

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

## ЕФЕКТИВНІСТЬ РАНЬОЇ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ МЕТФОРМІНОМ І ПІОГЛІТАЗОНОМ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

**Резюме. Мета.** Оцінити ефективність раннього лікування метформіном і піоглітазоном пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

**Матеріали й методи.** Двадцять сім пацієнтів із декомпенсованим цукровим діабетом 2-го типу, яких лікували метформіном, були включені у відкрите дослідження. Тривалість цукрового діабету 2-го типу становила  $3,6 \pm 0,4$  року. Для досягнення глікемічного контролю до метформіну був доданий піоглітазон. До та після 16-тижневого періоду лікування оцінювали показники вуглеводного й ліпідного метаболізму, ступінь інсулінорезистентності, функцію бета-клітин, масу тіла, структурні й функціональні параметри серця й серцевий ритм.

**Результати.** До 24-го тижня рівень HbA1c підвищився на 18,8 % ( $p < 0,05$ ), глікемії натще — на 34,6 % ( $p < 0,001$ ), постпрандіальної глікемії — на 37,8 % ( $p < 0,001$ ), HOMA-IR — на 57,9 % ( $p < 0,001$ ). Регресу дисфункції бета-клітин не спостерігалось. Комбіноване лікування поліпшило показники ліпідного профілю й параметри кардіоваскулярної системи.

**Висновки.** Раннє комбіноване лікування метформіном і піоглітазоном підвищує глікемічний контроль і знижує кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, метформін, піоглітазон.

### Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — тяжке прогресуюче захворювання, що призводить до розвитку різних метаболічних порушень і поєднується з ураженням серцево-судинної системи. Головними причинами макроангіопатії при ЦД 2-го типу вважають глюкозотоксичність, інсулінорезистентність/гіперінсулінізм, дисліпідемію, оксидативний стрес, дисфункцію ендотелію [1, 2]. Гіперглікемія та інсулінорезистентність/гіперінсулінемія розглядаються як пусковий механізм багатьох патологічних процесів (гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотеліальна дисфункція та ін.), які зрештою призводять до розвитку атеросклерозу й артеріальної гіпертензії [3, 4]. Головна мета лікування ЦД 2-го типу — оптимальний і стійкий контроль глікемії шляхом корекції порушеної секреції інсуліну й поліпшення чутливості тканин до інсуліну [5, 6]. Поліпшення контролю глікемії сприяє зниженню ризику розвитку і прогресування мікро- і макросудинних ускладнень ЦД 2-го типу.

Більшість хворих на ЦД 2-го типу отримують сучасні цукрознижувальні препарати, але не досягають цільових рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), глікемії натще, постпрандіальної глікемії

і показників ліпідогамі, що може бути підґрунтям для комбінованої протидіабетичної терапії, наприклад, метформіном і піоглітазоном. На сьогодні рекомендують призначати метформін з моменту діагностики ЦД 2-го типу, не очікуючи на результат від модифікації способу життя. Піоглітазон прицільно впливає на інсулінорезистентність клітин-мішеней за рахунок активації PPAR- $\gamma$  рецепторів [7].

**Метою дослідження** було вивчення ефективності ранньої комбінованої терапії метформіном і піоглітазоном у хворих на ЦД 2-го типу.

### Матеріал і методи

У дослідження було включено 27 хворих віком 45–68 років (середній вік  $56,9 \pm 0,7$  року; 14 жінок і 13 чоловіків) з ЦД 2-го типу і середнім значенням індексу маси тіла (ІМТ)  $31,8 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>. Контроль глікемії на тлі монотерапії метформіном був незадовільним (середній рівень HbA1c  $8,2 \pm 0,4$  %). Середня тривалість ЦД 2-го типу становила  $3,6 \pm 0,4$  року. 24 (88,9 %) пацієнти страждали від артеріальної гіпертензії (АГ) і/або ішемічної хвороби серця (ІХС). Середня тривалість АГ становила  $5,6 \pm 0,6$  року, ІХС —  $2,4 \pm 0,3$  року. Систолічний артеріальний тиск (САТ) становив  $148,9 \pm 1,7$  мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) —  $84,8 \pm 1,2$  мм рт.ст. Ате-

росклероз судин нижніх кінцівок (гемодинамічно незначиме звуження просвіту) діагностували у трьох (11,1 %) хворих.

Критеріями виключення були необхідність в інсулінотерапії, тяжкі органічні ускладнення ЦД 2-го типу, загострення хронічних захворювань, гострий інфаркт міокарда, інсульт, захворювання серця (крім стабільної стенокардії I–II функціонального класу), хронічна серцева недостатність (СН).

