

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Лавренко А.В., Расин М.С., Савченко Л.Г., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э., Кайдашев И.П.  
УДК 616.379-008.64-06+616.127-005.4]:615.349

### РЕЗУЛЬТАТЫ 3-МЕСЯЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТФОРМИНОМ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА\*

Лавренко А.В., Расин М.С., Савченко Л.Г., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э., Кайдашев И.П.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

*У 52 пацієнтів, що страждають на цукровий діабет 2 типу та ІХС вивчено вплив включення метформіну (1 г на добу) до комплексної терапії протягом 3-х місяців, порівняно з вихідним рівнем та результатами, отриманими через 1 місяць лікування. Через 3 місяці у хворих зберігається тенденція до поліпшення клінічних показників: зниженню функціонального класу стенокардії напруги, ступеня тяжкості серцевої недостатності, артеріального тиску, а також зберігається досягнуте зниження індексу маси тіла. Відзначається подальше поліпшення показників ліпідного обміну: зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів та індексу атерогенності. Зберігається досягнутий за 1 місяць рівень глікозильованого гемоглобіну, С-пептиду, індексу інсулінорезистентності та системного запалення. Отримані результати свідчать про те, що призначення метформіну пацієнтам, які страждають на ЦД 2 типу та ІХС протягом 3 місяців, є ефективним і безпечним методом лікування таких пацієнтів.*

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, ішемічна хвороба серця, інсулінорезистентність, метформін, системне запалення, стенокардія напруги.

Вопрос об эффективности метформина у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа на фоне ИБС, а также фармакодинамические эффекты продолжает обсуждаться [1,3,4]. В предыдущих работах мы описывали эффективность и безопасность метформина как начальной сахароснижающей терапии больных СД 2 типа в сочетании с ИБС через 1 месяц лечения метформином. Были изучены клиническое течение, антропометрические данные, показатели углеводного, липидного обменов и системного воспаления. Полученные результаты показали улучшение клинического состояния, снижение массы тела, снижение уровня общего холестерина, уровня липопротеидов низкой плотности, гликозилированного гемоглобина, С-пептида, индекса инсулинорезистентности, маркеров системного воспаления, повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2].

**Целью данной работы** явилось изучение эффективности среднесрочного включения метформина в комплексную терапию больных с СД 2 типа в сочетании с ИБС для обоснования рациональных сроков, доз применения препарата.

#### Материалы и методы исследования

В клиническое исследование были включены 52 мужчины в возрасте 45-65 лет, которые страдали ИБС в сочетании с СД 2 типа. Исследование проводилось в период с 2008 по 2010 гг. на базе 1-й городской клинической больницы г. Полтавы и Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Украинской медицинской стоматологической академии. Перед началом исследования было получено одобрение комиссии по биоэтике этого учреждения.

СД 2 типа и ИБС диагностировались у пациентов согласно критериям ВОЗ.

До включения в клиническое исследование все больные проходили скрининговое обследование для верификации диагнозов СД 2 типа и ИБС. После скрининга были отобраны 52 пациента, которые принимали в течении месяца стандартный комплекс медикаментозной терапии: ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день на ночь, биспролол 5-10 мг 1 раз в день, аторвастин 10 мг 1 раз в день утром, нитроглицерин 0,5 мг (при приступах стенокардии), также

\*Цитування при атестації кадрів: Лавренко А.В., Расин М.С., Савченко Л.Г. и др. Результаты 3 месячного лечения метформином пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца x // Проблеми екології і медицини. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С. 71 –74.

больные получали рекомендации по поводу диеты и изменения образа жизни.

В первый день исследования у всех пациентов были взяты образцы крови и проведено клиническое обследование. После этого в комплексную терапию был включен метформин в дозе 500 мг 2 раза в день (Сиофор, Берлин-Хеми), т.е. больным была впервые назначена медикаментозная терапия пероральным сахароснижающим препаратом. Повторные обследования выполнялись через 1 месяц и 3 месяца. У больных оценивались антропометрические показатели – рост, вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Все больные были обследованы общеклинически, что включало: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на сахар, анализ мочи на сахар, биохимический анализ крови, общий холестерин,  $\alpha$ -холестерин, триглицериды,  $\beta$ -липопротеиды, общие липиды, УЗИ почек, УЗИ сердца, ЭКГ. Все методы были рутинными и направлены на верификацию и установление степени тяжести основного заболевания, а также выявление сопутствующей патологии.

Характер изменений течения ИБС оценивали по функциональному классу стенокардии напряжения, тяжести артериальной гипертензии, тяжести сердечной недостаточности.

Исследование изменений липидного обмена у пациентов проводилось биохимическими методами при помощи определения концентрации общего холестерина, холестерина ЛПВП, общих липидов, триглицеридов,  $\beta$ -липопротеидов в сыворотке крови при помощи наборов реагентов (Био-Ла-Тест, Чехия).

Углеводный обмен исследовали при помощи определения концентрации глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови пациентов. При определении гликозилированного гемоглобина пользовались набором «Гликозилированный гемоглобин» (Био-Ла-Тест, Чехия).

Концентрацию C-пептида определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом при помощи тест-систем (DRG International, Inc., США).

Для оценки инсулинорезистентности использовали предложенный нами индекс инсулинорезистентности рассчитанный по формуле:

$$\frac{\text{концентрация C- пептида} \times \text{концентрацию HbA1c}}{9,71}$$

который у здоровых людей должен быть около 1.

Изучение иммунного и воспалительного ответа проводили путем определения основных регуляторов – интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8). Для определения использовали наборы реагентов для количественного определения человеческих интерлейкинов (ИЛ-1 бета; ИЛ-6; ИЛ-8) в биологических жидкостях человека и в культуральных средах (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Для оценки иммунного статуса организма исследовали провоспалительный цитокин, важный низкомолекулярный медиатор межклеточных взаимодействий – фактор некроза опухолей (ФНО). Количественный уровень альфа ФНО определяли при помощи набора реагентов для количественного определения человеческого альфа ФНО в биологических жидкостях человека и в культуральных средах (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи стандартной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) с расчетом среднего арифметического, среднеквадратического отклонения, вероятности полученных результатов t-тестом для парных связанных и для независимых величин. Для отдельных показателей достоверность отличий рассчитывали непараметрическими методами по Уилкоксоу и Ван-дер-Вердену. Разница частот оценивалась расчетом критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

### Результаты и их обсуждение

В рамках клинического исследования нами была сформирована группа пациентов страдавших СД 2 типа на фоне ИБС, которая отвечала критериям ВОЗ и ISPAD.

Таблица 1  
Особенности течения СД 2 типа у пациентов с ИБС в динамике лечения

Группа (n=52)	Стенокардия напряжения		Артериальная гипертензия		Хроническая сердечная недостаточность	
	ФКII	ФКIII	Легкая ст.	Средне-тяжелая ст.	NYHA I	NYHA II
До лечения метформином	47	5	14	38	22	30
Через 1 месяц терапии метформином	49	3	24	28	31	21
Через 3 месяца терапии метформином	51	1	28	24	37	15
$\chi^2$ Пирсона, df=1 (1 месяц)	$\chi^2 = 0,135$ ; p = 0,713		$\chi^2 = 3,359$ ; p = 0,067		$\chi^2 = 2,462$ ; p = 0,117	
$\chi^2$ Пирсона, df=1 (3 месяца)	$\chi^2 = 1,592$ ; p = 0,207		$\chi^2 = 6,750$ ; p = 0,009		$\chi^2 = 7,678$ ; p = 0,006	

Как видно, из данных табл. 1, пациенты с СД 2 типа на фоне ИБС, включенных в исследование, были представлены преимущественно лицами с стабильной стенокардией второго функционального класса, преобладали больные с артериальной гипертензией средней тяжести и 2 стадией сердечной недостаточности.

Эти данные подтверждают то, что были включены пациенты с ИБС, у которых ранее отмечался такой важный синдром как артериальная гипертензия.

Длительность ИБС в группе была от 1 до 10 лет, ожирения – от 1 до 5 лет, гипертонической болезни – от 1 до 10 лет.

Как представлено в табл. 1, среди пациентов преобладали имеющие стенокардию, напряжения ФКII, артериальную гипертензию легкой степени – 14, среднетяжелую – 38, хроническую сердечную недостаточность I степени – 22, а II – 30 пациентов. Включение метформиона в комплексную терапию ИБС привело к улучшению клинического течения ИБС уже на первом месяце приема метформиона. А через 3 месяца отмечалось достоверное снижение функционального класса стенокардии напряжения, а также тенденция к снижению уровня артериального давления и стадии хронической сердечной недостаточности.

Таблиця 2  
Антропометрические данные у пациентов больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа в динамике лечения

Группа пациентов (n=52)	Вес, кг	Рост, см	Объем талии, см	Индекс массы тела, у.е.
До начала лечения метформином	112,1±7,4	176,0±6,55	118,2±7,1	35,4±4,1
Через 1 месяц терапии метформином	111,7±6,2*		116,6±5,3*	34,1±3,6*
Через 3 месяца терапии метформином	110,8±4,7*		113,6±3,9*	33,8±2,9*

\*достоверность отличий при сравнении с показателями до начала лечения метформином (p<0,05)

Как следует из таблицы 2, антропометрические показатели через 3 месяца лечения метформином не отличались от соответствующих показателей через 1 месяц и были достоверно меньшими, чем до лечения.

Таблиця 3  
Показатели липидного обмена у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа на фоне ИБС в динамике лечения

Группа пациентов (n=52)	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Индекс атерогенности	Холестерин ЛПНП, ммоль/л
До начала лечения метформином	6,58±0,27	1,30±0,04	2,14±0,19*	4,07±1,18	4,31±0,42
Через 1 месяц терапии метформином	5,04±0,21*	1,41±0,03*	1,53±0,11*	2,57±1,08*	2,97±0,20*
Через 3 месяца терапии метформином	4,53±0,19**	1,40±0,01*	1,33±0,09*	2,12±1,05**	2,77±0,16**

Примечание: \* p < 0,05 в сравнении с показателями до лечения,

\*\* - p < 0,05 в сравнении с показателями через 1 месяц терапии метформином

Через 3 месяца терапии метформином отмечено дальнейшее (по сравнению с результатами 1-месячной терапии) снижение уровня общего холестерина за счет ХЛПНП и индекса атерогенности.

Таблиця 4  
Показатели углеводного обмена, состояния цитокинов та клеточных факторов у пациентов с метаболическим синдромом в динамике лечения

Группы пациентов (n=52)	Гликозилированный гемоглобин, мкмоль фруктозы/г HbA <sub>1c</sub>	C пептид, нг/мл	Индекс ИР	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ФНО-α, пг/мл
До назначения метформина	5,23±0,75	13,63±1,52	7,35±0,88	17,92 ± 1,8	41,4±12,8	35,7±8,6	24,92±3,1
Через 1 месяц терапии метформином	4,84±0,45*	8,14±1,74*	4,10±0,82*	7,67±1,8*	19,4±1,8*	18,52±2,2*	18,52±1,9*
Через 3 месяца терапии метформином	4,10±0,27**	8,01±1,57*	4,03±0,72*	7,07±1,4**	19,1±1,5*	18,15±1,9*	18,42±1,8*

Примечание: здесь и далее - p < 0,05 в сравнении с показателями до лечения,

\*\* - p < 0,05 в сравнении с показателями через 1 месяц

Как видно из данных, представленных в (табл. 4), через 3 месяца лечения метформином продолжалось снижение уровня HbA<sub>1c</sub> и ИЛ1β. Остальные показатели оставались на уровне, достигнутом после лечения в течение 1 месяца.

Полученные нами результаты показали, что стабильное течение СД 2 типа у больных на фоне ИБС, получавших современный комплекс медикаментозной терапии, характеризуется преимущественно избыточной массой тела, умеренными нарушениями липидного обмена и наличием инсулинорезистентности с выраженной активностью системного воспаления. Эти данные явились обоснованием включения в стандартный комплекс терапии метформина.

Как видно из табл. 2, кратковременное применение метформина уже в течении 1 месяца вызвало достоверное уменьшение массы тела, объема талии и ИМТ (p<0,05), а через 3 месяца подтвердило

уменьшение антропометрических показателей. Наблюдалась тенденция к снижению уровня общего холестерина. Однако, достоверных применений показателей, характеризовавших липидный обмен за 1 месяц выявлено не было. А через 3 месяца наблюдалась тенденция к нормальным показателям липидного обмена. Подобным же образом, не наблюдалось достоверного снижения уровня показателей, характеризующих уровень инсулинорезистентности. Тем не менее, индекс инсулинорезистентности снижался на 45,3%.

Важным явилось зарегистрированное достоверное снижение концентраций ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке (табл.4) до 8,69±6,94 и 9,33±9,84 пг/мл, соответственно (p<0,05). Уровень ИЛ-8 снижался не достоверно вследствие индивидуальной вариабельности показателей после лечения. Концентрация ФНО-α изменялась не достоверно.

