Сахароснижающий и кардиотропный эффект схемы лечения метформином, направленной на подавление ночной гиперпродуции глюкозы печенью

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

Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНИКИ)

Среди диабетологов растет интерес к применению бигуанидов у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Это связано с их уникальными свойствами снижать инсулинорезистентность, подавлять ночную гиперпродукцию глюкозы печенью. Под действием метформина повышается чувствительность печеночных клеток к инсулину, тормозятся в печени процессы глюконеогенеза и гликогенолиза.

Общеизвестно, что для больных СД 2 типа характерна гиперпродукция глюкозы печенью в ночные часы, проявляющаяся гипергликемией натощак. Поскольку одним из основных эффектов метформина является подавление избыточной продукции глюкозы печенью, то с этой точки зрения, необходимо пересмотреть обычно применяемую схему лечения, когда начальная его доза назначается в утренние часы и при неэффективности ее увеличивают в первую половину дня или распределяют равномерно в течение суток в 3 приема (перед завтраком, обедом и ужином). Опыту применения схемы лечения метформином, направленной, в первую очередь, на подавление ночной продукции глюкозы печенью, и посвящена данная работа.

В последние годы появились данные позитивного влияния метформина и на сердечно-сосудистую систему, в частности на состояние миокарда, что особенно актуально при СД 2 типа, который является фактором риска для сердечно-сосудистой патологии. Поэтому нами была в работе изучена и динамика функционального состояния миокарда на фоне лечения метформином.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 20 больных СД 2 типа. Критерии включения в исследование: возраст старше 35 лет, длительность диабета более 3 месяцев, уровень гликированного гемоглобина A_{1C} > 6,5% (Норма до 6,4%), гликемия плазмы натощак более 7,8 ммоль/л, отсутствие противопоказаний к приему метформина. До начала исследования часть больных (5 человек) не получали медикаментозной сахароснижающей терапии, остальные 15 принимали различные виды препаратов сульфанилмочевины в дозах не более половины максимальной. Клинические показатели больных суммированы в табл. 1.

Таблица 1. Основные клинические характеристики больных, включенных в исследование

Параметры	Значения
Возраст (годы)	55,7±8,4
Пол (м/ж)	3/17
Длительность диабета (годы)	3,4±2,3
ИМТ (кг/м^2)	33,8±4,8

Гликемию плазмы натощак определяли глюкозооксидазным методом до назначения лечения метформином и в конце исследования. Кроме того, в процессе наблюдения осуществлялся контроль гликемии натощак с помощью портативного глюкометра (Глюкотренд, фирмы Boehringer Mannheim) один раз в две недели для оценки эффективности лечения. Гликированный гемоглобин фракции A_1c определяли методом

ионообменной хроматографии на микроколонках фирмы Boehringer Mannheim (Австрия). Результаты лечения оценивали, сопоставляя показатели гликемии натощак и уровня гликированного гемоглобина в начале и в конце исследования. Под компенсацией углеводного обмена подразумевалась снижение гликемии плазмы натощак менее 7,8 ммоль/л, а уровня гликированного гемоглобина А1с до 6,1 %.

Остаточную секрецию инсулина оценивали по уровню С-пептида плазмы, определяемого на хемилюминисцентной автоматической системе Иммулайт (США). Диапазон нормальных значений - 298-1324 пмоль/л. Липидный спектр крови (общий холестерин, триглицериды) определяли на анализаторе с помощью стандартных наборов.

Состояние сердечно-сосудистой системы до и после лечения оценивали по результатам электрокардиографии (ЭКГ), доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ), холтеровского мониторирования (ХМ).

ЭКГ регистрировалось с помощью 4-х канального минографа, скорость протяжки ленты - 50 /мин. Запись ЭКГ проводилась в покое, лежа, в 12-ти стандартных отведениях.

Эхо КГ выполняли по общепринятой методике на аппарате "VINGMED CFV -750" фирмы Диасоникс в комплексном объеме (одномерная-, двумерная- и доплер-эхокардиография). Для оценки сократительной способности миокарда (систолическая функция) оценивались следующие параметры: конечные систолический и диастолический размеры (КСР и КДР) и конечные систолический и диастолический объемы (КДО и КСО) левого желудочка (ЛЖ), фракции выброса (ФВ).

Для оценки состояния диастолической функции ЛЖ измеряли время изоволюметрической релаксации (IVRT) от момента закрытия аортального до открытия митрального клапанов (от окончания трансаортального до начала трансмитрального кровотока), максимальные скорости кровотока раннего диастолического наполнения (Е)

и наполнения за счет систолы предсердия (А), их соотношение Е/А , время замедления кровотока в период быстрого наполнения ЛЖ (Dt).

Холтеровское мониторирование, непрерывная регистрация ЭКГ на протяжении 24 часов в 2-х канальном режиме, проводилось на аппаратуре "Медиком - Икар" (Россия). Регистрировалась частота ритма во время бодрствования и сна, нарушения ритма сердца, степень выраженности и продолжительность изменений сегмента ST.

Предшествующая сахароснижающая терапия отменялась за день до начала исследования. Больным назначали метформин, в начальной дозе 500 мг во время второго ужина (с 20.00 до 21. 00). По результатам гликемии натощак раз в две недели проводилась коррекция дозы препарата: при гликемии натощак менее или равной 6,5 ммоль/л доза метформина не изменялась, при гликемии натощак более 6,5 ммоль/л доза метформина увеличивалась до 1000 мг (на 500 мг) один раз в сутки во время второго ужина, которая в нашем исследовании была предельной для назначаемой на ночь. При сохранении гипергликемии, несмотря на увеличение вечерней дозы до 1000 мг в течение последующих 2 недель, добавлялся прием 500 мг метформина во время обеда (14.00 - 15.00). Затем , в случае неэффективности терапии , добавляли прием метформина во время завтрака в дозе 500 мг, а при необходимости 1000 мг (07-08.00). Максимальная доза метформина составила 2500 мг. При гликемии более 14 ммоль/л больной исключался из исследования.

У 44 % больных терапия сопутствующей гипертонической болезни проводилась ингибиторами АКФ. и за месяц до начала и на фоне проведения исследования дозы гипотензивных препаратов не менялись.

Результаты и их обсуждение

Гликемия натощак достоверно снизилась за период исследования (табл.2), что свидетельствует об эффективном подавлении ночной гиперпродукции глюкозы печенью.

Таблица 2 Динамика показателей углеводного и липидного обменов до и после назначения метформина

Параметры	До лечения	После лечения
Гликемия натощак (ммоль/л)	9,88±3,47	7,48±1,49*
HbA_1c (%)	7,42±1,01	6,96±1,07*
Общий холестерин (ммоль/л)	6,66±1,.89	6,26±1,12*
ИМТ (кг/м^2)	33,87±4,89	33,43±4,64
С-пептид (pmol/l)	1233,94±347,04	1123,47±239,23*
АСТ (ед/л)	21,2±6,3	23,3±17
АЛТ(ед/л)	28,5±13,91	24,1±7,13
Креатинин (мкмоль/л)	80,50±10,56	78,91±13,2
Среднесуточная доза метформина (мг)	0	1794,12±560,66

* $p<0,01$ по сравнению с исходом (до лечения)

Причем у 24 % больных нормализации гликемии натощак удалось достичь при назначении 1000 мг метформина один раз в день во время второго ужина. Уровень гликированного гемоглобина HbA_1c в конце исследования снизился в среднем на 0,46 %. В начале исследования среди обследованных декомпенсация обмена наблюдалась у 100 % больных, а в конце исследования у 53 % больных, включенных в исследование. Причем

у половины из них компенсация достигнута на дозе составляющей не более 50% максимальной.

Избыточная масса тела, сопровождаясь инсулинорезистентностью тканей, способствует декомпенсации диабета и, соответственно, предрасполагает к развитию и прогрессированию осложнений диабета. Поэтому одной из задач терапии СД 2 типа является снижение массы тела. За период наблюдения отмечено достоверное снижение ИМТ у больных (табл.2), что также, по нашему мнению, способствовало компенсации СД.

В исследовании выявлено достоверное снижение уровня С-пептида. Одним из основных эффектов метформина является снижение резистентности тканей к инсулину, проявляющееся в снижении гиперинсулинемии, степень которой отражает концентрации С-пептида плазмы.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия играют ведущую роль в развитии дислипидемии при сахарном диабете. Исследования последних лет показали, что метформин прямо или косвенно влияет на липидный обмен, тем самым, уменьшая проявления дислипидемии. При анализе липидного спектра крови больных отмечена тенденция к снижению уровня общего холестерина (табл.2). Следовательно, прием метформина способствует нормализации липидного обмена.

На фоне приема метформина не отмечено отрицательного действия препарата на функцию печени и почек. Уровни печеночных трансаминаз, общего билирубина, креатинина, мочевины практически не изменились за время исследования (табл. 2).

