

УДК 616.379-008.64-092.818-08

И.Н. КОНДРАЦКАЯ, к. мед. н., доцент

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

Изменение уровня спонтанного апоптоза у больных сахарным диабетом 2-го типа при лечении препаратом Метамин SR

Резюме

Целью настоящей работы было изучение влияния препарата Метамин SR (метформин) на уровень апоптоза у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Исследование завершили 26 пациентов с СД 2-го типа, из них 21 – получали монотерапию Метамином SR и 5 – комбинированную терапию: Метамин SR с препаратами сульфонилмочевины. Показано, что Метамин SR хорошо переносился пациентами и не оказывал негативное влияние на функциональные показатели печени и почек. Лечение препаратом Метамин SR приводит к снижению показателей спонтанного апоптоза.

Ключевые слова: сахарный диабет, апоптоз, Метамин SR

Как известно, при сахарном диабете (СД) 2-го типа существует ряд патофизиологических нарушений, которые в конечном итоге приводят к гипергликемии. Среди них основными являются периферическая инсулинорезистентность, нарушение продукции глюкозы печенью и нарушение секреции инсулина [2]. Причиной прогрессирования СД 2-го типа является постоянная гипергликемия, которая приводит к развитию оксидативного стресса во многих тканях и как следствие – к развитию осложнений СД. Следует особо отметить, что β -клетки не являются исключением, а находятся даже под большим риском, чем другие ткани, поскольку в них крайне низкий уровень содержания антиоксидантов. Т.е. поражение β -клеток под воздействием высокого уровня гликемии является таким же осложнением СД, как ретинопатия, нейропатия и др. Центральным механизмом гибели β -клеток поджелудочной железы при СД в настоящее время считается апоптоз.

Апоптоз – это четко регулируемый энергозависимый процесс гибели клетки, который необходим для нормального функционирования, поддержания гомеостаза и удаления поврежденных или генетически опасных клеток [1, 9].

Известно, что многие экзо- и эндотоксиканты являются апоптогенами. В последние годы получены новые подтверждения роли апоптоза в инициации, прогрессировании острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, нейродегенеративных и других заболеваний. Получены данные, свидетельствующие об участии апоптоза в патогенезе различных заболеваний, в том числе хронических гепатитов и цирроза печени. Это позволяет рассматривать апоптоз как универсальный общепатологический процесс, ответственный за раннее возникновение или появление ослож-

нений многочисленных заболеваний и синдромов. В настоящее время стремительно накапливаются данные о ключевой роли апоптотической гибели клеток при различных заболеваниях, в том числе при СД [3–6, 8].

Больные СД нуждаются в комплексном лечении. На современном этапе рациональная медикаментозная терапия должна приводить не только к нормализации показателей углеводного обмена и компенсации заболевания, но и снижать риск развития хронических осложнений СД.

Согласно международным рекомендациям препаратом первого ряда выбора для лечения СД 2-го типа является метформин [2]. Кроме эффективного антигипергликемического влияния, метформин имеет дополнительные преимущества, некоторые из которых широко обсуждаются в последнее время [7].

Целью настоящей работы было изучение влияния лечения препаратом Метамин SR (метформин в форме таблеток с пролонгированным высвобождением) на уровень спонтанного апоптоза у пациентов с СД 2-го типа.

Задачи исследования:

- оценить клиническую эффективность и переносимость препарата Метамин SR;
- выявить влияние лечения препаратом Метамин SR на уровень спонтанного апоптоза у пациентов с СД 2-го типа.

Материалы и методы исследования

Данное исследование проводилось как наблюдательное (неинтервенционное) открытое контролируемое несравнитель-

ное проспективное. Обследование пациентов выполнялось в рамках рутинной медицинской практики.

Все больные, отобранные для клинического исследования, добровольно давали письменное информированное согласие на участие в исследовании, а также на обработку их персональных и клинико-лабораторно-анамнестических данных.

В исследование было включено 26 больных. Средний возраст пациентов составил $54,4 \pm 1,2$ года (от 41 до 65 лет), а средняя продолжительность заболевания СД – $1,7 \pm 0,5$ года (от 1 месяца до 10 лет). Пациенты были распределены на две группы: 1-я группа – пациенты с СД 2-го типа, которые не получали антигипергликемическую терапию ($n=21$); 2-я группа – пациенты с СД 2-го типа, принимающие препараты сульфонилмочевины ($n=5$).

Пациентам проводилось обследование до лечения и через 3 месяца после назначенной терапии с применением общеклинических методов: гликемический профиль; общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимические показатели крови: креатинин, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), общий билирубин; липидограмма; гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}). Исследование уровня апоптоза проводили анексиновым методом на проточном цитометре PAS (Partec, Германия) с использованием набора для определения апоптоза BD Bioscience Pharmingen (США).

