ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ім.В.П. КОМІСАРЕНКА АМН УКРАЇНИ

ЛОПУШЕНКО Наталія Іванівна

УДК 616.379 – 008.64:615.272.3/.4 :615.036.8

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ ЕРБІСОЛ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

14.01.14 — ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

КИЇВ – 1999

Дисертацією є рукопис.
Робота виконана в Національному медичному університеті ім.акад.О.О.Богомольця МОЗ України.

Науковий керівник :
доктор медичних наук, професор **Боднар Петро Миколайович**, Національний медичний університет ім.акад.О.О.Богомольця, завідувач кафедри ендокринології

Офіційні опоненти :
доктор медичних наук, професор, академік НАН та АМН України **Єфімов Андрій Семенович**, Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, керівник діабетологічного відділу

доктор медичних наук **Сергієнко Олександр Олексійович**, Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, завідувач кафедри ендокринології

Провідна установа :
Івано-Франківська державна медична академія, кафедра ендокринології, МОЗ України, м. Івано-Франківськ

Захист відбудеться «18» січня 2000 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.558.01 з ендокринології в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України (04114, м.Київ –114, вул. Вишгородська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України (04114, м.Київ –114, вул. Вишгородська, 69).

Автореферат розісланий «17» грудня 1999 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради, доктор біологічних наук **Калинська Л.М.**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Цукровий діабет — найбільш поширене ендокринне захворювання. Згідно прогнозу ВООЗ (1997) цукровим діабетом у 2000 році хворітиме 175 млн. людей у світі. Кількість хворих на діабет в Україні щорічно зростає на 5–7% (Тронько М.Д.,Єфімов А.С.,Кравченко В.І.,Паньків В.І.,1996) і на початок 1999 року в Україні зареєстровано більш ніж 1 мільйон хворих. Велика соціальна значущість цукрового діабету полягає у тому, що він призводить до ранньої інвалідизації та високої смертності (Єфімов А.С.,1989,1998, Балаболкин М.И.,1994,1997). При зниженні летальності від коми спостерігається ріст її від пізніх ускладнень. Хворі на діабет помирають від інфаркту міокарда чи іншої судинної катастрофи у 4–5 разів частіше, ніж люди загальної популяції. Біля третини осіб, що тривало хворіють на діабет, втрачають зір. Гангрена за цукрового діабету спостерігається у 50 разів частіше, ніж у людей, що не хворіють на нього (Єфімов А.С.,1998).

Сент-Вінсентська декларація (1989) проголосила цукровий діабет пріоритетною проблемою національних систем охорони здоров'я усіх країн світу. В Україні розроблена комплексна програма "Цукровий діабет", яка схвалена указом Президента України №545/99 від 21 травня 1999 року. Мета програми – зниження рівня захворюваності на цукровий діабет, зменшення кількості ускладнень, збільшення тривалості та поліпшення якості життя хворих на цукровий діабет. Виходячи з цього, є нагальною потреба оптимізувати, удосконалювати лікування цукрового діабету, розробляти та використовувати нові вітчизняні препарати, які прискорюють компенсацію, позитивно впливають на патогенетичні механізми захворювання. З цією метою ми використали вітчизняний препарат ербісол. Ербісол – біологічно активний лікарський засіб з ембріональних тканин, який розроблено фахівцями науково–виробничого центру "Ербіс". Препарат є жовтою прозорою рідиною, випускається у ампулах по 2 мл для внутрішньом'язового введення. Його створено на основі органічних сполук компонентів клітинних мембран гомогенізованої ембріональної тканини великої рогатої худоби. Фармакологічні властивості та активність ербісолу визначаються вмістом у ньому біологічно активних пептидів, зокрема, специфічних глікопептидів (Ніколаєнко О.М., 1998). Ербісол зареєстровано Фармакологічним комітетом МОЗ України як лікарський засіб (протокол № 136 від 17.08.1994р.) і внесено до Державного Реєстру лікарських препаратів. Він використовується як гепатотропний засіб, регенераторний біостимулятор з імуномодулюючою дією для лікування гепатитів різної етиології, ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту, трофічних виразок, бронхіальної астми, злоякісних новоутворень печінки (Рейнгардт Б.К.,1994, Вовк А.Д.,Громашевская Л.Л.,1994,Сухарев И.И.,

Медвецкий Е.Б.,1994,Шипулин В.П., Бычкова Н.Г.,Фомина А.А.,1995, Когосова Л.С.,1996,Гладкий А.В.,Литвиненко А.А.,Потебня Г.П.,1997). Попередня апробація препарату у комплексній терапії цукрового діабету виявила його антиоксидантні властивості, можливість впливати на ліпідний та вуглеводний обміни, нормалізувати імунологічні показники, що дає можливість позитивно діяти на деякі елементи патогенезу цукрового діабету та його ускладнень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у межах комплексної програми досліджень кафедри ендокринології Національного медичного університету за темою "Нові технології лікування ендокринних захворювань", номер державної реєстрації 0197У004065.

Мета дослідження — визначення можливостей ербісолу в удосконаленні лікування хворих на цукровий діабет шляхом включення його до комплексної терапії з метою досягнення компенсації ліпідного та вуглеводного обмінів, антиоксидантної дії, позитивного впливу на серцево-судинну систему.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі задачі:

1) оцінити дію препарату ербісол на стан компенсації вуглеводного, ліпідного обмінів, процеси перекисного окислення ліпідів у хворих на цукровий діабет;

2) порівняти вплив препарату ербісол на клінічні прояви цукрового діабету з традиційною терапією;

3) оцінити дію препарату ербісол на функціональний стан міокарда;

4) розробити показання та схему лікування ербісолом хворих на цукровий діабет.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчені патогенетичні аспекти дії вітчизняного препарату ербісол та обґрунтована доцільність його використання у хворих на цукровий діабет. Розроблені рекомендації по застосуванню ербісолу у комплексній терапії хворих.

Ербісол здійснює антиоксидантний вплив, що в свою чергу сприяє нормалізації обмінних процесів в організмі, компенсації діабету, обумовлює антиатерогенну, кардіотонічну дію препарату. Виявлені позитивні зміни перекисного окислення ліпідів, ліпідного обміну, функціонального стану міокарда під впливом ербісолу.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлені антиоксидантні властивості ербісолу, за рахунок яких він сприяє поліпшенню вуглеводного та ліпідного обмінів, функціонального стану міокарда. Розроблена оптимальна схема використання ербісолу у хворих на цукровий діабет. Отримані дані дають змогу рекомендувати його для широкого використання у комплексній терапії хворих на цукровий діабет з метою досягнення компенсації захворювання, антиоксидантної дії, позитивного впливу на серцево-судинну систему.

Результати роботи використовуються у лікувальній практиці Київської міської клінічної ендокринологічної лікарні, у навчальному процесі кафедри ендокринології Національного медичного університету ім.акад. О.О.Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно підбирала хворих, проводила їх лікування, виконала клінічні та біохімічні дослідження, проаналізувала результати клінічних, клініко-інструментальних, лабораторних досліджень та зробила їх статистичну обробку на персональному комп'ютері, провела інформаційний пошук, написала всі розділи дисертації, підготувала до друку наукові праці та дисертацію до захисту.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи представлені на: 1) науково-медичній конференції студентів і молодих вчених (21-25 квітня 1997р.,Київ); 2) міській науково-практичній конференції лікарів-ендокринологів м.Києва (лютий,1997р.); 3) V Російському національному конгресі "Человек и лекарство" (21-25 квітня 1998р.,Москва); 4) II міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (6-8 травня 1998р.,Тернопіль); 5) VII Конгресі СФУЛТ (16-20 серпня 1998р.,Ужгород); 6) XIV з'їзді терапевтів України (22-25 вересеня 1998р.,Київ); 7) II Українській науковій конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми клінічної фармакології» (6-8 жовтня 1998р.,Вінниця); 8) First European Congress of Pharmacology (June 16-19,1995,Milan,Italy); 9) міжобласному науково-практичному семінарі для лікарів-ендокринологів Київської, Чернігівської, Черкаської, Вінницької та Житомирської областей (12–14 лютого 1999р.,Київ); 10) медичному семінарі «Новые лекарственные препараты и их применение в медицине» (4 – 5 лютого 1999 р.,Одеса).

Публікації. За темою дисертації надруковано 14 наукових праць, з яких 4 статті у фахових наукових виданнях, 5 матеріалів конгресів,з'їздів,конференцій та 5 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 170 сторінках машинопису, складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, закінчення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 281 літературне джерело, з них вітчизняних –180, іноземних –101. Дисертація ілюстрована 21 таблицею та 13 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 108 хворих на цукровий діабет: 78 хворих на інсулінозалежний (ІЗЦД) і 30 на інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЦД). Компенсацію визначали за критеріями Європейської

групи по Формуванню Політики у області ІНЦД та Європейської групи з ІЗЦД. При обстеженні у 65 (60,2%) хворих була важка форма захворювання, серед них 62 пацієнти мали ІЗЦД. У 43 (39,8%) діагностовано цукровий діабет середньої важкості: у 16 хворих на ІЗЦД та 27 хворих на ІНЦД. При первинному обстеженні 85 (78,7%) хворих перебували у стані поганої компенсації, з них — 62 (60,2%) на ІЗЦД, у 29 (26,9%) з яких діагностували кетоацидоз. Стан задовільної компенсації було визначено у 23 (21,3%) хворих: у 16 (14,8%) з ІЗЦД та 7 (6,5%) з ІНЦД. Діабетична нефропатія виявлена у 23 (21,3%) хворих, діабетична ретинопатія – у 56 (51,9%), діабетична ангіопатія нижніх кінцівок – у 95 (87,9%), діабетична периферична полінейропатія – у 88 (81,5%) хворих, діабетична енцефалопатія – у 10 (9,3%), діабетичний гепатоз – у 46 (42,6%) хворих. Найчастіші супутні захворювання: ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба, хронічний холецистит, хронічний панкреатит. ІХС діагностована у 18 (23,1%) хворих на ІЗЦД та 14 (46,7%) хворих на ІНЦД.

Всі пацієнти дотримувались дієти (стіл № 9), одержували цукрознижуючу терапію (78 – отримували інсулін, 20 – похідні сульфанілсечовини, 10 – комбінацію інсуліну з похідними сульфанілсечовини). Окрім цукрознижуючої терапії хворі отримували тільки ербісол протягом 20 діб по 2 мл внутрішньом'язово раз на добу, загальна доза – 40 мл препарату. Пацієнтам з ІХС за необхідності призначали антиангінальні та гіпотензивні препарати. Хворих обстежували до, на 10-й день та після лікування, через 1 та 2 місяці по закінченню лікування. Для контролю обстежили групу з 35 хворих на цукровий діабет, які одержували традиційну терапію, серед них – 20 хворих на ІЗЦД та 15 – на ІНЦД, аналогічного віку, статі та тривалості хвороби.

Холестерин (ХС) плазми крові та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали за методикою Ілька. Індекс атерогенності (Іа) обраховували за формулою: Іа = (ХС загальний – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ (Климов А.Н.,1980).

За методом (Гончаренко М.С.,Латинова А.М.,1986) визначали вміст ТБК-реагуючих продуктів у плазмі, ЛПВЩ, ліпопротеїдах низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдах дуже низької щільності (ЛПДНЩ),еритроцитах (які окрім малонового діальдегіду (МДА) вміщують низькомолекулярні сполучення), котрі для спрощення ми будемо в подальшому називати МДА, за вмістом яких ми оцінювали активність процесів перекисного окислення ліпідів. Глікозильований гемоглобін визначали за методом Standefer et al.(1983). Фруктозамін – за Koberstein et al.(1990). Рівень загальних ліпідів, тригліцеридів, сечовини, креатиніну, білірубіну, активність трансаміназ – на біохімічному аналізаторі "Reflotron" фірми Берінгер Маннхайм.Тимолову пробу проводили стандартною методикою за Колбом при допомозі наборів фірми "La Chema". Загальний білок визначали біуретовою реакцією набором фірми "Реахім".

Ехокардіографію здійснювали на полікардіоаналізаторі ПКА 4–01 у М–режимі. Визначали: Dd – передньо–задній розмір лівого шлуночка під час діастоли,см; Ds – передньо–задній розмір лівого шлуночка під час систоли,см; R–R – інтервал,нс; PWd – товщина міокарда під час діастоли,см; IVSd – товщина міжшлуночкової перегородки під час діастоли,см; RVD – діаметр правого шлуночка,см. За автоматизованими програмами блоку пам'яті полікардіоаналізатора обраховували такі показники: HR – частота серцевих скорочень,хв; Vs – об'єм лівого шлуночка під час систоли,$см^3$;Vd – об'єм лівого шлуночка під час діастоли,$см^3$; SV – ударний об'єм,$см^3$; EF – фракція викиду,%; CO – хвилинний об'єм,л/хв; LVET – тривалість скорочення задньої стінки лівого шлуночка,мс; VCF – швидкість циркуляторного скорочення волокон міокарда,$с^{-1}$; MM – маса міокарда,г.

