепіриду й було сплановано це дослідження.

Мета дослідження – вивчити вплив цукрознижувальної терапії за допомогою комбінації глімепіриду та метформіну SR на показники вугле-

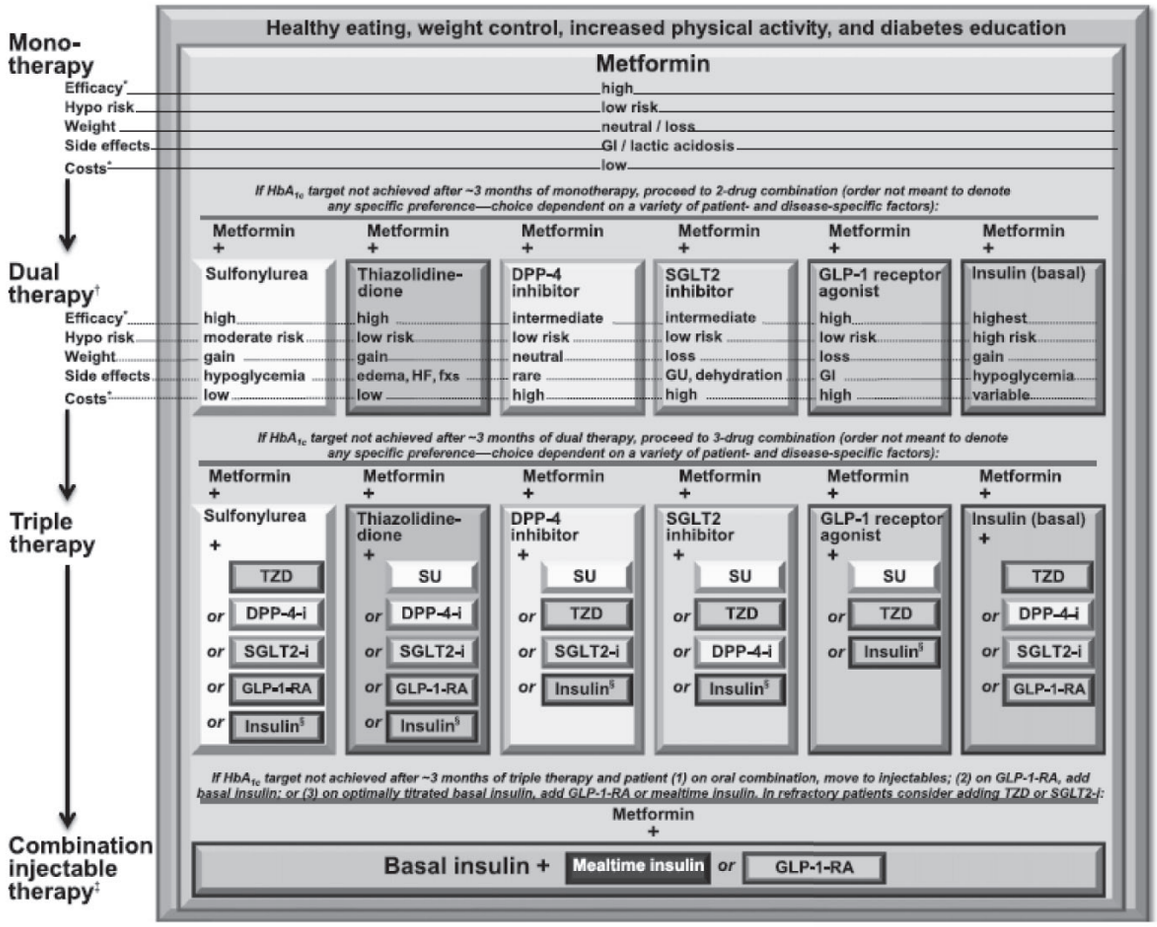

Рис. 1. *Алгоритм цукрознижувальної терапії у хворих на ЦД 2-го типу ADA/EASD 2015 року [8].*

водного, ліпідного обміну, динаміку рівня адипокінів у плазмі крові та показники жорсткості артеріальної стінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження було залучено 30 пацієнтів (18 жінок і 12 чоловіків) із ЦД 2-го типу віком 60,1±1,08 року із середньої тривалістю основного захворювання 5,7±0,9 року, які перебували на амбулаторному та/або стаціонарному лікуванні у відділі профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин (УНПЦЕХ,ТЕОіТ). Індекс маси тіла (ІМТ) обстежених становив 30,9±0,99 кг/м^2, тобто всі пацієнти мали ожиріння певного ступеня.

