

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА И ПИОГЛИТАЗОНА НА ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, УСТАНОВЛЕННЫМ ВО ВРЕМЯ СКРИНИНГА

И.В. Мисникова, А.В. Древаль, Т.С. Лакеева

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Оценено влияние метформина и пиоглитазона на факторы сердечно-сосудистого риска. В ходе лечения больных, у которых сахарный диабет 2-го типа был выявлен в результате скрининга, отмечено снижение гликированного гемоглобина, увеличение содержания ХС-ЛПВП, уменьшение уровней фактора Виллебранда и С-реактивного белка. Показано, что терапия метформином и пиоглитазоном у этих больных позволяет за 6 месяцев существенно улучшить контроль гликемии и повлиять на маркеры сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, фактор Виллебранда, С-реактивный белок.

EFFECT OF METFORMIN AND PYOGLITAZON ON THE RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY DIAGNOSED DURING SCREENING OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

I.V. Misnikova, A.V. Dreval, T.S. Lakeeva

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Under assessment there was metformin and pyoglitazon effect on the risk factors of cardiovascular disease. During treatment of patients with screening-diagnosed type 2 diabetes mellitus, the following changes were noted: decreasing the levels of glycated hemoglobin, Willebrand factor and C-reactive protein, and increasing the level of HDL cholesterol. It was shown that 6-month-long therapy with metformin and pyoglltazon allowed significant improving glycemia control and influencing markers of cardiovascular risk in these patients.

Key words: cardiovascular disease risk, Willebrand factor, C-reactive protein.

Вред, наносимый обществу сахарным диабетом 2-го типа (СД2), связан с высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди больных с этой патологией. По данным экспертов Международной диабетической федерации, в 2012 г. около 4,8 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет умерли от причин, прямо или косвенно связанных с СД2. Это составляет 6,8% в общей структуре смертности населения этого возраста. Отмечена отчетливая тенденция к увеличению доли диабета в структуре общей смертности, особенно в странах с развивающейся экономикой. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и острого нарушения мозгового кровообращения у больных СД2 такой же высокий, как у лиц, перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения.

Хроническая гипергликемия является одной из основных причин повышения сердечно-сосудистого

риска у больных СД2. По последним данным, даже небольшое превышение (>6%) нормального уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) приводит к возрастанию риска ишемической болезни сердца и инсультов [14]. Абдоминальное ожирение также способствует увеличению риска ССЗ.

Инсулинорезистентность, как известно, играет определяющую роль в развитии метаболического синдрома и СД2. При ее сочетании с дислипидемией и артериальной гипертензией резко увеличивается риск возникновения атеросклероза и ССЗ (ишемической болезни сердца, инсультов). В настоящее время выделен ряд факторов, которые считаются маркерами сердечно-сосудистого риска: фактор Виллебранда, интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ). Фактор Виллебранда представляет собой мультимерный гликопротеид, который синтезируется в клетках эндотелия и мегакарио-

цитах; его основные физиологические функции – образование фибрина и участие в агрегации тромбоцитов, формирование тромбов в местах повреждения клеток эндотелия. Этот гликопротеид может опосредовать начальную адгезию тромбоцитов к субэндотелию путем присоединения его к специфическим рецепторам мембран тромбоцитов (гликопротеиновый комплекс Ib-IX) и образовывать субэндокардиальную соединительную ткань. СРБ – белок острой фазы, концентрация которого увеличивается в случае повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме. Концентрация этого белка повышена при наличии эндотелиальной дисфункции. ИЛ-6 – один из цитокинов, секретируемых при воспалении. Его основные биологические эффекты – пролиферация полипотентных кроветворных клеток-предшественников, дифференцировка и созревание В-лимфоцитов (фактор 2, стимулирующий В-лимфоциты), выработка иммуноглобулинов В-лимфоцитами, пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов, индукция генов различных белков острой фазы воспаления (СРБ, гаптоглобина, фибриногена).

В последние годы произошли существенные изменения в подходах к лечению СД2. Это прежде всего касается выбора стартовой терапии и ее целей. Наряду с эффективностью лечения большое внимание уделяется безопасности принимаемых препаратов. Побочное действие сахароснижающих лекарственных средств или их комбинаций, в первую очередь риск гипогликемических реакций, могут влиять на развитие поздних сосудистых осложнений и повышать смертность больных СД2 [8]. В связи с этим на первый план терапии СД2 вышли препараты, обладающие минимальным риском развития гипогликемии.

