

Опыт применения лираглутида (Виктоза®) у женщин с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Кудинов В.И., Золотарева Н.В., Ничитенко М.С.

ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону
(ректор — д.м.н., профессор А.А. Сависько)

Цель. Изучение эффективности лираглутида при лечении сахарного диабета 2 типа (СД2).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 12 женщин, больных СД2 и ожирением в возрасте 52–58 лет, длительностью заболевания 3–5 лет, индексом массы тела (ИМТ) 32–35 кг/м², уровнем С-пептида выше нормы, которые принимали метформин 1500–2000 мг/сутки и препараты сульфонилмочевины в дозах 50% от максимальной, при этом HbA_{1c} 7,5–8,5%. Лираглутид назначен вместо препаратов сульфонилмочевины по стандартной методике (подкожно 0,6 мг 1 раз в день 7 дней, затем 1,2 мг 1 раз в день). Длительность лечения составляла 3 месяца. Анализировались глюкоза крови натощак и через 2 часа после еды, HbA_{1c}, липидный спектр крови, С-пептид, индекс НОМА-ИР, ИМТ, окружность талии, процентное содержание в организме общего жира, частота гипогликемических состояний, побочные эффекты (тошнота).

Результаты. Достигнуто снижение HbA_{1c} в среднем на 1,1%, достоверно снизились показатели глюкозы в крови натощак и через 2 часа после еды. Отмечено существенное снижение массы тела, содержания общего жира, индекса НОМА-ИР, систолического АД. Не отмечено ни одного эпизода гипогликемии. Пациенты отмечали появление тошноты, однако она носила кратковременный (2–3 дня) слабовыраженный характер.

Заключение. Применение лираглутида у женщин с СД2 и ожирением улучшило состояние углеводного обмена, инсулинорезистентности с минимальными побочными эффектами.

Ключевые слова: сахарный диабет, лираглутид, компенсация, ожирение, систолическое артериальное давление.

Experience of the use of liraglutide (Victoza) in women with type 2 diabetes mellitus and obesity

Kudinov V.I., Zolotareva N.V., Nichitenko M.S.
Rostov Medical University, Rostov-on-Don

Aim. To study efficacy of treatment with liraglutide in women with type 2 diabetes (T2D) and obesity.

Materials and methods. A group of 12 women aged 52–58 yr with T2D duration of 3–5 years, BMI 32–35 kg/m², abnormally high C-peptide level, and HbA_{1c} 7.5–8.5% were treated with 1500–2000 mg metformin/day and sulfonylureas at 50% of the maximum dose. Liraglutide was given instead of sulfonylureas by a standard method (0.6 U/day for 1 week subcutaneously and 1.2 U/day thereafter). The total duration of therapy was 3 months. We analysed blood glucose level before and 2 hr after meals, HbA_{1c}, lipidogram, C-peptide, HOMA index, BMI, waist circumference, percent of total fat in the body, frequency of hypoglycemia, and side effects (nausea).

Results. All patients achieved target values of HbA_{1c} and a significant decrease in blood glucose before and after meals, body weight, total fat content, BMI, HOMA, systolic blood pressure; HDL cholesterol increased while LDL decreased. No case of hypoglycemia was documented. All the patients had mild nausea of short duration (2–3 days).

Conclusion. The use of liraglutide (Victoza) in women with T2D and obesity improve carbohydrate metabolism and insulin resistance without serious side effects.

Key words: diabetes, liraglutide, compensaion, obesity, lipidogram, systolic blood pressure

Достижения медицинской науки в области диабетологии несомненны. Внедряются новые средства лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), которые достаточно эффективно могут влиять на инсулинорезистентность (сенситайзеры инсулина). Появление современных таблетированных препаратов-секретогогов с фармакодинамикой, близкой к физиологической, аналогов инсулина с низким риском гипогликемии, средств самоконтроля позволяет более эффективно добиваться целевых значений глюкозы крови в течение суток. В то же время, даже при использовании самых современных сахароснижающих препаратов, не всегда удается достаточно долго поддерживать состояние компенсации углеводного обмена на должном уровне. Происходит это по разным причинам, в том числе и в связи с тем, что их использование требует и от врача-эндокринолога, и от пациента больших знаний и значительных усилий, что сказывается и на психоэмоциональном состоянии пациентов, а это может в определенной степени ухудшить клиническую ситуацию.

Проблема лечения СД2 остается актуальной и в связи с тем, что до последнего времени речь шла в основном о возможном моделировании физиологических режимов

выработки инсулина в организме больного с помощью сахароснижающих препаратов или аналогов инсулина, но говорить о лекарственных средствах, с помощью которых можно восстанавливать собственные физиологические принципы глюкозозависимой секреции инсулина, до последнего времени не приходилось.