Визначення антропометричних показників – окружності талії та стегон, зросту та ваги пацієнта з подальшим розрахунком ІМТ здійснювали звичайним методом за допомогою ростоміру, сантиметрової стрічки та ваг. Визначення ступеня ожиріння проводили у відповідності до рекомендацій ВООЗ (1997 р.) із розрахунком ІМТ за формулою: ІМТ = маса тіла / зріст^2 (кг/м^2). Надмірну масу тіла визначали за ІМТ від 25 кг/м^2 до 29,9 кг/м^2, ожиріння І ступеня – за ІМТ від 30,0 кг/м^2 до 34,9 кг/м^2, ожиріння ІІ і ІІІ ступенів за ІМТ від 35,0 кг/м^2 до 39,9 кг/м^2 і понад 40 кг/м^2 відповідно. Крім того, проводили визначення загального вмісту жирової тканини методом біоімпедансометрії за допомогою приладу Omron BF-306 (Японія). Цей метод ґрунтується на визначенні опору тканин організму, ступінь якого залежить від кількості жирової тканини.

За дизайном дослідження було наглядовим (не інтервенційним), відкритим, локальним, контрольованим, не зрівнювальним, проспективним. Тривалість спостереження становила 12 тижнів. Усі хворі отримували комбіновану цукрознижувальну терапію глімепіридом і метформіном SR (препарат Дуглимакс, Кусум Фарм, Україна) без поєднання або в поєднанні з метформіном SR (препарат Метамін, Кусум Фарм, Україна) залежно від ступеня компенсації глікемії. Дози отримуваних пацієнтами

препаратів змінювали на візитах із метою досягнення цільових значень глікемії натще і через 2 години після їди, а також у разі виникнення гіпоглікемічних станів. Пацієнтам необхідно було приходити на візити до клініки УНПЦЕХ,ТЕОіТ на початку дослідження, через 14, 28, 60 і 90 днів. На кожному з візитів проводили ревізію щоденника самоконтролю глікемії пацієнтів і вносили корективи у дозування препаратів. Усі пацієнти отримали поради щодо корекції режиму харчування та фізичних навантажень. Як супутню терапію всі пацієнти отримували аспірин у дозі 75-150 мг на добу та симвастатин у дозі 40 мг на добу, а також антигіпертензивні препарати.

Обстежуваним на початку та наприкінці дослідження проводили визначення загальноклінічних показників (загальний аналіз крові та сечі), біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, АЛТ, АСТ, креатинін, сечовина), електролітів (калій, натрій, кальцій іонізований), визначення показників вуглеводного обміну (глікемія натще, через 2 години після їди власноруч за допомогою глюкометра, глікованого гемоглобіну, інсуліну, С-пептиду, імунореактивного інсуліну (IPI), а також індексу інсулінорезистентності HOMA2-IP, показників ліпідного обміну (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), тригліцериди), рівня адипокінів (лептин й адипонектин) у плазмі крові.

Оцінку чутливості тканин до інсуліну та секреторну функцію β-клітин підшлункової залози оцінювали за допомогою вдосконаленої HOMA2-моделі з використанням HOMA-калькулятора (HOMA Calculator v. 2.2) [10]. Вихідними даними для оцінки всіх HOMA2-індексів у хворих на ЦД 2-го типу були: базальний рівень С-пептиду у сироватці та глюкози у плазмі крові крові натще [11]. Секреторну функція β-клітин (HOMA2-B%) оцінювали у відсотках. За 100% прийнято показники, отримані у здорових осіб молодого віку. Рівень інсулінорезистентності оцінювали за індексом HOMA2-IP, який у здорових було прийнято за 1.

Біохімічні показники та ліпіди крові визначали на біохімічному аналізаторі Sapphire-400 (Tokio Boek L.T.D) за допомогою реактиву Elitech diagnostics (Seppin S.A.S., Франція). Глікований гемоглобін визначали хроматографічним методом на апараті D-10 фірми BIORAD (США) за допомогою реактиву D-10 Hemoglobin Testing System (Dual Program Recorder Pack, Франція). Рівень адипонектину, лептину та IPI в плазмі крові визначали за допомогою реактивів для імуноферментного аналізу фірми DRG (Німеччина).

