

Оценка эффективности отечественных гликлазида и метформина в различных схемах лечения сахарного диабета 2-го типа

И. А. Моргун*

Н. А. Петунина*, доктор медицинских наук, профессор

Л. В. Недосугова*, доктор медицинских наук, профессор

Е. М. Клебанова**, доктор медицинских наук

*Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, ** ДКЦ № 1, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, дисфункция бета-клеток, липидный спектр, окислительный стресс, лечение, Глидиаб МВ, Глиформин.

В настоящее время прогрессирующее распространение сахарного диабета (СД) 2-го типа в мире приобрело характер «неинфекционной эпидемии». Важнейшая цель терапии СД 2-го типа — проведение интенсивной сахароснижающей терапии и достижение целевых значений показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с СД для профилактики прогрессирования сосудистых осложнений, являющихся основной причиной летальности у этой категории больных. Традиционный вариант комбинированной терапии предполагает коррекцию двух ключевых звеньев патогенеза СД 2-го типа: инсулинорезистентности и дисфункции бета-клеток. Медикаментозное лечение начинают с препарата метформина с последующей титрацией дозы, требуемой для получения максимальной терапевтической эффективности. Но даже если у пациентов удалось достигнуть хорошего уровня гликемического контроля на монотерапии, в дальнейшем все равно возникает потребность в назначении комбинированного лечения для воздействия на основные звенья патогенеза СД.

Наиболее часто применяемой комбинацией пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) является сочетание метформина и препарата сульфонилмочевины [1]. Метформин снижает инсулинорезистентность, способствует нормализации показателей липидного обмена [2, 3]. В последнее время все больше работ подтверждают непрямо антиоксидантное действие метформина. Гликлазид модифицированного высвобождения действует медленно и равномерно в течение 24 часов, что позволяет применять его один раз в сутки. Исследование ADVANCE, в котором в качестве сахароснижающего препарата использовался гликлазид (Диабетон МВ), показало снижение риска микрососудистых осложнений, преимущественно нефропатии, при интенсивном лечении, и была выявлена тенденция к снижению макрососудистого риска. Также ранее было доказано, что гликлазид обеспечивает прямое превентивное действие на сердечно-сосудистую систему, связанное главным образом с уникальным антиоксидантным эффектом, приводящим к подавлению окисления ЛПНП и уменьшению выработки свободных радикалов [4].

В России препараты метформина и гликлазида производятся под названиями «Глиформин» и «Глидиаб МВ». Настоящее исследование было проведено с целью оценки терапевтической эффективности препарата Глидиаб МВ в монотерапии и в комбинации с препаратом Глиформин.

Цели исследования

1. Оценить состояние углеводного обмена у пациентов на фоне монотерапии гликлазидом и при комбинации гликлазида с метформинном.

2. Оценить активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню МДА в условиях нарушения углеводного обмена.
3. Оценить динамику проявлений ПОЛ на фоне компенсации СД, достигнутой приемом препарата Глиформин в среднетерапевтических дозах как в монотерапии, так и в комбинации с гликлазидом.
4. Оценить динамику показателей липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом на фоне монотерапии гликлазидом и комбинированной терапии гликлазидом и метформинном.

Материалы и методы исследования

Открытое, контролируемое, в условиях рутинного активного лечения в параллельных группах, исследование с периодом наблюдения в течение 12 недель проводилось на кафедре эндокринологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, расположенной на базе МУЗ ГКБ № 67, г. Москва. В исследование были включены 40 пациентов, из них 20 мужчин и 20 женщин, с СД 2-го типа, длительностью не менее одного года, получающие лечение гликлазидом в монотерапии (таблетки с модифицированным высвобождением, средняя доза 60 мг в сутки) или в комбинации с метформинном (средняя доза от 1161 мг до 1694 мг в сутки). Средний возраст пациентов составил $57,7 \pm 9,6$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) — $31,2 \pm 4,3$ кг/м².

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного комплекса Statistica.

Дизайн исследования

После подписания информированного согласия, всем пациентам осуществлялось определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), после чего методом простой рандомизации они были распределены на три группы. Пациентам группы 1, исходно находившимся на монотерапии Диабетон МВ (гликлазидом), назначался препарат Глидиаб МВ. Пациентам группы 2 без изменения дозы гликлазида, принимавшегося ранее в виде монотерапии, назначался препарат Глидиаб МВ и дополнительно к терапии был назначен препарат Глиформин в дозе от 500–850 мг до 1000 мг (в зависимости от исходных показателей гликемии и ИМТ). Пациентам группы 3, принимавшим ранее комбинацию препаратов метформина (Глюкофаж, Сиофор) и гликлазида (Диабетон МВ), были назначены Глидиаб МВ и Глиформин в эквивалентных либо увеличенных дозах в зависимости от исходных показателей углеводного обмена. Целевое значение гликемии натощак составляло 4,4–6,1 ммоль/л. По данным дневника самоконтроля, доза препаратов титровалась в течение периода наблюдения.

Всем пациентам исходно и на последнем визите проводилось измерение гликемии натощак и определение уровня гликированного гемоглобина, а также оценка антропометрических и лабораторных показателей.

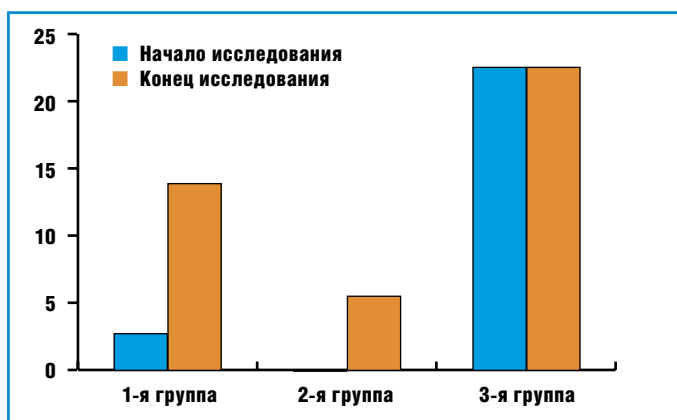


Рис. Доля пациентов, имевших гликированный гемоглобин менее 7%, на начало и на финал исследования по каждой изученной группе

Критериями исключения являлись стандартные противопоказания к использованию препаратов, а также нарушение функции печени и почек, выявленные при исследовании лабораторных показателей на визите скрининга.

Результаты исследования

Из 40 пациентов, включенных в исследование, 36 успешно завершили программу лечения. 4 пациента преждевременно выбыли из протокола наблюдения по причине развития нежелательного явления (1), невъязки на визит (2) и отказа от лечения (1).

Из 36 пациентов, завершивших программу лечения, 8 были включены в группу 1, 9 — в группу 2, 19 — в группу 3.

Динамика показателей ИМТ, HbA_{1c} и гликемии натощак представлена в табл. 1.

Оценка углеводного обмена. В целом уровень HbA_{1c} у всех пациентов снизился с 8,16 ± 1,26% до 7,68 ± 1,20% (p < 0,05), а средний уровень гликемии по визитам снизился от 8,61 ± 1,7 ммоль/л на первом визите до 6,83 ± 1,04 ммоль/л (p < 0,05) на последнем визите.

Наиболее выраженное снижение HbA_{1c} наблюдалось у пациентов группы 1: при увеличении терапевтической дозы гликлазида (на 11,3 мг в среднем) по сравнению с исходной дозой. В группе 2 снижение HbA_{1c} произошло на 8,61% от исходного, на фоне увеличения дозы гликла-

зида на 40 мг от исходной и добавления метформина в средней дозе 1641,7 мг. В группе 3 не выявлено существенной динамики изменения (0,89% от исходного) при увеличении дозы гликлазида на 22,1 мг и метформина на 355,3 мг в среднем от исходных доз.

Как видно из рисунка, в ходе исследования доля пациентов с HbA_{1c} менее 7,0% увеличилась в группах 1 и 2 и составила 13,89% в группе 1 и 5,55% в группе 2 на момент окончания наблюдения, что соответствует усредненному целевому параметру EASD и ADA. В группе 3 не отмечалось значимой динамики в числе пациентов, имевших целевой уровень компенсации, что мы связываем с большей длительностью заболевания в этой группе, а также с индивидуальной нормой целевого HbA_{1c}, возрастом, наличием осложнений.

В связи с ограниченными сроками пациенты переводились с зарубежных препаратов на отечественные в состоянии суб- и декомпенсации, что привело к необходимости увеличения дозы во всех трех группах.

Во всех трех группах отмечалось достоверно значимое снижение ИМТ. Если снижение массы тела в группах 2 и 3 мы объясняем преимущественно приемом метформина, то некоторое снижение веса пациентов в группе 1 на фоне увеличения дозы препарата сульфонилмочевины, вероятнее всего, связано с изменением образа жизни на фоне поддержания длительной мотивации.

Оценка липидного обмена. При оценке влияния применяемых препаратов на липидный спектр выявлено снижение уровня общего холестерина, повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уменьшение уровня холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), снижение уровня триглицеридов и индекса атерогенности через 3 месяца по сравнению с исходным у всех пациентов.

По окончании исследования была выявлена положительная динамика уровней практически всех показателей липидного спектра в группе 1, за исключением холестерина ЛПНП.

Значительное снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, повышение уровня холестерина ЛПВП наблюдалось в группе 2, однако холестерол ЛПОНП остался на прежнем уровне.

В группе 3 наряду со снижением уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и незначительным повышением холестерина ЛПВП уровни холестерола ЛПОНП и триглицеридов практически не изменились по сравнению с исходными (табл. 2).

Оценка ПОЛ. Состояние оксидативного статуса оценивалось по изменению содержания малонового диальдегида (МДА) — вторичного продукта ПОЛ.

	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Пол м/ж	5/3		3/6		11/8	
ИМТ кг/м ²	28,86 ± 3,97	28,64 ± 4,05**	32,34 ± 4,73	32,01 ± 4,57**	32,16 ± 4,04	31,66 ± 3,67**
HbA _{1c} %	8,11 ± 0,78	6,96 ± 0,92**	8,82 ± 0,76	8,06 ± 1,15**	7,87 ± 1,55	7,80 ± 1,20**
Гликемия натощак ммоль/л	7,25 ± 2,15	6,32 ± 0,73*	8,68 ± 2,29	6,62 ± 1,49**	8,26 ± 3,68	6,79 ± 1,44*

* p < 0,05; ** p < 0,01.

	Общий холестерин		Холестерин ЛПВП		Холестерин ЛПНП		Холестерол ЛПОНП		Индекс атерогенности		Триглицериды	
	В начале	В конце	В начале	В конце	В начале	В конце	В начале	В конце	В начале	В конце	В начале	В конце
Группа 1	5,52 ± 1,58	5,32 ± 1,47*	1,05 ± 0,21	1,26 ± 0,22*	3,27 ± 1,21	3,35 ± 1,33*	1,21 ± 0,63	0,71 ± 0,19*	4,29 ± 1,40	3,28 ± 1,20*	0,71 ± 0,19	1,56 ± 0,41*
Группа 2	5,66 ± 0,89	4,95 ± 0,84*	1,19 ± 0,24	1,28 ± 0,20*	3,64 ± 0,91	3,34 ± 0,92*	0,84 ± 0,30	0,83 ± 0,29*	4,15 ± 1,61	3,30 ± 0,78*	0,83 ± 0,29	1,64 ± 0,52
Группа 3	5,72 ± 0,85	5,52 ± 0,80*	1,10 ± 0,23	1,14 ± 0,20*	3,40 ± 0,76	3,15 ± 0,78*	1,23 ± 0,47	1,25 ± 0,62*	4,53 ± 1,32	4,09 ± 1,08*	2,68 ± 1,01	2,72 ± 1,35*

* p < 0,005

Таблица 3

Динамика малонового диальдегида в процессе исследования

Группы	МДА в начале (мкМ)	МДА в конце (мкМ)	p < 0,05
Группа 1	0,15 ± 0,06	0,16 ± 0,11	0,011182
Группа 2	0,13 ± 0,05	0,09 ± 0,04	0,001273
Группа 3	0,08 ± 0,05	0,15 ± 0,1	0,000410

Как видно из табл. 3, в первой группе пациентов в результате проведенной терапии уровень МДА остался практически неизменным, что, по нашему мнению, свидетельствует об идентичности действия предшествующей терапии Диабетоном МВ и Глидиабом МВ отечественного производства, во второй группе — достоверно снизился, что может быть связано с переводом больных на комбинированную терапию Глидиабом МВ с Глиформинном, обладающим, как известно, наиболее доказанным положительным эффектом на выраженность окислительного стресса при СД [2, 3], в третьей — увеличился практически в 2 раза, что, возможно, обусловлено сохранением активности процессов ПОЛ на фоне сохраняющегося уровня субкомпенсации углеводного обмена при отсутствии принципиальных различий в получаемой терапии.

Оценка безопасности. Нами не отмечено негативных изменений со стороны общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови.

В целом препараты хорошо переносились. Был выявлен один случай аллергической реакции по типу крапивницы вследствие приема Глидиаб МВ, но обращает на себя внимание факт наличия множественных аллергических реакций в анамнезе у данного пациента.

В подавляющем большинстве случаев пациенты не отмечали гипогликемических состояний. Один пациент, получавший Глидиаб МВ, отмечал симптомы гипогликемии, **однако при контроле гликемии уровни не соответствовали биохимическим критериям гипогликемии,** оставаясь в диапазоне более 4 ммоль/л.

Выводы

1. Исследуемые препараты Глидиаб МВ и Глиформин обладают хорошей сахароснижающей активностью как в монотерапии, так и в комбинации, что проявилось в положительной динамике снижения уровня HbA_{1c} .
2. Перевод на комбинированную терапию обладает преимуществами при сравнении с монотерапией препаратами сульфонилмочевины, что нашло отражение в динамике показателей углеводного обмена, липидного спектра, снижении проявлений окислительного стресса по уровню МДА, массы тела.
3. Комбинированная терапия с Глиформинном влияет на динамику суррогатных маркеров кардиоваскулярного риска (массы тела, общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицерида).
4. Препараты безопасны, могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике. ■

Литература

1. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus // Ann Intern Med. 2004; 141: 421–31.
2. Scarpello J. H., Howlett H. C. Metformin therapy and clinical uses // Diab Vasc Dis Res. 2008; 5: 157–167.
3. Uehara M.H., Kohlman N.E. B., Zanella M.T., Ferreira S.R.G. Metabolic and haemodynamic effects of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension // Diabetes Obes Metab. 2001. Vol. 3. P. 319–325.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34) // Lancet. 1998; 352: 854–865.

Решение для каждого врача

ВЫБОР ПРЕПАРАТА
С УЧЕТОМ ОСНОВНОГО ЗВЕНА
ПАТОГЕНЕЗА

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ДОЗИРОВОК - ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВЫБОРА ТЕРАПИИ
- БОЛЬШОЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- КАЧЕСТВО ПРОИЗВОДСТВА

ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

акрихин

142450 г. Старая Купавна,
Московская обл., Ногинский р-н, ул. Кирова, 29
Тел.: +7 (495) 702 95 06, факс: +7(495) 702 95 03

www.akrikhin.ru