На фоне проведения исследования положительная динамика на ЭКГ отмечалась у 55,5 % больных. Отмечено улучшение метаболических процессов в миокарде левого

желудочка, о чем свидетельствует увеличение амплитуды зубцов Т в левой группе грудных отведений и исчезновение признака $TV_1>TV_6$ (табл.3).

Таблица 3. Динамика ЭКГ изменений у больных сахарным диабетом на фоне лечения метформином

Параметры	До лечения	После лечения
	% (абс.числа)	
Депрессия сегмента ST по ишемическому типу	44,4% (8 чел.)	16,7% (3 чел.) ^*
Синдром $TV_1>TV_6$	27,8% (5 чел.)	11,1% (2 чел.) ^*
Изменения зубца Т в отв. V_1-V_6	83,3% (15 чел.)	27,8% (5 чел.) ^*

^* P<0,05

Возможно, это объясняется улучшением метаболизма глюкозы в кардиомиоцитах на фоне приема метформина. Исходно у 44,4 % больных отмечались признаки субэндокардиальной ишемии миокарда - депрессия сегмента ST по ишемическому типу. На фоне приема препарата у половины больных отмечалась обратная эволюция признаков ишемии. Нельзя исключить, что это связано со стабилизацией артериального давления, имевшей место у этих больных.

По данным холтеровского мониторирования в динамике отмечено уменьшение эктопической активности миокарда за счет уменьшения числа предсердных и желудочковых экстрасистол. Это может свидетельствовать об улучшении метаболизма в миокарде на фоне терапии метформином.

При проведении Эхо КГ в начале исследования выявлено, что систолическая функция миокарда у больных не нарушена (табл.4), которая не изменилась после проведенного лечения .

У 83 % больных выявляется диастолическая дисфункция миокарда, что является характерным признаком поражения сердца при сахарном диабете. О нарушении диастолической функции у больных, включенных в исследование, свидетельствуют снижение скорости быстрого наполнения ЛЖ, увеличение и преобладание скорости кровотока в фазу систолы предсердия, увеличение времени изоволюметрического расслабления (табл.4).

В основе нарушения диастолического расслабления миокарда лежат как морфологические изменения - развитие интерстициального фиброза и гипертрофии миокарда; так и метаболические нарушения - снижение окисления глюкозы и повышение окисления свободных жирных кислот. В конце наблюдения наметилась тенденция к улучшению состояния диастолической функции, что может служить подтверждением положительного влиянии метформина на миокард, очевидно, за счет метаболического компонента.

Отмечена хорошая переносимость метформина у большинства больных, включенных в исследование. Из 20 больных, получавших метформин, один больной выбыл из исследования из-за несоблюдения протокола (пропуск визитов), у одной больной препарат был отменен вследствие развития выраженных диспептических расстройств, закончившихся после отмены метформина. У двоих больных отмечался частый жидкий стул в первые дни приема препарата, затем этот побочный эффект исчез. Все больные, по окончанию исследования, выразили желание продолжить прием метформина.

Таблица 4. Динамика показателей систолической и диастолической функции миокарда (по данным ЭхоКГ)

Показатель (размерность)	До лечения	После лечения	Норма
Систолическая функция			
КДР (см)	4,8 ± 0,55	4,95 ± 0,27	3,5-5,6
КСР (см)	3,06 ±0,4	3,1 ± 0,26	2,5-4,1
КДО (мл)	120 ± 29,8	117 ± 15	128-158
КСО (мл)	44 ± 14,7	39 ± 7	40-80
ФВ (%)	65 ± 6	67 ± 4	55-70
ММ (гр)	209 ± 57,8	212 ± 50	< 160 (ж) <180 (м)
Диастолическая функция			
Е (м/сек)	0,7 ± 0,2	0,69 ± 0,11	0,9
А (м/сек)	0,8 ± 0,17	0,72 ± 0,13	0,5-0,6
Е/А (м/сек)	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,23	1,3-2
Dt (сек)	0,17 ± 0,02	0,16 ± 0,02*	0,16-0,24
IVRT (сек)	0, 1 ± 0,014	0,09 ± 0,01*	0,08-0,09

P>0,05 , ^ P< 0,05

Выводы:

1) Назначение метформина в вечерние часы, направленное на подавление ночной гиперпродуции глюкозы печенью, эффективно снижает гипергликемию натощак у больных СД 2, причем у половины из них компенсация достигнута на дозе составляющей не более половины максимальной.

2) Отмечена положительная динамика показателей ЭКГ и Эхо КГ, что косвенно свидетельствует о положительном влиянии лечения метоформином на метаболические процессы в миокарде .