

Т. П. Морозова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИОФОРА (МЕТФОРМИНА) У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Кафедра внутренних болезней № 3 с курсом эндокринологии (зав. — акад. РАМН Е. И. Соколов) ММСИ

Сиофор в сочетании с производными сульфонилмочевины у больных сахарным диабетом типа 2 с вторичной резистентностью позволяет добиться стойкой компенсации заболевания и избежать необходимости применения инсулинотерапии. У больных с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе сиофор способствует снижению массы тела, не изменяя показателей стандартного глюкозотолерантного теста.

Siofor in combination with sulfanylurea derivatives led to stable compensation making insulin therapy unnecessary in patients with type II diabetes mellitus with secondary resistance to treatment. In obese patients with impaired glucose tolerance siofor promoted body weight loss without changing the parameters of standard glucose tolerance test.

Широкая распространенность сахарного диабета (СД) и тяжесть связанных с ним нарушений метаболических процессов определяют приоритетные направления исследований, имеющих своей целью поиск оптимальных методов лечения данного заболевания.

Подбор адекватной комплексной терапии представляет собой определенные трудности, обусловленные гетерогенностью патогенеза СД типа 2 [8, 13, 18].

Известно, что после 10-летнего лечения производными сульфонилмочевины (ПСМ) у 50% больных контроль гликемии становится неудовлетворительным и появляется необходимость в терапии инсулином [2, 4, 15]. Этот клинический феномен определяют как вторичную резистентность (ВР). До настоящего времени остается неясным вопрос о частоте, возможных причинах и способах лечения больных с ВР к ПСМ. Вместе с тем избыточная масса тела и особенно наличие висцерального типа ожирения являются важными факторами развития СД типа 2, атеросклероза и гипертонии. Естественно, что снижение массы тела рассматривают как важнейший фактор профилактики этих заболеваний [5, 12, 16].

Одним из способов компенсации СД при ВР к ПСМ является их комбинированная терапия с бигуанидами. В странах Европы и США эта терапия является общепризнанной и широко распространенной [3, 6, 9, 11]. К сожалению, в нашей стране применение бигуанидов даже в случаях впервые выявленного СД типа 2 с ожирением не получило достаточно широкого распространения. Комбинированная с ПСМ терапия бигуанидами в случаях ВР к ним позволяет если не избежать инсулинотерапии, то отсрочить ее назначение.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния сочетанной с ПСМ терапии бигуанидами в случаях ВР к ним у больных СД типа 2 на состояние углеводного обмена, а также влияния бигуанидов на состояние углеводного обмена у больных с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе.

Учитывая, что метформин — единственный бигуанид, рекомендованный для лечения СД типа 2 Европейской группой по разработке тактики ведения СД типа 2, в своей работе мы использовали препарат сиофор фирмы "Берлин-Хеми".

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 60 больных СД типа 2 в связи с длительной декомпенсацией заболевания, не устраняемой максимальной дозой ПСМ в амбулаторных условиях с целью перевода их на инсулинотерапию. Уровень гликемии натощак был выше 7,8 ммоль/л ($9,4 \pm 1,2$ ммоль/л), а уровень Hb A_{1c} превышал 7,5% ($8,8 \pm 0,8\%$). Все больные прошли обучение в школе диабета. Пациенты проводили тщательный контроль соблюдения диеты; всем им был назначен комплекс физических упражнений. Эти мероприятия у 25% больных привели к компенсации заболевания на фоне приема манинила (20 мг/сут). У 9 (15%) больных были выявлены противопоказания к применению бигуанидов. У 5 (8,4%) пациентов терапия ПСМ в сочетании с сиофором оказалась неэффективной: у них сохранялась утренняя гипергликемия, превышающая 8,7 ммоль/л, в дальнейшем эти больные были переведены на инсулинотерапию в сочетании с манинилом.

В оставшейся после тщательного отбора группе больных с ВР к ПСМ, состоящей из 31 (51,6%) пациента в возрасте от 39 до 59 лет с длительностью заболевания от 7 до 10 лет, к максимальной дозе манинила 15—20 мг был добавлен сиофор в дозе 500—850 мг перед сном. Все больные имели избыточную массу тела. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составляло $31,5 \pm 2,3$ кг/м².