Проводилась продольна реографія симетричних ділянок нижніх кінцівок. Кількісна оцінка амплітуди реограм проводилась за калібрувальним сигналом у відносних значеннях.

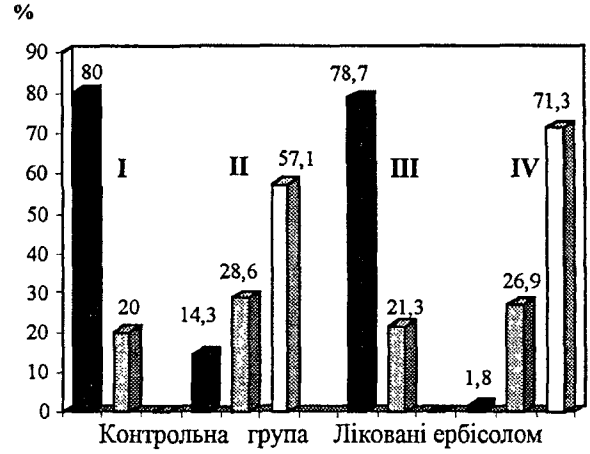
Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням критерію t-Стьюдента на персональному комп'ютері Pentium – 166 MMX за програмою статистичної обробки інформації, різницю показників вважали вірогідною при $P<0,05$.

Результати власних досліджень. Ербісол в комплексній терапії цукрового діабету дає значний клінічний ефект. У жодного з хворих не зареєстровано побічної дії препарату, алергічних реакцій. До лікування хворі скаржилися на сухість у роті, спрагу, поліурію, втрату маси тіла, свербіння шкіри, ніктурію, гіпоглікемії, нудоту, біль у ногах при фізичному навантаженні, судоми ніг, мерзлякуватість, парестезії, зниження чутливості, набряки лиця та ніг, біль у серці з іррадіацією та без, задишку при фізичному навантаженні, погіршення зору,пам'яті, головний біль, запаморочення, слабкість, порушення сну, переміжну кульгавість, біль у суглобах, хребті, гіркоту у роті, біль у правому підребер'ї, закріпи, проноси, вздуття животу, біль у ділянці підшлункової залози, епігастрії.

Після лікування хворі відмічали загальне покращення самопочуття, підвищення працездатності, поліпшення психо–емоційного стану, зникнення слабкості, нормалізацію сна, появу бадьорості. Ці зміни утримувались на протязі 2–3 місяців. Спостерігали позитивну динаміку скарг, що характерні для діабету. Після курсу ербісолу хворі відмічали зменшення або зникнення болю в ногах та судом гомілок. При цьому покращувалась чутливість шкіри ніг, зникала мерзлякуватість та оніміння стоп, пальців ніг, з'являлось приємне відчуття тепла у стопах та гомілках. Окрім стабільного зменшення частоти больового синдрому в області серця, зменшувалась інтенсивність та тривалість болю та потреба у антиангінальних препаратах хворих на ІХС. Зменшилась

частота та інтенсивність болю в панкреатичних точках та правому підребер'ї. Хворі відмічали покращення роботи кишечнику. Мало місце прискорення загоєння виразок нижніх кінцівок.

Виражений клінічний ефект ербісолу відмічено у 102 пацієнтів. Препарат був малоефективним у 6 хворих, у 4 з них діагностована нефросклеротична стадія діабетичної нефропатії, у двох – загострення хронічних гастриту і панкреатиту. Добра компенсація захворювання була досягнута у 77 (71,3%) хворих, у 29 (26,9%) хворих – цукровий діабет був задовільно компенсований, стан декомпенсації залишився у 2 (1,8%) пацієнтів. У контрольній групі добра компенсація досягнута у 20 (57,1%) хворих, задовільна компенсація – у 10 (28,6%), декомпенсованими залишились 5 (14,3 %) хворих (рис.1).



I – хворі контрольної групи до лікування, II – після традиційного лікування,
III– хворі основних груп до лікування ербісолом,IV– після лікування ербісолом.

■ декомпенсація ▨ задовільна компенсація □ компенсація

Рис.1. Вплив ербісолу на ступінь компенсації цукрового діабету.

Вплив ербісолу на показники вуглеводного обміну. Стійка компенсація вуглеводного обміну є одним з важливих заходів профілактики розвитку діабетичної ангіопатії та нейропатії.

У хворих, що лікувалися ербісолом, глікемія натще та після їжі на фоні використання тієї ж середньої добової дози цукрознижуючих препаратів зменшується. До лікування глікемія натще у хворих на ІЗЦД становила 12,13±0,47 ммоль/л, після їжі цей показник дорівнював 12,49±0,53 ммоль/л. Після курсу лікування ербісолом глікемія натще у хворих на ІЗЦД становила

7,84±0,27 ммоль/л (P<0,01), після їжі – 7,91±0,29ммоль/л (P<0,01). У хворих на ІНЦД глікемія натще була 11,80±0,54ммоль/л, після їжі –12,59±0,85 ммоль/л. Після лікування ербісолом при ІНЦД глікемія натще становила 8,03±0,39 ммоль/л (P<0,01), після їжі – 9,16±0,46ммоль/л (P<0,01).Глікемія натще до лікування у контролі дорівнювала 12,18±1,06 ммоль/л, після їжі – 13,98±1,96 ммоль/л.Після лікування глікемія натще у контролі становила 9,94±1,06 ммоль/л, після їжі – 10,97±1,26 ммоль/л (P>0,1). Поліпшення вуглеводного обміну було тривалим – протягом двох наступних місяців спостереження.

Вірогідно зменшуються рівні глікозильованого гемоглобіну та фруктозаміну у відповідні терміни. Рівень фруктозаміну був підвищений до лікування при ІЗЦД (4,29±0,39 ммоль/л), ІНЦД (5,92±0,89 ммоль/л) і у пацієнтів контрольної групи (4,66±0,47ммоль/л).Через 1 місяць після лікування він знижувався до 2,47±0,27 ммоль/л (P<0,01) при ІЗЦД та до 2,50±0,82 ммоль/л (P<0,01) при ІНЦД, у контролі цей показник становив 4,10±0,83 ммоль/л (P>0,1). До лікування рівень глікозильованого гемоглобіну був 9,64±0,56% у хворих на ІЗЦД, 9,35±0,88% - на ІНЦД,у контролі – 9,49±0,72%. Зміни рівня глікозильованого гемоглобіну мали місце через 1 та 2 місяці після закінчення лікування: 7,46±0,50% (P<0,01) та 6,10±0,29% (P<0,001) при ІЗЦД, 5,92±0,47% (P<0,01) та 6,35±0,70% (P<0,01) при ІНЦД відповідно.Через 2 місяці після закінчення курсу лікування зростає кількість хворих, які мають рівень глікозильованого гемоглобіну до 8%, що вказує на стабільну і довгострокову компенсацію вуглеводного обміну.