Избыточная масса тела бы выявлена у 96% пациентов, из них ожирение – у 69,2%. Степень ожирения рассчитывалась исходя из показателя индекса массы тела (ИМТ) (по данным ВОЗ): норма – $17-24,9$ кг/м²; избыточная масса тела – $25-29,9$ кг/м²; ожирение – свыше 30 кг/м².

Всем пациентам для коррекции гипергликемии назначался Метамин SR («Кусум-Фарм», Украина): в качестве монотерапии – для пациентов 1-й группы и в составе комбинированной сахароснижающей терапии с препаратами сульфонилмочевины – для пациентов 2-й группы. Дозировка лекарственного средства (ЛС) подбиралась индивидуально, в зависимости от содержания глюкозы в сыворотке крови: от 500 мг до максимально рекомендуемой дозы – 3000 мг в сутки, кратность приема – 1 или 2 раза в сутки. Таким образом, 34,6% пациентов принимали метформин в дозе 2000 мг, 19,2% – 1000 мг, 19,2% – 500 мг, 11,5% – 1500 мг, 7,7% – 2500 и 7,7% – 3000 мг.

Вычислительная и статистическая обработка полученных результатов, а также их графическая интерпретация выполнены с помощью стандартного пакета прикладных статистических программ «Office Professional XP» фирмы Microsoft Corporation.

Результаты и их обсуждение

Анализ характера изменений показателей, характеризующих гипогликемический эффект ЛС у пациентов с СД 2-го типа (табл. 1), свидетельствует о достоверном снижении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 0,77%, что доказывает наличие у исследуемого препарата достаточного гипогликемического действия.

Анализ показателей, характеризующих функциональное состояние печени и почек (табл. 2) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне применения препарата Метамин SR,

не выявил каких-либо патологических изменений. Таким образом, полученные данные лабораторных исследований свидетельствуют об отсутствии негативного влияния препарата на функцию печени и почек.

При оценке влияния терапии Метамином SR на массу тела пациентов авторы выявили достоверное снижение ИМТ с $32,1 \pm 0,7$ до $31,1 \pm 0,8$ ($p < 0,05$) за 3 месяца лечения.

Изучение изменения спонтанного апоптоза у пациентов с СД 2-го типа на фоне лечения выявило достоверное снижение показателей спонтанного апоптоза (табл. 3), что свидетельствует о снижении апоптогенного действия на лимфоциты крови гипергликемии и связанных с ней патологических механизмов.

Таблица 1. Изменение уровня HbA_{1c} на фоне лечения препаратом Метамин SR

Показатель	До лечения	90-й день терапии
HbA_{1c} , %	$8,34 \pm 0,24$	$7,57 \pm 0,22^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно показателей до лечения.

Таблица 2. Показатели функционального состояния печени и почек до и через 3 месяца применения препарата Метамин SR

Показатель	До лечения	90-й день терапии
АсАТ	$29,3 \pm 2,8$	$27,6 \pm 2,5$
АлАТ	$40,3 \pm 3,5$	$36,8 \pm 4,5$
Креатинин, мкмоль/л	$74,4 \pm 2,3$	$74,5 \pm 1,7$
Билирубин общий, мкмоль/л	$13,3 \pm 1,4$	$13,3 \pm 1,5$

Таблица 3. Показатели спонтанного апоптоза до и после лечения препаратом Метамин SR

Показатель	До лечения	90-й день терапии
Спонтанный апоптоз	$15,9 \pm 1,7$	$11,8 \pm 1,2^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно показателя до лечения.

Оценка переносимости препарата была проведена на основании субъективных симптомов, ощущений пациента и объективных данных, полученных в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей и частота возникновения побочных реакций. Переносимость терапии препаратом Метамин SR в суточной дозе от 500 мг до 3000 мг в течение 90 дней оценена как хорошая в 100% случаев.

Выводы

1. Результаты исследования свидетельствуют о том, что Метамин SR обладает достаточной гипогликемизирующей эффективностью у пациентов с СД 2-го типа.
2. Показано, что лечение препаратом Метамин SR приводит к снижению показателей спонтанного апоптоза, что свидетельствует о снижении апоптогенного действия на лимфоциты крови гипергликемии и связанных с ней патологических механизмов.
3. Выявлено, что применение препарата Метамин SR в течение 3 месяцев привело к достоверному снижению ИМТ, что свидетельствует о позитивном влиянии на массу тела.

