

И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, А. М. Мкртумян, А. С. Аметов, И. М. Кахновский,
Т. Е. Чазова, Т. С. Королева, И. И. Кочергина, Л. С. Матвеева

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОБАЯ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, ММА им. И. М. Сеченова,
Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Современная концепция патогенеза сахарного диабета II типа (ИНЗСД) включает такие звенья, как гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение продукции глюкозы печенью. Нарушение секреции инсулина наступает вследствие снижения чувствительности β -клеток к глюкозе. Все это предполагает применение патогенетической терапии. Современная тактика лечения ИНЗСД основывается на диетотерапии, применении сульфонилмочевинных препаратов и бигуанидов, использовании физической нагрузки. Механизм действия каждого из перечисленных направлений лечения ИНЗСД хорошо известен и широко освещен в литературе. Ни одно из перечисленных средств терапии ИНЗСД не предупреждает и не снижает постприандиальную гликемию. Новый терапевтический подход к решению этой важной проблемы стал возможным благодаря синтезу фирмой "Bayer" ингибиторов α -глюкозидазы, замедляющих всасывание глюкозы в тонкой кишке [1]. Препаратом этого ряда является глюкобай (акарбоза), который представляет собой псевдотетрасахарид, замедляющий всасывание глюкозы в тонкой кишке и тем самым предупреждающий постприандиальное повышение уровня глюкозы в крови. Естественно, снижается содержание сывороточного инсулина, что приводит к улучшению инсулин-рецепторных взаимосвязей [2, 3].

Материалы и методы

Проводили сравнительную оценку глюкобая (акарбозы) с плацебо при ИНЗСД и ИЗСД (инсулинзависимый диабет). Об эффективности препарата судили по уровню гликированного гемоглобина (HbA_1), величине гликемии натощак и через 1 ч после еды (постприандиальная), суточной глюкозурии, изучали субъективную и объективную переносимость препарата при обоих типах сахарного диабета. До лечения и на его фоне определяли массу тела, показатели липидов, проводили общий и биохимический анализы крови. Отбор больных для включения в исследование проводился по следующим критериям для диабета II типа:

— предшествующее лечение лишь одной диетой;

— глюкоза крови натощак ≥ 140 мг% (7,8 ммоль/л) и постприандиальная гликемия 180 мг% (10,0 ммоль/л);

— длительность диабета ≥ 2 мес;

— возраст больных от 25 до 70 лет;

— индекс Брока $\geq 1,3$.

Для сахарного диабета I типа (ИЗСД) критерии включения были следующими:

— традиционное лечение инсулином;

— гликемия натощак ≥ 140 мг% (7,8 ммоль/л), постприандиальная 200 мг% (11,1 ммоль/л);

— HbA_1 10%;

— длительность сахарного диабета 3 мес;

— возраст больных от 18 до 70 лет.

Под нашим наблюдением находились 180 больных ИНЗСД и 120 больных ИЗСД. Длительность наблюдения при ИНЗСД составила 24 нед, при ИЗСД — 12 нед. За 2-4 нед до включения в группу наблюдения все больные были обследованы и при соответствии требуемым критериям рандомизированы ко второму визиту. В течение 24-недельного наблюдения больные ИНЗСД посещали клинику 6 раз, больные ИЗСД — 3 раза. В первые 2 нед больные получали лекарственную субстанцию (акарбоза или плацебо) по 50 мг, в дальнейшем — по 100 мг. Изучение проводилось двойным слепым методом, когда ни больной, ни врач не знали о содержании принимаемого препарата (акарбоза или плацебо). Из 180 больных ИНЗСД 24-недельное лечение завершил 161 человек, в том числе 83 (50 женщин и 33 мужчины) получали акарбозу, 78 (50 женщин, 28 мужчин) — плацебо. Из 120 пациентов с ИЗСД 17 по различным причинам выбыли в разные сроки из-под наблюдения. 55 (23 женщины, 32 мужчины) больных лечились акарбозой, 48 (30 женщин, 18 мужчин) — принимали плацебо.

Антропометрические данные и возраст больных представлены в табл. 1.

Больные ИЗСД, получавшие акарбозу, находились на инсулинотерапии в среднем 56 мес, а в группе получавших плацебо — 52 мес. Среднесуточная доза инсулина у первых составила $44 \pm 2,3$ ЕД, у вторых — $46 \pm 2,02$ ЕД. Из 103 пациентов с ИЗСД 6 больных, получавших акарбозу, и 7 принимавших плацебо имели сопутствующие болезни.

Все 83 больных ИНЗСД прошли 24-недельный курс лечения акарбозой, а из 78 больных ИНЗСД, получавших плацебо, 5 выбыли после 16-недельного приема, остальные 73 получали плацебо 24 нед.

Результаты и их обсуждение

В табл. 2 представлены уровни гликемии натощак у больных ИНЗСД при посещении клиники.

При статистической обработке показателей уровень глюкозы натощак в группе больных, получав-

Таблица 1
Некоторые антропометрические и возрастные данные обследованных больных ИНЗСД и ИЗСД

Тип диабета и характер терапии	Число больных	Возраст, годы	Рост, см	Масса тела, кг	Индекс Брока
ИНЗСД (II тип):					
акарбоза	83	$52,6 \pm 1,04$	$168 \pm 0,9$	$77 \pm 1,42$	$1,15 \pm 0,01$
плацебо	78	$49,2 \pm 1,08$	$167 \pm 1,6$	$76 \pm 1,25$	$1,14 \pm 0,02$
ИЗСД (I тип):					
акарбоза	55	$31,4 \pm 1,39$	$171 \pm 1,35$	$67 \pm 1,08$	$0,95 \pm 0,01$
плацебо	48	$31,5 \pm 1,56$	$169 \pm 1,3$	$65 \pm 1,3$	$0,94 \pm 0,01$

Таблица 2

Базальный уровень гликемии в крови натощак у больных ИНЗСД

Группа лечения, время	Глюкоза крови, мг %			
	<i>M</i>	$\pm m$	<i>min</i>	<i>max</i>
Акарбоза (n = 83)				
Исходная	176,7	3,03	140,0	280,0
День 0	164,7	3,05	121,0	248,0
Через 4 нед	146,3	3,7	76,0	260,0
Через 8 нед	141,0	3,4	80,0	290,0
Через 12 нед	137,9	3,5	75,0	306,0
Через 16 нед	137,0	3,48	80,0	260,0
Через 20 нед	133,5	3,2	72,0	240,0
Через 24 нед	129,9	3,17	70,3	224,0
Плацебо (n = 78)				
Исходная	173,7	3,75	120,0	324,4
День 0	160,2	2,86	100,0	230,7
Через 4 нед	146,6	3,7	90,0	239,0
Через 8 нед (n = 77)	142,6	3,67	60,0	250,0
Через 12 нед	137,1	3,54	82,0	221,6
Через 16 нед	134,2	3,07	80,0	200,0
Через 20 нед (n = 72)	128,6	2,83	60,0	190,0
Через 24 нед (n = 73)	130,4	3,05	73,0	190,0

Таблица 3

Уровень постприандиальной гликемии у больных

Группа лечения, время	Глюкоза крови, мг%			
	<i>M</i>	$\pm m$	<i>min</i>	<i>max</i>
Акарбоза (n = 83)				
Исходная	226,7	4,13	175,0	350,0
День 0	216,5	4,27	155,0	350,0
Через 4 нед	186,4	4,48	97,0	323,0
Через 8 нед	173,5	3,69	90,0	260,0
Через 12 нед	168,7	3,78	100,9	307,0
Через 16 нед	169,5	3,57	106,3	274,0
Через 20 нед	166,7	3,67	91,9	260,0
Через 24 нед (n = 82)	158,7	3,67	85,0	242,0
Плацебо (n = 78)				
Исходная	227,2	4,6	145,0	338,8
День 0	213,6	3,63	157,0	320,0
Через 4 нед	187,5	4,81	108,0	319,0
Через 8 нед	175,4	4,36	50,0	304,0
Через 12 нед	174,4	4,01	95,5	256,0
Через 16 нед	171,3	3,55	100,0	246,9
Через 20 нед (n = 72)	168,7	3,65	85,0	248,0
Через 24 нед (n = 73)	169,4	3,79	105,0	255,0

ших акарбозу, до лечения и через 24 нед составил соответственно $164,7 \pm 3,05$ и $129,9 \pm 3,20$ мг%, в группе плацебо — соответственно $160,2 \pm 2,86$ и $130,4 \pm 3,07$ мг%.

Статистически значимой разницы ($p = 0,23$) не выявлено при сравнении средних показателей этих 2 групп.

В табл. 3 представлены показатели постприандиальной гликемии на фоне приема акарбозы и плацебо.

