

ми и данными тредмил-теста. Все это свидетельствует о высокой эффективности препарата в терапии болевого синдрома ишемического генеза. Аналогичные результаты приводят и другие исследователи. Именно этот аспект действия препарата привел к тому, что подавляющее большинство пациентов оценили результат проведенного лечения как положительный.

Нами не отмечено значительного улучшения или стабилизации состояния глазного дна у больных с пролиферативной стадией ретинопатии. Это свидетельствует о необходимости тщательного контроля глазного дна. При наличии показаний к лазерфотоконфуальной сетчатки она может выполняться как до начала медикаментозной терапии, так и на фоне продолжающегося лечения Вессел Дуэ Ф.

В задачи нашего исследования не входила оценка влияния препарата на состояние почек, тем не менее мы отметили отсутствие признаков прогрессирования нефропатии на фоне терапии.

Выводы

1. Ишемическая форма поражения нижних конечностей у больных СД II типа развивается уже на ранних этапах течения основного заболевания. Наиболее ярким клиническим проявлением этого процесса является перемежающаяся хромота, приводящая к значительному снижению качества жизни пациентов.

2. Применение препарата Вессел Дуэ Ф позволяет значительно уменьшить интенсивность перемежающейся хромоты у всех больных с ишемической формой поражения нижних конечностей. В случае выраженного болевого синдрома целесообразно назначать препарат в дозе 600 ЕВЛ внутри-

мышечно в течение 10–14 дней с последующим продолжением лечения путем перорального приема препарата в дозе 500 ЕВЛ в сутки в течение 70–80 дней.

3. Препарат оказывает стойкое положительное влияние на показатели периферического артериального кровотока, что выражается в нормализации ЛПИ у всех обследованных, значительном увеличении средней скорости кровотока и скорости линейного кровотока.

4. Вессел Дуэ Ф позволяет достичь нормокоагуляции у пациентов с исходной гиперкоагуляцией по данным ТЭГ (97% положительных результатов среди группы обследованных). Для достижения эффекта достаточно назначения препарата в дозе 500 ЕВЛ в течение 6 нед перорально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреговский В. Б. // Конференция "Роль гликозаминогликанов (ГАГ) в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета": Материалы. — СПб., 1996. — С. 17.
2. Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение. — М., 1998.
3. Шестакова М. В., Чугунова Л. А., Воронцов В. А., Дедов И. И. // Тер. арх. — 1997. — № 6. — С. 34–37.
4. Bertolini S., Dealessi M., Elitio N. et al. // G. Arterosci. — 1985. — Vol. 45. — P. 10.
5. Boulton A. J. M. Med. Clin. North Am. — 1988. — Vol. 78. — P. 1513–1530.
6. Ferrari L., Romano A., Scapellato L. // Policl. Sez. Med. — 1985. — Vol. 132. — P. 92.
7. Kalabro A., Rossi A., Baicci M. et al. // Ric. Clin. Lab. — 1985. — Vol. 15. — P. 455.
8. Levin M. E., O'Neal L. W. // The Diabetic Foot. — Toronto, 1992. — P. 256.
9. Marcola M., Donati D., Indelli M. // Eur. Rev. Med. Sci. — 1985. — Vol. 7. — P. 273.
10. Postillone F., Pisani P., Gisonni P. et al. // Clin. ter. — 1986. — Vol. 117. — P. 223.

Поступила 11.11.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64].036.8

А. В. Древаль, И. В. Мисникова, О. С. Зайчикова, С. И. Федорова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИГУАНИДОВ (МЕТФОРМИНА БМС) У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Проведено исследование эффективности и безопасности метформина БМС у больных старшей возрастной группы. В результате подтверждена эффективность метформина БМС в нормализации гликемии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД). За 3 мес наблюдения уровень HbA_{1c} снизился в среднем на 1%, уровень гликемии натощак — на 1,5 ммоль/л. У больных старшей возрастной группы в возрасте 60–65 лет не отмечено клинически значимых изменений уровня печеночных трансаминаз, мочевины, креатинина, лактата в крови. На фоне приема метформина отмечена низкая частота побочных эффектов, диспепсические явления наблюдались у 20% больных в основном в начале лечения. Выявлено положительное влияние метформина БМС на сердечно-сосудистую систему за счет улучшения метаболических процессов в миокарде и коронарного кровообращения. Таким образом, при тщательном подборе больных старшей возрастной группы, исключаящем известные противопоказания к назначению бигуанидов, лечение метформином БМС, с нашей точки зрения, весьма оправдано.