Всім хворим до метформіну (препарат Метамін SR виробництва «Кусум Фарм» у дозі 2000 мг/добу) додавали піоглітазон (препарат Глютазон виробництва «Кусум Фарм» у дозі 30 мг/добу). Через 8 тижнів оцінювали глікемію натще (ГН) і після їжі. Якщо показники глікемії були незадовільними, допускалося збільшення дози піо-глітазону до 45 мг/добу.

Тривалість дослідження була 4 місяці. До і після лікування визначали показники вуглеводного й ліпідного обміну, інсулінорезистентність, масу тіла. Ступінь компенсації вуглеводного обміну оцінювали за рівнем HbA1c, ГН у капілярній крові, глікемією через 2 год після їжі. Для кількісної оцінки інсулінорезистентності використовували індекс НОМА-IR, який розраховували за формулою: інсулін натще (мкОд/мл)  $\times$  глюкоза натще (ммоль/л)/22,5. Нормальними вважали значення індексу НОМА-IR < 2,77. Визначали також рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) в крові, базальну секрецію  $\beta$ -клітин (рівень С-пептиду крові натще), а також вплив зазначених цукрознижувальних препаратів на стан серцево-судинної системи. При проведенні ехокардіографії оцінювали діастолічну функцію і ступінь гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ). Діастолічне наповнення вважали нормальним, якщо коефіцієнт Е/А становив  $\geq 1$ . Гіпертрофію міокарда лівого шлуночка діагностували

при масі міокарда ЛШ (ММЛШ)  $\geq 294$  г у чоловіків і  $\geq 230$  г у жінок.

Статистичний аналіз проведений методами параметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента з визначенням показника ймовірності (p).

## Результати дослідження та їх обговорення

Через 16 тижнів спостереження рівень HbA1c знизився від  $8,2 \pm 0,4$  % до  $6,9 \pm 0,3$  %, ГН — від  $9,18 \pm 0,45$  ммоль/л до  $6,82 \pm 0,18$  ммоль/л, постпрандіальна глікемія — від  $10,97 \pm 0,28$  ммоль/л до  $7,96 \pm 0,24$  ммоль/л, індекс НОМА-IR — від  $5,89 \pm 0,72$  до  $3,73 \pm 0,46$ , рівень ІРІ — від  $16,73 \pm 1,92$  мкОд/мл до  $12,19 \pm 1,32$  мкОд/мл (табл. 1). При оцінці базальної секреції інсуліну була виявлена тенденція до зниження рівня С-пептиду натще від  $2,37 \pm 0,11$  нг/мл до  $2,08 \pm 0,07$  нг/мл. На тлі комбінованого лікування метформіном і піоглітазоном не відзначалося гіпоглікемічних реакцій та інших побічних явищ упродовж усього періоду лікування.

Виявлена позитивна динаміка показників ліпідного обміну, у тому числі зниження рівнів загального холестерину (ЗХС) на 11,5 %, тригліцеридів (ТГ) — на 30,1 %, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛДНЩ) — на 35,3 % і коефіцієнта атерогенності (КА) — на 22,1 % (табл. 2). САТ вірогідно знизився на 11 % від  $148,9 \pm 1,7$  мм рт.ст. до  $134,6 \pm 1,8$  мм рт.ст., а ДАТ — на 6 % (від  $84,8 \pm 1,2$  мм рт.ст. до  $78,7 \pm 1,1$  мм рт.ст.). Цільового рівня АТ далось досягти в 11 (40,7 %) хворих. Статистично значимих змін маси тіла і показників окружності талії не виявлено.

При ехокардіографії через 16 тижнів спостерігалось вірогідне зниження ММЛШ на 6,1 %, часу ізо-

**Таблиця 1. Динаміка показників вуглеводного обміну і НОМА-IR, n = 27 (M  $\pm$  m)**

Показники	До лікування	Після лікування	p
HbA1c, %	$8,2 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,3$	< 0,05
Глікемія натще, ммоль/л	$9,18 \pm 0,45$	$6,82 \pm 0,18$	< 0,001
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	$10,97 \pm 0,28$	$7,96 \pm 0,24$	< 0,001
ІРІ натще, мкОд/мл	$16,73 \pm 1,92$	$12,19 \pm 1,32$	< 0,001
Індекс НОМА-IR	$5,89 \pm 0,72$	$3,73 \pm 0,46$	< 0,001
С-пептид, нг/мл	$2,37 \pm 0,11$	$2,08 \pm 0,07$	> 0,05

