

Влияние Амарила® на углеводный, липидный обмен и гемодинамику у больных сахарным диабетом 2 типа

С.Б. Шустов, Б.В. Ромашевский, А.Г. Лысенко

Кафедра терапии усовершенствования врачей
(нач. - проф. С.Б. Шустов)
Российской Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербурге

Сахарный диабет (СД) является распространённым заболеванием, что обусловлено как высокой частотой обращаемости, так и быстрым прогрессированием микро- и макрососудистых осложнений, представляющих собой сложную медицинскую и социальную проблему [1]. При выборе тактики сахароснижающей терапии необходимо учитывать влияние пероральных лекарственных препаратов не только на углеводный обмен, но и на показатели липидного обмена и гемодинамики, в частности, диастолической функции левого желудочка. Прежде всего это объясняется тем, что в ряде клинических и экспериментальных исследований получены данные об отрицательном влиянии препаратов сульфаниламочевины (ПСМ) на функцию миокарда [7,14,17]. В то же время имеются работы, в которых показана эффективность Амарила у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8,15]. В связи с этим весьма актуальным является изучение влияния Амарила на углеводный, липидный обмен и гемодинамику у больных СД 2 типа.

Объем и методы исследования

Были отобраны 29 больных СД 2 типа средней степени тяжести (табл. 1) с длительностью заболевания 7,3±3,4 г., средний возраст 56,4±3,6 лет.

В соответствии с критериями ВОЗ (1999) по данным клинического, инструментального и лабораторного обследования у 23 больных установлена диабетическая ретинопатия, у 12 (43%) - нейропатия, у 4 - диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии.

Из сопутствующих заболеваний у 9 больных установлена али-

ментарно-конституциональная форма ожирения I степени (индекс Кетле больше 30), у 14 пациентов - ишемическая болезнь сердца, у 12 больных выявлена гипертоническая болезнь II стадии; хронические заболевания органов пищеварения диагностированы у 8 пациентов. В зависимости от вида назначенной сахароснижающей терапии методом произвольной выборки больные были разделены на 2 группы. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, длительности диабета.

Длительность исследования составила 12 недель. В течение всего периода наблюдения проводили мониторинг гликемии, глюкозурии, гликированного гемоглобина и липидного спектра крови.

Контроль артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществляли в начале и на 2, 4, 8, 12-й неделе исследования.

Изучение показателей центральной гемодинамики проводилось ультразвуковым методом на аппарате «SIM-5000» с частотой датчика 2,5 МГц. Визуализацию структур сердца осуществляли из парастерального доступа по длинной оси сердца в М-режиме по общепринятой методике [6].

Кроме стандартных показателей эхокардиограммы, расчётным методом определяли ударный объём (УО), минутный объём кровотока (МОК), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление (ОПС).

Оценку диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) проводили в режиме импульсной доплерэхокардиографии по методике S.Peceto и соавт. [13]. По кривой трансмитрального кровотока определяли пиковую скорость потока раннего диастолического наполнения (Ve), пиковую скорость в систолу левого предсердия (Va) и их отношение - коэффициент Ve/Va.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ Excel и Statistica для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики, включая корреляционный анализ. Результаты представлены в виде $M \pm m$, различие считали статистически достоверным при вероятности нулевой гипотезы менее 0,05.

Степень компенсации СД 2 типа у наблюдаемых больных оценивалась в соответствии с критериями, рекомендуемыми European NIDDM Policy Group (1999).

Результаты и их обсуждение

Компенсация углеводного обмена к концу 12-й нед. наблюдалась у 57% больных 1-й группы и у 46% больных 2-й группы, субкомпенсация была достигнута у 36% больных 1-й группы и у 41% обследованных 2-й группы. Не удалось обеспечить желаемый

Таблица 1

Характеристика обследованных групп ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных	
	1-я (n=14)	2-я (n=15)
Пол, м/ж	7/7	9/6
Возраст, годы	57,2±2,5	55,6±1,9
ИМТ, кг/м ²	29,7±0,75	28,8±3,1
Длительность диабета, годы	7,3±1,4	7,3±1,5

Таблица 2

Показатели углеводного обмена у обследованных на протяжении 3 месяцев лечения (M±m)

Показатель	Период лечения	Группы обследованных	
		1-я (n=14)	2-я (n=15)
Гликемия базальная, ммоль/л	Исходно	10,5±0,24	9,5±0,26
	12-я неделя	6,4±0,12** ^а	7,1±0,25*
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л (через 2 ч после еды)	Исходно	11,7±0,57	11,9±0,3
	12-я неделя	7,3±0,19**	7,8±0,25**
HbA1c, %	Исходно	11,9±0,44	11,4±0,2
	12-я неделя	6,7±0,11**	6,9±0,3**
Суточная глюкозурия, г/сут	Исходно	11,0±2,31	9,6±2,7
	12-я неделя	1,6±0,1*** ^а	3,1±0,7**

Примечание: для табл. 2 и 4
 * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001
 по сравнению с исходными показателями;
^а p < 0,05 по сравнению с показателями во 2-й группе.