Крім того, пацієнтам на початку і через 12 тижнів спостереження проводили визначення показників жорсткості судинної стінки великих артерій (аорти та її гілок) осцилографічним супрасистолічним методом за допомогою артеріографа TensioClinic (TensioMed, Угорщина). Дослідження проводили у ранковий час натще після 15-тихвилинного відпочинку у положенні лежачи. Визначали показники швидкості пульсової хвилі в аорті (ШПХА) та аортальний індекс аугментації (ІА).

Критеріями включення до дослідження були: наявність підписаної пацієнтом інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні, вік ≥18 років, встановлений діагноз ЦД 2-го типу, наявність показань до цукрознижувальної терапії з використанням метформіну та глімепіриду. Критеріями виключення з дослідження були: підвищена чутливість до глімепіриду, метформіну або компонентів препаратів Дуглимакс і/або Метамін, підвищена чутливість до інших ПСС, наявність ЦД 1-го типу, вагітність, лактація, діабетичний кетоацидоз, діабетическая прекома або кома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз, молочнокислий ацидоз (у т. ч. в анамнезі), тяжкі порушення функції нирок, тяжкі порушення функції печінки, гострі захворювання, що перебігають із ризиком розвитку порушення функції нирок, дегідратація (за діареї, блювоти), лихоманка, тяжкі інфекційні захворювання, гострі або хронічні стани чи захворювання, що характеризуються гіпоксією або можуть призвести до неї (шок, сепсис, ниркові інфекції, бронхо-легеневі захворювання, серцева або дихальна недостатність, гострий або нещодавно перенесений інфаркт міокарда), серйозні хірургічні операції або травми (коли доречно проведення інсулінотерапії), хронічний алкоголізм або гостре отруєння алкоголем, потреба у проведенні діагностичних процедур із довенним введенням йодовмістного контрасту, дотримання гіпокалорійної дієти (менше від 1000 кал/добу), гіпофункція гіпофіза або надниркових залоз, інші стани або хвороби, які на думку дослідника можуть вплинути на результати дослідження, участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні.

Дослідження проводили з дотриманням усіх вимог Гельсінкської декларації, а також Державного експертного центру України для клінічних випробовувань.

Порівняння вибіркових середніх проводили за допомогою парного критерію Стьюдента. Резуль-

тати статистичного аналізу наведено у вигляді середнього (M) і похибки середнього (±SE). Для перевірки типу розподілу на відповідність закону Гауса (нормальність вибірки) використовували параметри асиметрії та ексцесу. Встановлено, що всі отримані дані відповідають нормальному розподілу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

З огляду на те, що середній рівень HbA1c у пацієнтів на початку дослідження становив 9,2±0,36%, зрозуміло, що за сучасним алгоритм лікування ЦД 2-го типу більшість із них потребували комбінованої цукрознижувальної терапії [8]. Тому наприкінці дослідження у досліджуваній групі з 30 пацієнтів 9 (30,0%) отримували монотерапію Дуглимаксом, 16 (53,3%) – комбіновану терапію Дуглимаксом і Метаміном, а 5 (16,7%) – комбіновану терапію Дуглимаксом, Метаміном та інгібіторами ДПП-4. Причому добова доза метформіну становила 2000 мг в усіх пацієнтів, тоді як доза глімепіриду коливалася від 1 мг до 4 мг на добу (у середньому становила 3,2 мг). Залежно від добової дози глімепіриду наприкінці дослідження пацієнти розподілилися таким чином: добову дозу глімепіриду 1 мг отримували 2 (6,7%) пацієнти, 2 мг – 9 (30,0%), 4 мг – 19 (63,3%), а дозу 3 мг не отримував жоден із них.

Виявлено позитивний вплив досліджуваної терапії на показники, що характеризують вуглеводний обмін. Так, відбулося статистично значуще зниження рівня HbA1c із 9,2±0,36% до 7,5±±0,2% (на 1,7%, p<0,001), глікемії натще – з 10,6±0,7 ммоль/л до 8,3±0,3 ммоль/л(на 22,0%, p<0,001), а також постпрандіальної глікемії з 15,4±5,7 ммоль/л до 8,2±3,7 ммоль/л (на 44,0%, p<0,001; табл. 1).

Серед ПСС глімепірид справляє найбільший знижуючий вплив на резистентність до інсуліну [12]. Незважаючи на це, з огляду на отримані нами дані досягнення компенсації вуглеводного обміну не було пов'язано зі зниженням інсулінорезистентності, оскільки у ході лікування досліджуваними препаратами показник індексу інсулінорезистентності HOMA2-IP статистично значуще не змінився: 3,15±0,5% і 3,16±0,19% перед початком і після лікування відповідно (p>0,05).