У хворих на ІЗЦД, лікованих ербісолом, спостерігалась тенденція до зниження середньої добової дози інсуліну після лікування на 6,67%: з 46,90±1,73 од/добу до 43,77±1,69 од/добу,через 1 місяць після лікування доза інсуліну знизилась на 13,07% — до 40,77±2,38 од/добу (P<0,05), а через 2 місяці на 16,52% від похідної — до 39,15±2,67 од/добу (P<0,01). Доза пероральних цукрознижуючих препаратів у хворих на ІНЦД залишилась тією ж самою. У контрольній групі покращення показників вуглеводного обміну супроводжувалося підвищенням дози цукрознижуючих препаратів.

Вплив ербісолу на показники ліпідного обміну. Своєчасна корекція змін ліпідного обміну дозволяє попередити або уповільнити розвиток ускладнень діабету.

Дослідження ліпідного обміну у хворих виявило підвищення рівня загального холестерину плазми до 6,33±0,40 ммоль/л при ІНЦД та до 5,99±0,23 ммоль/л при ІЗЦД. Після курсу лікування з включенням до комплексної терапії ербісолу цей показник знизився до 5,25±0,28 ммоль/л (P<0,01)при ІНЦД та до 4,94±0,20 ммоль/л (P<0,01) при ІЗЦД. Холестерин плазми у хворих контрольної групи після традиційного лікування залишився на рівні 6,03±0,17

ммоль/л (P>0,1)(рис.2). На протязі наступних двох місяців спостереження рівень холестерину лишався у межах показників доброї або задовільної компенсації.

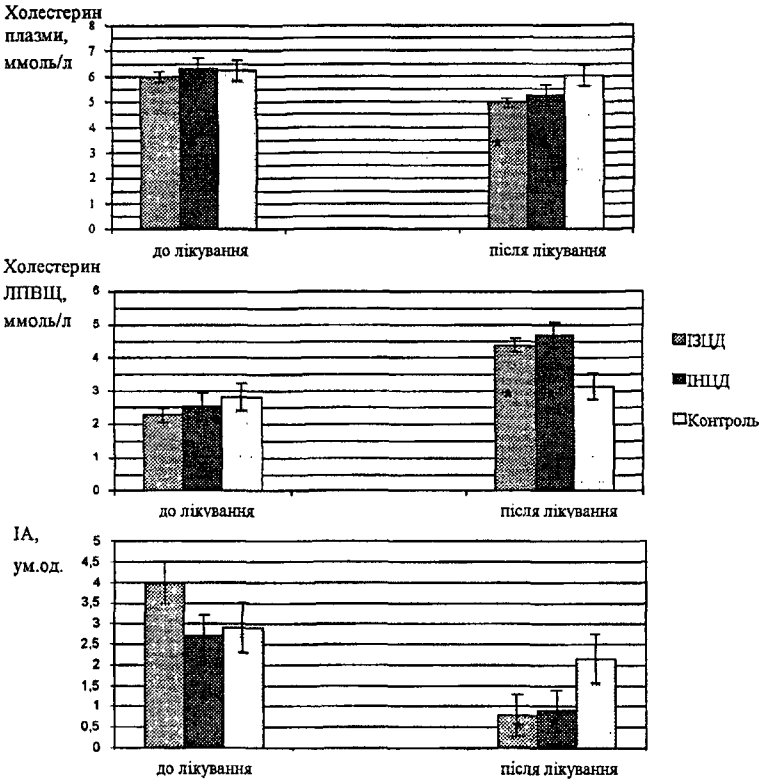


Рис.2 Динаміка рівней холестерину плазми, ЛПВЩ та індексу атерогенності (ІА) після лікування ербісолом.

Примітки:

1.* - P < 0,01 відносно показників до лікування.

2. ** - P < 0,05 відносно показників до лікування.

Підтвердженням антиатерогенної дії ербісолу є підвищення вмісту холестерину ЛПВЩ після лікування: з 2,27±0,18 ммоль/л до 4,38±0,32 ммоль/л (P<0,01) при ІЗЦД та з 2,54±0,28 ммоль/л до 4,69±0,15 ммоль/л (P<0,01) при ІНЦД (рис.2). Через 1 місяць цей показник дорівнював 4,01±0,23 ммоль/л (P<0,01) при ІЗЦД та 4,95±0,56 ммоль/л (P<0,01) при ІНЦД, через 2 місяці —

3,30±0,23 ммоль/л (P<0,01) при ІЗЦД та 3,94±0,56 ммоль/л (P<0,05) при ІНЦД. У контрольній групі зміни холестерину ЛПВЩ після лікування не були вірогідними (P>0,1).

У хворих на ІЗЦД під впливом лікування ербісолом індекс атерогенності зменшується з 4,00±0,93 ум.од. до 0,78±0,19 ум.од. (P<0,01), що вказує на значний антиатерогенний ефект. У групі хворих на ІНЦД після лікування ІА зменшився з 2,70±0,64 ум.од. до 0,90±0,36 ум.од. (P<0,01)(рис.2). У контрольній групі індекс атерогенності до лікування був 2,91±0,90 ум.од., а після – 2,16±0,50 ум.од. (P>0,1).

У пацієнтів, лікованих ербісолом, мало місце зниження рівня загальних ліпідів з 7,44±0,54 ммоль/л до 5,97±0,47 ммоль/л (P<0,05), що дорівнювало зниженню цього показника на 20,6%. Ця тенденція була більш вираженою у хворих на ІНЦД: рівень загальних ліпідів знизився з 8,05±0,47 ммоль/л до 5,74 ±0,84 ммоль/л (P<0,01). До лікування рівень тригліцеридів дорівнював 1,71±0,15 ммоль/л, а після 20–ти денного курсу комплексної терапії з включенням ербісолу — 1,10±0,09 ммоль/л (P<0,01). Через 1 та 2 місяці рівень тригліцеридів дорівнював 1,26±0,17 ммоль/л (P<0,05) та 1,40±0,13 ммоль/л (P<0,1) відповідно.