Сегодня такой препарат появился, им является лираглутид (Виктоза®) — аналог глюкагоноподобного пептида-1, действие которого в первую очередь направлено на восстановление физиологического, глюкозозависимого принципа выработки инсулина в организме больного СД2 [1].

Цель настоящего исследования — изучить эффективность этого препарата на основании оценки показателей углеводного и липидного обмена, АД, количества жировой ткани у женщин с СД2 и ожирением.

Материалы и методы

Принимая во внимание небольшую выборку пациентов (12 человек), критериями включения больных СД2 в исследование были:

Таблица 1

Результаты обследования женщин, больных СД2 и ожирением до и после лечения лираглутидом, и контрольной группы

Исследуемые показатели	Основная группа, n=12		Контрольная группа, n=12		
	До лечения	Через 3 мес.	До лечения	Через 3 мес.	
ИМТ, кг/м ²	33,6±1,9	30,2±0,8* p<0,05	33,4±1,1	33,3±0,9 p>0,1	
Объем талии, см	118,0±6,6	112±4,8 p>0,05	116±4,9	116±5,1 p>0,1	
ОЖ, %	43,6±1,3	38,2±0,9* p<0,05	42,6±1,4	44,3±1,6 p>0,1	
Индекс НОМА-ИР	6,61±1,04	3,20±0,89 p<0,05	6,64±1,12	7,47±2,02 p>0,1	
САД, мм рт.ст.	144,4±4,4	134,6±3,9* p<0,05	143,3±5,1	145,1±4,9 p>0,1	
ДАД, мм рт.ст.	102,8±2,4	94,7±1,8 p>0,1	102,1±2,1	103,1±1,9 p>0,1	
Общий холестерин, ммоль/л	6,25±0,9	5,05±0,60 p>0,1	6,08±0,86	5,90±0,63 p>0,1	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,80±0,04	0,92±0,02* p<0,05	0,75±0,05	0,82±0,04 p>0,1	
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,92±0,30	3,01±0,20* p<0,05	3,97±0,33	3,95±0,24 p>0,1	
Триглицериды, ммоль/л	2,1±0,2	1,98±0,15 p>0,1	2,09±0,37	1,96±0,23 p>0,1	
Глюкоза ммоль/л	натощак	7,2±1,1	5,9±0,8 p<0,05	7,4±1,3	6,9±0,8 p>0,1
	2 часа после еды	9,3±1,2	7,0±0,8* p<0,05	9,6±1,2	9,9±1,0 p>0,1
HbA _{1c} , %	7,92±1,3	6,82±1,1* p<0,05	7,84±1,4	7,79±1,3 p>0,1	
С-пептид, пмоль/л	1500±130	1428±142 p>0,1	1673±152	1621±128 p>0,1	
Гипогликемии, число случаев	2–3 в месяц	Не наблюдалось	2–3 в месяц	3–4 в месяц	

p – достоверность различий величины с соответствующим показателем до лечения.

* – достоверность различий величины с соответствующим показателем контрольной группы.

1. пациенты только женского пола;
2. возраст от 52 до 58 лет;
3. длительность заболевания от 3 до 5 лет;
4. индекс массы тела от 32 до 35 кг/м²;
5. уровень С-пептида выше нормальных значений;
6. ранее проводимая терапия диетой, метформин в дозе от 1500 до 2000 мг в сутки и препараты-секретагоги в дозе до 50% от максимально допустимой дозы;
7. отсутствие компенсации углеводного обмена (HbA_{1c} в пределах от 7,5 до 8,5%);
8. отсутствие клинически значимых заболеваний желудочно-кишечного тракта;
9. наличие артериальной гипертензии I – II ст.

Все пациенты подписывали форму информированного согласия, одобренную локальным этическим комитетом.

Со всеми исследуемыми пациентами была проведена беседа о принципах соблюдения низкокалорийной диеты и подсчете количества хлебных единиц. Продолжено лечение метформин в дозе 1500–2000 мг в сутки, но вместо препаратов-секретагогов был назначен лираглутид по стандартной схеме: 0,6 мг подкожно 1 раз в день в течение 7 дней, затем 1,2 мг 1 раз в день. Длительность лечения составила 3 мес. Ранее назначенная гипотензивная терапия не изменялась. До начала исследования и через 3 мес лечения лираглутидом анализировались индекс массы тела (ИМТ), объем талии, АД, частота гипогликемических состояний, диспептический синдром (тошнота), уровень гликемии натощак и через 2 часа после еды. Кроме того, с помощью прибора OLYMPUS AU 400 определяли гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) и липидный спектр крови; исследование С-пептида проводили с помощью радиоиммунологических наборов на гамма счетчике РИГ-12 «ПРОГРЕСС-РИА». С помощью прибора OMRON VF-306 выявляли процентное содержание общего жира в организме (ОЖ), по стандартной формуле определяли индекс НОМА-ИР. Указанный объем исследований выполнен в контрольной группе, которая также включала 12 женщин, больных СД2 и ожирением, они соответствовали критериям включения в исследование. В контрольной группе также проведена беседа о принципах низкокалорийной диеты и подсчете хлебных единиц, но ранее назначенная терапия метформин в комбинации с препаратами-секретагогами не менялась. Гипотензивная