Звертають на себе увагу також позитивні зміни показників, які свідчать про поліпшення секреторної функції ß-клітин підшлункової залози. Так, на тлі лікування досліджуваними препаратами статистично значуще підвищився рівень С-пептиду в плазмі крові з 3,08±0,23 нг/мл до 3,66±0,23 нг/мл (на 19,0%, p<0,01), а також індекс HOMA-β% з 57,7±6,74% до 84,1±7,3% (на 26,4%, p<0,001). Можливо, поліпшення секреторної функції β-клітин пов'язано зі зменшенням «глюкозотоксичності» внаслідок досягнення компенсації попередньої гіперглікемії, а можливо, зі стимулюючим впливом на секрецію інсуліну глімепіриду [13, 14].

Переваги комбінації глімепіриду й метформіну у зменшенні ступеня атерогенної дисліпідемії було доведено раніше [15, 16]. Серед позитивних змін, досягнутих за допомогою цукрознижувальної терапії досліджуваними препаратами, слід також зазначити зміни показників ліпідного обміну. На тлі терапії комбінацією глімепіриду та метформіну відбулося статистично значуще зниження рівняв

Таблиця 1

Показники вуглеводного обміну, чутливості до інсуліну, секреторної активності β-клітин підшлункової залози перед початком і після комбінованої терапії глімепіридом і метформіном (M±SE)

Показник	Перед початком лікування	Після лікування	Парний критерій Стьюдента, p
Глюкоза плазми крові натще (ммоль/л)	10,6±0,71	8,25±0,28	<0,001
Глюкоза плазми крові через 2 години після їди (ммоль/л)	15,44±5,68	8,23±3,71	<0,001
Глікований гемоглобін (%)	9,2±0,36	7,5±0,2	<0,001
Імунореактивний інсулін (мкОд/мл)	17,2±1,42	16,6±1,38	>0,05
С-пептид (нг/мл)	3,08±0,23	3,66±0,23	<0,01
Індекс HOMA2-IP	3,15±0,5	3,16±0,19	>0,05
Індекс HOMA-β (%)	57,7±6,74	84,1±7,3	<0,001

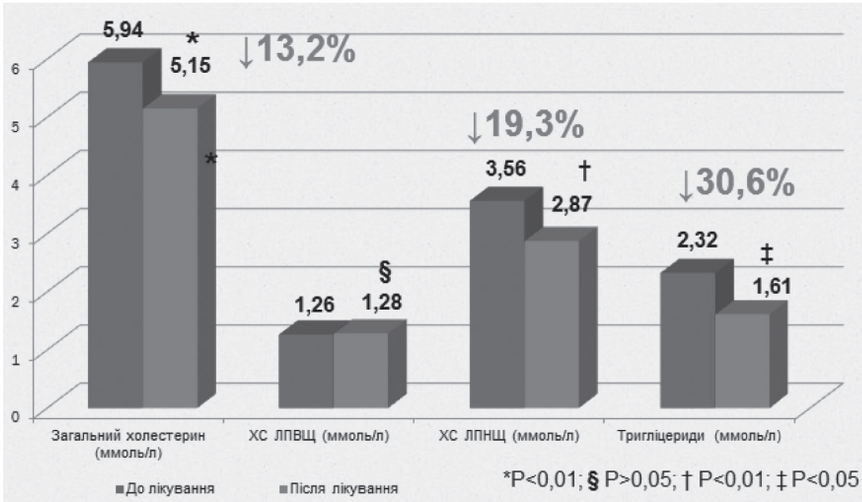

Рис. 2. *Показники ліпідного обміну перед початком і після комбінованої терапії глімепіридом і метформіном.*

загального холестерину з 5,94±0,31 ммоль/л до 5,15±0,21 ммоль/л (на 13,2%, p<0,01), ХС-ЛПНЩ з 3,56±0,24 ммоль/л до 2,87±0,18 ммоль/л (на 19,3%, p<0,01), тригліцеридів з 2,32±0,38 ммоль/л до 1,61±0,11 ммоль/л (на 30,6%, p<0,05; рис. 2, табл. 2). Водночас рівень ХС-ЛПВЩ не зазнав статистично значущих змін (p>0,05).