Efficacy and safety of metformin BMS are studied in patients aged 60–65 years. The drug effectively normalizes glycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: during 3-month follow-up the level of HbA_{1c} decreased by 1 % and the level of glycemia after overnight fasting by 1.5 mmol/liter. No clinically significant changes in the levels of liver transaminases, blood urea, creatinine, and lactate were noted in any of the patients. The incidence of side effects during therapy with metformin was low, 20% patients complained of dyspeptic symptoms mainly at the beginning of treatment. Metformin BMS improved the cardiovascular status: it ameliorated the metabolic processes in the myocardium and coronary circulation. Treatment with metformin BMS is recommended for elderly patients thoroughly selected with due considerations for well-known contraindications for biguanides.

Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) является хроническим заболеванием, распространенность которого наиболее высока среди лиц пожилого и старческого возраста. Наряду с ИНСД у больных старшей возрастной группы отмечается целый комплекс инволюционных изменений, влияющих на течение и лечение диабета. Это необходимо учитывать при выборе сахарпонижающей терапии этой категории больных. Среди пероральных сахарпонижающих препаратов наибольшее распространение получили препараты сульфанилмочевины. Однако в последние годы все большее внимание отводится бигуанидам, в частности метформину, как эффективному и безопасному средству нормализации гликемии [1, 2, 5].

Основной целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности препарата метформин БМС у больных ИНСД старшей возрастной группы.

Следует отметить, что эффективность и безопасность этого препарата доказана в результате проведения проспективных мультицентровых исследований [3, 4]. В нашем исследовании на основании собственного опыта была проведена оценка возможности применения метформина БМС у больных ИНСД старше 60 лет.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. В него было включено 20 больных ИНСД, в том числе 5 мужчин и 15 женщин, в возрасте 60—65 лет (средний возраст $62 \pm 1,47$ года). Длительность диабета составляла от 1 мес до 7 лет, у 1/3 больных диагноз поставлен в год наблюдения. В исследование включали больных с уровнем фракции A_{1c} гликированного гемоглобина менее 12% и индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 поверхности тела (в среднем $33,3 \pm 3,14 \text{ кг/м}^2$). До начала исследования половина больных находилась на монотерапии диетой, другая часть больных получала небольшие дозы сульфаниламидных сахарпонижающих препаратов (глибенкламида, гликлазида).

Больным, включенным в исследование, метформин БМС назначали в начальной дозе 500 или 1000 мг с постепенным увеличением дозы до эффективной. Среднесуточная доза метформина составила 1615 мг через 3 мес после начала лечения (при максимальной дозе 3000 мг).

Степень компенсации углеводного обмена больных оценивали по уровню гликированного гемоглобина и гликемии натощак. Уровень гликированного гемоглобина (фракция A_{1c}) определяли методом ионообменной хроматографии на микроколонках фирмы "Boehringer Mannheim". Нормальный уровень $Hb A_{1c}$ до 6,6%.

Базальный уровень иммунореактивного инсулина определяли с помощью набора "Белорис", уровень С-пептида — с помощью радиоиммунных наборов "Ria-mat" (Франция). Липидный спектр крови (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности — ЛПВП, холестерин

липопротеидов низкой плотности — ЛПНП, триглицериды) исследовали на анализаторе с помощью стандартных наборов фирмы "Boehringer Mannheim" (Германия). Динамику массы тела оценивали по ИМТ и коэффициенту отношения окружности талии к бедрам.

ЭКГ регистрировали с помощью 4-канального мингографа, скорость протяжки ленты 50 мм/с. Запись ЭКГ проводили в покое, в положении лежа, в 12 стандартных отведениях.

Результаты и их обсуждение

Из 20 больных ИНСД, которым был назначен метформин, 15 человек наблюдали до конца исследования, 4 выбыли из исследования из-за несоблюдения протокола (пропуск визитов к врачу), 1 больная отказалась от участия в исследовании из-за болей в животе и тошноты, возникающих после приема метформина (рис. 1).