МЕТАМІН® SR

Метформіну гідрохлорид 500 мг
Таблетки пролонгованої дії



Сучасний підхід до лікування цукрового діабету II типу



- Поліпшений контроль рівня глюкози крові протягом доби
- Поліпшена безпека
- Поліпшена зручність застосування для пацієнта



Виробник:
ТОВ «Кузум Фарм»
м. Суми
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

МЕТАМІН® SR. Реєстраційне посвідчення № UA/11506/01/01 від 18.05.11 р. № 287. **Склад:** 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемізуючі засоби. Бігуаніди. Код АТС А10В А02.
Показання. Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) у дорослих за нефективності дієтоетерапії (особливо у хворих, які страждають на ожиріння) як монотерапія або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами або сумісно з інсуліном. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компоненту препарату. Діабетичний кетозидоз, діабетична прекома, кома, порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв), гострі захворювання, що перебігають з ризиком розвитку порушень функції нирок, дегідратація (при діарей, блюванні), пропасниця, тяжкі інфекційні захворювання, стани гіпоксії (шок, сепсис, ниркові інфекції, бронхолегеневі захворювання), значні клінічні прояви гострих і хронічних захворювань, що можуть призводити до розвитку тканинної гіпоксії (серцева або дихальна недостатність, гострий інфаркт міокарда тощо), тяжкі хірургічні операції і травми (коли доцільним є проведення інсулінотерапії), порушення функції печінки, хронічний алкоголізм, гостре отруєння алкоголем, лактацидоз (у тому числі в анамнезі), застосування не менше 2-х днів до і протягом 2-х днів після проведення радіоізотопних або рентгенологічних досліджень із введенням йодовмісної контрастної речовини, дотримання гіпокалорійної дієти (менше 1000 кал/добу). Не рекомендується застосовувати препарат особам старше 60 років, які виконують важку фізичну роботу, що пов'язано з підвищеним ризиком розвитку лактацидозу. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: нудота, блювання, відсутність апетиту, метеоризм, діарея, біль у животі, металевий присмак у роті. З боку обміну речовин: при тривалому лікуванні – гіповітаміноз B12. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

4. Метамин SR хорошо переносился пациентами с СД 2-го типа и не оказывал негативного влияния на функциональные показатели печени и почек при его применении в суточной дозе от 500 мг до 3000 мг как в составе монотерапии, так и в комбинации с препаратами сульфонилмочевины.

Список использованной литературы

1. Bredesen D.E. Neuronal apoptosis: genetic and biochemical modulation / D.E. Bredesen // Cold Spring Harbor Lab. Press – 1994. – P. 397–421.
2. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38, suppl. 1. – P. S1-594.
3. Залесский В.Н. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда / В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко // Врач. дело. – 2002. – №1. – С. 8–15.
4. Залесский В.Н. Механизмы цитотоксических эффектов активных молекул кислорода и развития апоптоза / В.Н. Залесский, Н.В. Великая // Совр. проблемы токсикологии. – 2003. – №1. – С. 11–17.
5. Залесский В.Н. Перспективы патофизиологически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейро-, кардио-, гепато- и нефроцитопротекторов / В.Н. Залесский, А.А. Фильченков // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – №4. – С. 64–70.
6. Ігрунова К.М. Апоптоз мононуклеарних клітин крові у хворих з патологією серцево-судинної систем / К.М. Ігрунова, М.М. Моторна, Т.І. Степачова // Лабораторна діагностика. – 2004. – №1. – С. 16–18.
7. Кондратьева Л.В. Бигуаниды в терапии сахарного диабета / Под ред. А.С. Аметова. – М.: Планида, 2012. – 48 с.
8. Сепиашвили Р.И. Апоптоз в иммунологических процессах / Р.И. Сепиашвили, М.Г. Шубич, Н.В. Колесникова // Аллергология и иммунология. – 2000. – №1. – С. 15–23.
9. Фрейдлин И.С. Структура, функции и регуляция иммунной системы. В кн.: Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Фолиант, 2000. – С. 17–89.

Резюме

Зміна рівня спонтанного апоптозу у хворих на цукровий діабет 2-го типу при лікуванні препаратом Метамін SR

I.N. Kondratskaia

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Метою даної роботи було вивчення впливу препарату Метамін SR (метформін) на рівень апоптозу у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Дослідження завершили 26 пацієнтів, із них 21 – отримували монотерапію Метаміном SR та 5 – комбіновану терапію: Метамін SR з препаратами сульфонілсечовини. Показано, що Метамін SR добре переносився пацієнтами та не чинив впливу на функціональні показники печінки та нирок. Лікування препаратом Метамін SR сприяло зниженню показників спонтанного апоптозу.

Ключові слова: цукровий діабет, апоптоз, Метамін SR

Summary

The change in level of spontaneous apoptosis in patients with type 2 diabetes mellitus during treatment with Metamin SR

I.N. Kondratskaia

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

The aim of this work was to study the effect of Metamin SR on the level of apoptosis in patients with type 2 diabetes. The study involved 26 patients with type 2 diabetes, 21 patients received the monotherapy of Metamin SR and 5 patients receiving the combination therapy: Metamin SR with sulfonylureas. Analyzing the results obtained in the groups of patients a significant decrease in spontaneous apoptosis.

Key words: diabetes, apoptosis, Metamin SR