До завдань даного дослідження також входило вивчення динаміки змін секреції адипокінів жировою тканиною. Наприкінці дослідження виявлено статистично значуще зниження рівня адипонектину з 5,98±0,52 мг/мл до 4,45±0,29 мг/мл (p<0,01), а також спостерігалась тенденція до збільшення рівня лептину в плазмі крові з 14,6±2,3 нг/мл до 18,12±2,9 нг/мл (p>0,05; табл. 2). Значення цих змін вимагає подальшого вивчення.

У зв'язку з наявністю суперечливих клінічних даних, що цукрознижувальна терапія глімепіридом призводить до підвищення маси тіла [17, 18], необхідно було вивчити вплив терапії досліджуваними препаратами на антропометричні показники. За результатами аналізу антропометричних показників (маси тіла, ІМТ, ОТ і ОС), а також загальної кількості жирової тканини виявлено, що

Таблиця 2

Показники ліпідного обміну, рівня адипокінів і деяких біохімічних показників перед початком і після комбінованої терапії глімепіридом і метформіном (M±SE)

Показник	Перед початком лікування	Після лікування	Парний критерій Стьюдента, p
Загальний холестерин (ммоль/л)	5,94±0,31	5,15±0,21	<0,01
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	3,56±0,24	2,87±0,18	<0,01
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	1,26±0,05	1,28±0,04	>0,05
Тригліцериди (ммоль/л)	2,32±0,38	1,61 ±0,11	<0,05
Адипонектин (мг/мл)	5,98±0,52	4,45±0,29	<0,01
Лептин (нг/мл)	14,6±2,3	18,12±2,9	>0,05
Лептин/адипонектин	3,39±0,76	4,8±0,92	<0,05
Креатинін (ммоль/л)	0,10±0,02	0,09±0,02	>0,05
Сечовина (ммоль/л)	5,91±0,26	6,1±0,27	>0,05
АЛТ (ммоль/л)	30,9± 3,6	25,2±1,7	>0,05
АСТ (ммоль/л)	21,6±1,54	20,2±1,2	>0,05

Таблиця 3

Антропометричні показники перед початком і після комбінованої терапії глімепіридом і метформіном (M±SE)

Показник	Перед початком лікування	Після лікування	Парний критерій Стьюдента, p
Вага (кг)	86,7±2,94	86,7±2,94	>0,05
Індекс маси тіла (кг/м2)	30,9±0,99	30,9±0,99	>0,05
Загальний вміст жиру, чоловіки (%)	28,2±1,6	28,2±1,8	>0,05
Загальний вміст жиру, жінки (%)	34,8±1,7	35,5±1,5	>0,05
Окружність талії, чоловіки (см)	104,2±3,04	104,3±3,05	>0,05
Окружність талії, жінки (см)	100,9±3,1	100,3±2,9	>0,05
Окружність стегон, чоловіки (см)	105,3±2,4	105,5±2,3	>0,05
Окружність стегон, жінки (см)	113,6±3,7	112,7±3,5	>0,05
Співвідношення ОТ/ОС, чоловіки	0,98±0,01	0,98±0,01	>0,05
Співвідношення ОТ/ОС, жінки	0,89±0,02	0,89±0,01	>0,05

комбінована терапія глімепіридом і метформіном не справляла статистично значущого впливу на ці показники (табл. 3). Можливо, це пов'язано з протективним ефектом метформіну, адже всі пацієнти отримували комбіновану терапію з максимально ефективною добовою дозою метформіну (2000 мг).

Однією з основних причин високої інвалідизації та смертності хворих на ЦД 2-го типу є макроваскулярні ускладнення: інфаркт міокарда, інсульт, події, пов'язані з розвитком облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок тощо. З огляду на це питання скринінгу атеросклеротичного ураження великих артерій є вкарй важливим. Одним із сучасних методів діагностики прихованого атеросклеротичного ураження великих судин є визначення параметрів жорсткості артеріальної стінки. За нашими даними, в обстежених через 12 тижнів комбінованого лікування глімепіридом і метформіном не спостерігалося статистично значущих змін швидкості пульсової хвилі в аорті та аортального індексу аугментації (p>0,05; табл. 4). Це може свідчити про відсутність впливу досліджуваної цукрознижувальної терапії на прогресування атеріосклерозу впродовж зазначеного терміну дослідження.