При монотерапии **метформин**ом риск гипогликемии практически отсутствует; вероятно, именно в этом состоит преимущество данного средства по сравнению с препаратами сульфонилмочевины: снижаются сердечно-сосудистые риски, что продемонстрировано в нескольких исследованиях [2]. По мнению ряда диабетологов, помимо основных сахароснижающих свойств, метформин обладает кардиопротекторным действием [11]. Согласно последним рекомендациям Международной диабетической федерации и согласованного консенсуса Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, при установлении диагноза СД2 метформин признан препаратом первого ряда [9, 11].

Пиоглитазон относится к сахароснижающим препаратам нового поколения. Его основной эффект заключается в снижении периферической инсулинорезистентности. Препарат селективно стимулирует ядерные гамма-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (гамма-PPAR), модулирует транскрипцию генов, чувствительных к инсулину и участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболиз-

ме липидов в жировой и мышечной тканях, а также в печени. Пиоглитазон уменьшает продукцию глюкозы печенью, снижает концентрацию свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме за счет подавления липолиза через повышение активности фосфодиэстеразы и липопротеинлипазы. Терапия пиоглитазоном характеризуется минимальным риском гипогликемических реакций.

Больные, у которых СД2 выявлен на скрининге, представляют собой особую группу, обладающую рядом отличий от тех, у кого диагноз был установлен по обращаемости, то есть, как правило, уже после появления симптомов заболевания. К этим отличиям относятся небольшие сроки диабета, относительно невысокий уровень HbA1c, отсутствие специфических жалоб, низкий процент осложнений. Публикаций, в которых описаны наилучшие схемы лечения больных СД2, выявленным на скрининге, крайне мало.

Настоящее исследование посвящено сравнительному изучению эффективности и безопасности метформина и пиоглитазона у лиц с СД2, диагностированным во время скрининга, а также исследованию влияния этих препаратов на ряд факторов риска развития ССЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Согласно протоколу, в исследование планируется включить 100 больных СД2. В данной статье представлены результаты промежуточного анализа данных 45 пациентов в возрасте от 46 до 73 лет, у которых заболевание было выявлено в ходе скрининга, ранее не получавших сахароснижающей терапии, с уровнем HbA1c от 6,5 до 10% при отсутствии противопоказаний к приему метформина и пиоглитазона. Не включались в исследование пациенты с нарушением функции почек – креатинин ≥ 150 ммоль/л (1,7 мг/дл) – в период системного лечения глюкокортикоидами, а также при наличии диабетического кетоацидоза; сахарного диабета 1-го типа; любых острых состояний и заболеваний, протекающих с риском развития нарушения функции почек; гипоксии; симптомов сердечной недостаточности (IV класс по классификации NYHA); тяжелых нарушений сердечного ритма и проводимости (неконтролируемые желудочковые и суправентрикулярные аритмии) или любых других состояний, способных привести к тканевой гипоксии; поражений печени, подтвержденных повышением уровней сывороточных трансаминаз (АсАТ и/или АлАТ) в 3 раза выше верхней границы нормы; неконтролируемой или плохо контролируемой артериальной гипертензии (если показатели АД на фоне гипотензивной терапии превышают 160/100 мм рт. ст.); любых признаков психического нездоровья, умственной отсталости, языкового барьера; лейкопении; кишечной непроходимости; пареза желудка.

Диагноз СД2 устанавливался по результатам орального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы – при гликемии натощак более 7,1 ммоль/л и/или более 11,1 ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой. При измененных показателях для подтверждения диагноза СД2 проводилось повторное определение уровня глюкозы. Дизайн исследования включал 7 визитов. На нулевом визите выполнялся физикальный осмотр (определение роста, массы тела, объема талии), забор крови для определения уровня HbA1c методом иммунотурбидиметрии на аппарате Architect ci 8200, глюкозы крови, липидного спектра, иммунореактивного инсулина (ИРИ), креатинина, АЛТ, АСТ. Всем пациентам выполнялась ЭКГ. Методом простой рандомизации (конверты) были сформированы две группы наблюдения: в 1-ю вошли пациенты, которым был назначен метформин (Глиформин®) в начальной дозе 850 мг вечером с последующим повышением через неделю до 1700 мг в сутки, во 2-ю – пациенты, принимавшие пиоглитазон (Диаглитазон®) в начальной дозе 15 мг в сутки с последующим повышением до 30 мг в сутки. Пациентам обеих групп были даны стандартные рекомендации по диете.

