

УДК: 615.036.8

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА В ОТНОШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ, УРОВНЕЙ ГЛИКЕМИИ И УРИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л. В. Васильева, Д. И. Лахин*Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко,
Россия, 394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10*

Статья посвящена проблеме повышения эффективности лечения больных с метаболическим синдромом (МС). В обследование включены 65 больных с диагностированным МС. Пациенты основной группы получали сиофор в дозировке 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 месяцев. В результате применения сиофора удалось достичь достоверного снижения уровня глюкозы и мочевой кислоты, а также было отмечено положительное воздействие препарата на все основные компоненты липидного спектра крови.

Ключевые слова: метаболический синдром, сиофор, метформин, липидный спектр крови, гликемия, урикемия

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF METFORMIN CONCERNING INDICATORS OF THE LIPID SPECTRUM OF BLOOD, LEVELS OF GLICEMIA AND URICEMIA IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

L. V. Vasilyva, D. I. Lakhin*Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko,
Russia, 394000, Voronezh, Studentcheskaya St. 10*

The article is devoted to the problem of increase efficiency treatment in patients with metabolic syndrome (MS). The study involved 65 patients with diagnosed MS. Patients of the basic group received siofor in a dosage of 500 mg 2 times a day for 12 months. As a result of administration siofor it has been noted that it is possible to reach significant decrease in the level of glucose and uric acid, as well as positive influence of the medicine on all basic components of the lipid spectrum of blood.

Keywords: a metabolic syndrome, siofor, metformin, a lipid spectrum of blood, glicemia, uricemia

В настоящее время проблема метаболического синдрома (МС) привлекает пристальное внимание врачей всего мира, что связано с широкой распространенностью данной патологии, увеличивающейся с возрастом [5, 9]. При этом МС является основой развития не только сахарного диабета 2 типа, но и сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах мира [2].

В настоящее время одним из наиболее эффективных препаратов для коррекции МС является метформин. Препарат, относящийся к группе бигуанидов, длительное время применялся для лечения сахарного диабета. Однако накопленные данные позволили расширить его клиническую значимость. На сегодняшний день установлено, что препарат обладает гиполипидемическим и антиатерогенным действием [3, 4, 7], снижает экспрессию рецепторов, вовлеченных в процессы внутриклеточного накопления липидов [7], снижает риск образования тромбов [3, 6]. На фоне терапии метформином уменьшается вазоконстрикция, увеличивается активность натриевого насоса и продукция оксида азота, что сопровождается

снижением содержания внутриклеточного кальция [1, 7, 8].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность применения сиофора (метформина) в отношении показателей липидного спектра крови, а также уровней глюкозы и мочевой кислоты у больных с МС.

Методика

В обследование включены 65 больных ревматоидным артритом с МС. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении МУЗ «Центральная городская клиническая больница города Липецка» в 2006–2009 гг. Обследованные больные были подразделены на две группы. В контрольную группу, состоящую из 31 человека, вошли больные ревматоидным артритом с диагностированным МС – 24 женщины и 7 мужчин в возрасте от 46 до 72 лет, получавшие патогенетическое лечение ревматоидного артрита. В основной группе оказалось 34 пациента ревматоидным артритом с признаками МС – 29 женщин и 5 мужчин в возрасте от 47 до 72 лет,

получавших на фоне патогенетической терапии ревматоидного артрита сиофор.

При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС на основании критериев, разработанных комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP АТРИИ, 2001 г.). МС устанавливался при наличии у пациента трех и более из следующих признаков [10]:

- абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см у мужчин, > 88 см у женщин);
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- ХС ЛПВП < 1 ммоль/л у мужчин, < 1,3 ммоль/л у женщин;
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- показатели глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

В исследование не включались больные, имевшие противопоказания к назначению сиофора: гипоксические состояния (сердечная или дыхательная недостаточность); декомпенсация функций печени и почек; повышенная чувствительность к метформину или другим компонен-

там препарата. По мере необходимости пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты, средства базисной терапии, гипотензивную терапию и другие средства симптоматического лечения.

Биохимическими методами определяли уровень глюкозы, показателей липидного спектра: холестерина суммарного, холестерина липопротеидов высокой (ХС-ЛПВП) и низкой плотности (ХС-ЛПНП), индекса атерогенности, триглицеридов; концентрацию мочевой кислоты.

Сиофор назначался по 500 мг \times 2 р/сут. В контрольной и основной группах отслеживались биохимические показатели на 1–3, 7–10 день стационарного лечения, а также спустя 3, 6 и 12 месяцев. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2003. Подсчитывали величину средней, ошибки средней. Достоверность различий изученных показателей в контрольной и опытной группах определяли по критерию Стьюдента.

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра крови больных с МС контрольной и основной группы за 12 месяцев

Показатель	Группа	1–3 день	7–10 день	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Общий холестерин, ммоль/л	Контрольная	6,0 \pm 0,15	5,8 \pm 0,14	6,09 \pm 0,15	6,12 \pm 0,14	6,22 \pm 0,16
	Основная	6,2 \pm 0,15	5,7 \pm 0,14	5,60 \pm 0,11	5,40 \pm 0,13	5,24 \pm 0,09
P		нд	нд	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Триглицериды, ммоль/л	Контрольная	2,39 \pm 0,14	2,34 \pm 0,13	2,41 \pm 0,14	2,49 \pm 0,15	2,57 \pm 0,12
	Основная	2,41 \pm 0,12	2,19 \pm 0,15	2,20 \pm 0,12	2,19 \pm 0,10	2,13 \pm 0,07
P		нд	нд	нд	нд	< 0,01
ХС-ЛПВП, ммоль/л	Контрольная	1,02 \pm 0,04	1,05 \pm 0,02	0,97 \pm 0,03	0,96 \pm 0,03	0,92 \pm 0,02
	Основная	1,04 \pm 0,06	1,12 \pm 0,05	1,18 \pm 0,04	1,21 \pm 0,03	1,23 \pm 0,04
P		нд	нд	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Контрольная	4,00 \pm 0,11	3,79 \pm 0,10	4,11 \pm 0,12	4,23 \pm 0,09	4,28 \pm 0,08
	Основная	4,03 \pm 0,11	3,83 \pm 0,10	3,74 \pm 0,13	3,73 \pm 0,11	3,67 \pm 0,10
P		нд	нд	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Индекс атерогенности, ед.	Контрольная	5,01 \pm 0,19	4,8 \pm 0,19	5,2 \pm 0,17	5,4 \pm 0,18	5,7 \pm 0,17
	Основная	5,09 \pm 0,18	4,79 \pm 0,17	4,55 \pm 0,16	4,47 \pm 0,17	4,29 \pm 0,11
P		нд	нд	< 0,01	< 0,001	< 0,001

Таблица 2. Уровень гликемии и урикемии у пациентов с МС контрольной и основной группы за 12 месяцев

Показатель	Группа	1–3 день	7–10 день	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Глюкоза, ммоль/л	Контрольная	6,01 ± 0,19	6,02 ± 0,22	6,08 ± 0,14	6,11 ± 0,13	6,18 ± 0,15
	Основная	6,49 ± 0,17	4,77 ± 0,14	4,73 ± 0,12	4,71 ± 0,11	4,69 ± 0,10
P		нд	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	Контрольная	324,3 ± 16,4	325,7 ± 16,5	339,4 ± 17,0	358,7 ± 18,4	362,9 ± 18,7
	Основная	328,4 ± 15,5	300,4 ± 8,7	284,5 ± 9,20	278,7 ± 8,40	265,9 ± 8,20
P		нд	нд	< 0,01	< 0,001	< 0,001

Результаты исследования

В контрольной группе уровень общего холестерина на протяжении всего исследования достоверно не менялся, однако отмечалась тенденция к увеличению данного показателя (за 12 месяцев на 3,7%). Уровень триглицеридов достоверно вырос к концу исследования, составив 107,5% от первоначальных значений ($p < 0,05$). В это же время уровень ХС-ЛПВП достоверно уменьшился на 9,8% ($p < 0,05$), а показатели ХС-ЛПНП ($p < 0,05$) и индекса атерогенности ($p < 0,001$) увеличились на 7% и 13,8% соответственно к исходу 12 месяцев (табл. 1).

В основной группе было отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина на 7–10 сутки на 8,1% ($p < 0,05$), через 3 месяца на 9,7% ($p < 0,01$), спустя 6 и 12 месяцев на 12,9% и 15,5% соответственно ($p < 0,001$). Уровень триглицеридов достоверно снизился к концу исследования, составив 88,4% от первоначальных значений ($p < 0,05$). Было выявлено достоверное увеличение показателя ХС-ЛПВП через 6 месяцев на 16,3% ($p < 0,05$) и 12 месяцев на 18,3% ($p < 0,01$). Уровень ХС-ЛПНП достоверно снизился к концу исследования на 8,9% ($p < 0,05$). Показатели индекса атерогенности были также достоверно ниже: через 3 месяца снижение составило 10,6% ($p < 0,05$), через 6 месяцев – 12,2% ($p < 0,05$), через 12 месяцев – 13,7% ($p < 0,001$) (табл. 1).

Достоверные различия в контрольной и основной группах по уровню общего холестерина были получены через 3 месяца ($p < 0,05$), спустя 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$). Уровень триглицеридов в основной группе оказался достоверно ниже, по отношению к контрольной группе больных к концу исследования ($p < 0,01$). Достоверно выше в основной группе был показатель ХС-ЛПВП спустя 3, 6 и 12 месяцев исследования ($p < 0,001$). Достоверные различия удалось получить по уровню ХС-ЛПНП и индекса атерогенности че-

рез 3 месяца ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), через 6 месяцев и 12 месяцев ($p < 0,001$).

Уровень гликемии в контрольной группе достоверно не менялся, однако отмечалась тенденция к росту данного показателя на протяжении всего исследования до 102,8% к концу исследования. В основной же группе, отмечалось достоверное снижение данного показателя на 7–10 сутки до 73,8% ($p < 0,001$) (табл. 2). В дальнейшем на протяжении всего исследования данный показатель был достоверно ниже первоначальных значений: 72,9% через 3 месяца, 72,6% через 6 месяцев, 72,3% через 12 месяцев ($p < 0,001$), однако фактов гипогликемии зафиксировано не было и значения уровня глюкозы крови были в пределах нормальных показателей. При сравнении данного показателя между пациентами контрольной и основной групп выяснилось, что среди последних уровень гликемии был достоверно ниже, начиная с 7–10 дня и до конца исследования ($p < 0,001$) (табл. 2).

Уровень мочевой кислоты в контрольной группе достоверно не менялся, однако этот показатель постоянно рос и к концу исследования увеличился на 11,9%. В основной группе больных концентрация мочевой кислоты достоверно снизилась через 3 месяца на 13,4% ($p < 0,05$), через 6 месяцев на 15,1% ($p < 0,01$), составив к концу исследования 81% ($p < 0,001$) от первоначальных значений. Достоверные различия по уровню урикемии в двух группах были достигнуты через 3 месяца ($p < 0,01$), 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$) (табл. 2).

Обсуждение

На сегодняшний день применение метформина (сиофора) для коррекции метаболических нарушений выходит на первый план. Эффективность данного препарата широко изучена при сахарном диабете. Устраняя инсулинорезистентность, он обладает рядом кардиоваскулярных и метаболических эффек-

тов, оказывая положительное влияние на различные компоненты метаболического синдрома [3, 4, 5].

В данном исследовании на фоне терапии сиофором в дозировке 500 мг × 2 р/сут в течение 12 месяцев побочных нежелательных реакций у пациентов основной группы получено не было. Уровень гликемии у них достоверно снизился уже на 7–10 сутки, но до конца исследования оставался в пределах нормальных значений. При этом было отмечено достоверное снижение концентрации

мочевой кислоты, а также положительное воздействие препарата на все основные показатели липидного спектра крови.

Вывод

Таким образом, полученные факты подтверждают клиническую безопасность и эффективность применения сиофора (метформина), что позволяет рекомендовать включение данного препарата в комплексное лечение больных с МС.

Список литературы

1. Грунина Е. А., Гальперин Е. В., Юдович Е. А. Функция эндотелия при ревматоидном артрите и ишемической болезни сердца // Ревматология. – 2005, апрель. – С. 12–13.
2. Дедов И. И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. – М., 2000. – 106 с.
3. Bailey C. J., Turner R. C. Metformin // N. Engl. J. Med. – 1996. – V.334, N9. – P. 574–579.
4. Daskalopoulou S. S., Mikhailidis D. P., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome // Angiology. – 2004. – V.55, N6. – P. 589–612.
5. Haffner S. M., Valdez R. A., Hazuda H. P. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X) // Diabetes. – 1992. – V.41. – P. 715–722.
6. Kirpichnicov D., McFarlane S. I., Sowers J. R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. – 2002. – V.137, № 1. – P. 25–33.
7. Mamputu J. C., Wiernsperger N. F., Renier G. A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence // Diabetes Metab. – 2003. – V.29, N4, Pt 2. – P. 71–76.
8. Ren J., Domingues L. J., Sowers J. R. et al. Metformin but not gluburide prevents high glucose-induced abnormalities in relaxation and intracellular Ca²⁺ transients in adult rat ventricular myocytes // Diabetes. – 1999. – V.48, N10. – P. 2059–2065.
9. Tam C. S., Heersche J. M., Murray T. M. Parathyroid hormone stimulated the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effect of intermittent and continuous administration // Endocrinology. – 1982. – V.110. – P. 505–512.
10. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) NIH Publication. – 2005. – V.5, N1. – P. 3670.