

Эффективность Амарила у больных сахарным диабетом типа 2, ожирением и артериальной гипертонией

В.Б. Мычка, М.Г. Творогова, И.Е. Чазова

*Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
(дир. — акад. РАМН, член-корр. РАН Ю.Н. Беленков),
Российский Кардиологический научно-производственный комплекс
(ген. дир. — акад. РАН и РАМН Е.И. Чазов), МЗ РФ*

Сахарный диабет (СД) типа 2 представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Связано это с чрезвычайно высокой распространенностью СД типа 2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью. В России 8 млн человек, или 5% населения, страдает СД. Смертность больных СД в 2,3 раза выше, чем в популяции. Среди больных, страдающих СД, распространенность ИБС в 2-4 раза, риск развития инфаркта миокарда — в 6-10 раз и мозговых инсультов — в 4-7 раз выше, чем среди лиц без СД. Артериальной гипертонией страдает почти 80% больных СД 2 и у этой категории больных на 1/3 снижена продолжительность жизни [9, 11]. Артериальная гипертония может быть как следствием, так и причиной развития СД. Оба эти заболевания взаимно усугубляют тяжесть течения и тем самым повышается риск поражения органов-мишеней.

В развитии СД участвуют генетические и средовые факторы [1]. Склонность к ожирению и нарушению углеводного обмена при избыточном питании и низкой физической активности приводит к развитию и прогрессированию нарушений интолерантности к глюкозе. Начало заболевания характеризуется прогрессирующим снижением чувствительности тканей к инсулину, что приводит к повышенной секреции инсулина и развитию нарушения толерантности к углеводам. Эта стадия нарушения предшествует развитию СД и проявляется периодическими подъемами уровня глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л. При несоблюдении лечебных или профилактических мероприятий, направленных на снижение массы тела и нормализацию обменных процессов, и присоединении других неблагоприятных факторов среды происходит истощение β -клеток.

В основе всех патологических процессов при СД лежит гипергликемия. Особое значение придается уровню глюкозы плазмы после приема пищи (ППГ) как самостоятельному фактору риска развития сердечно-сосудистых осложнений, мозговых инсультов и преждевременной смерти. Результаты международных исследований DECODE [2-6] и UKPDS [19] показали, что риск сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти значительно повы-

шен при высоком уровне постпрандиальной глюкозы плазмы (ППГ), чем ассоциированный с уровнем глюкозы плазмы натощак (ГПН). Особенно высок этот риск у женщин, поэтому главной целью терапии больных СД 2 является достижение гликемического контроля. Адекватная сахароснижающая терапия является основным методом лечения, направленным на механизмы развития и прогрессирования СД и его сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты UKPDS [19] подтвердили важность своевременного и адекватного лечения гипергликемии при СД, что приводит к снижению риска развития сосудистых осложнений на 25%. Это же исследование показало, что при снижении уровня гликированного гемоглобина на 1% этот риск снижался на 35%, а повышение его на 1% повышало частоту острого инфаркта миокарда на 10%. Эффект сахаропонижающей терапии будет более выраженным и устойчивым при успешном лечении сопутствующего СД ожирения.

Лечение сахароснижающими препаратами необходимо начинать при недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения (диета и повышение физической активности); при уровне гликированного гемоглобина более 6,5%, глюкозы плазмы натощак более 6 ммоль/л; у больных без ожирения и других факторов риска при уровне гликированного гемоглобина более 7,5% и глюкозы в плазме крови более 7 ммоль/л [1].

Самая большая группа сахароснижающих препаратов представлена производными сульфонилмочевины.

Препараты сульфонилмочевины 1-й генерации, применявшиеся в 70-е годы [17], оказывали неблагоприятные побочные эффекты на сердечно-сосудистую систему.

Амарил (глимепирид) — это препарат производных СМ новой генерации, который лишен побочных эффектов препаратов 1-й и 2-й генерации [8, 14]. Это убедительно доказано рядом экспериментальных и клинических исследований. В одной из экспериментальных работ по сравнительному изучению влияния различных препаратов СМ на сердечно-сосудистую систему выявлено, что ингибирующее влияние Амарила на K_{ATP} -каналы кардиомиоцитов в 3-4 раза меньше, чем у глибенкламида. Кроме того, Амарил в значительно меньшей степени влиял на величину коронарного кровотока, сопротивляемость коронарных артерий, механическую активность сердца и потребление кислорода, в от-

личие от глибенкламида и гликлазида [8]. Низкая активность Амарила в отношении сердечно-сосудистой системы может быть обусловлена его меньшим сродством с белком каналов кардиомиоцитов, что выражалось в более слабом подавлении активированного тока в кардиомиоцитах через K_{ATP} -канал [13].

