

Е. Г. Старостина, А. В. Древаль, В. В. Богомолов, И. В. Мисникова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРЛИСТАТА И МЕТФОРМИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И ОЖИРЕНИЕМ

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Сравнивали эффективность 6-месячного лечения орлистатом или метформинном в плане действия на антропометрические показатели, состояние углеводного и жирового обмена, артериальное давление (АД), инсулинорезистентность и секрецию инсулина у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2).

В открытое исследование с параллельными группами вошло 60 больных СД2 в возрасте от 40 до 75 лет, получавшие до этого либо только диетотерапию, либо не более 1 таблетки препарата сульфонилмочевины, имеющие гликемию натощак не более 12 ммоль/л, гиперхолестеринемию и (или) гипертриглицеридемию. Методом рандомизации пациентов распределяли на лечение орлистатом по 120 мг 3 раза в сутки или метформинном в начальной дозе 500 мг и постепенным увеличением дозы до терапевтической. Пациенты обеих групп получали одинаковые диетические рекомендации. Исходно и через 1, 2, 3 и 6 мес определяли массу тела, индекс массы тела, окружность талии, АД, уровень гликемии натощак, HbA_{1c} , триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности; исходно и после лечения проводили пероральный глюкозотолерантный тест с определением гликемии и уровня инсулина и расчетом индекса инсулинорезистентности по методу НОМА. Из группы орлистата преждевременно выбыли 2 пациента, из группы метформина — 5 пациентов; ни в одном случае причиной выбывания не были нежелательные явления.

При лечении орлистатом отмечалась достоверно более выраженная положительная динамика антропометрических показателей, чем при лечении метформинном. Уменьшение массы тела в группе орлистата составило $8,4 \pm 3,7\%$ от исходной, в группе метформина — $4,5 \pm 2,7\%$ ($p < 0,001$), уменьшение индекса массы тела — $3,3 \pm 1,8$ и $1,6 \pm 0,9$ кг/м² ($p < 0,001$), окружность талии — $8,9 \pm 4,6$ и $5,2 \pm 3,8$ см соответственно ($p < 0,003$). В обеих терапевтических группах отмечалось достоверное снижение средних показателей САД и ДАД, гликемии натощак, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также уровня триглицеридов в подгруппах лиц с исходной гипертриглицеридемией без существенной разницы между группами. Исходные уровни HbA_{1c} в группе орлистата и метформина составляли $9,2 \pm 1,5$ и $9,1 \pm 2,0\%$ (разница статистически незначима), на фоне лечения в группе орлистата произошло достоверное статистическое и значимое клиническое снижение уровня HbA_{1c} до $8,0 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$), а в группе метформина он достоверно не изменился ($8,7 \pm 1,7\%$; $p > 0,05$). Доля больных с уровнем $HbA_{1c} < 7,5\%$ в группе метформина до и после лечения составила 20 и 23,3%, в группе орлистата — 16,5 и 30% соответственно, хотя тенденция не достигала статистической значимости. Уровни гликемии в ходе перорального глюкозотолерантного теста достоверно снизились в обеих группах, уровни иммунореактивного инсулина остались без изменений. В группе метформина отмечалось достоверное улучшение чувствительности к инсулину (IR-НОМА снизился с $6,1 \pm 4,6$ до $4,2 \pm 2,6$; $p = 0,024$). В группе орлистата средний IR-НОМА не изменился, однако достоверно увеличилась доля пациентов с нормальной чувствительностью к инсулину (с 10 до 33,3%; $p = 0,035$), чего не отмечалось в группе метформина.

Орлистат не уступает метформину как средство сахарно-нижающей терапии и как средство коррекции дислипидемии и может использоваться как препарат выбора для лечения больных СД2 с избыточной массой тела или ожирением.