У большинства больных отмечалась хорошая переносимость метформина. Диспепсические явления наблюдались в начале исследования у 20% больных. К концу наблюдения жалобы на боли в животе и тошноту сохранялись у 3% пациентов.

Через 3 мес лечения уровень $Hb A_{1c}$ у больных, включенных в исследование, снизился в среднем на 1%, причем имеется ряд отличий в темпах снижения этого показателя у больных, ранее находившихся на монотерапии диетой и принимавших препараты сульфанилмочевины (рис. 2). В первой группе отмечалось значительное снижение уровня $Hb A_{1c}$ через 1,5 мес, затем скорость снижения этого показателя замедлилась. Напротив, у больных, ранее получавших сахарпонижающие препараты (сульфаниламиды), через 1,5 мес после назначения метформина уровень $Hb A_{1c}$ существенно не изменился. Аналогичным образом менялись значения уровня гликемии натощак: тенденция к нормализации гликемии в утренние часы была выражена уже через 1,5 мес после назначения метформина у больных, находившихся ранее на монотерапии диетой. Нормализация углеводного обмена через 3 мес после назначения метформина отмечена у 7 (47%) больных.

Снижение массы тела наблюдалось у 9 (60%) больных, причем ИМТ в среднем уменьшился на единицу (рис. 3). Темпы снижения массы тела были одинаковы как у мужчин, так и у женщин. Что касается перераспределения жировой ткани, то у женщин отношение окружности талии к бедрам достоверно снизилось ($p < 0,05$), у мужчин

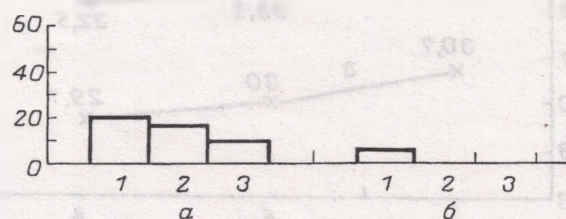


Рис. 1. Распространенность побочных эффектов на фоне приема метформина БМС.

а — первые дни приема; б — через 3 мес приема. 1 — тошнота; 2 — боли в животе; 3 — расстройство стула.

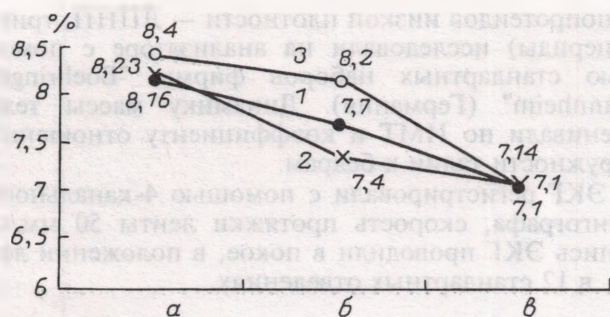


Рис. 2. Динамика уровня Hb A_{1c} на фоне приема метформина БМС.

Здесь и на рис. 3: а — исходный уровень; б — через 1,5 мес; в — через 3 мес. 1 — все больные; 2 — больные, получавшие сахаропонижающие препараты.

также отмечалась тенденция к снижению этого показателя.

В липидном спектре крови отмечено снижение уровня общего холестерина (с $6,4 \pm 1,98$ до $4,2 \pm 1,16$ ммоль/л) ($p < 0,05$) в основном за счет холестерина ЛПНП. Достоверных изменений уровня триглицеридов и холестерина ЛПВП не выявлено.

Отмечена тенденция к снижению уровня иммунореактивного инсулина через 3 мес после назначения метформина, однако на грани достоверности различий ($p = 0,05$); у большинства больных также отмечалось снижение уровня С-пептида. Это косвенно указывает на снижение гиперинсулинемии, т. е. инсулинорезистентности.

Уровень лактата крови больных оставался стабильным на протяжении всего исследования, т. е. метформин БМС не провоцировал гиперлактатию.

Достоверного увеличения уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) не отмечено. Уровень мочевины за время исследования также не изменился. Уровень креатинина крови хотя несколько и возрос по сравнению с исходным (87 ± 5 и 98 ± 4 мг% соответственно), однако ни у одного из больных не превысил нормы.