Главным механизмом действия Амарила является усиление секреции и высвобождения инсулина в β -клетках. Дополнительный механизм действия заключается в усилении захвата глюкозы клетками мышечной и жировой ткани вследствие того, что Амарил вызывает увеличение числа молекул, переносчиков глюкозы [13]. Эти механизмы действия Амарила и обуславливают его высокую сахароснижающую эффективность. Амарил восстанавливает профиль физиологической секреции инсулина [7, 10, 14, 15].

При приеме внутрь Амарил быстро и полностью всасывается в кровь, достигая максимальной концентрации через 2,5 часа. Начальная доза Амарила составляет 1 мг, с постепенным ее увеличением при необходимости до 6 мг, под контролем уровня глюкозы с интервалом в 1 нед. [13].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности Амарила и его влияния на показатели углеводного, липидного обмена и уровень артериального давления у больных СД и АГ.

В исследовании участвовало 30 пациентов (7 мужчин и 23 женщины) среднего возраста ($51,93 \pm 9,21$ года), страдающих СД и АГ. Длительность СД составляла от впервые выявленного до 20 лет, в среднем $2,97 \pm 4,97$. У 11 пациентов СД был выявлен впервые. 21 пациент ранее не применял сахароснижающих препаратов; 9 пациентов до перевода на Амарил принимали манинил (глибенкламид) и диабетон МВ (гликлазид). Эта терапия была неэффективной, и уровень гликированного гемоглобина составлял от 7,2 до 9,3%.

У всех пациентов уровень гликированного гемоглобина превышал 7% (в среднем $7,81 \pm 0,82\%$).

Средний уровень глюкозы в крови натощак и через 2 ч после приема пищи значительно превышал нормальные показатели и составлял $8,48 \pm 1,94$ и $13,55 \pm 2,12$ ммоль/л соответственно. У 1 пациента была избыточная масса тела. У 29 пациентов было ожирение II-III степени с ИМТ от 30 до 44, в среднем $36,09 \pm 4,9$ кг/м². Средний вес пациентов составлял $98,02 \pm 4,9$ кг.

Доза Амарила, назначаемая пациентам, зависела от исходного уровня гликированного гемоглобина: при уровне гликированного гемоглобина от 7,0 до 8,0% назначали 1 мг Амарила; от 8,1 до 9,0 – 2 мг; от 9,1 до 10,0 – 3 мг; более 10,0% – 4 мг.

Пациенты принимали Амарил 1 раз в день перед завтраком. Один раз в неделю определяли уровень глюкозы натощак (ГПН) и через 2 ч после приема пищи (ППГ). В зависимости от полученных резуль-

татов корректировалась доза Амарила.

До начала лечения амарилом, через 3 и 6 мес. всем больным определялся уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), креатинина и АСТ и АЛТ в крови. Кроме того, до начала исследования и через 6 мес. всем больным проводилось суточное мониторирование АД. Ежемесячно проводился осмотр больных, выявление нежелательных явлений, производили ЭКГ и измерение АД.

15 пациентам подобрана доза Амарила в 1 мг, 2 пациентам – в 2 мг, 2 – 3 мг, 3 – 4 мг и 8 пациентам – 6 мг. Подобранные дозы Амарила не зависели от длительности СД. Показателем эффективности дозы Амарила являлись уровни глюкозы натощак менее 6 ммоль/л и через 2 ч после приема пищи менее 7,8 ммоль/л. Четверем пациентам первоначально подобранная доза через 12 нед. была снижена вдвое. Достоверно снизился уровень глюкозы плазмы натощак с $8,48 \pm 1,94$ до $5,27 \pm 0,65$ ммоль/л ($p < 0,001$), через 3 мес. и через 6 мес. её уровень существенно не изменился. У 28 больных уровень глюкозы через 2 ч после приема пищи снизился менее 7,8 ммоль/л. В среднем по группе этот показатель снизился с $13,55 \pm 2,12$ до $6,8 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 3 мес. и через 6 мес. до $6,62 \pm 0,94$ ($p < 0,0001$). Более выраженное снижение уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи наблюдалось у пациентов с более значительным снижением массы тела (рис. 1).