На втором и третьем визитах проводилась титрация дозы метформина или пиоглитазона, оценка побочных явлений; на четвертом (через 1,5 месяца терапии) выполнялось определение уровня HbA1c, липидного спектра, глюкозы, ИРИ, оценка изменений физикальных данных. При снижении значений HbA1c

на 1% и более от исходного уровня пациенты обеих групп продолжали терапию метформин или пиоглитазоном в прежних дозах до окончания исследования. Если указанное снижение данных значений не было достигнуто, предусматривался перевод на комбинированную терапию (метформин+пиоглитазон). На 5-м и 6-м визитах проводилась оценка нежелательных явлений, сопутствующей терапии, а также проверка соблюдения диетических рекомендаций и приема сахароснижающих препаратов. На 7-м визите повторно исследовались уровни HbA1c, липидного спектра, глюкозы, ИРИ, оценивались изменения физикальных данных. Эффективность терапии определялась по изменению уровня HbA1c в среднем по группе, а также по проценту пациентов, достигших индивидуальных целевых значений данного показателя [3] (табл. 1).

Эффективность терапии оценивалась также по динамике глюкозы крови натощак, липидного спектра, ИРИ, индекса HOMA IR.

Индекс HOMA IR рассчитывался по формуле:

$$\text{HOMA IR} = (\text{ИПН} \times \text{ГПН}) : 22,5,$$

где ИПН – инсулин плазмы натощак, мЕд/мл;

ГПН – глюкоза плазмы натощак, ммоль/л.

Исходная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Средняя доза метформина составила 1700 мг/сут, пиоглитазона – 30 мг/сут.

Таблица 1

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c, %

Наличие осложнений и риск тяжелой гипогликемии	Возраст		
	молодой	средний	пожилой (и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет)
Нет	<6,5	<7,0	<7,5
Есть	<7,0	<7,5	<8,0

Таблица 2

Характеристика больных СД2, включенных в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа
Масса тела, кг	90,2 (64-147)	72,5 (63-106)
ИМТ, кг/м ²	33,2 (22-53)	26,6 (25-39)
ОТ, см	100,2 (70-129)	81,5 (69-111)
HbA1c, %	8,11 (6,78-8,75)	7,84 (7-10)
Индекс HOMA IR	3,45 (1,21-6,32)	1,30 (0,35-3,6)
Фактор Виллебранда, %	92 (85-131)	92 (69-220)
СРБ, мг/мл	10,2 (6,5-14,9)	8,7 (8-9)
ЛПВП, ммоль/л	1,32 (1,30-1,52)	1,35 (1-2)
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (1,37-1,84)	1,31 (1-3)

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 20.0 для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, а также целых значений и процентов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95% уровень значимости). Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применялся метод ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне лечения метформином через 3 месяца HbA1c снизился на 1,5% – с 8,1 (6,78-8,75) до 6,6% (6,15-6,91), через 6 месяцев – на 1,8% от исходного, до 6,3% (6,03-6,47) (рис. 1). На фоне лечения пиоглитазоном через 3 месяца отмечено снижение на 1,9% – с 7,84 (7-10) до 6,3% (6-7), через 6 месяцев – на 1,7% от исходного, до 6,1% (6-6,8). Между группами достоверной разницы в снижении HbA1c не отмечено ($p > 0,05$).

В 1-й группе целевых показателей по HbA1c достигли 88% пациентов, во 2-й – 79% (рис. 2). Данные показатели определялись исходя из индивидуальных критериев компенсации по российскому алгоритму [1].

Исходно целевые показатели одновременно по HbA1c и липидному профилю (триглицериды и ХС-ЛПВП) отмечены у 23,4% всех пациентов. Через 6 месяцев терапии целевых значений этих показателей достигли 53,2% пациентов.

В 1-й группе отмечено достоверное снижение индекса НОМА IR с 3,45 (1,21-6,32) до 0,74 (0,48-1,31) уже через 3 месяца лечения; через 6 месяцев сохранялось достигнутое снижение этого индекса: 0,79 (0,59-1,37). Во 2-й группе через 3 месяца также отмечалось достоверное снижение НОМА IR: с 1,30 (0,35-3,6) до 0,79 (0,59-1,37), через 6 месяцев – до 0,73 (0,53-2,4, $p < 0,05$). Результаты свидетельствуют о существенном улучшении чувствительности к инсулину в обеих группах наблюдения. Инсулинорезистентность в 1-й группе за 6 месяцев снизилась на 77,1%, во 2-й – на 43,8% ($p < 0,03$). Индекс НОМА IR в большей мере отра-

