

© М. Б. АНЦИФЕРОВ, А. Ю. МАЙОРОВ, 2002

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64

М. Б. Анциферов, А. Ю. Майоров

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПЕРОРАЛЬНОГО САХАРПОНИЖАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА ГЛИБОМЕТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Проведенное проспективное исследование по контролю диабета и развитию осложнений у больных сахарным диабетом типа 2 (UKPDS) показало возможность уменьшения частоты осложнений заболевания при интенсивной тактике лечения [18, 19]. При этом в группе больных, получавших лечение препаратами сульфонилмочевины, по сравнению с группой, находившихся на традиционной терапии, было отмечено снижение риска развития всех осложнений диабета на 12%, микрососудистых осложнений на 25% [17]. В группе больных, получавших лечение метформином, также было отмечено снижение риска всех осложнений диабета на 32%, инфаркта миокарда на 39%, смертности от диабета на 42%, общей смертности на 36% [15]. Таким образом, было продемонстрировано влияние лекарственной терапии на 2 основных патогенетических механизма сахарного диабета типа 2: дефекты секреции инсулина и инсулинорезистентность [7, 9, 12]. В то же время была отмечена ограниченная возможность монотерапии при длительном поддержании хорошего гликемического контроля. Через 3 года после установления диагноза только 50% больных были в состоянии достичь рекомендуемого уровня $Hb A_{1c}$ при использовании монотерапии, а к 9-му году эта цифра составила менее 25% [16]. Все это является отражением прогрессирующего снижения функции β -клеток, а также ухудшения чувствительности к инсулину на фоне феномена глюкозотоксичности.

Традиционно лечение сахарного диабета типа 2 начинают с монотерапии метформином или препаратами сульфонилмочевины, и только при выраженном ухудшении гликемического контроля добавляют второй препарат или инсулин [1, 2]. Такая тактика приводит к тому, что достаточно большая часть больных сахарным диабетом типа 2 постоянно находится в состоянии неудовлетворительной компенсации, имея уровень гликированного гемоглобина $Hb A_{1c}$ не ниже 9% [6]. Логичным представляется интенсивное терапевтическое воздействие как можно в более ранние сроки одновременно на оба патогенетических звена, вызывающих гипергликемию для того, чтобы добиться постоянного уровня $Hb A_{1c}$ менее 7%, рекомендуемого в качестве цели для профилактики осложнений. Более того, поскольку сахарный диабет типа 2 является прогрессирующим заболеванием, даже пациенты с изначально хорошим гликемическим контролем все равно потребуют комбинированной терапии [17, 20].

Наиболее часто применяемым на практике вариантом комбинированной сахарпонижающей терапии является сочетание препарата сульфонилмоче-

вины и метформина [3, 16]. Эффективность комбинированной пероральной терапии доказана рядом исследований, в основном при использовании комбинации глибенкламида и метформина. По сравнению с монотерапией комбинированная терапия способна снизить уровень гликемии натощак на 2—4 ммоль/л, а уровень $Hb A_{1c}$ на 2—2,5% [10, 11, 14]. В то же время существуют данные о том, что compliance больных (показатель правильности выполнения медицинских предписаний) при увеличении количества препаратов может снижаться. Так, в исследовании DARTS (Великобритания) количество больных, имевших индекс следования лечению (процент количества принятых таблеток от количества рекомендованных) более 90%, при монотерапии препаратами сульфонилмочевины составляло 31%, при монотерапии метформином — 34%, а при их комбинации как отдельных препаратов снижалось до 13%. Поэтому представляет интерес использование фиксированных комбинаций препаратов сульфонилмочевины и метформина в виде одной таблетки. В настоящее время уже накоплен достаточный опыт использования подобных комбинированных средств [4, 5, 13].

Материалы и методы

Глибомет ("Берлин-Хеми/Менарини", Германия) является пероральным сахарпонижающим средством, представляющим собой комбинацию глибенкламида (2,5 мг) и метформина (400 мг).

Проводили многоцентровое открытое несравнительное исследование. В исследовании принимали участие 3 центра: ЭНЦ РАМН (проф. М. Б. Анциферов, канд. мед. наук А. Ю. Майоров), кафедра эндокринологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова (проф. М. И. Балаболкин, канд. мед. наук Л. В. Недосугова), кафедра эндокринологии лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова (проф. Г. А. Мельниченко, канд. мед. наук В. В. Фадеев). Основная цель данного исследования состояла в изучении клинической эффективности и переносимости глибомета у больных сахарным диабетом типа 2.

