

Эффективность сочетания инсулина и метформина в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

Т.В.Горохова

Российский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ, Москва (зав. кафедрой – проф. И.Ю.Демидова)

Статья посвящена вопросу эффективности и безопасности комбинированной терапии инсулином и метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Через 6 мес наблюдения отмечено более выраженное снижение уровня гликемии натощак и HbA1c в 1-й группе по сравнению с показателями 2-й группы. Полученные результаты в 1-й группе достигнуты на статистически значимо меньшей дозе инсулина, чем во 2-й группе. Не отмечено прибавки массы тела у пациентов 1-й группы, в то же время во 2-й группе масса тела пациентов увеличилась в среднем на 4,04 кг. Комбинированная терапия инсулином и метформином эффективна в лечении больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, метформин

Efficacy of insulin and metformin combination in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

T.V.Gorokhova

Russian State Medical University, Department of Endocrinology and Diabetology, Moscow (Head of the Department – Prof. I.Yu.Demidova)

The main issue of the paper is the efficacy and tolerability of combination therapy with metformin and insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. After 6 months observation fasting plasma glucose and HbA1c decreased more significantly in group 1 than in group 2. Also we pointed out that those positive results in group 1 were achieved with much lower doses of insulin than in group 2. Weight of patients in group 1 remained stable while in group 2 we admitted weight gain of 4.04 kg on the average. Combination of insulin and metformin is effective and advisable in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, insulin, metformin

Исследование UKPDS (Великобритания) [1] показало, что компенсация диабета, т.е. поддержание постоянно нормальной или близкой к нормальной концентрации глюкозы в крови, замедляет сроки возникновения и прогрессирование поздних осложнений. Для достижения целевых значений гликемии на определенном этапе заболевания большинство больных нуждаются в назначении инсулина в дополнение к пероральным сахароснижающим препаратам либо в виде моноинсулинотерапии [2, 3]. Комбинация инсулина с производными сульфонилмочевины хорошо изучена [4] и доказала свою целесообразность. Известно, что базальный инсулин, назначаемый в дополнение к производным сульфонилмочевины (ПСМ), обеспечивает подавление продукции глюкозы печенью, то есть снижает препрандиальную гликемию. Базальный инсулин, назначаемый перед сном, эффективно снижает продукцию глюкозы печенью в течение ночи

и тем самым снижает гликемию натощак. Основным механизмом действия метформина, как и инсулина пролонгированного действия, является подавление печеночного глюконеогенеза и снижение базальной гликемии. Таким образом, оба препарата действуют на одно и то же звено патогенеза сахарного диабета 2 типа.

Сочетанное назначение инсулина с метформином получило широкое распространение в терапии больных сахарным диабетом 2 типа, однако убедительных данных в пользу явных преимуществ подобной комбинации в настоящее время нет. В ряде исследований были получены данные, свидетельствующие о том, что комбинированная терапия инсулином и метформином ведет к значительному улучшению показателей гликемии, что подтверждается снижением уровня гликированного гемоглобина [5, 6]. Однако исследования, проведенные другими авторами, не выявили достоверных различий в уровне гликемии между группами больных, получавших монотерапию инсулином и комбинацию инсулина с метформином [7, 8]. Кроме того, в исследованиях, посвященных сочетанному назначению инсулина и метформина, для достижения целевых значений гликемии использовались различные суточные дозы метформина. Так, в исследовании S.M.Strowing доза препарата титровалась до 2000 мг/сут. [9].

Для корреспонденции:

Горохова Татьяна Владимировна, аспирант кафедры эндокринологии ФУВ Российского государственного медицинского университета

Адрес: 127644, Москва, ул. Лобненская, 10

Телефон: (495) 483-9444

E-mail: tat.gor@list.ru

Статья поступила 05.06.2008 г., принята к печати 19.11.2008 г.

В работе Н.Н.Понссен максимальная доза препарата составляла 1700 мг/сут. [10], а в исследовании L.S.Hermannn суточная доза метформина варьировала от 1500 до 2500 мг [11]. Имеющиеся литературные данные о применении различных доз метформина требуют как клинического анализа, так и статистической обоснованности оптимальных доз. Таким образом, единого подхода к дозированию метформина при его сочетанном назначении с инсулином пролонгированного действия в настоящее время нет.

Учитывая вышеизложенное, целью данного исследования явилось изучение целесообразности комбинации метформина с инсулином пролонгированного действия с определением оптимальных доз метформина.

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находились больные с декомпенсацией сахарного диабета 2 типа ($HbA1c - 9,04 \pm 0,18$), у которых рациональная пероральная сахароснижающая терапия была неэффективной. К проводимому лечению этим больным перед сном был добавлен инсулин пролонгированного действия. Критериями включения в исследование являлись возраст от 40 до 70 лет, уровень гликемии натощак на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов $> 6,5$ ммоль/л, через 2 ч после приема пищи $> 9,0$ ммоль/л, $HbA1c > 7\%$, индекс массы тела – от 24 до 50 кг/м².

В исследование включались только больные СД 2 типа, ранее не получавшие пролонгированный инсулин (ПИ), при условии отсутствия у них противопоказаний к приему производных сульфонилмочевины и метформина. В исследование не включались беременные и кормящие женщины, а также пациентки репродуктивного возраста, не использующие адекватную контрацепцию, больные СД 2 типа с тяжелым общим состоянием, нестабильной стенокардией, тяжелыми заболеваниями печени и почек, с недостаточностью кровообращения III–IV класса по NYHA, с заболеваниями, сопровождающимися дыхательной недостаточностью, с лекарственной и алкогольной зависимостью, наркоманией, любыми заболеваниями и состояниями, сопровождающимися тканевой гипоксией.

Всего в исследование было включено 93 больных (14 мужчин и 79 женщин) в возрасте от 44 до 78 лет (средний возраст $61,5 \pm 0,78$ года) с длительностью СД от 2 до 30 лет. На фоне применения пероральных сахароснижающих препаратов у всех пациентов на момент включения в исследование отмечалась декомпенсация сахарного диабета ($HbA1c - 9,04 \pm 0,18\%$, гликемия натощак – $9,56 \pm 0,26$ ммоль/л).

Всем больным проводилась титрация ночной дозы пролонгированного инсулина до достижения целевых показателей гликемии натощак. По типу получаемой терапии пациенты были разделены на две группы.

В 1-й группе ($n = 63$) пациенты получали пролонгированный инсулин перед сном в сочетании с производными сульфонилмочевины и метформин, а во 2-й группе ($n = 30$) – ПСМ в сочетании только с ПИ перед сном.

В свою очередь больные 1-й группы были разделены на 3 подгруппы. Пациентам 1а подгруппы ($n = 25$) были назначены производные сульфонилмочевины в сочетании с инсулином пролонгированного действия и метформин в пер-

воначальной дозе 1000 мг на ночь. Впоследствии для достижения целевых значений гликемии перед обедом был добавлен метформин в дозе 500 мг во время завтрака. При отсутствии гипогликемии и при хорошей переносимости доза препарата титровалась до 1000 мг. Аналогично доза метформина титровалась с целью достижения целевых значений гликемии перед ужином. Таким образом, суммарная доза метформина в этой подгруппе составила от 2000 до 3000 мг/сут.

В 1б подгруппе ($n = 21$) больные получали ПСМ в сочетании с ПИ и метформин 500 мг перед сном, впоследствии метформин в дозе 500 мг был добавлен в завтрак и в обед. Общая суточная доза метформина в этой группе не превышала 1500 мг.

У 17 пациентов 1в подгруппы в связи с невозможностью добиться целевых показателей постпрандиальной гликемии на фоне применения максимальной дозы препаратов сульфонилмочевины перед едой был добавлен инсулин короткого действия (КИ). В этой подгруппе пациенты получали сочетание инсулина короткого и пролонгированного действия с метформин в дозе от 2000 до 3000 мг/сут.

Эффективность лечения оценивалась по уровню гликемии натощак, $HbA1c$, динамике массы тела и состоянию липидного спектра плазмы крови. С особой тщательностью регистрировались любые проявления гипогликемии.

Пациенты вели дневник самоконтроля, в котором фиксировали уровни гликемии натощак, через 2 ч после еды, перед основными приемами пищи, а также дозы получаемых препаратов и любые проявления гипогликемии. Минимальный период наблюдения составил 6 мес, максимальный – 2 года.

Показатели, полученные во время исследования, обрабатывались и анализировались в соответствии с параметрическими методами традиционной статистики (анализ вариационного ряда) с получением средних значений (M) и средней ошибки (m). Оценка достоверности различий между группами и между однородными показателями в пределах каждой группы была выполнена на основе расчета t -критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере в программе Windows 2000 с использованием пакета прикладных программ Excel, BIostat и Statistica 6.

Результаты исследования и их обсуждение

Предварительные результаты исследования показали, что через 6 мес. наблюдения гликемия натощак оказалась достоверно ниже в 1-й группе пациентов, получавших ПИ перед сном в сочетании с метформин, по сравнению со 2-й группой пациентов, не получавших метформин ($6,57 \pm 0,12$ vs. $5,85 \pm 0,1$; $p < 0,05$). Снижение гликемии натощак у этих больных способствовало более значимому снижению $HbA1c$ ($8,02 \pm 0,1$ vs. $7,38 \pm 0,1$; $p < 0,05$). Важно отметить, что положительные результаты лечения в этой группе были достигнуты при назначении меньшей суточной дозы инсулина ($26,8 \pm 1,54$ vs. $39,0 \pm 2,43$; $p < 0,05$). За период наблюдения статистически значимого влияния на массу тела метформин не оказал ($90,3 \pm 2,3$ vs. $91,5 \pm 3,2$; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что масса тела пациентов, получавших метформин в сочетании с инсулином пролонги-

рованного действия, оставалась стабильной, в то время как больные, получавшие только ПСМ и инсулин, прибавили в массу тела в среднем 4,04 кг.

В 1а подгруппе больных, получавших ПСМ в сочетании с ПИ и метформин в дозе от 2000 до 3000 мг/сут, гликемия натощак снизилась с $10,15 \pm 0,48$ ммоль/л до $5,88 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$), а HbA1c – с $8,82 \pm 0,25\%$ до $7,26 \pm 0,12\%$ ($p < 0,001$). На фоне терапии масса тела пациентов оставалась стабильной – $92,2 \pm 3,03$ vs. $91,9 \pm 2,84$.

В 1б подгруппе больных, получавших производные сульфонилмочевины в сочетании с инсулином пролонгированного действия и метформин в дозе до 1500 мг/сут, гликемия натощак и гликированный гемоглобин тоже достоверно снизились – с $8,55 \pm 0,44$ ммоль/л до $6,05 \pm 0,18$ ммоль/л ($p < 0,001$) и с $9,6 \pm 0,3\%$ до $7,57 \pm 0,17\%$ ($p < 0,001$) соответственно. В отличие от больных 1а подгруппы, получавших более высокую дозу метформина в сочетании с ПСМ и ПИ, в 1б подгруппе было отмечено увеличение массы тела пациентов в среднем на 2,3 кг – $85,7 \pm 3,8$ vs. 88 ± 4 кг ($p = 0,6$). В обеих подгруппах отмечено незначительное увеличение дозы инсулина – с $18,4 \pm 1,89$ ЕД до $24,5 \pm 2,42$ ЕД ($p = 0,05$) в 1а подгруппе и с $25 \pm 1,89$ ЕД до $30,2 \pm 1,86$ ЕД ($p = 0,06$) в 1б подгруппе.

Результаты анализа показали, что в 1в подгруппе пациентов, получавших сочетание ПИ и КИ с метформин (в дозе до 3000 мг/сут), гликемия натощак также достоверно снизилась с $9,5 \pm 0,56$ ммоль/л до $6,3 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,001$), а HbA1c – с $9,3 \pm 0,22\%$ до $7,8 \pm 0,17\%$ ($p < 0,001$). На фоне терапии у пациентов отмечена прибавка массы тела – $91,6 \pm 4,8$ vs. $93,9 \pm 4,78$ кг ($p = 0,7$). В данной подгруппе пациентов отмечено статистически значимое увеличение дозы инсулина пролонгированного действия – в среднем на 17 ЕД – $30,4 \pm 2,8$ vs. $47,5 \pm 4,9$ ($p < 0,05$). Возможно, данное изменение связано с тем, что у пациентов в этой подгруппе более выражена инсулинорезистентность по сравнению с остальной популяцией исследования. Индекс массы тела, по которому косвенно можно судить о инсулинорезистентности в данной подгруппе, составлял $35,1 \pm 1,2$ кг/м² по сравнению с $32,3 \pm 0,5$ кг/м² ($p = 0,02$) в остальной популяции исследования.

В то же время следует отметить, что в 1-й группе пациентов, получавших комбинированную терапию инсулином и метформин, несколько чаще отмечались эпизоды гипогликемии по сравнению со 2-й группой пациентов, получавших только ПИ в сочетании с ПСМ: в среднем 13 эпизодов гипогликемии в 1-й группе (гликемия $< 3,5$ ммоль/л, эпизоды купированы пациентом самостоятельно после приема легкоусвояемых углеводов) по сравнению с 8 эпизодами во 2-й группе.

Как и следовало ожидать, добавление инсулина пролонгированного действия сопровождалось улучшением показателей гликемии во всех группах лечения. Однако анализ полученных данных показал, что более выраженное снижение гликемии натощак и гликированного гемоглобина было достигнуто на фоне совместного применения метформина с комбинированной инсулинотерапией по сравнению с применением терапии ПСМ в сочетании с ПИ. Результаты исследования свидетельствуют о том, что наиболее заметное снижение уровня гликемии было достигнуто у пациентов, получавших ПСМ в сочетании с ПИ и метформин в дозе от 2000 до 3000 мг/сут. В то же время необходимо отметить, что раз-

личия между подгруппами пациентов 1а и 1б, получавших различные дозы метформина, и подгруппой 1в (терапия коротким инсулином) не были статистически значимыми. Убедительные данные получены в отношении динамики массы тела пациентов на фоне различных видов терапии. Данные, полученные в исследовании, указывают на то, что назначение комбинированной терапии с применением метформина и ПСМ сопровождалось меньшим приростом дозы инсулина по сравнению с терапией ПСМ и ПИ.

Таким образом, можно сделать вывод, что совместное применение метформина и инсулина эффективно в отношении снижения уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Возможно, меньший прирост дозы инсулина способствовал тому, что у пациентов была менее выражена гиперинсулинемия, а следовательно, не стимулировался аппетит. Доказательством этого служит тот факт, что у больных, получавших метформин в составе комбинированной терапии, удалось предотвратить или уменьшить прибавку массы тела, которая, как правило, наблюдается на фоне инсулинотерапии. В то же время следует отметить, что у пациентов, получавших метформин в составе комбинированной терапии, чаще отмечались эпизоды гипогликемии. Возможно, данный факт объясняется тем, что на фоне сочетанного применения метформина и инсулина глюконеогенез блокируется более эффективно, чем на фоне монотерапии инсулином. При этом достигается более выраженное снижение базальной гликемии, но вместе с тем и возрастает риск гипогликемии.

Литература

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // *Lancet*. – 1998. – V.352. – P.837–853.
2. Дедов И.И., Демидова И.Ю. Основные принципы терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. – 1999. – № 1. – С.23–27.
3. Демидова И.Ю. Лечение сахарного диабета 2 типа // *Фарматека*. – 2002. – №5. – С.3–8.
4. Jonson J.L., Wolf S.L., Kabadi U.M. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes: a meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – V.156. – P.259–264.
5. Aviles-Santa L., Sinding J., Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – V.131. – P.182–188.
6. Wulfele M.G., Kooy A., Leher Ph. et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2002. – V.25. – P.2133–2140.
7. Chaudhury A., Tomar R., Mohanty P. The combination of insulin and metformin in treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Endocr. Pract.* – 1998. – V.4 (5). – P.259–267.
8. Fritsche A., Stumvoll M. Intensive insulin therapy combined with metformin in obese type 2 diabetic patients // *Acta Diabetol.* – 2000. – V.37 (1). – P.13–18.
9. Strowing S.M., Aviles-Santa M.L., Raskin P. Comparison of insulinotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2002. – V.25. – P.1691–1698.
10. Ponssen H.H., Elte J.W. Combined metformin and insulin therapy for patients with patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin. Ther.* – 2000. – V.22 (6). – P.709–718.
11. Hermann L.S., Katzman P., Lager I. et al. Long-term glycaemic improvement after addition of metformin to insulin in insulin-treated obese type 2 diabetes patients // *Diabetes Obes. Metab.* – 2001. – V.3 (6). – P.428–434.