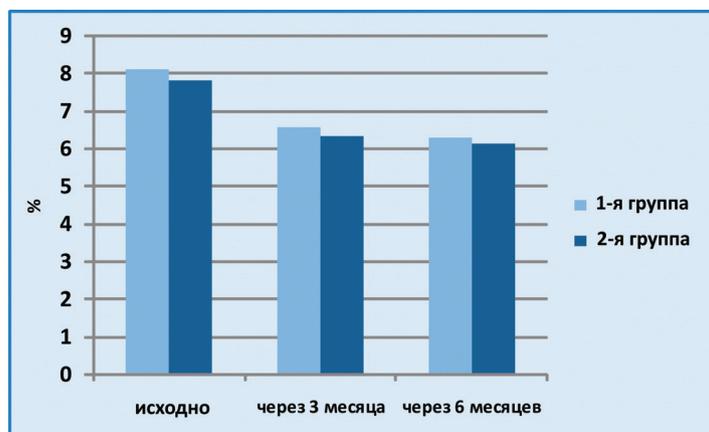


Рис. 1. Динамика HbA1c на фоне лечения метформином (1-я группа) и пиоглитазоном (2-я группа)

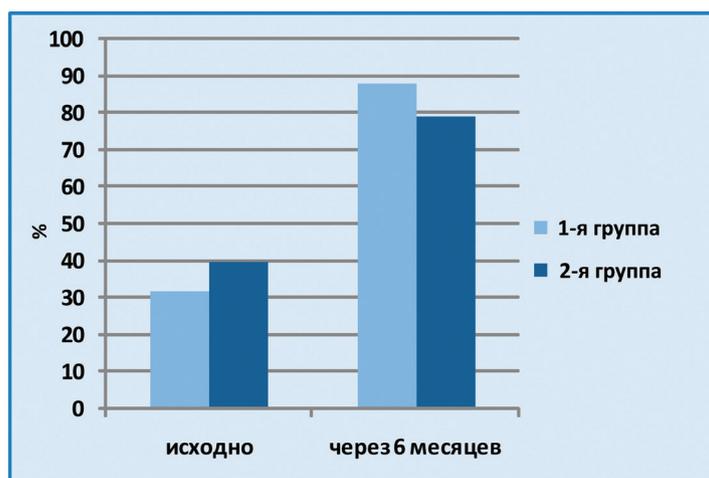


Рис. 2. Достижение индивидуальных целевых показателей по HbA1c в группах больных исходно и через 6 месяцев лечения

жает степень центральной инсулинорезистентности, т.к. исследуются гликемия и инсулин натощак. Можно предположить, что при применении метформина в большей степени снижалась центральная инсулинорезистентность, а при использовании пиоглитазона – периферическая, что соответствует представлениям о механизмах действия этих препаратов.

Динамика массы тела отмечалась в обеих группах лечения. За 6 месяцев отмечено достоверное снижение массы тела, окружности талии (ОТ) и индекс массы тела (ИМТ) в 1-й группе: масса тела снизилась на 9%, ОТ на 5,2 см, ИМТ на 1,6%. При этом у мужчин масса тела снизилась на 11,3%, у женщин – на 8,3%. ОТ у мужчин уменьшилась на 6,5 см, у женщин – на 7 см. ИМТ у мужчин снизился на 0,75%, у женщин на 1,35%. Во 2-й группе через 6 месяцев масса тела увеличилась на 10,3%, ОТ – на 1,5 см, ИМТ – на 2,25%. Таким образом, у пациентов, принимающих пиоглитазон, зафиксировано некоторое увеличение массы тела по сравнению с исходными данными.

В ходе исследования отмечались изменения ряда маркеров сердечно-сосудистого риска. На фоне лечения пиоглитазоном зафиксировано более выраженное снижение фактора Виллебранда и СРБ по сравнению с по-

лучавшими метформин за 6 месяцев лечения ($p < 0,024$). При оценке изменений липидного профиля во 2-й группе через 6 месяцев лечения отмечено достоверное увеличение ХС-ЛПВП и снижение триглицеридов. В 1-й группе также было получено увеличение ХС-ЛПВП, однако уровень триглицеридов практически не изменился (табл. 3).

Таким образом, метформин и пиоглитазон продемонстрировали большую эффективность в улучшении показателей углеводного обмена, снижении риска развития ССЗ у лиц с впервые выявленным СД2.