The study was made to compare the effects of treatment with orlistat or metformin for 6 months on anthropometric parameters, carbohydrate and lipid metabolism, blood pressure, insulin resistance and insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. Open study with parallel groups included a total of 60 patients with type 2 diabetes mellitus, aged 40 to 75 years. Before the study all the patients were on diet alone, or not more than 1 tablet of medication of sulphonylurea, their fasting plasma glucose was < 12 mmol/l, they had hypercholesterinemia and/or hypertriglyceridemia. Each individual was assigned randomly to receive 120 mg orlistat three times daily or metformin, in the initial dosage 500 mg, and successive increment of the dosage to the therapeutic level. Both groups received the same dietary counseling. Initially and 1, 2, 3 and 6 months later body mass, body mass index, blood pressure, the levels of fasting blood glucose levels, HbA_{1c} , triglycerides, cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoproteins (HDL) were determined. Initially and after treatment an oral glucose tolerance test was performed with estimation of glycemia and insulin levels with calculation of index of insulin resistance assessed by the homeostasis model for assessment of insulin resistance (HOMA). From orlistat group 2 patients and from metformin group 5 patients were withdrawn, but in no case because of side-effects. In the orlistat group there was more pronounced positive dynamics in trend of anthropometric parameters alteration than in the metformin group. The orlistat group lost $8,4 \pm 3,7\%$ of initial body mass vs. $4,5 \pm 2,7\%$ in the metformin group ($P < 0,001$), decline of body mass index was $3,3 \pm 1,8$ and $1,6 \pm 0,9$ kg/m² ($p < 0,001$), decrement of waist circumference was $-8,9 \pm 4,6$ and $5,2 \pm 3,8$ cm respectively ($p < 0,003$). Both therapeutic groups showed significantly reduced systolic and diastolic blood pressure values, fasting blood glucose levels, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides levels in patient with initial hypertriglyceridaemia without any difference between the two groups. Initial HbA_{1c} levels in orlistat and metformin groups reached $9,2 \pm 1,5\%$ and $9,1 \pm 2,0\%$, treatment with orlistat was followed by significant statistical and clinically significant decrease of HbA_{1c} levels to $8,0 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$), in the metformin group it did not change significantly ($8,7 \pm 1,7\%$, $p > 0,05$). The part of the patients with HbA_{1c} in the metformin group before and after treatment was equal 20% and 23,3% respectively, in the orlistat group, respectively, 16,5% and 30%, although the tendency in both groups did not reach statistical significance. The glycemia level during GTT reduced significantly in both groups, IRI levels did not change. In the metformin group there was significant improvement in sensitivity to insulin (IR-HOMA decreased from $6,1 \pm 4,6$ to $4,2 \pm 2,6$ ($p = 0,024$). In the orlistat group mean IRI-HOMA did not change, but there was significant increase in the part of patients with normal sensitivity to insulin (from 10% to 33,3%, $p = 0,035$), that was not seen in the metformin group. Orlistat is not inferior to metformin in the ability for reducing plasma glucose level and as remedy for correction of dislipidemia and may be used as medication of choice in patients with type 2 diabetes mellitus with excessive body weight and obesity.

Ожирение, или избыточная масса тела — МТ (здесь и далее — "ожирение"), существенно влияет на эффективность терапевтических мероприятий при сахарном диабете типа 2 (СД2). Преднамеренное уменьшение МТ у больных СД2 ведет к снижению уровня гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}), степени дислипидемии, уменьшению потребности в сахаропонижающих препаратах [3, 9]. В соответствии с результатами Британского проспективного исследования диабета (UKPDS) препаратом выбора при лечении больных СД2 с ожирением может служить метформин, так как он улучшает не только "мягкие" (лабораторные) критерии эффективности лечения, но и "твердые" критерии, или клинические исходы — общую и обусловленную диабетом смертность, число клинических событий, связанных с диабетом [2, 12]. В последние годы появился новый препарат, предназначенный непосредственно для снижения МТ — орлистат (ксеникал). В двойных слепых рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях назначение орлистата в дополнение к любой сахаропонижающей терапии у больных СД2 (диетотерапии, препаратам сульфонилмочевины, метформину или инсулину) приводило к достоверно более выраженному улучшению антропометрических показателей, показателей компенсации, АД, а также к уменьшению дозы одновременно принимаемых сахаропонижающих препаратов [6–8, 11]. Однако до настоящего времени не было проведено (в том числе и за рубежом) ни одного исследования терапии орлистатом в сравнении с терапией каким-либо сахаропонижающим препаратом у больных СД2. Между тем орлистат, влияющий на основное звено патогенеза СД2 — ожирение, теоретически вполне может претендовать на то, чтобы также стать препаратом выбора для лечения этих больных. В связи с этим целью нашего исследования явилась сравнительная оценка эффективности орлистата и метформина у амбулаторных больных СД2 с ожирением.