Уровень гликированного гемоглобина на фоне терапии Амарилом у всех больных снизился менее 6,5%, составляя в среднем через 3 мес. $6,27 \pm 0,62\%$ ($p < 0,0001$) и через 6 мес. $6,01 \pm 0,61\%$ ($p < 0,0001$).

У 16 пациентов с исходно повышенным уровнем холестерина его уровень снизился с $6,01 \pm 1,46$ до $5,54 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 3 мес., и через 6 мес. его уровень составлял $5,56 \pm 1,35$ ммоль/л ($p < 0,05$). У 15 пациентов с исходно повышенным уровнем триглицеридов его уровень также достоверно снизился с $2,88 \pm 2,65$ до $2,0 \pm 0,87$ ммоль/л ($p < 0,05$) через 3 мес. и через 6 мес. до $1,96 \pm 0,85$

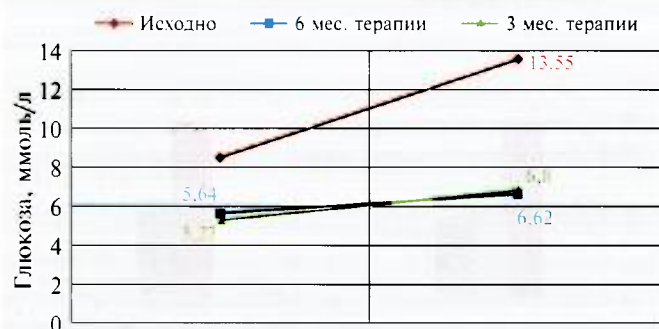


Рис. 1. Динамика показателей глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой.

ммоль/л ($p < 0,05$) (рис. 2). У 14 пациентов повысился исходно сниженный уровень ХС ЛПВП. В среднем по группе этот показатель увеличился с $1,21 \pm 0,35$ до $1,29 \pm 0,3$ ммоль/л через 3 мес. и через 6 мес. до $1,35 \pm 0,36$ ($p < 0,01$). Уровень креатинина значимо не изменялся на протяжении 6 мес. лечения Амарилом.

У 7 пациентов с исходно значительно повышенным уровнем «печеночных» ферментов через 6 мес. лечения Амарилом их уровень снизился почти вдвое. В среднем по группе уровень АСТ снизился с $24,59 \pm 20,33$ до $17,1 \pm 8,07$ МЕ/л ($p < 0,01$), уровень АЛТ — с $33,93 \pm 37,2$ до $23,07 \pm 23,52$ МЕ/л ($p < 0,01$).

На фоне приема Амарила у 26 из 30 пациентов масса тела снизилась в среднем на 3,13 кг (с $98,02 \pm 16,92$ до $94,89 \pm 16,53$ кг ($p < 0,0001$)) (рис. 3). У 4 пациентов масса тела сохранялась на прежнем уровне. Важно отметить, что снижение массы тела не было дозозависимым.

Метаболические эффекты Амарила сочетались с хорошей переносимостью. Ни у одного пациента не отмечалось эпизодов гипогликемии ни по клиническим, ни по лабораторным признакам. Отсутствие способности вызывать гипогликемию выгодно отличает Амарил от всех других препаратов сульфонилмочевины. Это связано со значительно меньшей стимуляцией секреции инсулина у Амарила при вы-

сокой сахаропонижающей активности, не уступающей известным препаратам этой группы.

Оптимистичными оказались результаты суточного мониторирования АД. Все пациенты принимали антигипертензивную терапию без изменения препаратов и их дозы по сравнению с началом исследования. У всех пациентов в той или иной мере улучшился суточный профиль АД и произошло достоверное снижение уровня АД в дневное и ночное время. Средний уровень САД снизился с $138,2 \pm 12,53$ до $130,4 \pm 12,29$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Средний уровень ДАД снизился с $80,4 \pm 7,4$ до $76,7 \pm 7,65$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) (рис. 4). В дневное время САД снизилось с $142,8 \pm 11,48$ до $135,2 \pm 11,47$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), ДАД с $85,6 \pm 7,4$ до $80,7 \pm 7,44$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). В ночное время САД снизилось с $130,6 \pm 15,38$ до $120,3 \pm 15,11$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) и ДАД с $71,3 \pm 7,72$ до $68 \pm 8,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Результаты исследования доказали высокую эффективность и безопасность применения Амарила у больных СД, АГ и ожирением. На фоне терапии Амарилом у всех 30 пациентов удалось компенсировать СД с достижением целевых уровней глюкозы натощак и через 2 ч после приема пищи и гликированного гемоглобина. У 87% больных достигнуто снижение массы тела в среднем на 3,5%. Компенсация СД и снижение массы тела сопровождались достоверным улучшением показателей липидного обмена. Результаты многоцентрового исследования по изучению эффективности и безопасности Амарила у больных СД 2, которое проводилось в Индии [17], показали аналогичные результаты. У больных с исходно нарушенными показателями функции печени эти показатели улучшились.