**Таблиця 2. Динаміка показників ліпідного обміну, n = 27 (M  $\pm$  m)**

Показники	До лікування	Після лікування	p
ЗХС, ммоль/л	$6,48 \pm 0,19$	$5,81 \pm 0,14$	< 0,01
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	$1,25 \pm 0,04$	$1,29 \pm 0,05$	0,1
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	$4,08 \pm 0,16$	$3,82 \pm 0,18$	0,1
Холестерин ЛПДНЩ, ммоль/л	$1,11 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,07$	< 0,05
Тригліцериди, ммоль/л	$2,46 \pm 0,22$	$1,89 \pm 0,14$	< 0,01
Індекс атерогенності	$4,31 \pm 0,25$	$3,53 \pm 0,19$	< 0,05

**Примітка: вірогідність відмінностей при p < 0,05.**

волюмічного розслаблення ЛШ — на 13,9 % (табл. 3). Позитивна динаміка коефіцієнта Е/А і часу ізволюмічного розслаблення ЛШ відзначалася у 54 % пацієнтів, відсутність динаміки — у 33 %, негативна динаміка — у 13 %. Кінцевий діастолічний об'єм ЛШ вірогідно знизився, що вказувало на зменшення навантаження.

За даними холтерівського моніторингу ЕКГ (результати оцінювали за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона), через 16 тижнів частота надшлуночкової екстрасистолії вірогідно знизилася ( $p < 0,05$ ), тоді як частота шлуночкової екстрасистолії не змінилася.

Як бачимо, рання комбінована терапія метформіном і піоглітазоном у хворих на ЦД 2-го типу зі збереженою функцією  $\beta$ -клітин підшлункової залози призвела до поліпшення показників ГН, постпрандіальної глікемії. Показник HbA1c у 44,4 % хворих знизився до цільового значення  $< 7,0$  % при зниженні індексу інсулінорезистентності (на 57,9 %). Поліпшення глікемічного контролю було наслідком як зниження інсулінорезистентності внаслідок застосування піоглітазону і поліпшення чутливості тканин до інсуліну у зв'язку зі зменшенням глюкозо- і ліпотоксичності, так і вираженої дії метформіну. Спостерігалася також тенденція до зниження рівня С-пептиду натще через 16 тижнів, хоча короткий термін комбінованого лікування був недостатнім для повної нормалізації секреторної активності  $\beta$ -клітин на тлі зменшення глюкозо- і ліпотоксичності. Крім того, для ЦД 2-го типу притаманне поступове зниження функції  $\beta$ -клітин незалежно від виду терапії. Можна припустити, що рання комбінована терапія цукрознижувальними препаратами дозволяє зберегти секреторну здатність  $\beta$ -клітин підшлункової залози і запобігти її прогресуючому погіршенню за рахунок усунення впливу на них багатьох патологічних чинників (глюкозотоксичність, ліпотоксичність та ін.).

На початковому обстеженні нами виявлено патологічні зміни структури та функції серця у вигляді гіпертрофії і діастолічної дисфункції ЛШ, надшлуночкової та шлуночкової екстрасистолії. Через 16 тижнів відзначалося зменшення ступеня вираженості гіпертрофії ЛШ і поліпшення його діастолічної функції. Позитивна динаміка показників серцево-судинної системи може бути наслідком як зменшення безпосереднього впливу глікемії, гіперінсулінемії і надлишку вільних жирних кислот на міокард, так і пригнічення активності симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензинової системи.

## Висновки

1. Комбінована терапія метформіном і піоглітазоном на початкових стадіях цукрового діабету 2-го типу призводить до значного поліпшення контролю глікемії (глікозильованого гемоглобіну на 18,8 %, зниження глікемії натще — на 34,6 %, постпрандіальної глікемії — на 37,8 %, інсулінорезистентності — на 57,9 %).

2. Раннє призначення хворим на цукровий діабет 2-го типу комбінації метформіну з піоглітазоном дозволяє зберегти секреторний резерв  $\beta$ -клітин підшлункової залози і забезпечити тривалу ефективність глікемічного контролю.

3. Комбінована терапія метформіном у поєднанні з піоглітазоном має сприятливий вплив на фактори ризику серцево-судинних захворювань, зокрема на АТ і показники ліпідного обміну, а також структурно-функціональні параметри серця у хворих без ознак серцевої недостатності.

## Список літератури

1. Ефимов А.С. Патогенез и лечение хронических осложненных сахарного диабета / А.С. Ефимов, Н.Д. Тронько, Л.К. Соколова // Вісник фармакології та фармацевції. — 2007. — № 11. — С. 27-34.
2. Маньковский Б.Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом: что важно знать кардиологу, эндокринологу и неврологу / Б.Н. Маньковский, О.Н. Барна // Ліки України. — 2010. — № 4 (140). — С. 24-28.