Материалы и методы

В это открытое рандомизированное сравнительное исследование с параллельными группами вошло 60 последовательно набранных больных, удовлетворявших следующим критериям: СД2, выявленный не менее 1 мес назад, возраст от 40 до 75 лет, отсутствие сахаропонижающей терапии или прием не более 1 таблетки любого препарата сульфонилмочевины (ПСМ), гликемия натощак ≤ 12 ммоль/л и (или) триглицеридов $\geq 2,0$ ммоль/л, избыточная МТ или ожирение (индекс МТ — ИМТ > 27 кг/м²). Критериями исключения из исследования были ацетонурия или кетонацидоз в анамнезе, наличие противопоказаний к приему метформина или орлистата (в соответствии с инструкциями к применению), психические расстройства, влияющие на комплаентность больного, одновременный прием других препаратов, предназначенных для снижения МТ, и гиплипидемических средств. После получения от пациентов письменного информированного согласия на участие в исследовании они проходили скрининг, в ходе которого оценивали соответствие пациента критериям включения—исключения, затем методом простой рандомизации пациентов распределяли в группы на лечение орлистатом и метформинотом (по 30 человек в каждой группе). В

день рандомизации пациенты обеих группы получали одинаковые рекомендации и памятки по гипокалорийному питанию с преимущественным ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов. Орлистат (ксеникал, "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.") назначали по 1 капсуле (120 мг) 3 раза в сутки во время еды на протяжении всего исследования. Метформин (сиофор, "Берлин-Хеми") назначали в начальной дозе 500 мг, при необходимости постепенно увеличивая дозу в соответствии с показателями гликемии и с указаниями в инструкции к применению препарата. Протокол исследования предусматривал повторное обследование всех пациентов через 1, 3 и 6 мес лечения. Если при последующих визитах у пациента любой группы выявлялась гликемия натощак выше 9 ммоль/л, протокол разрешал добавить к лечению глибенкламид в дозе 5 мг/сут. Если пациент до начала исследования получал антигипертензивную терапию, ее в ходе исследования не изменяли. Главным критерием эффективности были антропометрические показатели — МТ и ИМТ, вторичными критериями — гликемия натощак, уровень Hb A_{1c} (его определяли методом ионообменной хроматографии, норма до 6,3%), показатели липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности — Х-ЛНП, холестерин липопротеинов высокой плотности — Х-ЛВП, триглицериды) и АД. Для оценки инсулинсекреторной функции β -клеток и чувствительности к инсулину до и после лечения проводили стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с определением гликемии и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в точках 0, 1 и 2 ч и расчетом площадей под кривыми гликемии и ИРИ. Кроме того, рассчитывали индекс инсулинорезистентности по методу HOMA (Homeostasis Model Assessment) [10] по следующей формуле: ИР-НОМА = глюкоза (в ммоль/л) · инсулин (в мкЕД/мл)/22,5. Полностью исследование по протоколу завершили 28 больных, получавших лечение орлистатом (группа орлистата), и 25 человек, леченных метформинотом (группа метформина). Досрочно из исследования выбыли 2 человека в группе орлистата и 5 человек в группе метформина; нежелательные явления не были причиной выбывания ни в одном случае.

Статистический анализ. Количественные данные описывали методами описательной статистики, они представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения (для данных с нормальным типом распределения в скобках приводятся медиана и диапазон). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение между группами проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), в том числе (при ненормальном распределении данных) с помощью его непараметрического варианта (ranked ANOVA). Для оценки внутригрупповой динамики при условии нормального распределения данных и равенства дисперсий использовали парный критерий Стьюдента, при других типах распределения — знаковый критерий Вилкоксона. Динамику изменения пропорций внутри группы оценивали с помощью теста Мак-Немара. Для оценки тенденции к изменению пропорций применяли тест Кохрана—Армитажа на линейный тренд. Корреляционные зависимости исследовали методом ранговой корреляции (Спирмена). За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Анализ проводили с использованием компьютерного статистического пакета SAS, версия 8.2 (SAS Institute, США).

Таблица 1

Основные исходные характеристики пациентов двух терапевтических групп

Показатель	Группа орлистата (n = 30)	Группа метформина (n = 30)	p
Пол (муж/жен)	7/23	8/22	нз ^а
Возраст, годы	53,1 $\pm$ 7,0 (52; 42–68)	52,1 $\pm$ 9,0 (51; 40–70)	нз ^б
Длительность СД, годы	0,1–7	0,1–7	
Число больных, исходно принимавших ПСМ (не более 1 таблетки)	4 (13,3%)	5 (16,6%)	нз ^а
МТ, кг	100,7 $\pm$ 15,3 (96; 77–132)	97,0 $\pm$ 21,1 (95; 70–143)	нз
ИМТ, кг/м ²	37,0 $\pm$ 5,1 (36,2; 28,3–46,4)	35,9 $\pm$ 6,3 (34,3; 27,3–50,6)	нз ^а
Окружность талии (ОТ), см	113,5 $\pm$ 9,8 (114,0; 92–132)	110,1 $\pm$ 11,6 (107,0; 94–146)	нз ^а
Гликемия натощак, ммоль/л	8,8 $\pm$ 1,8 (8,8; 5,2–11,7)	8,7 $\pm$ 1,8 (8,6; 5,6–11,8)	нз ^б
Уровень Hb A _{1c} , %	9,2 $\pm$ 1,5 (6,4–12,3)	9,1 $\pm$ 2,0 (6,3–14,7)	нз ^а
Систолическое АД (САД), мм рт. ст.	141,6 $\pm$ 17,4 (140,0; 110–185)	139,0 $\pm$ 20,1 (135,0; 90–190)	нз ^б
Диастолическое АД (ДАД), мм рт. ст.	88,8 $\pm$ 10,3 (87,5; 70–120)	82,3 $\pm$ 11,1 (80,0; 60–100)	0,043 ^а