При анализе ЭКГ у всех больных регистрировалась синусовая нормокардия с диапазоном частоты синусового ритма 63—85 ударов в минуту ($71 \pm 7,9$). У 6 больных исходно отмечались при-

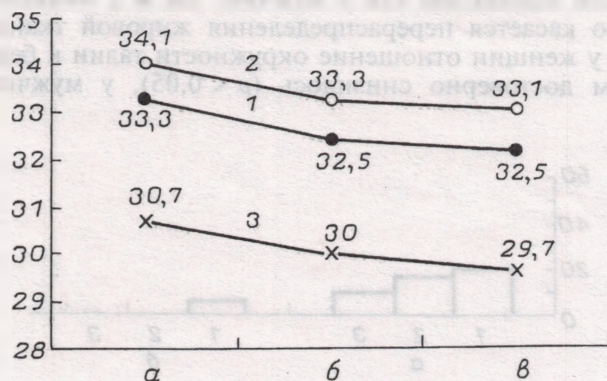


Рис. 3. Динамика ИМТ у больных ИНСД на фоне приема метформина БМС.

1 — оба пола; 2 — женщины; 3 — мужчины.

знаки гипертрофии левого предсердия. У 3 больных обнаружены предикторы ишемической болезни сердца (изменения сегмента ST). У 9 больных отмечены снижение амплитуды и сглаженность вершины зубцов T в левых грудных отведениях V₅—V₆, из них у 7 зафиксирован синдром T_{v1} > T_{v6}. Через 3 мес после назначения метфор-

мина у 8 (53%) больных отмечалась положительная динамика ЭКГ, у остальных ЭКГ осталась без изменений. У всех больных сохранился регулярный синусовый ритм с диапазоном частоты 57—85 ударов в минуту. У больных с изменениями сегмента ST по ишемическому типу произошла обратная эволюция — сегмент ST приблизился к изолинии. У 7 из 9 больных с исходно сниженной амплитудой зубцов T в левой группе грудных отведений наблюдалась нормализация зубца T. У 7 больных исчез синдром T_{v1} > T_{v6}. Это свидетель-

ствует о нормализации процессов реполяризации желудочков в результате уменьшения нагрузки на левое предсердие и левый желудочек, улучшении метаболических процессов в миокарде и коронарного кровообращения.

При выборе типа сахаропонижающей терапии пожилым больным ИНСД необходимо учитывать повышенный риск возникновения побочных эффектов назначаемых препаратов. В связи с этим назначение препаратов группы бигуанидов, в частности метформина, больным старшей возрастной группы обычно вызывает ряд опасений [6]. Это связано с тем, что, по мнению некоторых авторов, риск развития лактат-ацидоза повышается с возрастом. Однако единственной альтернативой терапии препаратами бигуанидов является назначение производных сульфанилмочевины, опасным осложнением терапии которыми является развитие гипогликемических реакций. В связи с этим априорный отказ от лечения бигуанидами кажется не совсем оправданным. В результате проведенного нами исследования показано, что в старшей возрастной группе лечение метформином БМС оказывает благоприятное действие не только на углеводный обмен, но и на липидный; снижается масса тела и, более того, улучшаются показатели сердечной деятельности. При этом не выявлено каких-либо признаков нарушения обмена лактата. Таким образом, при тщательном подборе больных старшего и пожилого возраста, исключая известное противопоказание к назначению бигуанидов, лечение метформином БМС, с нашей точки зрения, является оправданным.

Выводы

1. В исследовании подтверждена эффективность метформина БМС в нормализации гликемии у больных ИНСД старшего и пожилого возраста: за 3 мес наблюдения уровень Hb A_{1c} снизился в среднем на 1%, уровень гликемии натощак — на 1,5 ммоль/л.

2. Подтверждена безопасность применения метформина БМС у больных старшей возрастной группы (60—65 лет): не отмечено клинически зна-

чимых изменений уровня печеночных трансаминаз, мочевины, креатинина, лактата крови.

3. На фоне приема метформина отмечена низкая частота побочных эффектов, диспепсические явления наблюдались у 20% больных в основном в начале лечения.

4. Выявлено положительное влияние метформина БМС на сердечно-сосудистую систему за счет улучшения метаболических процессов в миокарде и коронарного кровообращения.