Таблиця 3. Динаміка ехокардіографічних показників,  $n = 27$  ( $M \pm m$ )

Показники	До лікування	Після лікування	p
Ліве передсердя, см	4,28 $\pm$ 0,08	4,26 $\pm$ 0,08	> 0,5
ММЛШ, г	295,3 $\pm$ 7,6	278,40 $\pm$ 6,54	< 0,05
Індекс ММЛШ, г/м <sup>2</sup>	154,6 $\pm$ 3,2	146,2 $\pm$ 2,4	< 0,01
Товщина задньої стінки ЛШ, мм	1,18 $\pm$ 0,01	1,14 $\pm$ 0,01	< 0,05
Товщина МШП, мм	1,21 $\pm$ 0,02	1,18 $\pm$ 0,01	> 0,5
Кінцевий діастолічний розмір ЛШ, см	5,26 $\pm$ 0,04	5,14 $\pm$ 0,04	< 0,05
Фракція викиду ЛШ, %	58,40 $\pm$ 0,04	59,60 $\pm$ 0,04	> 0,5
Е/А	0,68 $\pm$ 0,02	0,81 $\pm$ 0,03	< 0,05
Час ізволюмічного розслаблення, мс	0,98 $\pm$ 0,04	0,86 $\pm$ 0,04	< 0,05

Примітка: МШП — міжшлуночкова перегородка.

3. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска / Кравчук Н.А., Казаков А.В., Караченцев Ю.И. и др. — Харьков: Новое слово, 2010. — 256 с.

4. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек / М.В. Шестакова, И.И. Дедов. — М.: МИА, 2009. — 482 с.

5. Наказ МОЗ України від 22.05.2009 р. № 356 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія».

6. Schernthaner G. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis / G. Schernthaner, A.H. Barnett, D.J. Betteridge et al. // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53, № 7. — P. 1258-1269.

7. Type 2 diabetes in practice / Ed. A.J. Krentz, C.J. Bailey. — Royal Society of Medicine Press Ltd., 2007. — 190 p.

Отримано 12.02.12 □

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ И ПИОГЛИТАЗОНОМ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

**Резюме. Цель.** Оценить эффективность раннего лечения метформином и пиоглитазоном пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

**Материалы и методы.** Двадцать семь пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом 2-го типа, леченных метформином, были включены в открытое исследование. Длительность сахарного диабета 2-го типа составляла  $3,6 \pm 0,4$  года. Для достижения гликемического контроля к метформину был добавлен пиоглитазон. До и после 16-недельного периода лечения оценивали показатели углеводного и липидного метаболизма, степень инсулинорезистентности, функцию бета-клеток, массу тела, структурные и функциональные параметры сердца и сердечный ритм.

**Результаты.** К 24-й неделе уровень HbA1c повысился на 18,8 % ( $p < 0,05$ ), гликемии натощак — на 34,6 % ( $p < 0,001$ ), постпрандиальной гликемии — на 37,8 % ( $p < 0,001$ ), HOMA-IR — на 57,9 % ( $p < 0,001$ ). Регресса дисфункции бета-клеток не наблюдалось. Комбинированное лечение улучшило показатели липидного профиля и параметры кардиоваскулярной системы.

**Выводы.** Раннее комбинированное лечение метформином и пиоглитазоном повышает гликемический контроль и снижает кардиоваскулярный риск у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, метформин, пиоглитазон.

Pankiv V.I.

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### EFFICACY OF EARLY COMBINED THERAPY WITH METFORMIN AND PIOGLITAZONE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

**Summary. Objective.** To assess the efficacy of early treatment with metformin and pioglitazone in type 2 diabetes patients.

**Material and methods.** Twenty seven patients with decompensated type 2 diabetes mellitus treated with metformin were enrolled into the open-label study. The duration of type 2 diabetes mellitus was  $3.6 \pm 0.4$  years. To achieve glycemic control pioglitazone was added to metformin. Before and after 16-week treatment we evaluated the parameters of carbohydrate and lipid metabolisms, degree of insulin resistance, function of beta-cells, body weight, structural and functional parameters of the heart and heart rhythm.

**Results.** At 24 weeks, the level of HbA1c decreased by 18.8 % ( $p < 0.05$ ), fasting glycemia by 34.6 % ( $p < 0.001$ ), postprandial glycemia by 37.8 % ( $p < 0.001$ ), HOMA-IR by 57.9 % ( $p < 0.001$ ). There was no deterioration of beta-cells dysfunction. Combined treatment improved lipid profile and parameters of cardiovascular system.

**Conclusion.** Early combined treatment with metformin and pioglitazone improved glycemic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, insulin resistance, metformin, pioglitazone.