Примечание. Все данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение (медиана; диапазон). Здесь и в табл. 2 — 4: нз — разница статистически незначима, а — точный тест Фишера; б — ANOVA; в — непараметрический ANOVA.

Результаты и их обсуждение

Исходно обе группы были хорошо сопоставимы между собой по основным характеристикам (табл. 1), кроме ДАД (см. далее).

До лечения антропометрические показатели пациентов обеих групп достоверно не различались (см. табл. 1). После лечения в группе орлистата МТ снизилась до $92,0 \pm 13,9$ кг, в группе метформина — до $93,7 \pm 21,1$ кг (разница между группами статистически незначима). Больные в группе орлистата похудели на $8,6 \pm 4,3$ кг ($p < 0,001$ внутри группы), в группе метформина — на $4,4 \pm 2,5$ кг ($p < 0,001$ внутри группы). Разница между группами по динамике МТ (Δ МТ) была статистически значимой ($p < 0,001$). Процентное изменение МТ в группе орлистата составило $-8,4 \pm 3,7\%$ от исходной, что значимо отличалось от такового в группе метформина ($-4,5 \pm 2,7\%$; $p < 0,001$). После лечения ИМТ в группе орлистата и метформина составил $33,6 \pm 4,4$ и $34,5 \pm 6,4$ кг/м² соответственно (разница между группами статистически незначима), при этом Δ ИМТ в группе орлистата составила $-3,3 \pm 1,8$ кг/м² ($p < 0,001$ для динамики внутри группы), а в группе метформина $-1,6 \pm 0,9$ кг/м² ($p < 0,001$ для динамики внутри группы и $p < 0,001$ для разницы между группами). Доли больных, похудевших на $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ от исходной МТ, представлены на рис. 1; видна явная тенденция к более благоприятной динамике при лечении орлистатом, однако разница между группами не достигала статистической достоверности из-за недостаточного числа пациентов. ОТ достоверно снизился в обеих группах ($p < 0,001$) и вновь не различался между группами ($105,2 \pm 7,7$ см в группе орлистата и $105,1 \pm 13,3$ см в группе метформина; разница статистически незначима). Среднее уменьшение ОТ (Δ ОТ) в группе орлистата составило $-8,9 \pm 4,6$ см, в группе метформина $-5,2 \pm 3,8$ см ($p < 0,003$ для разницы Δ ОТ между группами).

В результате уменьшения МТ САД в группе орлистата достоверно снизилось до $133,0 \pm 13,7$ мм рт. ст. (снижение на $8,7 \pm 18,4$ мм рт. ст.; $p = 0,018$ для динамики внутри группы). В группе метформина также отмечалось достоверное уменьшение САД до $130,4 \pm 13,6$ мм рт. ст., т. е. на $10,0 \pm 13,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ для динамики внутри группы). Средние показатели САД после лечения и Δ САД в двух терапевтических группах были одинаковыми. Поскольку исходно ДАД в группе орлистата было достоверно выше, чем в группе метформина (см. табл. 1), при анализе изменений данного показателя относительно исходного уровня использовалась поправка на исходный уровень (коварианта). ДАД в группе орлистата достоверно снизилось до $82,5 \pm 8,7$ мм рт. ст. (снижение на $5,8 \pm 12,1$ мм рт. ст.; $p = 0,011$ для динамики внутри группы), а в группе метформина — до $78,8 \pm 8,3$ мм рт. ст. (снижение на $4,0 \pm 9,1$ мм рт. ст. при пограничном уровне статистической значимости $p = 0,047$). Средние показатели ДАД после лечения и Δ ДАД в двух терапевтических группах были одинаковыми.

Исходно АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. имело место у 17 (57%) пациентов в группе орлистата и у 15 (50%) пациентов в группе метформина. К заключительному визиту эффективность коррекции артериальной гипертензии (т. е. показатели АД $< 140/90$ мм рт. ст. или снижение САД/ДАД на 20/10 мм рт. ст.) отмечалась у 13 (76,5%) из 17 больных с исходной гипертензией в группе орлистата и у 13 (80%) из 15 больных с гипертензией в группе мет-

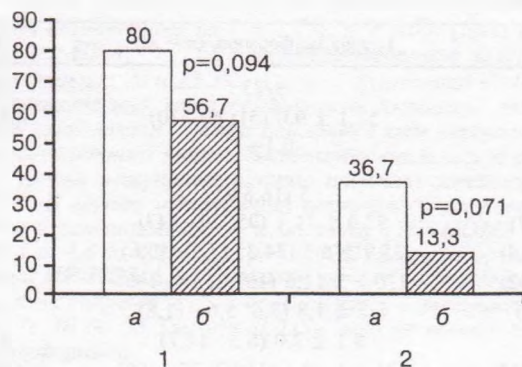


Рис. 1. Доли больных, похудевших на $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ от исходной МТ при лечении орлистатом и метформинном.

По оси ординат — % больных. 1 — $\geq 5\%$ от исходной МТ; 2 — $\geq 10\%$ от исходной МТ. а — орлистат; б — метформин.

Таблица 2

Влияние терапии орлистатом и метформинном на показатели липидного обмена

Показатель	Группа орлистата	Группа метформина	p для сравнения	
			средних между двумя группами*	изменений (Δ) в двух группах*
Общий холестерин, ммоль/л:				
исходно	$6,2 \pm 1,0$	$6,5 \pm 1,3$	нз	
после лечения	$5,1 \pm 1,5$	$5,6 \pm 1,1$	нз	нз
p для динамики внутри группы**	$< 0,001$	0,003		
Х-ЛНП, ммоль/л:				
исходно	$4,1 \pm 0,9$	$4,5 \pm 1,0$	нз	
после лечения	$3,3 \pm 1,4$	$3,6 \pm 0,9$	нз	нз
p для динамики внутри группы**	0,017	0,003		
Х-ЛВП, ммоль/л:				
исходно	$1,0 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3$	нз	
после лечения	$0,9 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,6$	нз	нз
p для динамики внутри группы**	нз	нз		
Триглицериды, ммоль/л:				
исходно	$2,3 \pm 1,1$	$2,2 \pm 1,4$	нз	
после лечения	$1,8 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,7$	нз	нз
p для динамики внутри группы**	нз	нз		

Примечание. * — ANOVA; ** — знаковый тест Вилкоксона.

формина; обе группы по этой динамике достоверно не различались.

До начала лечения терапевтические группы были сопоставимы по всем обсуждающимся ниже лабораторным показателям (см. табл. 1 и 2). Гликемия натощак в группе орлистата и метформина после лечения снизилась до $7,2 \pm 1,6$ и $7,7 \pm 1,9$ ммоль/л соответственно (разница между группами статистически незначима). В обеих группах значимое снижение гликемии натощак отмечалось уже через 1 мес, сохранялось через 3 мес, а к заключительному визиту среднее изменение гликемии натощак (Δ Гл) относительно исходного уровня в группе орлистата составило $-1,4 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,001$ для динамики внутри группы), в группе метформина $-1,1 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,001$ для динамики внутри группы). Δ Гл в двух группах была статистически одинаковой. Исходно доля больных с гликемией натощак < 7 ммоль/л в группе орлистата составляла 13,3%, в группе метформина — 23,3%, через 1 мес — 30 и 30%, через 3 мес — 26,7 и 43,3%, после лечения — 46,7 и 36,7% соответственно. Таким образом, в группе орлистата отмечалась высокодостоверная тенденция к увеличению числа больных с хорошей компенсацией углеводного обмена ($p = 0,005$ по тесту на линейный тренд Кокрана—Армитажа); в группе метформина эта тенденция имела пограничный уровень достоверности ($p = 0,049$).

Уровень Hb A_{1c} в группе орлистата уменьшился до $8,0 \pm 1,5\%$, в группе метформина он составил $8,7 \pm 1,7\%$ (разница между группами статистически незначима). Тем не менее при приеме орлистата ($p = 0,001$) снижение уровня Hb A_{1c} отмечалось уже к 3-му месяцу терапии, чего не наблюдалось в группе метформина. К 6-му месяцу среднее изменение содержания Hb A_{1c} относительно исходного уровня в группе орлистата достигло $-1,2 \pm 2,1\%$ (медиана $-0,7\%$, диапазон от $-6,9$ до $3,4\%$) и было значимым не только статистически ($p < 0,001$), но и клинически, а в группе метформина оно составило $-0,5 \pm 2,2\%$ (медиана $-0,6\%$, диапазон от $-5,3$ до $5,6\%$) и было статистически недостоверным (рис. 2). Доля больных с удовлетворительной компенсацией углеводного обмена (Hb A_{1c} $< 7,5\%$) в группе метформина не изменилась (20% исходно, 23,3% после лечения), а в группе орлистата она составила 16,5 и 30% пациентов соответственно, хотя эта динамика не достигала уровня статистической значимости.

Таким образом, согласно полученным данным, в группе орлистата отмечалась более положительная динамика компенса-

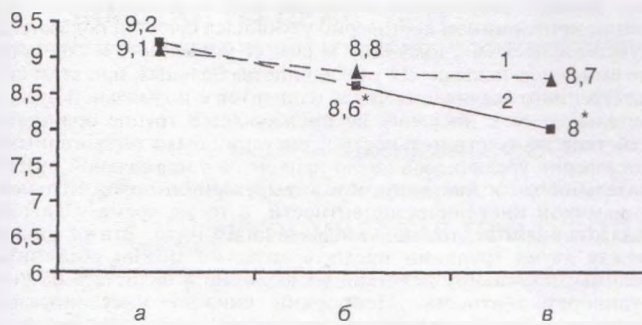


Рис. 2. Динамика уровня Hb A_{1c} при лечении орлистатом и метформином.

По оси ординат — динамика уровня Hb A_{1c} (%); по оси абсцисс — сроки терапии: а — исходно; б — через 3 мес; в — через 6 мес. 1 — метформин; 2 — орлистат. * — $p < 0,001$ для динамики внутри группы.

ции углеводного обмена. Вряд ли недостаточное снижение уровня Hb A_{1c} в группе метформина можно объяснить его неадекватной дозой: медиана дозы метформина у больных, завершивших исследование по протоколу, составила 1500 мг/сут, что соответствует рекомендациям отечественных экспертов [1]. В ходе исследования дополнительный прием 1 таблетки ПСМ был назначен 1 больному в группе метформина, а больным в группе орлистата ПСМ дополнительно не назначали, поэтому этот факт также не объясняет меньшую динамику Hb A_{1c} в группе метформина. Корреляции между Δ Hb A_{1c} и снижением МТ ни в одной из групп не было. С нашей точки зрения, единственным возможным объяснением этого факта служит то, что из группы метформина выбыло больше пациентов (5 человек), чем из группы орлистата (2 человека), при этом большой разброс показателя Hb A_{1c} обусловил отсутствие статистически значимого его снижения в этой недостаточно большой группе. С другой стороны, это объяснение носит чисто "математический" характер, поэтому выявленный нами более выраженный сахарпони-

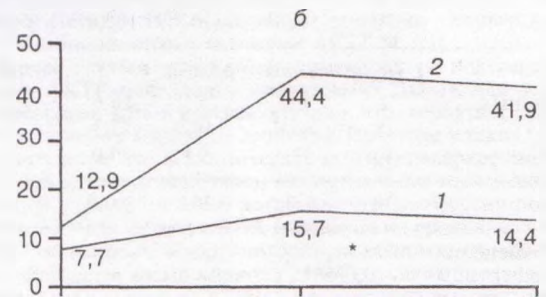
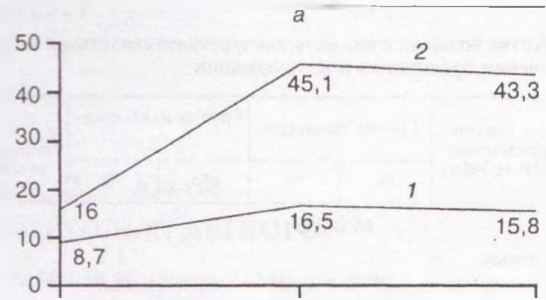


Рис. 4. Динамика уровней глюкозы и инсулина в ходе ПГТТ в группе метформина.

жающий эффект орлистата по сравнению с метформином требует подтверждения в более крупных исследованиях.

Динамика показателей липидного обмена при лечении обоими препаратами представлена в табл. 2, из которой видно, что в обеих группах произошло одинаковое улучшение показателей общего холестерина и Х-ЛНП, в то время как уровни Х-ЛВП и триглицеридов по группам в целом не изменились. Однако при анализе подгруппы лиц с исходной гипертриглицеридемией (≥ 2 ммоль/л) было выявлено достоверное снижение этого показателя как в группе орлистата (с $3,1 \pm 1,1$ до $1,9 \pm 0,8$ ммоль/л; $p < 0,01$, знаковый тест Вилкоксона), так и в группе метформина (с $3,3 \pm 1,5$ до $2,2 \pm 0,7$ ммоль/л; $p < 0,05$), при этом разница между терапевтическими группами отсутствовала.

Обе группы статистически не различались исходно и после лечения, а также по изменениям (Δ) относительно показателей глюкозы и ИРИ в точках 0, 1 и 2 ч в ходе ПГТТ. Уровни ИРИ в точках 0, 1 и 2 ч в ходе ПГТТ достоверно не изменились ни в одной из групп, уровни глюкозы достоверно и сходным образом уменьшились в обеих группах. Кроме того, группы орлистата и метформина статистически не различались как исходно, так и после лечения, а также по изменениям (Δ) площадей под кривой глюкозы и ИРИ. Площади под кривой ИРИ в ходе ПГТТ достоверно не изменились ни в одной из групп, а площади под кривой глюкозы достоверно уменьшились в обеих группах (рис. 3 и 4).

Показатель ИР-НОМА был выбран нами, поскольку показано, что он тесно коррелирует с результатами определения чув-

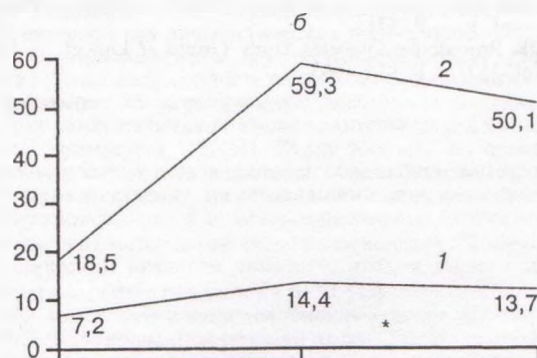
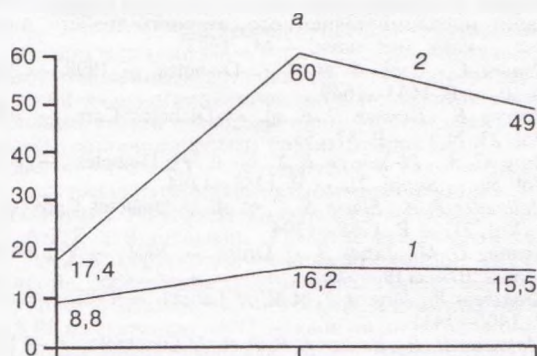


Рис. 3. Динамика уровней глюкозы и инсулина в ходе ПГТТ в группе орлистата.

Здесь и на рис. 4: а — исходно; б — после лечения. 1 — уровень глюкозы (в ммоль/л); 2 — уровень инсулина (в мкЕд/мл). * — $p < 0,001$ для динамики площади под кривой глюкозы.

Таблица 3

Динамика инсулинорезистентности у больных СД2 с ожирением при лечении орлистатом или метформином

Период исследования	Группа орлистата	Группа метформина	p для сравнения между группами**
Исходно	$6,5 \pm 4,2$ (5,5; 0,9–20,6)	$6,1 \pm 4,6$ (5,0; 0,2–20,2)	нз
После лечения	$5,9 \pm 5,1$ (3,6; 1,9–22,3)	$4,2 \pm 2,6$ (3,4; 0,03–12,8)	нз
Изменение	$-0,7 \pm 4,7$ (-0,7; -15,5–13,0)	$-2,1 \pm 4,6$ (-1,4; -16,7–5,1)	нз
r для динамики внутри групп	нз	0,024*	

Примечание. * — знаковый критерий Вилкоксона; ** — непараметрический ANOVA.

Таблица 4

Количество больных с нормальной чувствительностью к инсулину при лечении орлистатом и метформином

Индекс инсулинорезистентности (ИР-НОМА)	Группа орлистата		Группа метформина		p для сравнения между группами*
	абс.	%	абс.	%	
<i>Исходно</i>					нз
Нет данных			1	3,3	
≥ 2,77	27	90,0	23	76,6	
< 2,77	3	10,0	6	20,0	
Всего...	30	100,0	30	100,0	
<i>После лечения</i>					нз
Нет данных	2	6,6	5	16,6	
≥ 2,77	18	60,0	16	53,3	
< 2,77	10	33,3	9	30,0	
Всего...	30	100,0	30	100,0	
p для изменения внутри группы	0,035**		нз		

Примечание. * — тест Фишера; ** — тест Мак-Немара.

ствительности к инсулину клэмп-методом, который является "золотым стандартом" для оценки инсулинорезистентности [5]. Исходно и после лечения средний показатель инсулинорезистентности (ИР-НОМА) в двух группах был одинаковым (табл. 3). При лечении орлистатом достоверной динамики среднего ИР-НОМА не было, однако терапия метформином сопровождалась его статистически значимым снижением, что отражает хорошо известное положительное действие метформина на инсулинорезистентность.

За пороговое значение инсулинорезистентности в соответствии с рекомендациями Е. Вопога и соавт. [4] принимали ИР-НОМА, равный 2,77, что соответствует нижней границе верхнего квинтиля распределения значений ИР-НОМА у здоровых лиц европеоидной расы с нормальной МТ. При лечении орлистатом статистически достоверно увеличился процент больных с нормальной чувствительностью к инсулину, в то время как в группе метформина этого не отмечалось (табл. 4).

Корреляции между динамикой ИР-НОМА и улучшением состояния углеводного обмена ($\Delta\text{Hb A}_{1c}$), а также между ИР-НОМА и ΔMT не обнаружено.

Обобщая представленные данные, можно сделать заключение о том, что терапия больных СД2 как орлистатом, так и метформином значительно улучшает большинство основных клинических и лабораторных показателей. При этом величина положительной динамики (Δ) по антропометрическим показателям (МТ, ИМТ и ОТ) при лечении орлистатом была достоверно большей, чем при лечении метформином, как в абсолютном, так и в процентном выражении.

Снижение гликемии при неизменном уровне ИРИ в ходе ПГПТ свидетельствовало об улучшении чувствительности к инсулину в обеих группах, однако при более внимательном рассмотрении изменения инсулинорезистентности в двух группах

был выявлен разный тип динамики этого показателя. При лечении метформином достоверно улучшился средний показатель чувствительности к инсулину за счет ее умеренного и сходного по амплитуде повышения у большинства больных, при этом существенного увеличения числа пациентов с нормальной чувствительностью к инсулину не произошло. В группе орлистата действие на чувствительность к инсулину было гетерогенным: достоверно увеличилось число пациентов с нормальной чувствительностью к инсулину, т. е. с выраженной положительной динамикой инсулинорезистентности, в то же время у другой части пациентов этот показатель менялся мало. Эти различия между двумя группами предположительно можно объяснить разным механизмом действия метформина и орлистата на инсулинорезистентность. Метформин снижает инсулинорезистентность благодаря прямому механизму своего действия, поэтому данный эффект отмечается практически у всех больных. В отличие от этого при лечении орлистатом инсулинорезистентность уменьшается вторично, благодаря снижению МТ, между тем известно, что снижение МТ сопровождается уменьшением инсулинорезистентности не у всех пациентов.

Таким образом, результаты этого первого сравнительного рандомизированного исследования орлистата (ксеникала) и метформина у больных СД2 с избыточной МТ и ожирением свидетельствуют о приблизительно равной эффективности обоих препаратов в отношении компенсации углеводного и липидного обмена и АД, а также о преимуществе орлистата в нормализации антропометрических показателей, что свидетельствует в том числе о более эффективной коррекции абдоминального ожирения. С учетом отсутствия у ксеникала системных побочных эффектов эти свойства позволяют рекомендовать его в качестве монотерапии для больных СД2 с избыточной МТ и ожирением, не имеющих выраженной декомпенсации углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ. / Под ред. И. Н. Денисова и др. — М., 2001.
2. Старостина Е. Г., Древалъ А. В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. — М., 2000.
3. Суркова Е. В. Эффективность применения структурированной программы лечения и обучения в комплексной терапии инсулиннезависимого сахарного диабета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
4. Bonora E., Kiechl S. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 10. — P. 1643—1649.
5. Bonora E., Targher G. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 1. — P. 57—63.
6. Bray G. A., Pi-Sunyer F. X. et al. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 21. — P. 1288—1294.
7. Hollander P. A., Elbein S. C. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 1288—1294.
8. Keating G. M., Jarvis B. // Drugs. — 2001. — Vol. 61, N 14. — P. 2107—2119.
9. Kronsbein P., Jorgens V. et al. // Lancet. — 1988. — Vol. 2. — P. 1405—1411.
10. Matthews D. R., Hosker J. P. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412—419.
11. Miles J. M., Aronne L. J. et al. // Ibid. — 2000. — Vol. 43. — Suppl. 1. — P. 171.
12. UK Prospective Diabetes Study Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854—865.

Поступила 20.05.02