Препарат ербісол як антиоксидантний засіб. Активізація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) відіграє важливу роль у розвитку цукрового діабету та його ускладнень (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972, Sato Y., Hotta N., Sakamoto N.,1979, Боднар П.Н., Приступюк А.М.,1984, Ефимов А.С., Науменко В.Г., 1985, Gallou G., Ruelland A., 1993, Wolff S.P., 1993). На фоні компенсації вуглеводного обміну не наступає суттєвих змін активності ПОЛ (Балаболкин М.И.,1994, Дедов И.И, Горелышева В.А.,1995). Зниження вмісту продуктів пероксидації, зокрема МДА, запобігає прогресуванню діабетичних ангіопатій.

Під впливом лікування ербісолом відбувається гальмування процесів перекисного окислення ліпідів як у плазмі, так і у мембранних структурах хворих ІЗЦД та ІНЦД (рис.3). Антиоксидантна дія ербісолу, можливо, обумовлена наявністю модифікованих компонентів клітинних мембран з жиророзчинними компонентами, низькомолекулярними протеїнами, які містять сульфгідрильні групи. Після курсу ербісолу вірогідно зменшується вміст вторинних продуктів ліпідної пероксидації у плазмі (P<0,01), ЛПНЩ і ЛПДНЩ (P<0,01), еритроцитах (P<0,01). Показники МДА плазми, ЛПНЩ і ЛПДНЩ, еритроцитів виразніше змінювалися після 20-ти денного курсу лікування ербісолом. Зниження вмісту МДА залишається вірогідним упродовж 2 місяців спостереження у мембранах еритроцитів, фракції ЛПНЩ і ЛПДНЩ.

Була досліджена антиоксидантна дія ербісолу у хворих на ІЗЦД і ІНЦД

всіх вікових груп з різною тривалістю захворювання. Антиоксидантний ефект препарату був максимальним у хворих на ІЗЦД та ІНЦД віком 46-65 років з тривалістю захворювання більше 16 років. Найбільш виразне зниження рівней МДА відбувалось у еритроцитах і ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

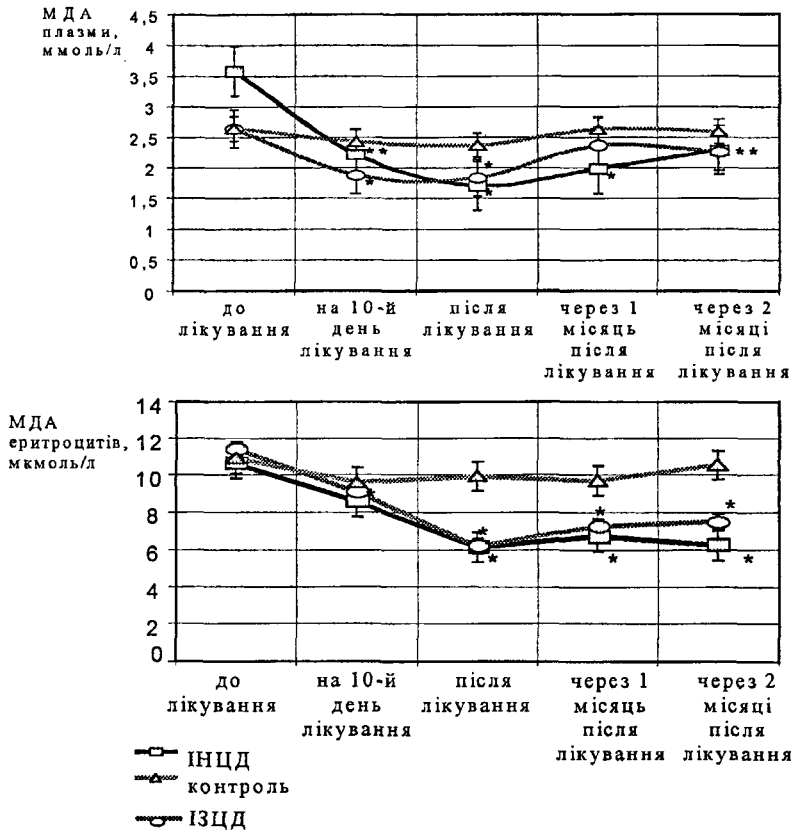


Рис.3.Зміни МДА плазми та еритроцитів хворих на цукровий діабет, лікованих ербісолом, і в контролі.
Примітки:
1.*- P <0,01 відносно показників до лікування.
2.** -P<0,05 відносно показників до лікування.

Антиоксидантна дія ербісолу обумовлює позитивні зрушення обміну ліпідів і вуглеводів. Зміни вмісту МДА корелюють з змінами показників

вуглеводного та ліпідного обмінів. Існує помірна кореляція між показниками ліпідного обміну (ХС плазми, ЛПВЩ, тригліцеридами, загальними ліпідами) і МДА ЛПНЩ та ЛПДНЩ, еритроцитів. Пряма помірна кореляція виявлена між довгостроковими показниками вуглеводного обміну (фруктозаміном, глікозильованим гемоглобіном) і МДА ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Вплив ербісолу на серцево-судинну систему у хворих цукровим діабетом.Основними ураженнями серця при цукровому діабеті є міокардіодистрофія,діабетична мікро- та макроангіопатія, ІХС, вегетативна нейропатія серця (Боднар П.Н.,1987, Ефімов А.С.1989, Мрочек А.Г.,Мохорт Т.В.,1995,Сергієнко О.О.,1997). Розвиток міокардіодистрофії тісно пов'язаний з порушеннями ліпідного, вуглеводного обмінів, розвитком окислювального стресу (Rosen P., Ballahausen T., Bloch W., Addicks K.,1995, Соколов В.И., Зайчикова О.С., 1996).

Зміни серцевої діяльності за результатами ехокардіограм (ЕхоКГ) у обстежених хворих на цукровий діабет відображають дифузний характер ураження міокарда, його гіпертрофію та порушення скорочувальної здатності, зниження фракції викиду, швидкості скорочення волокон міокарда, зменшення хвилинного та ударного об'ємів. Визначення фракції викиду має прогностичне значення: якщо фракція викиду дорівнює 50% і менше, смертність у 3 рази вище (Голубятникова Г.А.,1988).

Після лікування ербісолом у хворих на цукровий діабет зменшується об'єм лівого шлуночка у систолу ($P<0,05$) (Табл.1). Має місце вірогідна і довгострокова тенденція (на протязі майже двох місяців) до підвищення ударного та хвилинного об'ємів лівого шлуночка ($P<0,01$). У контрольній групі ці зміни були не суттєвими. Зменшення об'єму лівого шлуночка в систолу, підвищення ударного та хвилинного об'ємів вказує на кардіотонічну дію препарату, опосередковану впливом на стан перекисного окислення, вуглеводний та ліпідний обміни. Зниження фракції викиду (N 59 – 73%) спостерігалось до лікування у 73,6% хворих. Під впливом лікування скорочувальна здатність міокарда покращилась: фракція викиду підвищується на 1 – 23%, а у 44,2 % фракція викиду досягла норми при попередньому зниженні цього показника. Після лікування ербісолом фракція викиду підвищилась з 50,67±2,20% до 56,71±1,73% ($P<0,05$), через 1 місяць фракція викиду дорівнювала 56,83±2,12% ($P<0,05$), а через 2 місяці – 53,81±1,97% ($P>0,1$). Фракція викиду у контрольній групі не змінювалася. На покращення контрактильності міокарда вказує підвищення швидкості циркуляторного скорочення волокон міокарда після лікування ербісолом та через 1 місяць після закінчення лікування ($P<0,05$) (табл.1).

При аналізі динаміки показників ЕхоКГ у осіб з ІЗЦД після лікування ербісолом відзначаємо поліпшення скорочувальної здатності міокарда,

Таблиця 1

Динаміка ехокардіографічних показників у хворих цукровим діабетом після лікування ербісолом

Показник	Група	До лікування	Після лікування	P	Через 1 місяць після лікування	P	Через 2 місяці після лікування	P
VS,см ^{3}	Ербісол	66,35±4,80	54,05±3,70	<0,05	55,93±2,30	<0,05	59,96±4,69	>0,1
	Контроль	58,24±8,48	58,81±6,37	>0,1	53,74±5,55	>0,1	62,20±10,70	>0,1
VD,см ^{3}	Ербісол	133,09±6,92	124,53±5,66	>0,1	129,55±5,96	>0,1	129,70±6,57	>0,1
	Контроль	117,83±11,49	123,10±11,60	>0,1	127,83±8,82	>0,1	140,24±11,49	>0,1
SV,см ^{3}	Ербісол	57,68±3,34	72,34±3,28	<0,01	73,61±3,42	<0,01	69,75±3,21	<0,01
	Контроль	61,59±5,73	67,87±4,07	>0,1	61,22±6,96	>0,1	61,04±3,32	>0,1
ММ,г	Ербісол	126,39±5,31	121,55±4,01	>0,1	117,53±3,80	>0,1	117,91±5,97	>0,1
	Контроль	112,80±6,35	119,65±10,11	>0,1	116,68±7,11	>0,1	133,34±13,11	>0,1
VCF,с $^{-1}$	Ербісол	0,97±0,05	1,15±0,06	<0,05	1,16±0,08	<0,05	1,05±0,09	>0,1
	Контроль	0,94±0,11	1,05±0,09	>0,1	1,02±0,17	>0,1	1,04±0,31	>0,1
СО, л/хв	Ербісол	4,56±0,23	5,60±0,09	<0,01	5,69±0,30	<0,01	5,18±0,32	>0,1
	Контроль	4,40±0,57	4,54±0,37	>0,1	5,30±0,85	>0,1	4,66±1,17	>0,1
LVET,мс	Ербісол	272,83±10,13	263,32±8,42	>0,1	261,71±13,99	>0,1	263,37±12,13	>0,1
	Контроль	285,35±21,10	268,66±17,37	>0,1	262,60±18,44	>0,1	287,78±13,12	>0,1
EF,%	Ербісол	50,67±2,20	56,71±1,73	<0,05	56,83±2,12	<0,05	53,81±1,97	>0,1
	Контроль	53,13±4,07	55,44±3,96	>0,1	56,80±3,65	>0,1	54,40±3,85	>0,1

Примітки:
1. Група " Ербісол " — n = 108.
2. Група " Контроль" — n = 35.

зменшення об'єму лівого шлуночка у систолу (P<0,05), підвищення ударного (P<0,01) і хвилинного об'ємів (P<0,01), швидкості циркуляторного скорочення волокон міокарда (P<0,01). В осіб з ІНЦД після 20-ти денного курсу лікування ербісолом має місце зменшення об'єму лівого шлуночка у систолу (P<0,05), збільшення ударного об'єму (P<0,01). Фракція викиду при ІНЦД після лікування майже сягає норми, підвищуючись з 52,90±2,19% до 58,90±1,50% (P<0,05). У хворих на ІНЦД з ІХС після лікування зменшується об'єм лівого шлуночка у систолу та підвищується фракція викиду (P<0,05),у хворих на ІЗЦД з ІХС підвищується лише фракція викиду (P<0,01). Таким чином, ефективність лікування ербісолом була максимальною у хворих на діабет без ІХС. У хворих ІХС, окрім метаболічних змін важливу роль відіграють коронарогенні ураження серцевого м'язу, вплив на які не є можливим в такий недовгий термін.

Існує кореляція між зміною показників ЕхоКГ та показниками перекисного окислення: рівнем МДА еритроцитів, МДА у фракції ЛПНЩ і ЛПДНЩ.

Статистично вірогідних змін периферичного кровообігу за даними реовазограм нижніх кінцівок не виявлено у всіх групах хворих.

Таким чином, ербісол впливає на різні патогенетичні ланки цукрового діабету та його ускладнень. Можливість поєднувати в одному препараті кілька ефектів дає змогу уникати поліпрагмазії. Виражений клінічний ефект препарату було зареєстровано в усіх хворих, які не мали нефросклеротичної стадії нефропатії , загострення хронічних захворювань. Лікування ербісолом дає змогу досягти стійкої компенсації діабету, не підвищуючи при цьому або зменшуючи дозу цукрознижуючих препаратів. Досягнення компенсації на попередній або меншій дозі цукрознижуючих препаратів здійснюється, можливо, за рахунок антиоксидантної дії, як результат зменшення інсулінорезистентності, поліпшення функції печінки в осіб з ІНЦД і функціонального стану β-клітин, гальмування аутоімунного процесу у людей з ІЗЦД. Зменшення глікозилювання білків і ліпопротеїдів сприяє попередженню прогресування судинних уражень: проліферації клітин і матриксу судинної стінки, потовщення базальних мембран, ультраструктурних зміни мікросудин, формування атеросклеротичних бляшок.

Гіполіпідемічна дія ербісолу обумовлена антиоксидантною дією препарату, можливо, пов'язана з позитивним впливом на функціональний стан печінки та відновленням активності ферментів ліпідного обміну (печінкової тригліцеридової ліпази, ліпопротеїнової ліпази, лецитин-холестерин-ацетил-трансферази), ферментів пентозофосфатного циклу (Г-6-ФДГ) та 7 α-гідроксилази холестерину. Своєчасна корекція порушень ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет дає змогу попередити або уповільнити розвиток діабетичних макро- та мікроангіопатій.

Антиоксидантні властивості препарату, його опосередкований за рахунок гальмування пероксидації нормалізуючий вплив на вуглеводний і ліпідний обміни позитивно діють на серцево-судинну систему. Відомо, що розвиток діабетичної кардіоміопатії спричинюють такі генералізовані метаболічні зміни, як гіперглікемія, гіперліпідемія, гіпоінсулінемія а також зміни міокарда на молекулярному рівні: зниження АТФазної активності міозину, зниження здатності саркоплазматичного ретикулуму до захвата Ca^{2+}, депресія інших ферментів мембран, Na^{+},K^{+}-АТФази та Ca^{2+}-АТФази. Окислювальний стрес є причиною порушення ендотелійзалежної регуляції коронарного кровообігу, а також розвитку периваскулярного фіброзу, змін в автономних нервових волокнах, скорочувальній системі міокарда. ПОЛ гальмує транспорт Ca^{2+}, активність Са-АТФази у мембранах мітохондрій, мікросом серця і таким чином впливає на скорочувальну здатність міокарда. Дія ербісолу на перелічені патогенетичні чинники сприяє поліпшенню функціонального стану міокарда у хворих на цукровий діабет.

ВИСНОВКИ

1. Ербісол при застосуванні протягом 20 діб по 2,0 мл внутрішньом'язово раз на добу у комплексі з цукрознижуючими препаратами має виражений терапевтичний ефект у хворих на інсулінозалежний та інсулінонезалежний цукровий діабет різних вікових категорій та тривалості захворювання, сприяє досягненню компенсації хвороби, гальмує процеси перекисного окислення ліпідів, позитивно впливає на серцево-судинну систему.

2. Препарат ербісол у хворих на ІЗЦД та ІНЦД підвищує ефективність цукрознижуючої терапії, що дає змогу досягти стійкої компенсації цукрового діабету без підвищення дози цукрознижуючих препаратів у більшому проценті випадків, ніж при традиційній терапії. У пацієнтів, які лікувалися ербісолом, глікемія натще та після їжі, концентрація фруктозаміну та глікозильованого гемоглобіну вірогідно нижча від вихідних показників у відповідні проміжки часу порівняно з контрольною групою.

3. Ербісол у хворих на цукровий діабет I та II типів має виражену антиатерогенну дію, яка виявляється у зниженні рівня загального холестерину плазми й одночасному підвищенні його вмісту у фракції ЛПВЩ, зниженні рівня загальних ліпідів, тригліцеридів, а також індексу атерогенності.

4. Препарат ербісол має значну антиоксидантну дію незалежно від типу діабету, яка викликає гальмування процесів перекисного окислення ліпідів, зменшення вмісту вторинних продуктів ліпідної пероксидації (МДА) у плазмі, ЛПНЩ і ЛПДНЩ, еритроцитах.

5. Ербісол у комплексі з цукрознижуючими препаратами позитивно

впливає на функціональний стан міокарда хворих з ІНЦД та ІЗЦД, при цьому поліпшується його скорочувальна здатність, зростає фракція викиду, зменшується об'єм лівого шлуночка у систолу, підвищується швидкість циркуляторного скорочення волокон міокарда, збільшуються ударний та хвилинний об'єми.

6. У хворих на цукровий діабет обох типів з ішемічною хворобою серця після лікування ербісолом зміни функціонального стану міокарда менше виражені, ніж у інших пацієнтів : зменшується лише об'єм лівого шлуночка у систолу та підвищується фракція викиду.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ербісол рекомендується для комплексної терапії хворих на ІЗЦД та ІНЦД усіх вікових категорій з різними важкістю і тривалістю захворювання, проявами діабетичної ангіопатії, діабетичної міокардіодистрофії з метою досягнення стійкої компенсації ліпідного та вуглеводного обмінів, послаблення процесів перекисного окислення ліпідів, позитивного впливу на серцево-судинну систему. Ербісол має більш виражений кардіотонічний ефект у пацієнтів з некоронарогенним ушкодженням міокарда.
2. Ербісол доцільно призначати по 2 мл щоденно внутрішньом'язово, середній курс лікування — 20 ін'єкцій. Препарат може застосовуватися і як профілактичний курс.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Боднар П.Н.,Лопушенко Н.И. Новый украинский препарат «Эрбисол» в лечении сахарного диабета//«Журнал АМН України». –1999. –Т.5 – №1. - С. 67 – 78.
2. Боднар П.М.,Лопушенко Н.І. Клінічна оцінка ефективності препарату "Ербісол" при цукровому діабеті//Ендокринологія.– 1997. –Т.2. - № 1. – С. 35 – 39.
3. Лопушенко Н.І. Препарат "Ербісол" та його використання в терапії хворих на цукровий діабет//Фармацевтичний журнал. –1997. - №3 . – С. 51 –54.
4. Боднар П.М.,Лопушенко Н.І.,Ніфонтова Л.В. Препарат ербісол у терапії інсулінзалежного цукрового діабету//Фармакологічний вісник. – 1999. – №2. – С. 23 – 27.
5. Bodnar P., Donish R., Pristupjuk A., Kononenko L., Lopushenko N. The application of erbisol preparation for diabetes mellitus therapy // First European Congress of Pharmacology. – Milan, Italy. – June 16 – 19 , 1995. – Abstract book. – P. 381.
6. Боднар П.М.,Лопушенко Н.І.,Ніфонтова Л.В. Ербісол у комплексній

терапії хворих інсулінозалежним цукровим діабетом // Матеріал XIV з'їзду терапевтів України. – Київ, 22-25 вересня 1998. – С. 535 - 536.

7. Лопушенко Н. Препарат ербісол та його використання при цукровом діабеті // Тези доповідей 2-го Міжнародного медичного конгрес студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 6-8 травня : Укрмедкнига. - 1998. – С.229.
8. Боднар П.,Лопушенко Н. Епідеміологія цукрового діабету та рол ербісолу у його лікуванні та профілактиці // Українські медичні вісті Матеріали VII Конгресу Світової федерації Українських лікарськи товариств. – Ужгород., 16-20 серпня 1998 р. – 1998. – Т.2. – Частин 1. – С.167.
9. Боднар П.Н., Лопушенко Н.И.,Нифонтова Л.В. Применение эрбисол в практике сахарного диабета // Росийский национальный конгрес «Человек и лекарство». – Москва, 21-25 апреля 1998. Тезись докладов. – С.476.
10. Лопушенко Н.І. Фармакологічні аспекти використання ербісолу у хворих на цукровий діабет // "Актуальні проблеми клінічно фармакології" II Українська Наукова Конференція з міжнароднок участю. – Вінниця, 6 – 8 жовтня 1998. – Матеріали конференції. – С 244 – 246 .