Средние показатели постприандиальной гликемии в группе больных, получавших акарбозу, составили до лечения $216,5 \pm 4,4$ мг%, после 24 нед лечения — $158,7 \pm 3,9$ мг%; в группе плацебо — соответственно $213,6 \pm 3,6$ и $169,4 \pm 3,8$ мг%. При сравнении средних показателей постприан-

диальной гликемии в этих 2 группах выявлена статистически достоверная разница ($p = 0,004$).

Для объективной оценки эффективности акарбозы большое значение придаётся исследованию HbA_{1c}.

В табл. 4 представлены результаты исследования HbA_{1c} в группах больных ИНЗСД.

Средние показатели HbA_{1c} в группе больных, получавших акарбозу, до лечения и после лечения составили соответственно $10,12 \pm 0,20$ и $7,95 \pm 0,16\%$, в группе плацебо — $10,05 \pm 0,21$ и $8,44 \pm 0,21\%$. Сравнение результатов свидетельствует о достоверном снижении уровня HbA_{1c} на фоне приема акарбозы в сравнении с группой плацебо ($p < 0,017$).

Масса больных снизилась в обеих группах больных ИНЗСД: у получавших акарбозу в среднем на 2,8 кг, плацебо — на 2 кг.

В обеих группах больных ИНЗСД изменение показателей триглицеридов и холестерина было недостоверным.

У 24,4% больных ИНЗСД, получавших акарбозу, и у 5,6% больных, получавших плацебо, отмечались метеоризм и жидкий стул. Частота исключения из наблюдения вследствие побочных явлений в группе с акарбозой составила 7,8%, с плацебо — 13,5%, что свидетельствует о хорошей переносимости акарбозы. Ни один пациент с ИНЗСД не был исключен из группы наблюдения из-за желудочно-кишечного расстройства.

У больных ИЗСД концентрация глюкозы натощак до терапии глюкобаем (акарбозой) составила $210,0 \pm 7,68$ мг%, а через 12 нед — $160,2 \pm 6,19$ мг%. Подобная тенденция отмечена и в отношении постприандиальной гликемии до и после терапии глюкобаем: $260,4 \pm 7,68$ и $188,3 \pm 5,63$ мг% соответственно. Статистически достоверной разницы между группами больных, получавших акарбозу и плацебо, не обнаружено, о чем свидетельствуют показатели натощак до и через 12 нед приема плацебо: $213,3 \pm 7,8$ и $169,7 \pm 6,2$ мг%. Постприандиальная гликемия в группе больных ИЗСД, изученная в те же сроки, составила соответственно $261,6 \pm 7,8$ и $202,5 \pm 7,2$ мг%. Потребность в инсулине в группе больных, получавших акарбозу, составила до лечения $41,1 \pm 1,5$ ЕД/сут (20-64 ЕД/сут), через 12 нед — $39,7 \pm 1,46$ ЕД/сут (16-68 ЕД/сут), в группе плацебо — соответственно $45,1 \pm 1,2$ (20-82) и $44,9 \pm 1,94$ (22-86) ЕД/сут. Статистически значимой разницы в дозе инсулина не выявлено ($p > 0,1$).

Показатели суточной глюкозурии уменьшились вдвое в обеих группах больных ИЗСД ($p < 0,1$). Так, в группе больных, получавших акарбозу, до лечения и через 12 нед приема препарата суточная глюкозурия составила $46,1 \pm 6,1$ и $23,4 \pm 3,4$ г соответственно, а в группе больных, принимавших плацебо, — соответственно $42,2 \pm 4,3$ и $20,1 \pm 2,5$ г.

Уровень HbA_{1c} не претерпел существенных изменений: в обеих группах до лечения он составил 12,5%, после лечения акарбозой снизился до 10,2%, в группе плацебо — до 10,5%.

Масса тела у больных ИЗСД обеих групп оставалась стабильной.

Таблица 4
Уровень HbA₁ у больных ИНЗСД

Группа лечения, время	HbA ₁ , %			
	M	±m	min	max
<i>Акарбоза</i>				
День 0 (n = 83)	10,12	0,20	6,20	14,70
Через 8 нед (n = 83)	9,17	0,17	5,80	13,0
Через 16 нед (n = 82)	8,49	0,15	5,20	11,10
Через 24 нед (n = 82)	7,95	0,16	4,90	10,90
<i>Плацебо (n = 78)</i>				
День 0	10,05	0,21	6,80	14,60
Через 8 нед	9,20	0,20	5,90	14,00
Через 16 нед	9,13	0,31	5,60	27,00
Через 24 нед (n = 73)	8,44	0,21	5,10	16,50

У 45% больных ИНЗСД отмечались слабые или умеренные побочные явления (метеоризм, жидкий стул), а в группе плацебо — у 17%.

Таким образом, изучение влияния глюкобазы (акарбозы) в двойном слепом исследовании свидетельствует о его эффективности при лечении больных ИНЗСД. Результаты исследования позволяют отметить хорошую переносимость акарбозы больными в средних терапевтических дозах — 150-300 мг/сут. При легких и умеренных желудочно-кишечных расстройствах снижение дозы препарата приводит к исчезновению признаков.

Наш опыт свидетельствует, что лечение глюкобазом больных ИНЗСД неэффективно. Статисти-

чески значимых различий между лечением больных ИНЗСД глюкобазом и плацебо не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Junge B., Bøshagen H., Stoltzfus J., Müller L. // Enzyme Inhibitors / Ed. U. Brodbeck. — Weinheim, 1980. — P. 123-137.
2. Puls W., Keup U. // Diabetologia. — 1973. — Vol. 9. — P. 97.
3. Trusheit E., Frommer W., Junge B. // Angew Chem. — 1981. — Bd 20. — S. 744.

Поступила 22. 12. 94

I. I. Dedov, M. I. Balabolkin, A. M. Mkrtumyan, A. S. Ametov, I. M. Kakhnovsky, T. Ye. Chazova, T. S. Korolyova, I. I. Kocherghina, L. S. Matveyeva — GLUCOBAL THERAPY OF DIABETES MELLITUS

Summary. Effects of acarbose (glucobal) in comparison with placebo were assessed in 180 patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM, group II) and 120 ones with insulin-dependent diabetes (IDDM, group I). Group 1 patients were followed up for 24 weeks, group 2 ones for 12 weeks. Drug efficacy was assessed by parameters of carbohydrate metabolism compensation, including HbA₁ content, glycemia on an empty stomach and postprandial one, daily glycosuria, with the subjective and objective tolerance of the drug studied in detail. Time course of changes in body mass and lipid characteristics was followed up, clinical and biochemical analyses of the blood were carried out. Study of acarbose in a double blind test indicated its high efficacy in the treatment of patients with type II diabetes. Besides the influence on carbohydrate metabolism, a reduction of lipid concentration in the blood was observed in patients with NIDDM. Studies carried out in 120 patients with IDDM did not reveal any effect on carbohydrate metabolism in this type of diabetes. Acarbose was well tolerated by the patients. Only 24.4% of patients with NIDDM administered acarbose and 5.6% of those given placebo complained of meteorism; none of more grave gastrointestinal complications was observed.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-085.252.349-036.8-07:616.153.915

А. С. Аметов, Н. В. Перова, Н. Л. Винницкая, В. З. Топчиашили

АТЕРОГЕННОСТЬ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМЫ КРОВИ НА ФОНЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. А. С. Аметов) Российской медицинской академии последипломного образования Минздравмедпрома РФ, отдел биохимии (руководитель — проф. Н. В. Перова) Государственного НИИ профилактической медицины Минздравмедпрома РФ

Широкая распространенность сахарного диабета II типа и атеросклероза и высокая предрасположенность пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) к сердечно-сосудистым заболеваниям определяют приоритетное направление исследований, имеющих своей целью изучение патогенетических аспектов взаимосвязи этих заболеваний, поиск оптимальных методов управления ИНЗСД, направленных не только на компенсацию основных метаболических расстройств, но и на профилактику атеросклероза. Резистентность к действию эндогенного инсулина — одна из основных характеристик ИНЗСД. Дислипидемия наряду с гиперинсулинемией, гипергликемией и артериальной гипертензией является проявлением этой инсулинорезистентности [7]. Многочисленными исследованиями показано, что повышенный уровень триглицеридов (ТГ), липопротеидов очень низ-

кой плотности (ЛПОНП) наряду со снижением концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — характерное нарушение липидного гомеостаза у пациентов с ИНЗСД [7, 9, 15]. Уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) может быть повышен [7] или не превышать нормальных значений [9], однако скорость его обмена при ИНЗСД обычно повышена, а модификация путем гликозилирования и окисления способствует повышенному захвату этих частиц макрофагами в артериальной стенке. Нарушения в транспортной системе липопротеидов имеют не только количественный, но и качественный характер, что отражается в изменении содержания основных апо белков — апопротеинов А1 и В (апоА1, апоВ) [16]. Показано, что соотношение апоВ/апоА1 плазмы является показателем предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца [3, 4]. Таким образом,