уровень компенсации углеводного обмена у 7% больных 1-й группы и у 13% пациентов 2-й группы. Уровень тошачковой и постпрандиальной гликемии снизился к концу наблюдения у пациентов 1-й группы на 39,4% и 37,4% соответственно (p < 0,01), во 2-й группе – на 24,9% и 34,1% соответственно (p < 0,01) (табл.2). Достоверное снижение тошачковой и постпрандиальной гликемии на фоне приёма Амарила наблюдалось на 2-й неделе, а у больных, принимавших глибенкламид, на 4-й неделе.

Уровень HbA1c в 1-й группе снизился на 5,1% (p < 0,01), во 2-й группе - на 4,5% (p < 0,01). Суточная глюкозурия в 1-й группе уменьшилась на 75% (p < 0,001) и во 2-й группе - на 32,3% (p < 0,01). Случаев выраженных гипогликемических реакций в обеих группах не зарегистрировано.

Показатели липидного обмена представлены в табл.3.

Таблица 3

Характеристика нарушений липидного обмена у обследованных больных (%)

Общее количество дислипидемий	73,0
Гиперхолестеринемия	56,0
Гипертриглицеридемия	17,0
Повышение уровня ЛПНП	28,0
Повышение уровня ЛПОНП	45,0
Снижение уровня ЛПВП	28,0

В конце исследования улучшение липидограммы наблюдалось у 43% больных 1-й группы (табл.4). Имело место снижение уровня ХС на 10% (p < 0,05), ЛПОНП на 37,5% (p < 0,01), коэффициента атерогенности на 43,6% (p < 0,01), а также повышение уровня ЛПВП на 27,2% (p < 0,01). Во 2-й группе значимой динамики показателей липидов крови не отмечено.

Таблица 4

Показатели липидного обмена у обследованных на протяжении 3 месяцев лечения (M±m)

Показатель	Период лечения	Группы обследованных	
		1-я (n=14)	2-я (n=15)
ХС, ммоль/л	Исходно	6,3±0,2	6,2±0,4
	12-я неделя	5,1±0,1* ^а	5,9±0,2
ТГ, ммоль/л	Исходно	1,51±0,17	1,5±0,2
	12-я неделя	1,3±0,3	1,6±0,1
ЛПНП, ммоль/л	Исходно	2,9±0,2	2,5±0,3
	12-я неделя	2,5±0,2	2,3±0,4
ЛПОНП, ммоль/л	Исходно	2,4±0,2	2,2±0,2
	12-я неделя	1,5±0,2**	1,9±0,2
ЛПВП, ммоль/л	Исходно	1,1±0,1	1,0±0,15
	12-я неделя	1,4±0,1*** ^а	1,03±0,11
КА	Исходно	3,9±0,5	3,5±0,4
	12-я неделя	2,2±0,2*** ^а	3,1±0,2

При анализе показателей центральной гемодинамики установлено, что у 33,5% обследуемых показатели СИ находились в пределах от 2,1 до 3,2 л/м², что соответствовало эукинетическому типу кровообращения. Гипокинетический тип кровообращения (СИ < 2,1 л/м²) выявлен у 24,3% пациентов и в 42,2% случаев наблюдался гиперкинетический тип (СИ > 3,2 л/м²). Снижение коэффициента Ve/Va меньше 1,0 выявлено у 71,3% обследованных больных, в 11,7% случаях коэффициент Ve/Va был равен 1,0 и выше 1,0 наблюдался лишь у 7% больных. Время изоволюметрического расслабления (Ti) было увеличено у 69,8% обследуемых, что указывало на диастолическую дисфункцию ЛЖ и было связано, по видимому, с повышенной жесткостью миокарда у больных СД 2 типа. Таким образом, у большинства пациентов с СД 2 типа наблюдалась диастолическая дисфункция миокарда.

К концу исследования у пациентов, принимавших Амарил, достоверно улучшились показатели ДФЛЖ: увеличение Ve на 15% (p < 0,01), уменьшение Va на 11,5% и Ti на 16,4% (p < 0,05).

Соответственно повысился коэффициент Ve/Va на 26,1% (p < 0,05), что указывало на нормализацию диастолического наполнения левого желудочка. Показатели ДФЛЖ у пациентов 2-й группы не изменились. Изменений параметров центральной гемодинамики в конце исследования у больных 1-й и 2-й группы не обнаружено (p > 0,05).

Полученные результаты позволили оценить влияние Амарила на состояние углеводного, липидного обмена и гемодинамику у больных СД 2 типа, а также сравнить его действие с действием известного препарата из группы сульфаниламочевин – глибенкламида. Установлено, что Амарил по своему гипогликемическому действию не уступал глибенкламиду и вызывал компенсацию углеводного обмена

примерно в том же проценте случаев, что соответствует данным других авторов [2,4,16]. Преимуществом Амарила является однократный приём, обеспечивающий постоянную концентрацию препарата в крови в течение 24 ч.

