КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ ЦУКРОЗНИЖУЮЧОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ ДІАКАМФУ — НОВОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЗАСОБУ

П.М.Боднар, С.І.Мерзлікін, Л.О.Кононенко*

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця
Національна фармацевтична академія України*

Ключові слова: інсулінонезалежний цукровий діабет; малоновий діальдегід; глікемія; глікозильований гемоглобін

Проведені клінічні випробування цукрознижуючої та антиоксидантної дії нового фармакологічного засобу діакамфу у 20-ти хворих на цукровий діабет II типу віком 36-66 років. Встановлено, що застосуванням діакамфу протягом 3-х місяців у 12 хворих із тривалістю захворювання 1-5 років були досягнуті позитивні результати: рівень глікемії натщесерце знизився на 32,7%, постпрандіальної глікемії — на 20,8%, добової глюкозурії — на 95,8%, глікозильованого гемоглобіну — на 15,7%. У чотирьох пацієнтів, що приймали препарат протягом 2-х років, відмічена стійка компенсація вуглеводного обміну. Встановлено, що діакамф має виражену антиоксидантну дію, яка проявляється у зниженні концентрації малонового діальдегіду. У всіх пацієнтів, які отримували препарат, відмічене поліпшення суб'єктивного стану та відсутність побічних ефектів.

Однією з найбільш важливих медико-соціальних проблем сучасної медицини є цукровий діабет. Понад 85-90% усіх випадків захворювання на діабет припадає на інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЦД), основою терапії якого є застосування пероральних цукрознижуючих засобів — похідних сульфонілсечовини. Встановлено, що використання останніх у терапії ІНЦД призводить до розвитку вторинної сульфамідної резистенції у 50% хворих, які приймали препарати на протязі 5-ти і більше років, а у 20% хворих вони викликають гіпоглікемічні реакції [5]. Крім того, експериментально встановлено, що гіперглікемія супроводжується підвищеною активністю перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а застосування антиоксидантів приводить до нормалізації ПОЛ та зниження рівня глюкози в крові [2, 3]. Все це обмежує використання сульфамідних препаратів та обумовлює розробку нових цукрознижуючих засобів інших класів з антиоксидантною дією.

Діакамф — новий антидіабетичний фармакологічний засіб з оригінальною субстанцією — цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновою кислотою [4], який розроблено в Національній фармацевтичній академії України. За хімічною будовою діакамф належить до похідних низькотоксичної дикарбонової камфорної кислоти [6].

Результати експериментальних досліджень свідчать, що цей засіб проявляє порівнюваним з глібенкламідом цукрознижуючий ефект, а також чинить антидіабетогенну дію: на відміну від останнього він не індукує патологічних змін у підшлунковій залозі і попереджує розвиток абсолютної та відносної інсулінової недостатності. Крім того, діакамф нормалізує морфологічну структуру панкреатичних бета-клітин, має більш низьку токсичність та проявляє антиоксидантну дію [1, 7-10].

Таким чином, діакамф за експериментальними даними був рекомендований в клінічній апробації для застосування як антидіабетичного та антиоксидантного засобу у хворих на ІНЦД.

Матеріали та методи

Було проведене клінічне випробування діакамфу у 20 хворих на ІНЦД віком 36-66 років. Тривалість діабету становила: до 1 року — у 10 хворих, від 1 до 5 років — у 4 осіб, більше 5 років — у 6 пацієнтів. Більшість пацієнтів мали надмірну вагу. Діакамф призначали у дозі 0,125-0,25 г (1-2 таблетки) 2-3 рази на добу протягом 3 міс. за 30 хв до прийому їжі. Ефективність дії препарату оцінювали за рівнем глікемії натщесерце та через 2 год. після харчового навантаження, рівнем добової глюкозурії, глікози-

П.М.Боднар — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (м. Київ)

С.І.Мерзлікін — кандидат хім. наук, старший науковий співробітник Національної фармацевтичної академії України (м. Харків)

Таблиця 1

Вплив діакамфу на показники глікемії, глюкозурії,глікозильованих протеїнів та маси тіла у хворих на ІНЦД (M±m, n = 12)

Група хворих	Глікемія натщесерце, ммоль/л	Глікемія через 2 год, ммоль/л	Добова глюкозурія, г/л	HbAIc, %	ФА, ммоль/л	Маса тіла, кг
До лікування	10,1±0,8	10,1±0,8	11,7±2,8	8,3±0,4	0,58±0,03	79,1±3,3
Після лікування (3 міс)	6,8±0,5	8,0±0,7	0,5±0,2	7,0±0,2	0,44±0,04	77,6±3,1
P	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примітка. P — вірогідність різниці показників до і після лікування.

льованого гемоглобіну (HbAIc) та фруктозаміну (ФА), за станом активності ПОЛ (за вмістом малонового діальдегіду) одночасно з контролем за масою тіла.

Результати та їх обговорення

У результаті обстеження були виявлені наступні результати: до лікування рівень глікемії у хворих натщесерце становив 11,1± ±0,6 ммоль/л, через 2 год. — 10,8± ±0,6 ммоль/л, добова глюкозурія складала 15,7±3,3 г/л, рівень HbAIc — 8,7±0,4%, середня вага — 78,7±3,3 кг. Після 3-місячного лікування ці показники у середньому становили: рівень глікемії натщесерце — 9,2±0,7 ммоль/л, через 2 год. — 10,2±0,3 ммоль/л, глюкозурія складала 8,2±3,4 г/л, рівень HbAIc — 8,0±0,4%, середня вага — 77,7±3,1 кг. Як видно з вищенаведених параметрів, достовірних змін отримано не було.

При проведенні ретельного аналізу отриманих даних були виділені 2 групи пацієнтів з різноплановими показниками. В першій групі, яка налічувала 12 хворих, завдяки призначенню діакамфу вдалося досягти позитивних результатів лікування. Ця група складалася з 5 чоловіків та 7 жінок віком 41-60 років з тривалістю ІНЦД: до 1 року — у 7 хворих, 1-5 років — у 3 хворих, більше 5 років — у 2 пацієнтів. Результати лікування наведені в табл. 1. Як видно з таблиці, у хворих першої групи були досягнуті достовірні зміни показників глікемії натщесерце, добової глюкозурії, HbAIc та ФА.

Виділена друга група хворих у кількості 8 пацієнтів (2 чоловіки та 6 жінок) віком 36-66 років з тривалістю ІНЦД: до 1 року — 5 пацієнтів, 1-5 років — 2 хворих, більше 5 років — 1 хворий; за показниками вуглеводного обміну результати лікування діакамфом незадовільні, але відмічались покращення загального стану, зменшення парестезій та болю в нижніх кінцівках. Результати лікування, отримані в цій групі, наведені в табл. 2.

При проведенні ретельного аналізу випадків незадовільного лікування діакамфом були встановлені такі причини: 4 пацієнти мали інсулінозалежний цукровий діабет I типу. В подальшому компенсація вуглеводного обміну у них була досягнута за рахунок інсулінотерапії (середня добова доза інсуліну складала 40 ОД); наступні 4 пацієнти мали тяжку форму ІНЦД. Лікування діакамфом починали з дози 0,5 г/добу, підвищуючи її поступово до 1 г/добу на протязі одного місяця, але це виявилося недостатнім і в подальшому вони отримували глібенкламід у дозі 10 мг/добу або інсулін.

З першої групи хворих, у яких були досягнуті позитивні результати лікування, 4 пацієнти продовжували отримувати діакамф протягом 2 років (2 чоловіки та 2 жінки). Після завершення експерименту у всіх пацієнтів була відмічена стійка компенсація вуглеводного обміну. Показники глікемії натщесерце та аглюкозурії корелювали з рівнем HbAIc. Середня доза діакамфу становила 0,25 г/добу.

Встановлено, що діакамф поряд з цукрознижуючою дією має виражену антиоксидантну активність, яка проявляється у зниженні концентрації малонового діальдегіду. Результати наведені в табл. 3.

На протязі спостереження всі хворі переносили лікування діакамфом добре, побічні дії не відмічались, підвищилась працездатність та поліпшився загальний стан. У 2 хворих на ІНЦД, ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, відмічене значне зменшення про-

Таблиця 2

Вплив діакамфу на показники глікемії, глюкозурії, глікозильованих протеїнів та маси тіла у хворих на ІНЦД (M±m, n = 8)

Група хворих	Глікемія натщесерце, ммоль/л	Глікемія через 2 год, ммоль/л	Добова глюкозурія, г/л	HbAIc, %	ФА, ммоль/л	Маса тіла, кг
До лікування	12,7±1,1	10,1±0,6	16,8±4,3	8,1±0,8	0,60±0,03	74,0±5,4
Після лікування (3 міс)	12,9±1,0	13,6±1,0	19,8±4,7	9,3±0,7	0,62±0,04	73,2±5,5
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. P — вірогідність різниці показників до і після лікування.

Таблиця 3

Вплив діакамфу на стан перекисного окислення ліпідів у хворих на ІНЦД (M±m, n = 20)

Група хворих	МДА плазми, ммоль/л	МДА еритроцитів, мкмоль/л	МДА ЛПВГ, ммоль/л	МДА ЛПНГ і ЛПДНГ, ммоль/л
До лікування	2,44±0,13	10,65±0,51	1,87±0,07	1,55±0,13
Після лікування (3 міс)	2,31±0,11	8,47±0,42	2,46±0,08	1,06±0,07
P	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01

Примітка. МДА — малоновий діальдегід; ЛПВГ — ліпопротеїди високої густини; ЛПНГ — ліпопротеїди низької густини; ЛПДНГ — ліпопротеїди дуже низької густини. P — вірогідність різниці показників до і після лікування.

явів нейроциркуляторної дистонії та стабілізація артеріального тиску.

ВИСНОВКИ

1. Діакамф має цукрознижуючу дію у хворих на ІНЦД, що корелює з експериментальними показниками глікемії, глюкозурії та HbAIc.

2. Найефективніший прийом діакамфу спостерігався у хворих на ІНЦД 40-60 років із тривалістю захворювання до 5-ти років.

3. Діакамф має виражену антиоксидантну дію, що проявляється у зниженні концентрації малонового діальдегіду.

4. Тривале до 2-х років застосування діакамфу приводить до стійкої компенсації вуглеводного обміну та не спричиняє у хворих будь-яких негативних явищ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *А.с. 1707948 СССР. 3-(2'-Бензимидазолил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновая кислота, проявляющая антиоксидантную активность / С.И.Мерзликин, А.В.Чувурин, С.И.Сальникова и др. (СССР). — №4835286; Заявл.: 05.06.90.*
2. *Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина. — 2000. — 672 с.*
3. *Гацко Г.Г., Машуль Л.М.. Шаблинская О.В. //Пробл. эндокринол. — 1985. — №2. — С. 68-70.*
4. *Заявка до патенту України № 2000010283. (+)-Цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота, яка проявляє цукрознижуючу та антидіабетогенну дію. / Мерзлікін С.І., Сидоренко С.В., Черних В.П. та ін.; Заявл. 18.01.2000.*
5. *Єфімов А.С., Сергієнко О.О. Діабетичні макроангіопатії. — К.: Здоров'я, 1994. — 128 с.*
6. *Мерзликин С.И., Черных В.П., Яременко Ф.Г. //Фізіологічно активні речовини. — 2000. — №2 (30). — С. 45-47.*
7. *Полторак В.В., Гладких О.І., Мерзлікін С.І. //Вісник фармації. — 1997. — №1 (15). — С. 81-84.*
8. *Poltorack V., Gladkikh A., Merzlikin S. //Horm. and Metabolic Res. Abstr. — Athens, Greece, 1995. — Suppl. №1. — P. 182.*
9. *Poltorack V., Merzlikin S., Gladkikh A. //J. Physiol. and Pharmacol. — 1994. — Vol. 72, Suppl. 1. — P. 229.*
10. *Poltorack V., Merzlikin S., Gladkikh A. //Abstr. XV-th Intern. Diabetes Federation Congr. — Kobe, Japan, 1994. — P. 107.*

Адреса для листування: 61176, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67-91-92.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 13.03.2001 р.