В исследовании принимали участие 60 больных сахарным диабетом типа 2 обоего пола в возрасте старше 35 лет с длительностью заболевания от 3 мес до 15 лет, с уровнем гликированного гемоглобина $Hb A_{1c} \leq 11\%$ и уровнем гликемии натощак ≤ 15 ммоль/л, имеющие индекс массы тела < 35 кг/м². Обязательным было наличие письменного согласия пациента на участие в исследовании. Исключали больных, имеющих известную повышенную чувствительность к производным сульфонилмочевины или бигуанидам. Критериями исключения также явля-

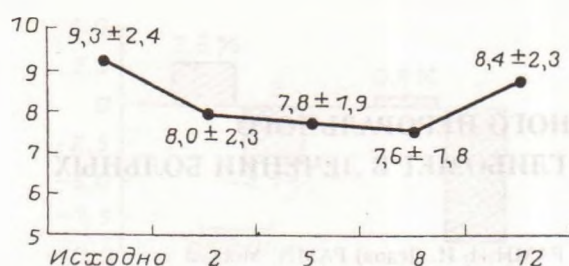


Рис. 1. Динамика гликемии натощак на фоне приема глибомета.

По оси ординат — гликемия натощак (в ммоль/л); по оси абсцисс — сроки исследования (в нед.).

лись беременность, лактация, кетоацидоз, инсулинотерапия в течение 6 мес, предшествующих исследованию, тяжелые нарушения функции печени и почек, тяжелые сердечно-сосудистые и психические заболевания, злоупотребление алкоголем, прием других гипогликемизирующих препаратов и оральных кортикостероидов. Исходная характеристика больных представлена в табл. 1.

Рекомендуемая схема подбора адекватной дозы глибомета была следующей. Начальная суточная доза составляла 2–4 таблетки глибомета с учетом ранее проводимой терапии. При необходимости суточную дозу увеличивали или уменьшали на 0,5–1 таблетку в неделю под контролем гликемии натощак до достижения уровня, не превышающего 7,8 ммоль/л. Максимальная суточная доза глибомета составляла 5 таблеток. Исходно препарат назначали 2 раза в день: утром и вечером.

Продолжительность приема глибомета составляла 12 нед. В течение этого периода было 5 посещений, во время которых определяли показатели эффективности и безопасности. Критериями оценки эффективности служили показатели гликемии натощак и гликированного гемоглобина $Hb A_{1c}$ в начале и конце исследования. Оценку безопасности и переносимости препарата проводили на протяжении всего исследования на основании изучения частоты возникновения нежелательных явлений и гипогликемий. Проводили полное физикальное обследование, а также выполняли стандартные лабораторные

и инструментальные тесты (клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, электрокардиограмма).

Данные, полученные в результате исследования, были подвергнуты статистической обработке с помощью параметрических методов статистического анализа с использованием парного критерия Стьюдента. Данные представлены как $M \pm SD$. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка гликемического контроля. Отмечалось достоверное снижение среднего уровня гликемии натощак в процессе исследования с $9,3 \pm 2,4$ до $8,4 \pm 2,3$ ммоль/л ($p < 0,05$). На рис. 1 показана динамика гликемии натощак в процессе исследования: хорошо видно, что уровень гликемии натощак через 2 нед снизился до 8 ммоль/л, а к 8-й неделе достиг целевых значений — 7,6 ммоль/л.

Несмотря на то что средний уровень гликемии натощак при последнем посещении (12-я неделя) был выше целевых значений, отмечалось значительное увеличение доли больных, имевших удовлетворительный уровень гликемии натощак (ниже 7,8 ммоль/л). Распределение больных в зависимости от уровня гликемии натощак в начале и конце исследования представлено в табл. 2.

Наблюдалось достоверное снижение среднего уровня гликированного гемоглобина $Hb A_{1c}$ с $7,9 \pm 1,2$ до $7,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$). Так же, как и с гликемией натощак, отмечалось увеличение доли больных, имевших удовлетворительный уровень метаболического контроля ($Hb A_{1c} < 7,5\%$). Распределение больных в зависимости от степени метаболического контроля показано в табл. 3.

Следует отметить, что достоверное снижение $Hb A_{1c}$ наблюдалось во всех возрастных группах, в том числе у больных старше 60 лет ($7,8 \pm 1,1\%$ исходно, $7,0 \pm 0,9\%$ в конце исследования; $p < 0,001$). Также не было достоверных отличий в динамике $Hb A_{1c}$ в зависимости от длительности заболевания.

Таблица 2

Распределение больных по уровню гликемии до и после лечения глибометом

Гликемия натощак, ммоль/л	Количество больных, %	
	исходно	в конце исследования
< 7,8	23	45
7,8–10,0	37	33
> 10–15,0	40	22

Таблица 3

Распределение больных по уровню $Hb A_{1c}$ до и после лечения глибометом

$Hb A_{1c}$, %	Количество больных, %	
	исходно	в конце исследования
< 7,5	28	59
7,5–9,0	54	36
> 9,0	18	5

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Пол (м/ж)	21/39
Средний возраст, годы	56,7 ± 7,9
Средняя длительность диабета, годы	6,5 ± 4,0
Средний индекс массы тела, кг/м ²	30,6 ± 3,8
Средняя гликемия натощак, ммоль/л	9,3 ± 2,4
Средний уровень $Hb A_{1c}$, %	7,9 ± 1,2
Вид лечения, число больных:	
диета	1
манинил	27
диабетон	13
глюренорм	1
глипизид	1
сиофор	5
манинил + сиофор	8
диабетон + сиофор	4

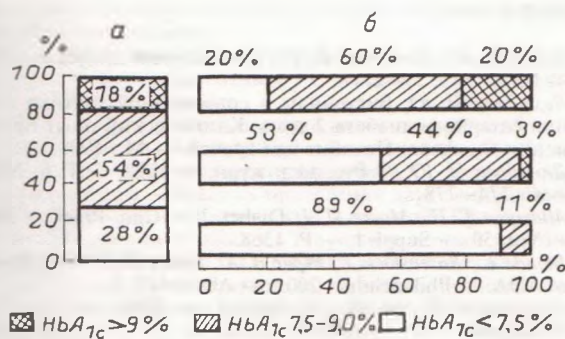


Рис. 2. Динамика гликемического контроля в зависимости от исходного уровня Hb A_{1c}.

а — исходно; б — через 12 нед. лечения глимепиридом.

Многочисленные работы по использованию фиксированных комбинаций пероральных сахаропонижающих препаратов подтверждают факт улучшения метаболического контроля по сравнению с монотерапией. Например, Т. Allavoine и соавт. показали эффективность комбинации 500 мг метформина и 2,5 мг глимепирида в одной таблетке в 16-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании [4]. Уровень Hb A_{1c} был почти на 1% ниже при использовании этой комбинации по сравнению с монотерапией глимепиридом или метформином. Не столь выраженное снижение среднего уровня Hb A_{1c} в нашем исследовании можно объяснить тем, что часть больных (12 человек) исходно уже находились на комбинированной терапии. Если проанализировать отдельно конечные результаты по гликемическому контролю у больных, имевших различный исходный уровень Hb A_{1c}, то ситуация будет выглядеть следующим образом (рис. 2). В группе больных, имевших удовлетворительный гликемический контроль, почти ни у кого не произошло его ухудшения. В то же время более половины больных из группы неудовлетворительного контроля (Hb A_{1c} 7.5–9%) смогли его улучшить. И даже в группе больных, имевших крайне неудовлетворительный контроль (Hb A_{1c} > 9%), 20% смогли перейти в группу удовлетворительного контроля.

Доза препарата. Средняя доза препарата к концу исследования составила 2,5 таблетки в сутки. Распределение больных в зависимости от дозы глимепирида в конце исследования показано на рис. 3.

Таким образом, 43% больных получали в сутки не более 5 мг глимепирида. Из приведенных данных также видно, что при необходимости возможно титрование дозы делением таблеток пополам. При анализе больных, исходно получавших глимепирид в виде монотерапии, оказалось, что средняя доза его на фоне приема глимепирида снизилась с $9,5 \pm 4,5$ до $6,5 \pm 3,2$ мг/сут ($p < 0,001$). Средняя доза метформина у этих больных составила $1,1 \pm 0,5$ г. При этом произошло достоверное улучшение гликемического контроля: уровень Hb A_{1c} в этой группе снизился с $8,2 \pm 1,1$ до $7,5 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$). Можно предполагать, что использование комбинированных препаратов в клинической практике позволит снизить дозы препаратов, получаемых больными в качестве монотерапии. Это также подтверждается рядом исследований [4, 6]. В

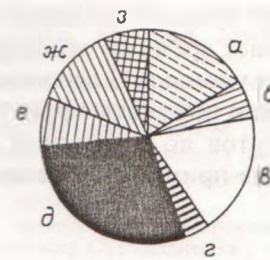


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от дозы глимепирида в конце исследования.

а — 1 таблетка (13%); б — 1,5 таблетки (8%); в — 2 таблетки (22%); г — 2,5 таблетки (3%); д — 3 таблетки (27%); е — 3,5 таблетки (10%); ж — 4 таблетки (12%); з — 5 таблеток (5%).

нашей работе чаще применяли схему лечения в виде двукратного приема препарата (утром и вечером). Эффективность большей кратности приема препарата требует специального изучения. Применяемая в ходе исследования схема титрации дозы (увеличение на 0,5–1 таблетку в неделю) в условиях клинической практики (при отсутствии возможности частого контроля гликемии) может быть изменена. Увеличение дозы может проводиться 1 раз в 2 нед.

Безопасность препарата. Появление различных нежелательных явлений (любое явление, возникшее в период лечения препаратом, как связанное, так и не связанное с ним) отмечено у 9 пациентов. Данные явления носили легкий, преходящий характер и не являлись причиной прерывания лечения ни у одного больного. Наиболее частыми побочными явлениями, которые можно было связать с лечением, являлись диспепсические расстройства (тошнота, неприятный вкус во рту, вздутие живота, жидкий стул, запоры). За время исследования не выявлено существенных изменений в соматическом статусе больных, а также клинически значимых изменений лабораторных показателей безопасности. У 5 больных были отмечены эпизоды легкой гипогликемии, верифицированные измерением уровня гликемии, которые были связаны с несоблюдением режима лечения (пропуск приема пищи, внеплановая физическая нагрузка). Тяжелых гипогликемий не зарегистрировано. Несмотря на улучшение гликемического контроля на фоне приема глимепирида, не отмечалось увеличения массы тела: средний индекс массы тела составлял $30,6 \pm 3,8$ кг/м² до начала исследования и $30,3 \pm 3,9$ кг/м² в конце исследования (NS). Более чем у половины больных (33 человека) выявлена даже тенденция к снижению массы тела. Эти данные подтверждают хорошую переносимость комбинированных препаратов больными, показанную в других работах. Так, в исследовании L. Blonde и соавт. 91% пациентов не отмечали симптомов гипогликемии, не наблюдалось серьезных побочных явлений, не было и достоверного увеличения массы тела при длительном (52 нед) применении комбинированного препарата сульфонилмочевины и метформина [5].

Хотя целью исследования не являлось подробное изучение качества жизни больных при использовании готовых комбинаций препаратов, следует сказать, что все больные отметили удобство приме-

нения глибомета: прием 1 таблетки, а не 2 разных препаратов в разное время по отношению к приему пищи. Это может уменьшить вероятность пропуска приема лекарства и повысить эффективность лечения. 95% пациентов по окончании исследования выразили желание принимать препарат в дальнейшем.

Выводы

1. Применение комбинированного сахарпонижающего препарата Глибомет у больных сахарным диабетом типа 2 в течение 12 нед позволило достигнуть улучшения контроля углеводного обмена (уровень HbA_{1c} снизился с $7,9 \pm 1,2$ до $7,3 \pm 0,8\%$).

2. Глибомет был одинаково эффективен в разных возрастных группах, в том числе у больных старше 60 лет.

3. У больных, исходно находившихся на терапии глибенкламидом, удалось снизить его дозу при использовании глибомета с $9,5 \pm 4,5$ до $6,5 \pm 3,2$ мг/сут, улучшив при этом гликемический контроль.

4. Показана безопасность глибомета в отношении гипогликемических реакций и побочных явлений.

5. Прием глибомета не вызывал увеличения массы тела при улучшении гликемического контроля.

6. Отмечено удобство применения готовой комбинации препаратов, что может повысить комплаентность больных в отношении приема таблетированных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Демидова И. Ю. // Сахарный диабет. — 1999. — № 1. — С. 23—27.
2. Демидова И. Ю. Бигуаниды в современной тактике лечения сахарного диабета 2 типа. Клинический опыт применения Сиофора: Пособие для врачей. — М., 1998.
3. Демидова И. Ю. // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 12. — С. 774—778.
4. Allavoine T. H., Marre M. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2000. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 1368.
5. Blonde L., Rosenstock J., Piper B. A., Henry D. // 61-st Session of ADA. — Philadelphia, 2001. — Abstr. 423-P.
6. Campbell J. W. // Br. J. Cardiol. — 2000. — Vol. 7. — P. 625—631.
7. De Fronzo R., Bonadonna R., Ferrannini E. // Diabetes Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 318—368.
8. De Fronzo R. // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 131. — P. 281—303.
9. Ferrannini E. // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19, N 4. — P. 477—490.
10. Hermann L. S., Schersten B., Bitzen P. O. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 1100—1109.
11. Hermann L. S., Schersten B., Melander A. // Diabet. Med. — 1994. — Vol. 11. — P. 953—960.
12. Lebovitz H. E. // Drug Benefit Trends. — 2000. — Vol. 12. — Suppl. A. — P. 8—16.
13. Mare M., Allavoine T. H. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2000. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 1367.
14. Marena S., Tagliaferro V. et al. // Diabete and Metab. — 1994. — Vol. 20. — P. 15—19.
15. UKPDS Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854—865.
16. UKPDS Group // J. A. M. A. — 1999. — Vol. 281. — P. 2005—2012.
17. UKPDS Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837—853.
18. UKPDS Group // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 124. — P. 136—145.
19. UKPDS Group // Ibid. — 1998. — Vol. 128. — P. 165—175.
20. Weyer C., Bogardus C., Mott D. M., Pratley R. E. // J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 104. — P. 787.

Поступила 13.11.01

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Ю. М. УРМАНОВА, Я. Х. ТУРАКУЛОВ, 2002

УДК 615.357.03:616.432-008.64-053.2].036.8

Ю. М. Урманова, Я. Х. Туракулов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОРДИТРОПИНА В ЛЕЧЕНИИ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

Институт эндокринологии (дир. — проф. С. И. Исмаилов) Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент

Среди проблем клинической эндокринологии одной из ведущих является проблема задержки физического развития (ЗФР) различного генеза у детей и подростков. Растущий интерес к изучению ЗФР обусловлен как широкой распространенностью подобных заболеваний, так и необходимостью поиска новых эффективных способов ее лечения и профилактики [2—4].

Заметный вклад в развитие данного направления эндокринологии внесли отечественные и зарубежные ученые, труды которых способствовали значительным достижениям в этой области медицины [1, 3, 5—7].

В структуре только эндокринных заболеваний существует ряд заболеваний гипофиза, при которых снижена или нарушена секреция гормона роста (ГР). Это изолированная или множественная недостаточность ГР (гипопитуитаризм, пангипопитуитаризм или церебрально-гипофизарный нанизм), врожденные синдромы недостаточности ГР различного генеза (синдром "пустого" турецкого седла, септооптическая дисплазия, расщеп-

лина твердого неба, нейросекреторная дисфункция, секреция биологически неактивного ГР), а также врожденные органические заболевания гипоталамо-гипофизарной области с дефицитом ГР: а- или дисплазия гипофиза, краниофарингиома и др. [2]. Кроме того, существует ряд заболеваний, сопровождающихся ЗФР, — врожденный гипотиреоз, сахарный диабет, наследственные заболевания скелета и др. [4, 6].

Эффективность лечения и достижение прогнозируемого роста ребенка в физиологические сроки зависят от своевременной диагностики заболевания с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, правильной дифференциальной диагностики различных форм ЗФР, этиопатогенетически выбранной терапии, начала и длительности лечения. Так, исследования разных авторов показывают, что возраст и начало лечения задержки физического развития ГР являются важными факторами в достижении наилучшего эффекта [8, 9]. При этом авторы указывают на необходимость ранней диагностики и раннего на-