А. В. Древаль, И. В. Мисникова

КОРРЕКЦИЯ ПСЕВДОРЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРЕПАРАТАМ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ АМАРИЛОМ

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Псевдорезистентность к препаратам сульфонилмочевины обусловлена хронической их передозировкой и следующими за этим гипогликемическими реакциями, вызывающими декомпенсацию диабета. Изучена эффективность амарила у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 при неэффективности монотерапии традиционными препаратами сульфонилмочевины. Выявлено, что назначение амарила этой группе больных привело к снижению гликированного гемоглобина фракции A_{1c} в среднем на 2,2% за 3 мес наблюдения. Отмечена низкая частота побочных эффектов у больных, включенных в исследование. Таким образом, амарил может рассматриваться как препарат для коррекции псевдорезистентности к сахарпонижающим сульфаниламидам у больных СД типа 2, так как его назначение существенно улучшает показатели углеводного обмена.

Pseudoresistance to sulfonylurea drugs is caused by their chronic overdosage and the resultant hypoglycemic reactions leading to decompensation of diabetes. The efficiency of amaril was studied in patients with type 2 diabetes ineffectively treated by traditional sulfonylurea. Amaril therapy in this group of patients resulted in a decrease of glycated hemoglobin fraction A_{1c} by 2.2% in 3 months. Side effects were rare. Hence, amaril can be regarded as a drug for correcting pseudoresistance to sugar-reducing sulfonylurea drugs in patients with type 2 diabetes, as it notably improves carbohydrate metabolism.

В настоящее время резистентность к сахарпонижающим сульфаниламидам (СС) у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 остается серьезной проблемой современной диабетологии. Различают первичную и вторичную резистентность. При первичной резистентности терапия СС неэффективна с самого начала. Вторичная резистентность к СС развивается через 5—15 лет после назначения лечения и заключается в возникновении декомпенсации диабета после временного периода благополучия. Обычно при неэффективности монотерапии СС больного переводят на комбинированное лечение. К лечению могут быть добавлены бигуаниды или инсулин, что позволяет добиться улучшения показателей углеводного обмена.

В настоящее время появились СС нового поколения, обладающие рядом преимуществ по сравнению с традиционными препаратами сульфонилмочевины, такими как быстрое начало действия, большая длительность, низкий риск гипогликемических реакций. Представителем нового поколения препаратов сульфонилмочевины является глимепирид (амарил®). Его назначение при неэффективности традиционных препаратов сульфонилмочевины у ряда больных позволяет добиться значительного улучшения показателей метаболического контроля. В подобных случаях можно говорить о псевдорезистентности к СС.

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования явилось изучение эффективности амарила у больных СД типа 2 при неэффективности монотерапии традиционными СС.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 25 больных СД типа 2. Длительность наблюдения составила 3 мес. Критерии включения в исследование были следующими: возраст старше 40 лет, длительность диабета более 3 мес, уровень гликированного гемоглобина $A_{1c} > 6,5\%$, гликемия плазмы натощак более 7,8 ммоль/л. До включения в исследование боль-

ные получали СС 1-го и 2-го поколений в субмаксимальных и максимальных дозах. Диетический режим во время исследования у больных не менялся. Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Гликемию плазмы натощак определяли глюкозооксидазным методом исходно и в конце исследования. Кроме того, в процессе наблюдения осуществляли контроль гликемии натощак с помощью портативного глюкометра фирмы "Асу-Чек" 1 раз в 2 нед. Уровень гликированного гемоглобина фракции A_{1c} определяли методом ионообменной хроматографии на микроколонках фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия). Сопоставляя результаты гликемии натощак и уровня гликированного гемоглобина в начале и в конце исследования, оценивали эффективность лечения амарилом.

Остаточную секрецию инсулина оценивали по уровню инсулина (наборы "Белорис") и С-пептида (наборы "Риа-мат"). Липидный спектр крови (общий холестерин, триглицериды) определяли на анализаторе с помощью стандартных наборов.

Предшествующее сахарпонижающее лечение отменяли за 1 сут до включения в исследование. Больным назначали амарил в начальной дозе 1 мг 1 раз в день непосредственно перед завтраком независимо от дозы сахарпонижающих препаратов, принимаемых до этого. По результатам гликемии

Таблица 1

Основные клинические характеристики больных, включенных в исследование ($M \pm m$)

Показатель	Больные СД типа 2 (наблюдение 3 мес)
Возраст, годы	55 ± 6,2
Пол (м/ж)	5/20
Длительность диабета, годы	9,3 ± 3,9
ИМТ, кг/м ²	30,2 ± 3,3

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Динамика показателей углеводного и липидного обмена до и после назначения амарила ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	11,3 ± 1,4	9,5 ± 1,7*
HbA _{1c} , %	10,1 ± 2,7	7,9 ± 1,4*
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 ± 1,3	5,1 ± 0,9*
Триглицериды, ммоль/л	2,9 ± 0,8	2,1 ± 0,9*
ИМТ, кг/м ²	30,2 ± 3,3	29,5 ± 3,2
С-пептид, нг/мл	2,8 ± 0,6	2,1 ± 0,5
Инсулин, пмоль/л	107 ± 14,9	95,9 ± 18,1
Среднесуточная доза амарила, мг	0	5,2 ± 2,2

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными (до лечения).

натошак 1 раз в 2 нед проводили коррекцию дозы препарата: при гликемии натощак $\leq 6,8$ ммоль/л дозу амарила не изменяли (при отсутствии гипогликемии), при гликемии натощак $> 6,8$ ммоль/л дозу амарила увеличивали на 1 мг/сут. Максимальная суточная доза амарила составила 8 мг.

Результаты и их обсуждение

За время наблюдения уровень гликированного гемоглобина фракции A_{1c} снизился в среднем на 2,2%, что свидетельствует о значительном улучшении компенсации углеводного обмена у больных, включенных в исследование.

Следует отметить, что у 7 (35%) больных, ранее получавших глибенкламид в дозе, близкой к максимальной (15–20 мг/сут), значительное улучшение углеводного обмена наступило на фоне приема амарила в дозе, не превышающей половину максимальной (3–4 мг). Нормализацию гликемии у больных, у которых лечение максимальными дозами глибенкламида было неэффективно, можно объяснить следующим. Назначение неоправданно высоких доз глибенкламида, особенно в прежней, не микронизированной форме, может привести к гипогликемическим реакциям, которые у пожилых часто протекают скрыто или атипично, что в конечном счете ведет к декомпенсации диабета (синдром "защелкивания"). Это состояние ошибочно принимается за резистентность к препаратам сульфонилмочевины. Амарил в меньшей степени, чем глибенкламид, стимулирует секрецию инсулина, что приводит к снижению риска гипогликемических реакций, в том числе скрытых [1]. При передозировке глибенкламида назначение амарила в небольших дозах приводит к исчезновению колебаний гипогликемии в течение дня и как следствие к улучшению показателей углеводного обмена.

У 6 (30%) больных, принимавших ранее глибенкламид в дозе 10–20 мг, улучшение углеводного обмена наблюдалось на фоне приема амарила в максимальной дозе 6–8 мг. Это свидетельствует о большей эффективности амарила по сравнению с глибенкламидом в больших дозах, на что указывалось и в других исследованиях [2].

Назначение амарила 4 (20%) больным, ранее получавшим гликлазид, гликвидон и букарбан без достаточного эффекта, привело к улучшению показателей углеводного обмена, что подтверждает большой сахарпонижающий эффект амарила по сравнению с этими препаратами.

Следует отметить, что у 3 (15%) больных, ранее принимавших глибенкламид, назначение амарила не привело к улучшению углеводного обмена, что свидетельствует о наличии у них истинной вторичной резистентности к препаратам сульфонилмочевины.

Средний уровень гликемии натощак снизился на 1,8 ммоль/л, однако оставался повышенным у 50% больных до конца исследования. Быстрые темпы снижения уровня гликированного гемоглобина при сохранении гипергликемии натощак у ряда больных объясняются особенностями фармакокинетики препарата. Длительность действия амарила составляет 24 ч. Снижение уровня гликированного гемоглобина свидетельствует об улучшении углеводного обмена в дневные и ночные часы. В утренние часы гликемия несколько повышается, так как действие амарила заканчивается.

Многие больные отметили исчезновение гипогликемических состояний, имевших место во время предшествующей терапии. За период наблюдения отмечена низкая частота гипогликемических реакций, что связано, по-видимому, с более низким уровнем базального инсулина на фоне лечения амарилом по сравнению с другими СС. Так, за время наблюдения отмечалась тенденция к снижению уровня базального инсулина и С-пептида (табл. 2). Низкая распространенность гипогликемий за период наблюдения обусловлена также тем, что повышенные дозы амарила проводили постепенно, строго под контролем уровня глюкозы крови и самочувствия больных.

Возможно, снижением на фоне приема амарила гиперинсулинемии, вызывающей гипогликемию и, следовательно, стимулирующей аппетит, можно объяснить тот факт, что за время наблюдения наметилась тенденция к снижению ИМТ.

Улучшение углеводного обмена и снижение ИМТ отразилось на липидном обмене больных, включенных в исследование. При анализе липидного спектра крови больных отмечено снижение уровня общего холестерина и триглицеридов (см. табл. 2).

Отмечена низкая частота побочных эффектов у больных, включенных в исследование. Клинико-лабораторные показатели функции печени и почек оставались стабильными на протяжении всего исследования. У 1 больного отмечалось ухудшение течения аллергического дерматита. Однако нельзя исключить связи этого побочного действия с сезонными факторами.

Следует отметить хорошую переносимость амарила — ни один больной не выбыл из исследования, более того, по окончании исследования все больные выразили желание продолжить прием амарила.

Выводы

1. Псевдорезистентность к препаратам сульфонилмочевины возникает вследствие хронической их передозировки и следующих за этим гипогликемических реакций, вызывающих декомпенсацию диабета.

2. Амарил может рассматриваться как препарат для коррекции псевдорезистентности к СС у больных СД типа 2, так как его назначение существенно улучшает показатели углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Draeger E // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1995. — Vol. 28. — Suppl. — P. S139—S146.
2. Tsumura K // Ibid — P. S147—S149