Наиболее выраженное снижение гликемии через 2 ч после приема пищи и уровня гликированного гемоглобина наблюдалось у больных, принимавших в качестве антигипертензивной терапии препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в виде монотерапии или в комбинации с антагонистом кальция (норваск), в отличие от больных, принимавших β -блокаторы.

Клиническое значение имеют результаты суточ-

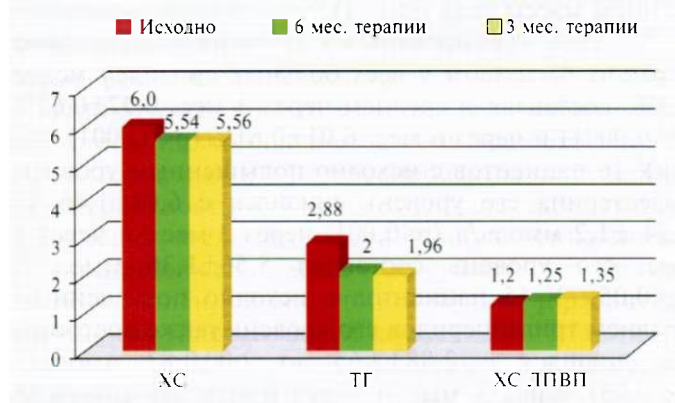


Рис. 2. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии Амарилом.

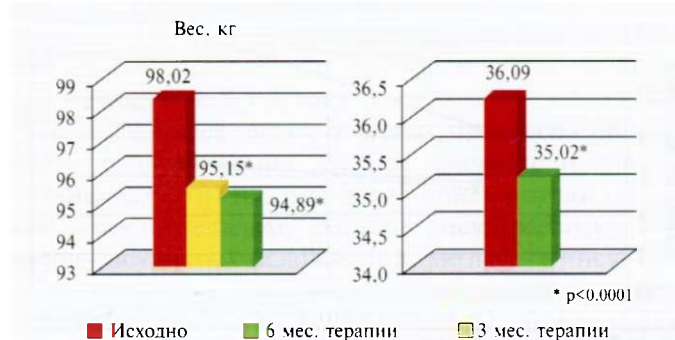


Рис. 3. Динамика веса и ИМТ на фоне терапии Амарилом.

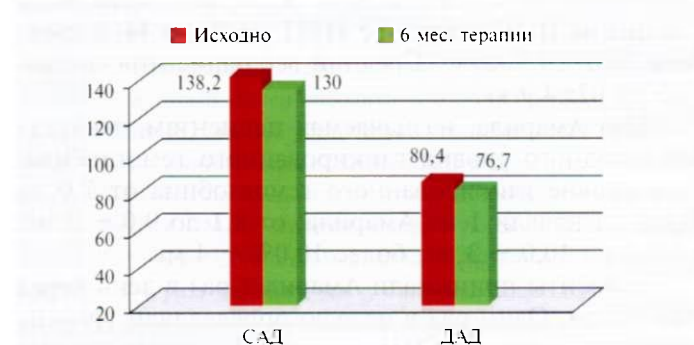


Рис. 4. Динамика среднего САД и ДАД на фоне терапии Амарилом.

ного мониторингования АД, показавшие достоверное снижение АД на фоне приема Амарила. Значимое снижение АД наблюдалось у пациентов с выраженным снижением массы тела. Дополнительный эффект Амарила (снижение массы тела независимо от принимаемой дозы) имеет важное значение не только для лучшей компенсации СД, но и для регуляции АД. Рядом международных многоцентровых исследований доказано благоприятное влияние снижения массы тела на уровень АД. Одним из них было ТОНР-1 [18], в котором участвовало более 2 млн. пациентов в возрасте 30-54 лет. Снижение веса составило в среднем 3,9 кг, что сопровождалось снижением ДАД на 2,3 мм и САД на 2,9 мм рт.ст.

Другое исследование ТАИМ [20] показало, что гипотензивный эффект потери 4,5 кг и более был сравним с эффективностью назначения хлорталидола или атенолола. В исследовании TOMHS [9] после 4 лет наблюдения в группе больных, не принимавших гипотензивных препаратов, а принимавших плацебо, отмечалось снижение САД на 9,1 и ДАД на 8,6 мм рт.ст. у тех из них, масса тела которых снизилась в среднем на 4,5 кг.

На основании исследований сделан вывод о том, что для улучшения статуса больных с ожирением и АГ не обязательно снижение веса до идеальных значений, достаточно снижения его всего лишь на 5-10% от исходного.

Особое значение имеет снижение ночного уровня АД; отсутствие снижения АД в ночное время является особенностью течения АГ у больных СД и дополнительным фактором риска развития мозговых инсультов и острых инфарктов миокарда. Снижение АД всего лишь на 2 мм рт.ст. приводит к снижению частоты ИБС на 6%, а мозгового инсульта — на 15%.

Снижение АД на фоне приема Амарила связано с улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину, что приводит к снижению повышенной активации симпатической нервной системы. Именно ИР и вызванная ею гиперинсулинемия, которая приводит к повышенной активации симпатической нервной системы и снижению NO-зависимой вазодилатации, является одним из основных механизмов АГ у больных СД.

Анализ опросника, отражающего удовлетворен-

ность пациентов лечением показал высокую оценку лечения Амарилом всеми пациентами (см. таблицу). Пациенты, ранее принимавшие другие препараты производных СМ, предпочли им лечение Амарилом. 83% пациентов отмечали снижение аппетита на фоне приема Амарила. Все пациенты выразили желание продолжить лечение Амарилом и хотели бы рекомендовать этот препарат для использования своим родным и близким, страдающим СД 2.

Выводы

1. Монотерапия Амарилом приводит к компенсации СД с достижением целевого уровня глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч. после приема пищи и гликированного гемоглобина независимо от длительности и степени тяжести СД типа 2.

2. Монотерапия Амарилом достоверно улучшает показатели липидного обмена: снижается исходно повышенный уровень холестерина, триглицеридов и повышается уровень ХС ЛПВП.

3. Компенсация СД и снижение массы тела на фоне монотерапии Амарилом у больных СД и АГ сопровождается достоверным снижением уровня АД.

Опросник «Удовлетворенность лечением диабета»

Вопросы	До лечения	Через 6 мес лечения
Довольны ли Вы настоящим лечением?	3,5	5,9
Как часто ощущаете высокий уровень сахара?	2,3	0
Как часто ощущаете низкий уровень сахара?	1,4	0
Насколько подходит настоящее лечение?	3,3	5,9
Насколько оперативно Вам приходится менять схему лечения?	2,2	4,9
Ваша удовлетворенность знаниями о диабете?	2,6	3,9
Порекомендуете эту схему лечения другим?	3,5	5,9
Хотелось бы Вам продолжить лечение по этой схеме?	3,5	5,9

Литература

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO consultation. // Diabet Med. 1998; 15:539-553.
2. Balkau B for the DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. // Lancet. 1999; 353: 68-69
3. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. // BMJ. 1998;317: 371-375.
4. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. // Diabetes Care. 1999; 22:1667-1671.
5. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. // Diabetologia. 1999; 42: 647-654.
6. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. // Lancet. 1999; 354:617-621.
7. DeFronzo RA. // Ann Intern Med. 1999;131:281-303
8. K.Geisen, A.Vegh et al; // Horm.Metab.Res 28 (1996) 496-507
9. Haffner S, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. // N Engl J Med. 1998; 339:229-234
10. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. // Diabetes Metab Res Rev 2001 Nov-Dec;17(6):467-73
11. Kannel WB, McGee DL. // Circulation. 1979; 59:8-13
12. The University Group Diabetes Program & Part II // Diabetes 1979; 59:8-13
13. Muller G. // Molecular Medicine 2000; 6(11):907-933.
14. Overkamp D, Volk A, Maerker E, Heide PE, Wahl HG, Rett K, Haring HU. // Diabetes Care 2002 Nov;25(11):2065-73
15. Scholtz G.H., Schneider K, Knirsch W et al. // Clin Drug Invest 21(9):597-604, 2001
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. // Lancet. 1998; 352: 837-853