Ці дані дещо відрізняються від отриманих нами раніше про стимулюючий вплив монотерапії ПСС порівняно з монотерапією метформіном впродовж ≥1 року на прогресування атеросклеротичного ураження великих артерій, про що свідчило зростання показників жорсткості артеріальної стінки [19]. Можливо, це пов'язано з тим, що, по-перше, в обстеженій популяції пацієнтів не було таких, які б отримували лише монотерапію ПСС – усі пацієнти на додаток до ПСС отримували метформін. По-друге, у даному дослідженні пацієнти отримували з препаратів ПСС лише глімепірид, а у попередньому хворі отримували різні препарати, зокрема також гліклазид і глібенкламід. По-третє, відсутність прогресування атеросклеротичного ураження у даному дослідженні пов'язано з доведеною в кількох дослідженнях (на відміну від інших ПСС) антиатеросклеротичною дією глімепіриду [14, 15].

Результати цього дослідження про уповільне-

Таблиця 4

Показників жорсткості великих артерій перед початком і після комбінованої терапії глімепіридом і метформіном (M±SE)

Показник	Перед початком лікування	Після лікування	Парний критерій Стьюдента, p
Швидкість пульсової хвилі в аорті (м/с)	10,6±0,27	10,7±0,28	>0,05
Індекс аугментації (%)	32,5±2,03	33,24±2,17	>0,05

ння прогресування артеріосклерозу на тлі комбінованої терапії глімепіридом і метформіном ще раз підтверджують вазопротекторні властивості глімепіриду. Адже, як було показано у клінічному дослідженні ACCORD, терапія глімепіридом, навіть незважаючи на те, що переважна більшість пацієнтів у ньому отримували з метою нормалізації рівня глюкози в плазмі крові розіглітазон (який за даними одного з мета-аналізів клінічних досліджень вірогідно збільшує частоту інфаркту міокарда на 43%), статистично значуще зменшувала кількість випадків нефатального інфаркту міокарда (p=0,004) [2, 20]. Водночас в іншому великому дослідженні, ADVANCE, цукрознижувальна терапія на основі гліклазиду МВ не впливала на жодну з макроваскулярних кінцевих точок, зокрема на частоту інфаркту міокарда [1].

У цілому терапія комбінацією глімепіриду та метформіну SR (препарати Дуглимакс і Метамін) добре переносилася. Усі пацієнти дійшли до кінця дослідження. Пацієнтів, які б відмовилися від терапії досліджуваними препаратами, не було. Тяжких гіпоглікемій не спостерігалося, всі зареєстровані гіпоглікемічні епізоди були середнього, легкого ступеня або безсимптомними. За результатами лабораторного обстеження не спостерігалося статистично значущих відмінностей біохімічних показників, які характеризують функцію нирок і печінки (див. табл. 3), а також змін у показниках електролітів крові, у загальноклінічних аналізах крові та сечі (у статті не наведено), що свідчить про доведену лабораторно безпеку препаратів.

Отже, як доведено у даному дослідженні, комбінована цукрознижувальна терапія глімепіридом і метформіном SR (препарати Дуглимакс і Метамін, Кусум Фарм Україна) справляє комплексний і безпечний вплив на клініко-метаболічні показники у хворих на ЦД 2-го типу, спрямований на компенсацію вуглеводного та ліпідного обміну з вазопротекторним ефектом.

ВИСНОВКИ

Комбінована цукрознижувальна терапія глімепіридом і метформіном SR впродовж 12 тижнів привела до:

1) компенсації порушень вуглеводного обміну (зниження рівня HbA1c, глікемії натще та постпрандіальної);
2) поліпшення ліпідного обміну (зниження рівня у плазмі крові загального холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів);
3) не впливала на антропометричні показники (масу тіла, індекс маси тіла, окружність талії та окружність стегон) і загальну кількість жирової тканини;
4) за результатами визначення показників жорсткості артеріальної стінки запобігала прогресуванню артеріосклерозу великих судин.

ЛІТЕРАТУРА

1. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2560-2572.
2. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2545-2559.
3. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2009. – 360. – P. 129-139.
4. *Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369 (14). – P. 1317-1326.
5. *White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol 369(14). – P. 1327-1335.
6. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 319-328.
7. *Ismail-Beigi F., Moghissi E., Tiktin M. et al.* Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 154. – P. 554-559
8. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.* 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 // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38. – P. 140-149.
9. *Monami M., Luzzi C., Chiasserini V. et al.* Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2006. – Vol. 22. – P. 477-482.
10. www.dtu.ox.ac.uk/Homacalculator/index.php.
11. *Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R.* Use and abuse of HOMA modeling // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27 (6). – P. 1487-1495.
12. *Müller G., Satoh Y. et al.* Extrapancreatic effects of sulfonylureas-a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1995. – Vol. 28. – P. 115-137.
13. *Robertson R.P., Harmon J., Tran P.O. et al.* Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes // Diabetes. – 2004. – Vol. 53, Suppl 1. – P. 119-124.
14. *Korytkowski M., Thomas A., Reid L. et al.* Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion intype 2 diabetes // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25 (9). – P. 1607-1611.