терапия также коррекции не подвергалась. Статистический анализ выполнен с использованием методов описательной статистики. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США). Исследованные данные представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего значения. Для проверки статистических гипотез использовался критический уровень значимости (p) <0,05.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1. Как следует из представленных данных, в основной группе выявлено достоверное снижение показателей глюкозы в крови как натощак, так и через 2 часа после еды. Уровень HbA_{1c} также достоверно снизился с 7,92±1,3% до 6,82±1,1%, p<0,05. В то же время в контрольной группе обсуждаемые показатели существенно не изменились. Некоторая тенденция к снижению глюкозы натощак скорее связана с более правильным соблюдением диеты и имела место только у некоторых больных, в итоге результат оказался не достоверным.

Особый интерес в группе женщин, получавших лираглутид, представляла динамика массы тела, так как известно его позитивное влияние на массу тела [3]. Согласно результатам нашего исследования, ИМТ в группе больных, получавших лираглутид, снизился с 33,6±1,9 кг/м² до 30,2±0,8 кг/м² (p<0,05). Соответственно, уменьшился и процент содержания в организме ОЖ (43,6±1,3% и 38,2±0,9%, соответственно, p<0,05). Отмечалась положительная динамика в отношении окружности талии. Однако через три месяца лечения динамика значений этого показателя оказалась не достоверной, что, возможно, связано с достаточно коротким сроком использования препарата. Подобных изменений массы тела в контрольной группе не получено.

Как известно, лираглутид восстанавливает физиологическую глюкозависимую секрецию инсулина и улучшает функциональное состояние β-клеток поджелудочной железы [2]. Тем не менее, в нашем исследовании уровень С-пептида существенно не изменился. Возможно, это связано с небольшой продолжительностью исследования. В то же время на это могло повлиять снижение инсулинорезистентности, что, несомненно, имело место, учитывая существенное снижение массы

тела. Это нашло отражение в улучшении показателя индекса НОМА-ИР.

Динамика показателей липидного профиля, в отличие от контрольной группы, также оказалась позитивной, и включала изменение уровня холестерина ЛПВП, который увеличился с $0,80 \pm 0,04$ ммоль/л до $0,92 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$) и снижения уровня холестерина ЛПНП с $3,9 \pm 0,3$ ммоль/л до $3,01 \pm 0,20$ ммоль/л ($p < 0,05$).

В процессе лечения лираглутидом отмечено улучшение показателей систолического АД. Не было динамики как систолического, так и диастолического АД в контрольной группе.

За время исследования больными, принимавшими лираглутид, не зарегистрировано ни одного эпизода гипогликемии. В то же время в контрольной группе они встречались даже несколько чаще, что, возможно, обусловлено более строгим, чем до начала исследования, отношением к соблюдению низкокалорийной диеты и подсчету «хлебных единиц».

Появление тошноты отмечали пациенты, входившие в состав основной группы, в начале лечения лираглутидом, однако

она носила маловыраженный характер, не доставляла пациентам существенных неудобств и самостоятельно прекращалась через несколько дней использования препарата.

Выводы

1. Использование лираглутида у женщин с СД2 и ожирением позволило в течение трех месяцев добиться улучшения показателей глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды и снижения уровня HbA_{1c} в среднем на 1,1%.
2. Через три месяца наблюдения за группой женщин, больных СД2 и ожирением, отмечено снижение ИМТ в среднем на $3,4 \text{ кг/м}^2$, уменьшение систолического АД на 9,8 мм рт. ст. и улучшение показателей липидного спектра крови.
3. Лираглутид обладал низким риском гипогликемических состояний и побочных эффектов; не зарегистрировано ни одного эпизода гипогликемии. Появление тошноты носило кратковременный и слабый характер.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Виктоза (Лираглутид): первый аналог человеческого ГПП-1 в лечении сахарного диабета 2-го типа. – М., 2010. – 46 с.
2. Шестакова М.В. Лираглутид: возможности комплексного терапевтического подхода в терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. Специальный выпуск. – 2010. – С. 3–6.
3. Галстян Г.Р. Клинические аспекты использования первого аналога человеческого глюкагоноподобного пептида 1 длительного действия – лираглутида при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. Специальный выпуск. – 2010. – С. 7–10.

Кудинов Владимир Иванович

к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону
E-mail: endo-kudinov@mail.ru

Золотарева Наталья Владимировна

асс. кафедры внутренних болезней №1, ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ничитенко Мария Сергеевна

аспирант каф. внутренних болезней №1, ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону