Микронизированный манинил как препарат первого выбора при неэффективности диетотерапии ИНСД

А.В.Древаль, И.В.Мисникова, О.С.Зайчикова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Лечение больных с впервые выявленным ИНСД начинается с назначения диеты и адекватного режима физических нагрузок. При отсутствии эффекта монотерапии диетой встает вопрос о выборе оптимального медикаментозного лечения. До последнего времени манинил обычно не рассматривался как препарат, с которого следует начинать подбор таблетированной сахароснижающей терапии. Это было отчасти обусловлено выраженным сахароснижающим действием манинила и поэтому предпочиталось начинать лечение менее активными препаратами. В последние годы эта ситуация кардинально меняется. Во-первых, существенно повысились требования к критериям компенсации ИНСД – рекомендуется поддерживать нормогликемию, что гарантирует профилактику осложнений.

В настоящее время активную сахароснижающую терапию, вероятно, целесообразно начинать у всех больных ИНСД, у которых гликемия превышает норму (на ранних стадиях). С учетом указанных свойств микронизированного манинила (Мик М) и нового подхода к лечению ИНСД этот препарат может оказаться средством первого выбора при неэффективности монотерапии диетой.

Продолжительность настоящего исследования составила 3 мес, наблюдались 20 больных ИНСД (12 женщин, 8 мужчин). До начала исследования все больные соблюдали низкокалорийную диету с ограничением в рационе простых углеводов, никто не получал ранее сахароснижающие препараты.

Средний возраст больных составил 59,0±7,2 года, длительность диабета (со времени установления диагноза) от 2 до 12 мес. Около 88% больных имели избыточную массу тела (ИМТ>25 кг/м^2), 32% из них страдали ожирением (ИМТ>30 кг/м^2). Индекс массы тела в среднем составил 28,9±1,87 кг/м^2. Отношение объема талии к объему бедер составило у мужчин 0,96±0,11, у женщин 0,88±0,19, т.е. центрипитальный тип ожирения отсутствовал.

В начале и конце исследования гликемию определяли глюкозо-оксидазным методом 5 раз в день (6^{00}, 9^{00}, 13^{00}, 18^{00}, 21^{00}). Сопоставляя результаты среднесуточной гликемии в начале и конце исследования, оценивали результаты курса трехмесячного лечения Мик М. В процессе наблюдения осуществлялся контроль гликемии натощак с помощью портативного глюкометра (One-Touch, фирма Лайфскэн) в течение первого месяца еженедельно, в последующем – 1 раз в 2 недели. Гликированный гемоглобин фракции Alc определяли методом йонно-обменной хроматографии на микроколонках фирмы Boehringer Mannheim (Австрия). Остаточную секрецию инсулина оценивали по уровню натощак иммунореактивных инсулина (наборы "Белорис") и С-пептида (наборы "Ria-mat") Липидный спектр крови (общий холестерин, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, триглицериды) определяли на анализаторе с помощью стандартных наборов.

Больным назначали Мик М, в одной таблетке которого содержится 1,75 или 3,5 мг действующего вещества. In vitro показано, что полное высвобождение Мик М (1,75/3,5) происходит в течение 5 мин. Доза препарата определялась в зависимости от гликемии. Алгоритм назначения Мик м 1,75/3,5 представлен в таблице, больные принимали манинил за 5-10 минут до еды. Коррекция дозы препарата проводилась по результатам гликемии натощак еженедельно в течение первого месяца исследования, затем 1 раз в 2 недели.

Из 20 больных, получавших Мик М, 4 выбыли из исследования: одной больной манинил отменен через 1 мес. с момента начала приема и назначен инсулин из-за кетоза, развившегося на фоне инфекционного заболевания; 3-е больных выбыли из исследования из-за несоблюдения протокола исследования. На фоне приема Мик М не было отмечено существенных побочных эффектов. У 2 больных отмечались слабые гипогликемические реакции, прекратившиеся после коррекции диеты и/или дозы пре-

Алгоритм назначения манинила 1,75/3,5 больным ИНСД

Предшествующая терапия	Уровень гликемии натощак ммоль/л	Предпологаемые действия
Монотерапия диетой	6-8	Добавить манинил 1,75 мг/сут
	8-10	манинил 3,5 мг/сут
	10-12	манинил 5,25 мг/сут
	12-18	манинил 7 мг/сут
	>18	Инъекции инсулина
Максимальная доза манинила	6-10	Выход из исследования: добавить сиофор 1000 мг/сут
	10-12	добавить инъекции инсулина
	>12	отменить манинил, назначить инсулин

парата. За период наблюдения не отмечено развития или прогрессирования имеющихся осложнений. Состояние сердечно-сосудистой системы оставалось стабильным у всех больных.

За 3 мес исследования уровень Hb A1c снизился в среднем на 2%, гликемии натощак – на 2,5 ммоль/л. У большинства больных значительное снижение этого показателя отмечено уже через 1,5 мес от начала лечения. Наибольшие темпы снижения гликемии натощак отмечались в первые 3 нед приема манинила. Углеводный обмен нормализовался через 3 мес после назначения манинила 1,75/3,5 у 10 больных, у остальных суточная гликемия существенно снизилась и ее показатели не превышали в течение дня 9 ммоль/л. Хорошие результаты были достигнуты на фоне относительно небольших доз Мик М, не превышающих половину максимальной дозы.

Таким образом, подбор оптимальной дозы Мик М в амбулаторных условиях (из-за широкого диапазона его дозировки) может продолжаться несколько месяцев, что следует рассматривать как положительный момент, позволяющий индивидуализировать дозу и избежать передозировки. Даже относительно раннее назначение активных таблетированных сахароснижающих препаратов не в состоянии быстро нормализовать углеводный обмен почти у половины больных ИНСД. Следовательно, отсутствие нормализации гликемии на фоне монотерапии диетой в течение 3-6 мес с момента установления диагноза должно служить поводом к усилению сахароснижающей терапии и Мик М можно рассматривать как препарат первого выбора.

Существенных изменений массы тела за период наблюдений не отмечено. Значительно снизился уровень общего холестерина (с 6,9 до 4,3 ммоль/л, $p<0,05$), в основном за счет холестерина ЛПНП в наибольшей степени у больных с выраженной декомпенсацией диабета в начале исследования. Уровень триглицеридов также имел тенденцию к снижению. Таким образом, своевременное назначение Мик М позволяет нормализовать и липидный обмен.

Базальные уровни инсулина или С-пептида достоверно не изменились ($p<0,05$). Манинил не повышал гиперинсулинемию, свойственную ИНСД, которая, как полагают, способствует развитию диабетической ангиопатии.

Уровни печеночных трансаминаз, общего билирубина, креатинина, мочевины практически не изменились за время исследования, что указывает на отсутствие побочных эффектов со стороны печени и почек.

Выводы

1. У больных ИНСД при неэффективности монотерапии диетой микронизированный манинил может рассматриваться как препарат первого выбора, поскольку его назначение существенно улучшает показатели углеводного и липидного обмена.

2. По сравнению с другими активными сахароснижающими препаратами назначение микронизированного манинила не сопровождалось побочными эффектами (гипогликемические реакции, прибавка массы тела, стимуляция гиперинсулинизма), что связано с особенностями его фармакокинетики и фармакодинамики.