15. *Shakuto S., Oshima K., Tsuchiya E.* Glimepiride exhibits prophylactic effect on atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 182 (2). – P. 209-217.
16. *Shimpi R.D., Patil P.H. et al.* Comparison of effect of metformin in combination with glimepiride and glibenclamide on glycaemic control in patient with type 2 diabetes mellitus // International Journal of PharmTech Research. – 2009. – Vol. 1. – P. 50-61.
17. *Weitgasser R., Lechleitner M., Luger A. et al.* Effects of glimepiride on HbA1c and body weight in Type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2003. – Vol. 61 (1). – P. 13-19.
18. *Arechavaleta R., Seck T., Chen Y. et al.* Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011. – Vol. 13 (2). – P. 160-168.
19. *Зуєв К.О., Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю., Когут Д.Г.* Показники жорсткості великих артерій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з ожирінням та артеріальною гіпертензією залежно від типу цукрознижувальної терапії // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19. – № 2. – P. 111-118.
20. *Nissen S.E., Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 2457-2471.

РЕЗЮМЕ

Влив фіксованої комбінації глімепіриду та метформіну SR на показники вуглеводного, ліпідного обміну, динаміку адипокінемії та показники жорсткості артеріальної стінки

О.С. Ларін, К.О. Зуєв, Д.Г. Когут, Т.Ю. Юзвенко

Мета дослідження – вивчити вплив цукрознижувальної терапії за допомогою комбінації глімепіриду та метформіну SR на показники вуглеводного, ліпідного обміну, динаміку рівня адипокінів у плазмі крові та показники жорсткості артеріальної стінки.

Матеріали та методи. Впродовж 12 тижнів досліджували показники вуглеводного та ліпідного обмінів, динаміку рівня адипокінів у плазмі крові та показники жорсткості артеріальної стінки великих артерій (аорти та її гілок) у 30 пацієнтів (з них 18 жінок) із цукровим діабетом 2-го типу віком 60,1±±1,08 року із середньої тривалістю основного захворювання 5,7±0,9 року.

Результати та обговорення. Порівняно із вихідними значеннями відзначено поліпшення показників вуглеводного обміну: рівень HbA1c знизився на 1,7% (p<0,001), глікемія натще – на 22,0% (p<0,001), постпрандіальна – на 44,0% (p<0,001). Поліпшився також ліпідний обмін – знизилися показники загального холестерину на 13,2% (p<0,01), ХС-ЛПНЩ – на 19,3% (p<0,01), тригліцеридів – на 30,6% (p<0,05). Відбулися зміни рівня адипокінів у плазмі крові: зниження рівня адипонектину з 5,98±±0,52 мг/мл до 4,45±0,29 мг/мл (p<0,01), а також спостерігалася тенденція до збільшення рівня лептину в плазмі крові з 14,6±2,3 нг/мл до 18,1±±2,9 нг/мл (p>0,05). Зміни швидкості пульсової хвилі в аорті та аортального індексу аугментації були статистично незначущими (p>0,05). Зміни антропометричних показників (маси тіла, індексу маси тіла, окружностей талії та стегон), а також загальної кількості жирової тканини (за методом імпедансометрії) були статистично незначущими (p>0,05).

Висновки. Комбінована цукрознижувальна терапія глімепіридом і метформіном SR впродовж 12 тижнів привела до статистично значущого поліпшення вуглеводного та ліпідного обмінів, не впливала на антропометричні показники та загальну кількість жирової тканини, запобігала прогресуванню артеріосклерозу великих судин за показниками жорсткості артеріальної стінки.

Ключові слова: цукровий діабет, глімепірид, метформін, лептин, адипонектин, ліпіди, жорсткість артеріальної стінки, швидкість пульсової хвилі в аорті, індекс аугментації.

РЕЗЮМЕ

Влияние фиксированной комбинации глимепирида и метформина SR на показатели углеводного, липидного обмена, динамику адипокинемии и показатели жесткости артериальной стенки

А.С. Ларин, К.А. Зуев, Д.Г. Когут, Т.Ю. Юзвенко

Цель исследования – изучить влияние сахароснижающей терапии при помощи комбинации глимепирида и метформина SR на показатели углеводного, липидного обменов, динамику уровня адипокинов в плазме крови и показатели жесткости артериальной стенки.