Отмечена хорошая переносимость препаратов метформина и пиоглитазона. В 1-й группе у одной пациентки были зафиксированы побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея), которые, вероятно, были связаны с нарушениями в приеме препарата: пациентка запивала таблетку молоком. Больной были даны соответствующие разъяснения, после чего указанные явления прекратились.

ВЫВОДЫ

1. Терапия метформином и пиоглитазоном у больных с выявленным на скрининге сахарным диа-

Таблица 3

Динамика основных лабораторных показателей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне лечения метформином и пиоглитазоном

Показатель	Группа	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
HbA1c, %	1-я	8,11 (6,78-8,75)	6,57 (6,15-6,91)	6,26 (6,03-6,47)
	2-я	7,84 (7-10)	6,31(6-7)	6,13 (6-6,8)
Масса тела, кг	1-я	90,2 (64-147)	–	82 (62-138)
	мужчины	86,4 (73-110)	–	76,6 (68-104)
	женщины	87,7 (67-147)	–	80,4 (62-138)
	2-я	72,5 (63-106)	–	80 (66-98)
ИМТ, кг/м ²	1-я	33,2 (22-53)	–	31,6 (24,1-50,1)
	2-я	26,6 (25-39)	–	27,2 (24,1-34,8)
ОТ, см	1-я	100,2 (70-129)	–	95 (68-121)
	мужчины	100,8 (85-129)	–	94,2 (79-121)
	женщины	92 (69-114)	–	85 (67-109)
	2-я	81,5 (69-111)	–	80 (66-98)
Фактор Виллебранда, %	1-я	92 (85-131)	104 (85-140)	91,0 (88,5-105,0)
	2-я	92 (69-220)	104 (65-208)	86 (73-140)
СРБ, мг/мл	1-я	10,2 (6,5-14,9)	5,0 (5,0-8,52)	6,48 (2,66-12,86)
	2-я	8,7 (8-9)	5,0 (5,0-5,0)	2,28 (1-10)
ЛПВП, ммоль/л	1-я	1,32 (1,30-1,52)	1,56 (1,22-1,82)	1,5 (1,3-2,02)
	2-я	1,35 (1-2)	1,5 (1-2)	1,56 (1-2)
Триглицериды, ммоль/л	1-я	1,6 (1,37-1,84)	1,54 (1,16-2,26)	1,62 (1,1-1,81)
	2-я	1,31 (1-3)	1,46 (1-2)	1,08 (1-2)

бетом 2-го типа позволяет за 6 месяцев существенно улучшить контроль гликемии и повлиять на маркеры сердечно-сосудистого риска.

2. На фоне приема метформина отмечено снижение гликированного гемоглобина на 1,85% по сравнению с исходным, массы тела на 9%, увеличение содержания ХС-ЛПВП на 13,6%, уменьшение уровней фактора Виллебранда на 1,08%, СРБ – на 36,4%.

3. На фоне терапии пиоглитазоном отмечены более выраженное по сравнению с принимавшими метформин снижение фактора Виллебранда (на 6,5%) и СРБ (на 73,79%), а также изменения в липидном спектре крови – достоверное увеличение фракции ХС-ЛПВП на 15,5% и снижение количества триглицеридов на 17,5%, но при этом зафиксировано увеличение массы тела на 10,3%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. Лечение ранних нарушений углеводного обмена // Леч. врач. 2008. №10. С.36-39.
2. Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вида стартовой сахароснижающей терапии // Сахарный диабет. 2009. №4. С.72-76.
3. Мкртумян А.М., Аметов А.С., Суркова Е.В. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. 2011. №3. Приложение.
4. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria // Arch. Intern. Med. 2001. V.161. P.397-405.
5. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: WHO, 1999. 46 p.
6. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // Lancet. 2009. V.374. P.1677-1686.
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. 2002. V.346. P.393-403.
8. Gore O., McGuire D. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context // Diab. Vasc. Dis. Res. 2009. V.6. P.53.
9. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2005. P.35-36.
10. International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas. 3th ed. 2006; 4th ed. 2009.
11. Inzucchi S.E., Bergenstahl R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach // Diabetes Care. 2012. V.35.
12. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // Diabetes Care. 2009. V.31. P.1-11.
13. Qiao Q., Lindstrom J., Valle T. et al. Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia // Diabet Med. 2003. V.20. P.1027-1033.
14. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H. et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults // N. Engl. J. Med. 2010. V.362, No.9. P.800-811.
15. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J. et al. Prevention on type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // N. Engl. J. Med. 2001. V.344. P.1343-1350.