Полученные результаты показывают, что системное воспаление играет важную роль как в развитии СД 2 типа, так и ИБС. Особенно важными в практическом отношении представляются данные о том, что современная комплексная медикаментозная терапия ИБС, включающая нитраты, ацетилсалициловую кислоту,  $\beta$ -адреноблокатор и статины, не приводит к достаточному снижению уровня системного воспаления, а у больных с СД 2 типа и к снижению инсулинорезистентности.

Данные, касающиеся концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов с СД 2 типа на фоне ИБС, хорошо согласуются с результатами М.Н. Мамедова [5] полученными для пациентов с различным клиническим течением ИБС и различными факторами риска. Авторы справедливо делают вывод о присутствии системного воспаления у больных дестабилизации атеросклеротического процесса и его усилении при нестабильном (прогрессирующем) течении стенокардии. Как известно, в качестве основного молекулярного механизма действия метформина рассматривается подавление им комплекса 1 дыхательной цепи, что ведет к снижению продукции АТФ, увеличению соотношения АМФ/АДФ/АТФ и угнетению глюконеогенеза [11]. Полученные нами данные подчеркивают одновременное снижение активности клеточной иммунной системы, продуцирующих цитокины воспаления, что также может быть следствием вышеозначенного процесса, но играет самостоятельную роль как фактор снижения инсулинорезистентности.

**Выводы:** через 3 месяца лечения метформинем больных с СД 2 типа на фоне ИБС, по сравнению с результатами полученными через 1 месяц лечения, найдено следующее:

1. У больных сохраняется тенденция к улучшению клинических показателей, снижению функционального класса стенокардии напряжения, степени тяжести сердечной недостаточности, артериального давления, а также сохраняется достигнутое снижение индекса массы тела.

2. Отмечается дальнейшее улучшение показателей липидного обмена: снижение уровня общего холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности.

3. Сохраняется достигнутый за 1 месяц уровень гликозилированного гемоглобина, С-пептида, индекса инсулинорезистентности и системного воспаления.

4. Полученные результаты свидетельствуют о том, что назначение метформина пациентам, страдающим СД 2 типа и ИБС в продолжение 3 месяцев, является эффективным и безопасным методом лечения таких пациентов.

## Литература

1. Волков В. И. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет / В. И. Волков, С. А. Серик // Здоров'я України. – 2007. – № 1. – С. 7-8.
2. Лавренко А.В. Эффективность метформина как начальной сахароснижающей терапии у пациентов с ИБС и СД 2 типа / Лавренко А.В., Куценко Л.А., Солохина И.Л. [и др.] // Лікарська справа. – 2011. – № 1-2 (1108). – С. 89-95.
3. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / Укр. кардіол. журнал. – 2003. - №1. - С. 12-16.
4. Лутай М.И., Голикова И.П., Деяк С.И., Слободской В.А. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / Український медичний часопис. - 2006. - №2 (52). - С. 80-83.
5. Мамедов М.Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции / М. Н. Мамедов // Новости медицины и фармации. – 2007. - № 10. – С. 16-17.
6. Маньковский Б.М. Эффективность лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты проспективного исследования TARGET-CONTROL / Ліки України. – 2009. - № 10 (136). – С.13-16.
7. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. – Київ, 2008. – 62 с.
8. Талаева Т. В. Инсулинорезистентность: патогенетическая значимость и возможности фармакологической коррекции / Український кардіологічний журнал. – 2009. - № 1. – С. 64-82.
9. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома / Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В., Маркина н. В., Гарбузова М.А. // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. № 10. – С. 692-698.
10. Anselmino M., Bartnik M., Malmberg K., Ryden L. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the heart / Eur. J. Cardiovasc. Prev. Reh. - 2007. – Vol. 14 (1). – P. 28-36.
11. Graham Rena, Ewan R.Pearson, and KeiSakamoto. Molecular mechanism faction of metformin: old or new insights Diabetologia.-2013.-Vol. 56.-P. 1898–1906.
12. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P.88-136.
13. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / Eur. Heart J. – 2006. - Vol. 27. - P. 1345-1381.
14. UKPDS Group. Effect of blood glucosae control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / Lancet. – 1998. – Vol. 352 (9131). – P. 854-865.