© М. И. БАЛАБОЛКИН, В. М. КРЕМИНСКАЯ, 1999

УДК 616.379-008.64-07

М. И. Балаболкин, В. М. Креминская

НЕОБХОДИМЫ ЛИ НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА?

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

Вопросам диагностики и классификации заболеваний уделяется первостепенное значение. Это и понятно, так как каждая классификация отражает уровень наших знаний и представлений о патогенезе заболевания на определенный отрезок времени. Классификация заболеваний, таким образом, представляет своего рода инструмент, который помогает практически врачам ориентироваться в многообразной клинической картине одного и того же заболевания и правильно проводить диагностический алгоритм. В конечном итоге классификация заболевания, основанная на современных данных патогенеза, оказывает практическую помощь врачу в вопросах как диагностики, так и терапевтической тактики болезни.

В конце 70-х годов диабетологи всего мира оказались в ситуации, когда на основании новых методических подходов и достижений в области иммунологии, биохимии, молекулярной биологии и иммуногенетики были получены многочисленные данные, указывающие на то, что сахарный диабет является гетерогенным заболеванием. Однако в рекомендованной в 1965 г. ВОЗ классификации различные формы диабета (диабет юношеского и взрослого типа) рассматривались как стадии единого процесса (относительная, а затем абсолютная инсулиновая недостаточность). Инициатива в пересмотре классификации и диагностики сахарного диабета принадлежала Американской диабетической ассоциации (АДА; группа по национальным данным в области диабета), которая в 1979 г. предложила классификацию и диагностику сахарного диабета и других категорий нарушения толерантности к глюкозе. На следующий год Комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету (Серия технических докладов № 646. — Женева, ВОЗ) с определенными (незначительными) изменениями рекомендовал всем странам мира классификацию и диагностические критерии нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Это положило конец многообразию работ по классификации и терминологии (латентный диабет, пограничный и химический диабет и др.), используемой учеными разных стран для

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова И. Ю., Игнатова Н. Г., Рейдис И. М. // Клиническая эндокринология. Реферативный сборник. — М., 1998. — С. 3—27.
2. Bohannon N. J. V., Jack D. B. // *Geriatrics*. — 1996. — Vol. 51, N 4. — P. 33—37.
3. DeFronzo R. A., Goodman A. M. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 541—549.
4. Glim M. // *Diabet. Self Management*. — 1996. — Vol. 13, N 5. — P. 8—9.
5. Pugh J. // *Adv. Ther.* — 1997. — Vol. 14, N 6.
6. Sulkin T. V., Bosman D., Krentz A. J. // *Diabet. Care*. — 1997. — Vol. 20, N 6. — P. 925—928.

Поступила 18.01.99

описания и характеристики выявляемых нарушений толерантности к глюкозе при проведении нагрузки глюкозой от 50 до 100 г. Указанные рекомендации положили конец "терминологическому хаосу", а предложенная проба для выявления нарушенной толерантности к глюкозе (определение уровня глюкозы в крови натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы) стала своего рода "золотым" стандартом, применяемым как при проведении эпидемиологических исследований по распространенности сахарного диабета, так и для диагностики заболевания. Минимальные расхождения между рекомендациями АДА и ВОЗ были ликвидированы в рекомендациях ВОЗ (Серия технических докладов № 727. — Женева, ВОЗ, 1985). Следует отметить, что в этой классификации Комитет экспертов ВОЗ выделил в качестве самостоятельной группы сахарный диабет, обусловленный недостаточностью питания.

За последние 10 лет были получены дополнительные данные об иммунологических, генетических, метаболических особенностях отдельных групп сахарного диабета, его распространенности в различных популяциях. Благодаря этому из общего количества больных, страдающих инсулин-зависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом, выделены подгруппы больных с четко установленными причинами и механизмом развития болезни. Все перечисленное указывало на необходимость пересмотра как критериев диагностики сахарного диабета, так и принятой ранее классификации диабета.

На 34-й ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, которая проходила в Барселоне с 8 по 12 сентября 1998 г., большое внимание было уделено обсуждению разработанных АДА предложений по пересмотру диагностических критериев и классификации сахарного диабета.

Экспертный комитет по диагностике и классификации сахарного диабета АДА после обсуждения на заседаниях своей ассоциации в 1997 г. опубликовал новые предложения по этому вопросу. Комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету,