ЧШ ХЭВШИНЖ II БҮХИЙ ӨВЧТӨНД ЗАРИМ ЭМИЙН ЭМНЭЛ ЗҮЙН ҮР ДҮНГИЙН ХАРЬЦУУЛСАН СУДАЛГАА

Б. Гэрэлмаа[1, 2], Б. Ууганцэцэг[1], Д.Нарантунгалаг[1]

[1]АШУҮИС, БАС, Эм судлалын тэнхим
[2]БЗД-н эмнэлэг, Дотоод шүүрлийн тасаг
narantungalag@mnums.edu.mn

Түлхүүр үг:
HbA1c, полиморфизм, сульфанилмочевинүүд, глимепирид, метформин

Товч утга: 2009 онд хийгдсэн ХБӨ-ний хоёр дахь удаагийн үндэсний судалгаагаар чихрийн шижин 6.5%, өлөн үеийн глюкозын өөрчлөлт 9.5% байна. Сульфанилмочевин болон меглитинидийн бүлгийн эмүүд нь инсулин ялгаралтыг сэдээх, харин тиазолидинойд болон бигуанидын бүлгийн эмүүд нь инсулиний рецепторын мэдрэг чанарыг нэмэгдүүлэх үйлдэлтэй. Бидний судалгаа ЧШ хэв шинж II оношлогдсон өвчтөнд сульфанилмочевин дангаар болон метформинтой хосолсон эмчилгээний эмнэл зүйн үр дүнг харьцуулан тодорхойлохын тулд ЧШ хэвшинж II бүхий өвчтөнд глимепирид дангаар болон глимепирид + метформин хосолсон эмчилгээний эмнэл зүйн үр дүн, Калийн ионы сувгийн генийн полиморфизмын хамаарлыг холбон тогтоох зорилтыг бид тавьсан. Эмнэл зүйн практикт сульфанилмочевинүүд болон метформины хослолыг түгээмэл хэрэглэдэг. Бидний хийсэн судалгаанд хоёр бүлэгт HbA1c, өлөн үеийн глюкозын түвшингийн өөрчлөлт харьцангуй өндөр байсан бол бусад үзүүлэлтүүд ижил байв. Цусан дах сахарын хэмжээг бууруулах эмэн эмчилгээний дан болон хосолсон хэрэглээнд калийн ионы сувгийн генийн полиморфизм хамаарлын нөлөө ажиглагдсангүй. Энэ бүгдээс харахад сульфамочевины бэлдмэлүүдийг метформинтэй хамт хэрэглэх нь дангаар хэрэглэснээс чихрийн шижин хэв шинж II эмчилгээний эмнэл зүйн хувьд зохимж сайтай нь харагдаж байна.

Үндэслэл: Чихрийн шижин нь дэлхий дээрхи хамгийн түгээмэл өвчлөлүүдийн нэг юм. ДЭМБ-ын мэдээлснээр 2014 он хүртэл 422 сая хүн ЧШ-тэй байсан бол энэ тоо 2030 он гэхэд 2 дахин нэмэгдэж нэг тэрбум болно гэсэн тооцоо байдаг. Чихрийн шижин эмгэгийн хүндрэл мэдрэл, бөөрний архаг дутагдал, зүрх судасны эмгэгээр дэлхий дээрх өвчлөлийн улмаас нийт нас баралтын VII-р байранд жагсдаг[1].

Чихрийн шижин нь инсулиний шүүрэл багасах болон инсулин дааварын үйлдэл алдагдсанаас цусны глюкозын хэмжээ ихэсч улмаар их уух, их шээх хам шинжээр илэрдэг бодисын солилцооны эмгэг юм. Чихрийн шижин хэвшинж 2 нь удамшлын болон амьдралын буруу хэв маягаас шалтгаалан инсулиний шүүрлийн алдагдал болж улмаар инсулиний харьцангуй болон туйлын дутагдалд хүргэдэг[1-2].

Сүүлийн жилүүдэд амьдралын хэв маяг өөрчлөлттэй холбоотойгоор Монголчуудын дунд халдварт бус өвчний (ХБӨ) тархалт нэмэгдэж байна. 2005 онд хийгдсэн ХБӨ-ий тархалтыг тогтоох шаталсан судалгаагаар чихрийн шижин 8.2%, өлөн үеийн глюкозын өөрчлөлт 12.2%, БСХШ 20.1% тус тус илэрсэн. 2009 онд хийгдсэн ХБӨ-ний хоёр дахь удаагийн үндэсний судалгаагаар чихрийн шижин 6.5%, өлөн үеийн глюкозын өөрчлөлт 9.5% байна. Дээрх судалгаануудаас үзэхэд Монгол улсад 60000-80000 хүн чихрийн шижингээр өвчилсөн байх магадлалтай боловч албан ёсны дүн бүртгэлийн мэдээгээр, 2016 оны байдлаар 8000 орчим хүн чихрийн шижинтэй болох нь лабораторийн шинжилгээгээр нотлогдож, мэргэжлийн эмчийн хяналтад эмчлэгдэж байна[3-4].

Глюкоз бууруулах эмүүд нь инсулиний рецепторын мэдрэг чанарыг сайжруулах, инсулиний шүүрэл ялгаралтанд нөлөөлдөг.

Сульфанилмочевин болон меглитинидийн бүлгийн эмүүд нь инсулин ялгаралтыг сэдээх, харин тиазолидинойд болон бигуанидын бүлгийн эмүүд нь инсулиний рецепторын мэдрэг чанарыг нэмэгдүүлэх үйлдэлтэй.

Бигуанидын бүлгийн гол төлөөлөгч нь метформин бөгөөд чихрийн шижин хэвшинж 2 бүхий хүмүүст хэрэглэх глюкоз бууруулах эмийн эмчилгээний эхний сонголтын эм юм. Бигуанид нь элэгнээс глюкоз үүсэлтийг багасгах болон инсулиний рецепторын мэдрэг чанарыг нэмэгдүүлдэг. Мөн илүүдэл жинтэй өвчтөнд чихрийн шижинтэй холбоотой өвчлөл,

нас баралтын эрсдлийг маш үр дүнтэй бууруулдаг. Хоногийн дээд тунг 2000-2500 мг хүртэл байдаг. Англи улсад хийгдсэн Чихрийн Шижингийн судалгаагаар метформин нь HbA1C түвшинг сульфанилмочевинтай адил үр дүнтэй бууруулж байгаа нь батлагдсан.

Сульфанилмочевины бүлгийн эмүүд нь нойр булчирхайн Я-эсээс инсулиний шүүрэл ялгаралтыг нэмэгдүүлэх үйлдэлтэй ба HbA1c түвшинг 1–2%-иар бууруулдаг. Англи улсад хийгдсэн Чихрийн Шижингийн судалгаагаар сульфанилмочевин нь чихрийн шижингийн том судасны хүндрэл үүсэхийг 25%-иар бууруулдаг болох нь баталсан боловч сульфанилмочевин нь жин нэмэгдэх, гипогликеми (цусны глюкоз хэт 38 багасах)-д орох шалтгаан болдог[6-7]. Ялангуяа өндөр настай, бөөр болон элэгний эмгэгтэй хүмүүст хэрэглэхэд (глибенкламидыг хлорпропомидинтэй хамт) гипогликемид орох хандлагатай байдаг. Сульфамочевины бүлгийн эмүүдийг 1 үеийн (карбутамид, бутамид, хлорпрпамид), 2 үеийн (глибенкламид, гликлазид, глимеприд, глипизид, гликвидон) гэж ангилдаг.

Зорилго: Чихрийн шижин хэв шинж II оношлогдсон өвчтөнд сульфанилмочевин дангаар болон метформинтой хосолсон эмчилгээний эмнэл зүйн үр дүнг харьцуулан тодорхойлоход чиглэнэ.

Зорилт:

1. Чихрийн шижин хэвшинж II бүхий өвчтөнд глимепирид дангаар болон глимепирид + метформин хосолсон эмчилгээний эмнэл зүйн үр дүнг харьцуулах
2. Чихрийн шижингийн эсрэг эмийн дан болон хосолсон эмчилгээний үр дүнд Калийн ионы сувгийн генийн полиморфизмын хамаарлыг холбон тогтоох

Судалгааны аргачилал, загвар:

1. Эмч нараас хүний биед эмнэлэг биологийн судалгаа явуулах (Хельсингийн тунхаглал), эмийн клиник судалгааны удирдамжийн (GCP) дагуу ёс зүйн хэм хэмжээг баримтлан эмнэлзүйн үр дүнгийн харьцуулсан ил, сайн дурын үндсэн дээр байгууллагад суурилсан (БЗДНЭ), ил, тохиолдол хяналтын судалгааны аргаар хийж гүйцэтгэнэ. Судалгааны статистик боловсруулалтанд Excel 2010, SPSS20.0 программыг ашиглах ба үр дүнг ±SD дундаж утгаар илэрхийлэн P<0.05 ач холбогдолтой гэж үзнэ.
2. Судалгаанд БЗД-н нэгдсэн эмнэлэгийн дотоод шүүрлийн тасагт чихрийн шижин II хэв шинжтэй шинээр хяналтад орж буй эмчлүүлэгчдийг хамрах шалгуурын дагуу өвчтөнүүдэд (n=21) чихрийн шижингийн эмчилгээний удирдамжийн дагуу эмийн сонголтыг хийн туршилтын бүлэг I глимеприд (n=9), бүлэг II глимеприд + метформин (n=12) гэх 2 бүлэгт 26 долоо хоногийн турш судалгааг явуулна.
3. Эм хэрэглээ:

   I бүлэг: глимеприд 2мг тунгаар өдөрт хоёр удаа (өглөө, оройн хоолны дараа)

   II бүлэг: глимеприд 2мг тунгаар өдөрт хоёр удаа (өглөө, оройн хоолны дараа), метформин 500мг тунгаар өдөрт хоёр удаа (өглөө, оройн хоолны дараа) тус тус уулгана.

   1. Судалгааны бүлэг тус бүрээс ЭДТА бүхий хуруу шилэнд 3-4 мл цус аван MagneGene ДНХ ялгах кит ашиглан үйлдвэрлэгчийн стандарт протоколын дагуу геномын ДНХ ялган ПГУ-ыг Ex Taq Hot start kit (Takara, Japan) ашигласан.

Судалгаанд оролцогчидод тавигдах анхааруулга:

1. Эмийг эмчийн заасан зааврын дагуу ууна.
2. Эмийн тунг мартах, давхардуулан хэрэглэхгүй байх.
3. Өдөр бүр цусан дах сахарын хэмжээг хянан тэмдэглэл үнэн зөв хөтлөнө.
4. Бусад эмтэй харилцан нөлөө үүсгэж болох тул одоо хэрэглэж буй эм бэлдмэлүүдийг эмчид заавал мэдээлэх ёстой.

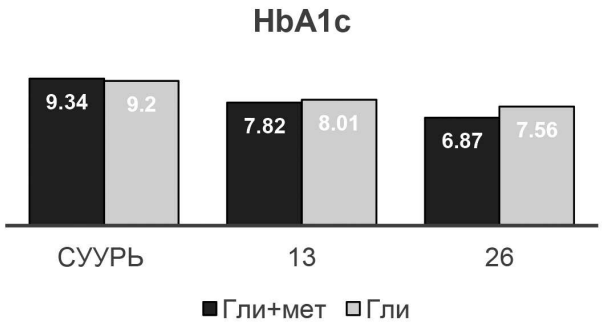
Судалгааны ач холбогдол: Сүүлийн үед ХБӨ-с түгээмэл тохиолдож буй чихрийн шижин хэв шинж 2 өвчлөл, түүний эмчилгээнд нөлөөлөх хүчин зүйлийг нарийвчлан тогтоосноор эмийн эмчилгээг үр дүнтэй болгоход энэхүү судалгааны ач холбогдол оршино.

Судалгааны үр дүн: Судалгаанд 54.66±7.6 насны нийт 21 өвчтөн (17 эр, 4 эм) хамрагдсан. Бүх өвчтөн илүүдэл жинтэй, таргалалттай байсан (БЖИ: 28.73±4.4 кг/м^2) (Хүснэгт 1). Глимепирид, метформин бүлэг ба дангаар глимепиридийн бүлгийн эмчлүүлэгчдийн HbA_1C-н суурь үзүүлэлт 13 долоо хоногт 8.01±1.24, 26 дах долоо хоногт 8.25±0.84 (p<0.001) болж буурсан (Зураг 1). Өлөн үеийн глюкозын (FPG) 160.32±34.4 мг/дл-с 132.23±20.9 мг/дл, 133.56±28.0 мг/дл тус бүр буурсан.

Хүснэгт 1. Өвчтөнүүдийн онцлог

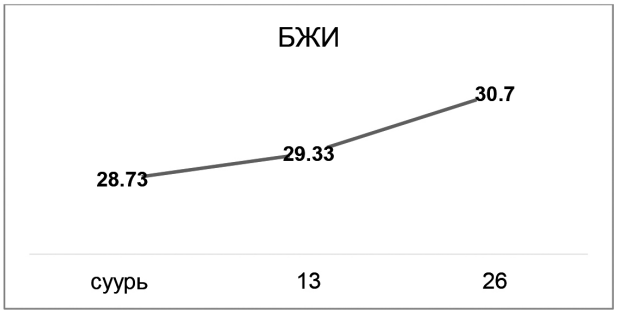
n	21
Нас (жилээр)	54.66±7.6
Хүйс	17/4
HbA_1c (%)	9.34±2.1
БЖИ(кг/м^2)	28.73±4.4 кг/м^2

Мэдэгдэхүйц гипогликеми үүсэлт аль ч бүлэгт ажиглагдаагүй. Судалгаанд хамрагдсан нийт өвчтөнүүдээс n=4 (2%)-д хаван үүссэн.



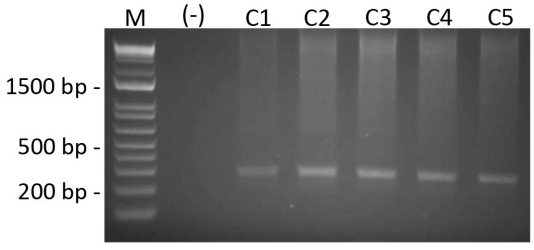
Зураг 1. Эмчилгээний 13 ба 26 дах долоо хоногт өвчтөнүүдийн HbA_1C суурь үзүүлэлтийн өөрчлөлт

Биеийн жингийн суурь үзүүлэлт 26 долоо хоногт ихэссэн. БЖИ: 28.73±4.4 кг/м^2 суурь үзүүлэлт нь 13 дах долоо хоногт 29.33±2.4 кг/м^2, 26 дах долоо хоногт 30.7±4.6 кг/м^2 ($p<0.001$) болсон. 13-аас 26 дахь долоо хоногийн хооронд БЖИ нь статистик үзүүлэлтээр өссөн байна ($p=0.002$) (Зураг 2).

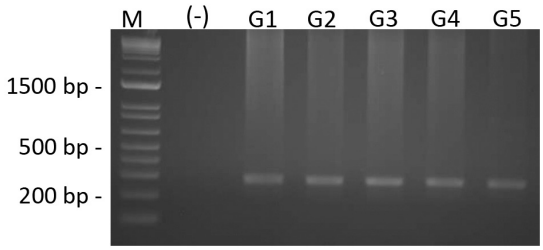


Зураг 2. Өвчтөнүүдийн биеийн жингийн индексийн үзүүлэлт

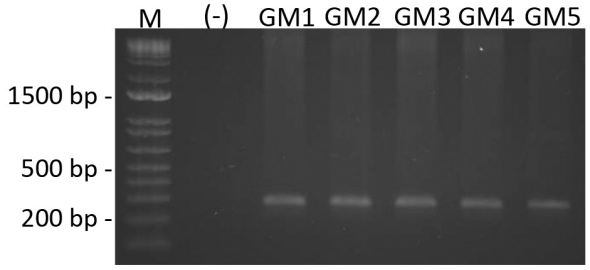
Судлагаанд 3 бүлгийн 15 хүн оролцсон бөгөөд нийт оролцогчдын цусны дээжнээс геномын ДНХ ялгаад KCNQ1 генийн rs2237892 ба rs2237895 полиморфизмыг илрүүлэх 2 янзын ПГУ явуулсан.



Нэгдүгээр ПГУ C1-5



Нэгдүгээр ПГУ G1-5



Нэгдүгээр ПГУ GM1-5

Дүгнэлт:

1. Чихрийн шижин хэв шинж II бүхий өвчтөнүүдэд ихэвчлэн хосолсон эмийн эмчилгээ хийдэг. Эмнэл зүйн практикт сульфамочевинүүд болон метформины хослолыг түгээмэл хэрэглэдэг. Бидний хийсэн судалгаанд хоёр бүлэгт HbA_1c, өлөн үеийн глюкозын түвшингийн өөрчлөлт харьцангуй өндөр байсан бол бусад үзүүлэлтүүд ижил байв. Энэ бүгдээс харахад сульфамочевины бэлдмэлүүдийг метформинтэй хамт хэрэглэх нь дангаар хэрэглэснээс чихрийн шижин хэв шинж II эмчилгээний эмнэл зүйн хувьд зохимж сайтай нь харагдаж байна.
2. Цусан дах сахарын хэмжээг бууруулах эмэн эмчилгээний дан болон хосолсон хэрэглээнд калийн ионы сувгийн генийн полиморфизм хамаарлын нөлөөг ажиглагдсангүй.

Ном зүй:

1. *Ж.Сувд нар. Монголчуудын глюкозын өөрчлөлт ба түүний эрсдэлт хүчин зүйлийн судалгаа. Diabets UK. Diabetic medicine, 19, 502-508.2002*
2. *Монголын чихрийн шижин хэвшинж 2-н эмнэл зүйн удирдамж. 2014 он*
3. *Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Глюкоз тэсвэржилт алдагдал бүхий Япон эрэгтэйчүүдийг амьдралын хэв маягийг өөрчлөх замаар ЧШ хэвшинж 2-аас урьдчилан сэргийлсэн нь. Эмнэлзүйн судалгаа. Diabetes Res Clin Pract 2005*
4. *Б. Цэндсүрэн. Чихрийн шижин өвчин. Тойм судалгаа 88-90, 02(82). 2018 он*
5. *Vongthavaravat V., An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes` Cur Med Res Opi 18: 456-461 (2000)*
6. *Gomez-Perez FJ., Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformine in Mexicans with type 2 diadetes. Diabetes Metab Res Rev 18: 127-134*
7. *Erkem Orbay, Mehmet Sargin, Haluk Sargin., Addition of Rosiglitazone to Glimepiride and Metforrmin combination therapy in type 2 diabetes. Endocrine Journal 2004, 51(6), 521-527.*

A COMPARATIVE STUDY OF THE CLINICAL EFFICACY OF CERTAIN DRUGS IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES

B. Gerelmaa[1, 2], B. Uugantsetseg[1], D. Narantungalag[1]

[1]MNUMS. Bio-Medicine, Department of Pharmacology
[2]Bayan Zyrkh district Hospital, Department of Endocrinology
narantungalag@mnums.edu.mn

The study was planned to determine the efficacy and safety of glimepiride alone and combination glimepiride and metformin therapy with insufficiently controlled type 2 diabetes. This was an open-labeled study with a follow up period 26 weeks. 12 patients were 2 mg glimepiride two times and 500 mg metformin two times before breakfast per day. The primary efficacy measure was the mean change HbA_1c, fasting plasma glucose (FPG) level from baseline to the end of the study. Mean HbA_1c levels decreased significantly from 9.34±2.1% to 8.25±0.84% ($p<0.001$) at 26 week. Fasting plasma glucose (FPG) levels fell from 160.32±34.4 mg/dl to 133.56±28.0 mg/dl ($p<0.001$), respectively. This study confirms that the sulphonylurea and metformin treatment for patients with type 2 diabetes improves glycemic control, is safe, and generally well tolerated.

Key words*:* HbA_1c, sulphonylurea, metformin, type 2 diabetes mellitus