АНОТАЦІЯ

Лопушенко Н.І. Клінічна оцінка ефективності препарату ербісол у хворих на цукровий діабет.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних нау за спеціальністю 14.01.14 - ендокринологія.- Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, Київ, 1999.

Дисертацію присвячено вивченню дії нового вітчизняного препарату ербісол на перебіг цукрового діабету. Обстежено 108 хворих на цукровий діабет (78 – на ІЗЦД , 30 – на ІНЦД). Контрольна група складалася з 35 хворих яких лікували за звичайною схемою. Ербісол призначали протягом 20 діб по 2 мл внутрішньом'язово щодобово. Препарат гальмує перекисне окислення ліпідів, справляє антиоксидантний вплив, у комплексі з цукрознижуючими засобами допомагає досягти компенсації цукрового діабету у переважної більшості хворих, сприяє послабленню або ліквідації клінічних проявів, позитивно впливає на вуглеводний та ліпідний обміни, серцево-судинну систему. Отримані результати дозволяють рекомендувати його для широкого використання у комплексній терапії хворих на цукровий діабет.

Ключові слова : ербісол, цукровий діабет, вуглеводний обмін, ліпідний обмін, перекисне окислення ліпідів, серцево-судинна система.

АННОТАЦИЯ

Лопушенко Н.И. Клиническая оценка эффективности препарата эрбисол у больных сахарным диабетом.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 - эндокринология.- Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, Киев, 1999.

Диссертация посвящена изучению действия нового отечественного препарата эрбисол на течение сахарного диабета. Включение эрбисола в комплексную терапию с целью усовершенствования лечения больных сахарным диабетом позволяет достигнуть стойкой компенсации липидного и углеводного обменов, антиоксидантного действия, позитивного влияния на сердечно-сосудистую систему, уменьшения выраженности проявлений сосудистых осложнений. Эрбисол создан на основе органических соединений компонентов клеточных мембран гомогенизированной эмбриональной ткани крупного рогатого скота. Обследовано 108 больных сахарным диабетом (78 – ИЗСД, 30 – ИНСД). Контрольная группа состояла из 35 пациентов, лечившихся по традиционной схеме. Эрбисол был назначен в течение 20 суток по 2 мл внутримышечно в сутки. Терапевтический эффект оценивали по динамике клинических симптомов, показателей углеводного, липидного обменов, перекисного окисления липидов, ЭхоКГ и реовазограмм нижних конечностей на протяжении 2 месяцев. Положительная клиническая динамика имела место у всех пациентов, отмечалось снижение гликемии, нормализация уровней фруктозамина и гликозилированного гемоглобина в соответствующие временные сроки, при этом доза и схема сахароснижающей терапии оставались прежними. Применение эрбисола в комплексной терапии сахарного диабета позволяет достичь стойкой компенсации в большем проценте случаев, чем при традиционной схеме лечения, при этом у больных уменьшается выраженность проявлений диабетических ангио- и нейропатий, осложнений и сопутствующих заболеваний.

Эрбисол оказывает выраженное антиатерогенное действие, которое проявляется снижением уровня общего холестерина и одновременным повышением его содержания в фракциии ЛПВП, а также снижением уровня общих липидов и триглицеридов. У больных сахарным диабетом после лечения уменьшается индекс атерогенности. В контрольной группе подобные изменения не отмечались.

Достоверно снижалось содержание вторичных продуктов перекисного окисления липидов в плазме, эритроцитах, липопротеидах низкой плотности. Показатели МДА плазмы, ЛПНП и ЛПОНП, эритроцитов в большей степени снижались после 20-ти дневного курса лечения ербисолом, чем 10-ти дневного. Уменьшение содержания МДА остается достоверным на протяжении 2 месяцев

в мембранах эритроцитов и фракции ЛПНП и ЛПОНП.

Эрбисол положительно влияет на функциональное состояние миокарда особенно у больных ИЗСД и ИНСД без ИБС. При этом улучшается сократительная способность миокарда, увеличивается фракция выброса уменьшается объем левого желудочка в систолу, увеличиваются ударный и минутный объемы, увеличивается скорость циркуляторного сокращения волокон миокарда, имеет место тенденция к уменьшению гипертрофии миокарда. Подобные изменения сохраняются на протяжении 2 месяцев после лечения.

Учитывая выраженный антиоксидантный эффект, гиполипидемическое и кардиотоническое действие ербисол может быть рекомендован для использования в комплексной терапии больных ИЗСД и ИНСД всех возрастных категорий, с разной степенью тяжести и продолжительности болезни, явлениями диабетической ангиопатии, диабетической кардиомиопатии. Эрбисол целесообразно назначать по 2 мл ежедневно внутримышечно в течение 20 дней. Рекомндуется провести 2 – 3 курса лечения в течении года. Препарат может использоваться для профилактических курсов лечения.

Ключевые слова: эрбисол, сахарный диабет, углеводный обмен, липидный обмен, перекисное окисление липидов, сердечно-сосудистая система.

ANNOTATION

Lopushenko N.I. Clinical assessment of efficiency of a preparation erbisol at the diabetic patients.- Manuscript.
Thesis for a candidates degree by speciality 14.01.14 - endocrinology.- V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS Ukraine, Kyiv, 1999.

The dissertation is devoted to learning of operation of a new domestic preparation erbisol on current of diabetes mellitus. 108 diabetic patients (78 - on IDDM, 30 - on NIDDM) are inspected. The check group consist of 35 patients, which treated under the usual scheme. Erbisol assigned during 20 days on 2 ml intramuscularly once per day. The preparation in a complex with hypoglycemic drugs by tools promotes achievement of compensation of diabetes at the overwhelming majority of the patients, indulgence or liquidation of clinical manifestations, positively influences on carbohydrate and lipid metabolism, cardio-vascular system, depresses peroxidation of lipids. The obtained results allow to recommend it for broad use in complex therapy of the patients of diabetes mellitus.

Key words: erbisol, diabetes mellitus, carbohydrate exchange, lipid exchange,peroxidation of lipids, cardio-vascular system.