Следующую группу составили 27 больных с ожирением, средний возраст которых от 39 до 59 лет, ИМТ $32,7 \pm 1,6$ (от 30 до 33) кг/м². У всех обследуемых больных выявлена нарушенная толерантность к углеводам. С целью снижения массы тела мы применили сиофор в дозе 500 мг перед ужином. Проводили исследование уровня гликемии глюкозооксидазным методом и инсулина иммуноферментным методом с помощью набора "Дако" (Дания) натощак и после приема пищи исходно и после 3 мес лечения манинилом в сочетании с сиофором у больных СД типа 2 и на фоне проведения стандартного глюкозотолерантного теста (СГТТ) у больных с ожирением. Исследовали также уровень гликированного гемоглобина методом колоночной хроматографии с использованием набора "Bio-Rad" (ФРГ). Определяли ИМТ.

Содержание инсулина (в мкед/мл) и глюкозы (в ммоль/л) у больных СД типа 2 с ВР к ПСМ до и после применения сиофора ($M \pm m$)

Группа обследованных	Терапия	Инсулин		p	Гликемия		p
		натощак	после еды		натощак	после еды	
Нормальный исходный уровень инсулина ($n = 9$)	Монотерапия ПСМ	8,4 ± 0,3	10,3 ± 0,2	> 0,05	12,7 ± 0,4	17,9 ± 0,9	< 0,01
	Манинил + сиофор	8,7 ± 0,4	10,2 ± 0,3	> 0,05	7,7 ± 0,7	10,6 ± 0,8	< 0,01
p_{1-2}		> 0,05	> 0,05		< 0,01	< 0,01	
Повышенный исходный уровень инсулина ($n = 22$)	Монотерапия ПСМ	27,7 ± 0,9	29,4 ± 1,1	> 0,05	12,6 ± 0,4	18,0 ± 0,5	< 0,01
	Манинил + сиофор	18,0 ± 1,1	22,5 ± 1,4	< 0,01	7,6 ± 0,3	10,9 ± 0,5	< 0,01
p_{1-2}		< 0,01	< 0,01		< 0,01	< 0,01	

Результаты и их обсуждение

У 9 из 31 больного выявлен нормальный исходный уровень инсулина, а у 22 пациентов он был повышенным (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у 9 пациентов был нормальный исходный уровень инсулина, который натощак до назначения сиофора составил $8,4 \pm 0,8$ мкед/мл, а после приема пищи — $10,3$ мкед/мл, т. е. достоверно не возрос после пищевой нагрузки и достоверно не изменился после лечения сиофором ($p > 0,05$). Однако уровень гликемии в этой группе больных, который до назначения сиофора натощак составил $12,7$ ммоль/л, а после еды — $17,9$ ммоль/л, снизился до $7,7$ ммоль/л натощак и до $10,6$ ммоль/л после еды на фоне применения сиофора.

В группе с исходно повышенным содержанием инсулина, которое натощак составило $27,7$ мкед/мл (от $25,2$ до $30,2$ мкед/мл), а после еды — $29,2$ мкед/мл (от $26,7$ до $31,7$ мкед/мл), после применения сиофора уровень инсулина достоверно снизился: натощак до 18 мкед/мл, а после еды до $20,5$ мкед/мл, в то время как уровень гликемии натощак снизился с $12,6$ до $7,6$ ммоль/л, а после еды — с 18 до $10,9$ ммоль/л, что подтверждает достижение компенсации в группе как с низким исходным уровнем инсулина, так и с высоким. Однако если в группе с низким уровнем инсулина не отмечалось его динамики, то в группе с повышенным уровнем инсулина он достоверно снизился.

Из полученных нами данных можно сделать вывод о том, что у больных с ВР к ПСМ наблюдается как нормоинсулинемия, так и гиперинсулинемия, а реакция на пищевую нагрузку инсулярного аппарата снижена (нет возрастания уровня инсулина в ответ на пищевую нагрузку). Применение сиофора

приводит к снижению уровня инсулина в группе с его повышенной исходной концентрацией, не изменяя уровень инсулина при его нормальной концентрации, однако приводит к достоверному снижению уровня гликемии натощак и после еды как при нормоинсулинемии, так и при гиперинсулинемии, обеспечивая компенсацию СД по клиническим и лабораторным данным. Уровень Hb A_{1c} снизился с $8,8 \pm 0,8$ до $7,3 \pm 1,4\%$. Это подтверждает результаты многочисленных исследований о том, что сиофор не влияет непосредственно на секрецию инсулина, а антигипергликемический эффект обеспечивается множеством других проявлений его инсулиноподобного действия, что позволяет преодолеть инсулинорезистентность [4, 7, 10, 17].

В табл. 2 представлены результаты содержания инсулина и глюкозы у больных с ожирением и нарушением СГТТ до лечения сиофором и через 3 мес после его применения. За это время ИМТ снизился до $29,8 \pm 1,4$ кг/м².

Следует отметить, что в этой группе обследуемых мы выделили 3 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли лица с нормальным уровнем инсулина, у которых до применения сиофора натощак уровень инсулина составил $10,8$ мкед/мл, через 1 ч — $30,4$ мкед/мл, через 2 ч — $21,3$ мкед/мл и после лечения достоверно не изменился, а уровень гликемии натощак — $4,2$ ммоль/л, через 1 ч — $8,8$ ммоль/л, через 2 ч — $4,7$ ммоль/л и также достоверно не изменился после 3 мес лечения сиофором.

Во 2-ю подгруппу вошли 11 человек, уровень инсулина натощак у которых был снижен ($7,3$ мкед/мл), достоверно не увеличился после нагрузки глюкозой через 1 ч и оставался прежним через 2 ч, т. е. была плоская инсулинемическая кри-

Таблица 2

Содержание инсулина (в мкед/мл) и глюкозы (в ммоль/л) у больных с избыточной массой тела до лечения сиофором и через 3 мес на фоне его применения ($M \pm m$)

Группа обследованных	Терапия	Инсулин			Гликемия		
		исходно	через 1 ч	через 2 ч	исходно	через 1 ч	через 2 ч
Нормальный исходный уровень инсулина	До лечения	10,08 ± 0,8	30,4 ± 2,8	21,3 ± 8,1	4,2 ± 0,2	8,8 ± 0,7	4,7 ± 0,6
	На фоне лечения	8,6 ± 0,9	28,7 ± 1,1	19,4 ± 2,5	4,4 ± 0,1	8,6 ± 0,8	4,2 ± 0,5
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Повышенный исходный уровень инсулина	До лечения	48,2 ± 3,1	73,4 ± 3,8	54,2 ± 4,3	3,7 ± 0,2	4,1 ± 0,5	3,6 ± 0,9
	На фоне лечения	43,1 ± 5,2	72,1 ± 3,4	52,1 ± 2,2	3,9 ± 0,3	4,8 ± 0,3	3,7 ± 0,8
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Пониженный исходный уровень инсулина	До лечения	7,3 ± 0,2	7,9 ± 0,3	7,5 ± 0,8	6,4 ± 0,2	6,8 ± 0,4	6,2 ± 0,8
	На фоне лечения	7,7 ± 0,4	8,4 ± 0,9	7,3 ± 2,1	5,2 ± 0,8	6,9 ± 0,3	6,0 ± 0,4
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

вая. Эти показатели достоверно не изменились после лечения сиофором, гликемическая кривая также была плоской, показатели ее не превышали 6,7 ммоль/л натощак и через 2 ч после нагрузки.

В 3-й подгруппе из 9 человек, куда вошли лица с повышенным содержанием инсулина, гликемическая кривая также была плоской.

Полученные нами данные позволяют допустить наличие у больных с ожирением и нарушением СГТТ нормоинсулинемических, гипоинсулинемических и гиперинсулинемических типов секреции инсулина. Применение сиофора достоверно не изменяет характер секреции инсулина и не меняет толерантность к глюкозе, однако приводит к достоверному снижению массы тела. Снижение массы тела объясняется, вероятно, как анорексигенным эффектом, так и замедлением процесса всасывания углеводов в кишечнике, но этот эффект больные отмечали только в течение первых 7—10 дней приема сиофора, а масса тела продолжала снижаться в течение всего периода приема препарата [1, 14]. Возможно, препарат способствовал формированию привычки к меньшему количеству употребляемой пищи и другому, меньшему по калорийности набору продуктов. Этот и другие вопросы требуют дальнейшего тщательного изучения в больших и разнообразных по составу возрастных и антропометрических группах.

Выводы

1. У больных с ВР к ПСМ наблюдается снижение реакции инсулярного аппарата на пищевую нагрузку как при нормоинсулинемии, так и при гиперинсулинемии.

2. Сиофор в сочетании с ПСМ у больных СД типа 2 с ВР уменьшает резистентность к инсулину и позволяет добиться стойкой компенсации заболевания и избежать перевода больных на инсулинотерапию.

3. У больных с ожирением и нарушением СГТТ выявлены нормо-, гипер- и гипоинсулинемические типы секреции инсулина.

4. Сиофор у больных с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе достоверно не изменял секрецию инсулина и показатели гликемии и способствовал снижению массы тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bailey C. J., Mynett K. J., Page T. // Br. J. Pharmacol. — 1994. — Vol. 12. — P. 671—675.
2. Elgrably F., Costagliola D., Chwalow A. J. et al. // Diabet. Med. — 1991. — Vol. 8. — P. 773—777.
3. Groop L., Widen E. // Diabete and Metab. — 1991. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. 218—223.
4. Hamann A. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 196. — P. 382—387.
5. Henry R. R., Scheaffer L., Olefsky J. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 61. — P. 917—925.
6. Hermann L. S. // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — Suppl. 3. — P. 37—41.
7. Hundal H. S., Ramlal T., Reyes R. et al. // Endocrinology. — 1992. — Vol. 131. — P. 1165—1173.
8. Kahn S. E., Porte D. Jr. // Rifkin H. Diabetes Mellitus, Theory and Practice. — 4-th Ed. — New York, 1990. — P. 436—456.
9. Kfein W. // Diabete and Metab. — 1991. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. 235—240.
10. Klip A., Guma A., Ramlal T. et al. // Endocrinology. — 1992. — Vol. 130. — P. 2535—2544.
11. Lefebvre P., Scheen A. J. // Drugs. — 1992. — Vol. 44. — Suppl. 3. — P. 29—38.
12. Liu G. C., Coulston A. M., Lardinois C. K. et al. // Arch. Inter. Med. — 1985. — Vol. 145. — P. 665—669.
13. Olefsky J. M. // Am. J. Med. — 1985. — Vol. 79. — P. 1—7.
14. Penicaud A., Hittier Y., Ferre P., Girard J. // Biochem. J. — 1989. — Vol. 262. — P. 881—885.
15. Peters A. L., Davidson M. B. // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 45—53.
16. Reaven G. M. // J. Am. Geriatr. Soc. — 1985. — Vol. 33. — P. 93—95.
17. Sarabia V. // J. Clin. Invest. — 1992. — Vol. 90. — P. 1386—1395.
18. Ward W. K. et al. // Diabetes Care. — 1984. — Vol. 7. — P. 491—502.

Поступила 25.11.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.154:577.175.3281-008.6-085.3571-07

Г. А. Мельниченко, А. Е. Бобров, Т. И. Романцова, М. Г. Павлова, Л. С. Самсонова, М. А. Белянчикова, Н. Ю. Пятницкий

КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ И ПОВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИМ ГИПОГОНАДИЗМОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СЕЛЕКТИВНЫМИ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова, Научный центр психического здоровья (дир. — акад. РАМН А. С. Тиганов) РАМН, Москва

Исследовано изменение психического состояния и поведения 19 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с гиперпролактинемическим гипогонадизмом различных форм на фоне терапии селективными агонистами дофаминовых рецепторов (4 пациентки получали хинаголид и 15 — каберголин). В результате терапии отмечено значительное улучшение общего клинического состояния: восстановление двухфазного менструального цикла, уменьшение галактореи, нормализация уровня пролактина. Также наблюдались редукция сексуальных расстройств, уменьшение головных болей. Значительно улучшилось психологическое состояние больных: уменьшилось тревожное настроение, депрессивное состояние, выраженность нейровегетативных симптомов. Общая сумма баллов по шкале Гамиль-

Mental status and behavior were studied in 19 women aged 18—45 years with hyperprolactinemic hygonadism of different forms treated by selective dopamine receptor agonists (4 patients were treated with chinagolide and 15 with cabergolide). Appreciable improvement of the general clinical status was attained: biphasic menstrual cycle was restored, galactorrhea decreased, and prolactin level normalized. Sexual disorders and headaches reduced. Mental status improved: anxiety, depression, and severity of neurovegetative symptoms decreased. Hamilton score (anxiety) decreased from