Проведённые исследования свидетельствуют и о позитивном влиянии Амарила на некоторые показатели липидного спектра крови. В некоторых исследованиях было показано, что Амарил обладает гиполлипидемическим эффектом [12]. Подобное действие препарата вызывает особый интерес, так как дислипидемия является одним из главных факторов развития микро- и макроангиопатий при СД 2 типа. Механизмы гиполлипидемического действия Амарила изучены недостаточно. Известно, что в патогенезе дислипидемий важную роль играет гиперинсулинемия (ГИ). По всей вероятности, Амарил является тем препаратом, который нормализует углеводный обмен без существенного повышения ГИ, исходно наблюдаемой у пациентов с СД 2 типа [10]. Наши выводы связаны именно с этими предположениями, хотя могут быть и другие причины, которые требуют дальнейшего изучения.

Анализ показателей гемодинамики позволил установить, что у пациентов с СД 2 типа имеются начальные признаки нарушения ДФЛЖ при нормальных показателях центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда. Наши результаты согласуются с мнением авторов [3,5], указывающих, что одним из наиболее ранних нарушений функции сердца у больных СД 2 типа является нарушение ДФЛЖ, которое возникает задолго до развития систолической дисфункции миокарда. У большинства больных отмечалось увеличение времени T_i, что косвенно указывает на одну из причин нарушения диастолической функции ЛЖ у больных диабетом, а именно увеличение ригидности (жесткости) миокарда. На протяжении 3 мес. исследования не было выявлено влияния препаратов на показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики, в то же время Амарил улучшал диастолическую функцию миокарда. Механизмы реализации положительного эффекта Амарила на сердечно-сосудистую систему окончательно не выяснены. Высказываются предположения в пользу минимального блокирующего действия препарата на АТФ-зависимые калиевые каналы миокарда по сравнению с глибенкламидом [15]. Эти свойства Амарила крайне важны, так как не происходит угнетения процесса ишемического preconditionирования миокарда, т.е. не нарушается его подготовка к повторным эпизодам ишемии, которые являются своеобразным кардиопротективным механизмом [9,11].

Таким образом, сравнительный анализ полученных результатов свидетельствует о том, что Амарил является не только эффективным сахароснижающим препаратом у пациентов с СД 2 типа, но и оказывает положительное действие на ДФЛЖ и показатели липидного обмена.

Выводы

1. Назначение Амарила пациентам с СД 2 типа приводит к компенсации углеводного обмена у 57% больных, что проявляется снижением тощаковой, постпрандальной гликемии, гликированного гемоглобина и суточной глюкозурии.
2. Лечение Амарилом положительно влияет на липидный обмен и ДФЛЖ, что позволяет рекомендовать его пациентам с СД 2 типа с нарушением липидного обмена и диастолической функции миокарда.

Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. - М.: Медицина, 2000. - С. 10-12.
2. Демидова И.Ю. Сахарный диабет: стратегия и тактика сахароснижающей терапии на современном этапе. Автореф. Дисс. д-ра мед. наук. - Москва, 2000. - 48 с.
3. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. - Л.: Медицина, 1989. - С. 8-63.
4. Моисеев С.В. // Клин. фармакол. тер. - 2000. - №9. - С. 8-10.
5. Соколов Е.И., Заев А.П., Оляха Р.П. // Пробл. эндокринологии. - 1996. - Т. 42, №2. - С. 15-17.
6. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. - М.: Мир, 1993. - 347 с.
7. Bijlstra P., Lutterman J., Russel F. et. all. // Diabetologia. - 1996. - Vol. 39, № 9. - P. 1083-1090.
8. Bijlstra P., Russel F., Thien T. et. all. // Horm. Metab. Res. - 1996. - Vol. 28, № 9. - P. 512-516.
9. Dana A., Yellon D. // Cardiovasc. Drug Ther. - 1998. - Vol. 12(6). - P. 515-528.
10. Das S. // J. Assoc. Phys. Ind. - 1997. - Vol. 45. - P. 32-36.
11. Ghosh S., Standen N., Galinanes M. // Cardiovasc. Res. - 2000. - Vol. 45, № 4. - P. 934-940.
12. Hariharan R.S., Nihalani K.D., Sahay B.K. et. all. // J. Gen. Med. - 1999. - Vol. 11, № 3. - P. 44-50.
13. Ilceto S., Amico A., Maragnelli V. et. all. // J. Amer. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 11. - P. 953-961.
14. Kantor P., Coczec W., Carmeliet E. et. all. // Circ. Res. - 1990. Vol. 66. - P. 478-485.
15. Klepzig H., Kober G., Matter C. et. all. // Eur. Heart. J. - 1999. - Vol. 20, № 6. - P. 439-446.
16. Kramer W., Muller G., Geisen K. // Horm. Metab. Res. - 1996. - Vol. 28, № 9. - P. 464-468.
17. Lomuscio A., Vergani D., Marano L. et. all. // Cor. Art. Diss. - 1994. - Vol. 5. - P. 767-771.