Материалы и методы. В течение 12 недель исследовали показатели углеводного и липидного обменов, динамику уровня адипокинов в плазме крови и показатели жёсткости артериальной стенки крупных артерий (аорты и её ветвей) у 30 пациентов (из них 18 женщин) с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте 60,1±1,08 года со средней продолжительностью основного заболевания 5,7±0,9 года.

Результаты и обсуждение. По сравнению с исходными значениями отмечено улучшение показателей углеводного обмена: уровень HbA1c снизился на 1,7% (p<0,001), гликемия натощак – на

22,0% (p<0,001), постпрандиальная – на 44,0% (p<0,001). Отмечено улучшение липидного обмена – снижение уровней общего холестерина на 13,2% (p<0,01), ХС-ЛПНП – на 19,3% (p<0,01), триглицеридов – на 30,6% (p<0,05). Наблюдались следующие изменения уровня адипокинов в плазме крови: снижение уровня адипонектина с 5,98±0,52 мг/мл до 4,45±0,29 мг/мл (p<0,01), а также тенденция к увеличению уровня лептина в плазме крови с 14,6± ±2,3 нг/мл до 18,12±2,9 нг/мл (p>0,05). Изменения скорости пульсовой волны в аорте и аортального индекса аугментации были статистически незначимыми (p>0,05). Изменения антропометрических показателей (веса, индекса массы тела, окружностей талии и бёдер), а также общего количества жировой ткани, определявшейся при помощи метода импедансометрии, были статистически незначимыми (p>0,05).

Выводы. Комбинированная сахароснижающая терапия глимепиридом и метформином SR в течение 12 недель привела к статистически значимому улучшению углеводного и липидного обменов, не влияла на антропометрические показатели и общее количество жировой ткани, предупреждала прогрессирование артериосклероза крупных сосудов по данным показателей жёсткости артериальной стенки.

Ключевые слова: сахарный диабет, глимепирид, метформин, лептин, адипонектин, липиды, жесткость артериальной стенки, скорость пульсовой волны в аорте, индекс аугментации.

SUMMARY

Influence fixed combination of glimepiride and metformine SR on carbohydrate and lipid metabolism dynamics of plasma adipocines level and arterial wall stiffness

O. Larin, K. Zuiev, D. Kogut, T.Yu. Yusvenko

Purpose of the study was to find out the effect of hypoglycemic therapy with glimepiride and metformin SR combination for 12 weeks on carbohydrate and lipid metabolism, changes in the adipokines' level in plasma and parameters of arterial stiffness of large arteries (aorta and its branches).

Materials and methods. 30 patients (18 women) with type 2 diabetes mellitus age 60,1±1,08 years with an average duration of the underlying disease 5,7± ±0,9 years had been observed.

Results and discussion. Compared with baseline values was observed marked improvement of carbohydrate metabolism. Thus, the level of HbA1c decreased by 1,7% (p<0,001), fasting glucose by 22% (p<0,001), postprandial blood glucose by 44% (p<0,001). In addition, the observed therapy improved lipid metabolism: low total cholesterol by 13,2% (p<0,01), LDL-C - 19,3% (P <0,01), triglycerides - 30.6% (p<0,05). There were the following changes in the level of plasma adipokines: decline of adiponectin from 5,98±0,52 to 4,45±0,29 mg/ml (p<0,01), and tended to increase the level of leptin in plasma from 14,6 2,3 to 18,12±2,9 ng/ml (p>0,05). Changes in pulse wave velocity in the aorta and aortic augmentation index were not statistically significant (P> 0,05). Changes in anthropometric parameters (weight, BMI, waist and hip circumference) and the total number of adipose tissue as defined by impedancemetry were statistically insignificant (P> 0,05).

Conclusions. Combined hypoglycemic therapy glimepiride and metformin SR for 12 weeks resulted in a statistically significant improvement in carbohydrate and lipid metabolism, had no effect on anthropometric parameters and the total amount of fatty tissue, prevents the progression of atherosclerosis of large vessels according to the indicators of the wall stiffness of large arteries**.**

Key words: diabetes, glimepiride, metformin, leptin, adiponectin, lipids, arterial stiffness, pulse wave velocity in the aorta, augmentation index.

Дата надходження до редакції 13.02.2015 р.