

УДК: 615.22:616.12

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА ИНКРЕТИНОМИМЕТИКАХ, ФИБРАТАХ И СТАТИНАХ, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ ДИСЛИПИДЕМИИ

**Воробьев С.В., Шевченко В.Е., Петровская Е.Ю., Демидов И.А., Курбатов М.Г.**

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aanet.ru*

У 125 больных сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией изучена эффективность различных терапевтических схем, основанных на сочетании инкретиномиметика экзенатида, фибратов и статинов. В зависимости от тактики лечения были сформированы четыре клинические группы. 1-ю группу составили 31 пациент на фоне стандартной терапии метформином и диабетом МВ. У 32 больных 2-й группы проводили комбинированную сахароснижающую терапию метформином и инкретиномиметиком экзенатидом. 32 пациента 3-й группы получали комбинированное лечение метформином, инкретиномиметиком экзенатид-инъекции, фенофибратом трайкор. 29 больных 4-й группы лечили метформином, экзенатидом, фенофибратом трайкор и статином симвастатин. Наиболее благоприятные изменения углеводного и липидного обмена были достигнуты в 4-й группе при дополнительном назначении фенофибрата и статина к комбинации экзенатида и метформина. Сочетание фенофибрата и статина наиболее оптимально для коррекции дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа средней тяжести.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, комбинированная терапия

## THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF COMBINATION THERAPY, BASED ON INKRETINOMIMETIKS, FIBRATES AND STATINS, IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH DYSLIPIDEMIA

**Vorobyev S.V., Shevchenko V.E., Petrovskaja E.Ju., Demidov I.A., Kurbatov M.G.**

*The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aanet.ru*

The 125 type 2 diabetes mellitus and Dyslipidemia studied the efficacy of various therapeutic regimens based on combination of inkretinomimetiks ekzenatid, fibrates and statins. Depending on the treatment tactics were formed four clinical group. 1 the first group included 31 patients with standard therapy with metformin and diabeton MV. The 32 patients of group 2 have a combined therapy with metformin and inkretinomimetik ekzenatid. 32 patients group 3 receiving combination therapy with metformin, inkretinomimetik ekzenatid-injection, fenofibrates trajkor. 29 patients group 4 were treated with metformin, ekzenatid, fenofibrates trajkor and statins simvastatin. The most beneficial change of carbohydrate and lipid metabolism have been achieved in Group 4 at supplemental fenofibrates and statins to the combination ekzenatid and metformin. The combination of fenofibrates and statins best for correction of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes.

**Keywords:** type 2 diabetes, dyslipidemia, combination therapy

Сахарный диабет 2 типа является хроническим прогрессирующим заболеванием, характеризующимся неизбежным угасанием функции инсулинсекретирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [1]. Через 7–13 лет от дебюта заболевания функция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы практически полностью утрачивается [1]. До недавнего времени существующие методы лечения не могли остановить прогрессирующее истощение функции  $\beta$ -клеток. По мере появления на рынке новых сахароснижающих препаратов, лечение сахарного диабета 2 типа становится все более комплексным. Главной целью лечения сахарного диабета 2 типа было и остается достижение стабильной и длительной компенсации углеводного обмена [3]. Тем не менее, несмотря на многочисленные преимущества активного гликемического контроля, высо-

кое качество и разнообразие современных сахароснижающих препаратов, достижение стойкой компенсации диабета и сегодня представляет значительные трудности. Связано это с тем, что современная сахароснижающая терапия (метформин, препараты сульфонилмочевины, глитазоны) не способна остановить потерю инсулинсекретирующей функции  $\beta$ -клеток и имеет ряд ограничений в связи с риском развития побочных эффектов терапии (увеличение массы тела, гипогликемии, сердечная недостаточность) [3]. Поэтому в мире продолжают поиски идеального препарата для лечения больных сахарного диабета 2 типа, который будет обеспечивать не только качественный и постоянный контроль уровня гликемии без увеличения массы тела, риска развития гипогликемии, негативного влияния на сердце, почки, печень, но и пре-

пытствовать потере секреторной функции  $\beta$ -клеток. В поисках такого метода лечения научные исследования были направлены на изучение принципиально нового механизма регуляции гомеостаза глюкозы посредством гормонов желудочно-кишечного тракта, называемых инкретинами [7]. На сегодняшний день экзенагид доказал свою эффективность в компенсации нарушений углеводного обмена при лечении диабета 2 типа [7]. Однако, отсутствуют данные о влиянии экзенагида в комбинации с метформинном на липидный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией. Несмотря на то, что уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛНП), характерный для определенного пола и возраста у больных диабетом, обычно аналогичен или даже ниже у лиц без диабета, они различаются по характеру липидного профиля [9]. Во-первых, у больных диабетом, в отличие от таковых у лиц при отсутствии диабета, частицы ХЛНП обладают меньшим размером и большей плотностью, поэтому на фоне аналогичных показателей уровня ХЛНП маскируется более высокий уровень ХЛНП небольшого размера [5]. Во-вторых, у пациентов с диабетом, как правило, отмечаются более низкий уровень ХЛВП и более высокая концентрация триглицеридов, что сопряжено с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Такой характер дислипидемии, типичный для сахарного диабета 2 типа, может поддаваться коррекции при назначении фибратов [2, 4, 6, 8].

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось изучить клиническую эффективность комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа и дислипидемии, основанную на экзенагиде, фибратах и ста-

### Материалы и методы исследования

На первом этапе исследования среди 125 больных сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией были сформированы четыре клинические группы в зависимости от тактики лечения. 1-ю группу составили 31 пациент с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией на фоне стандартной терапии – метформин 1500 мг в сутки и диабетон МВ 30-90 мг в сутки. У 32 больных 2-й группы проводили комбинированную терапию сахароснижающими препаратами: метформин 1500 мг в сутки и инкретиномиметик экзенагид-инъекции по 10 мг двухкратно утром и вечером. 32 пациента 3-й группы получали комбинированное лечение метформинном 1500 мг/сут, инкретиномиметиком экзенагид-инъекции 20 мг/сут, фенофибратом

трайкор 145 мг/сут. 29 больных 4-й группы получали комбинированное лечение метформинном 1500 мг/сут, инкретиномиметиком экзенагид-инъекции 20 мг/сут, фенофибратом трайкор 145 мг/сут и статином симвастатин 20 мг/сут. Возраст больных 1-й группы в среднем составил  $62,4 \pm 1,21$  лет, во 2-й группе –  $58,5 \pm 1,11$  лет, в 3-й группе –  $62,0 \pm 1,37$  года и в 4-й группе  $60,9 \pm 1,16$  лет. У больных длительность сахарного диабета 2 типа колебалась от 3 до 12 лет, в среднем составил  $9,2 \pm 1,2$  года

Критериями включения пациентов в исследование явились: сахарный диабет 2 типа, диагностированный в соответствии с критериями ВОЗ не менее 1 года назад; дислипидемия; возраст не менее 25 лет; показатель гликозилированного гемоглобина не ниже 6,5% и не выше 11%, измеренный в центральной лаборатории; индекс массы тела не ниже  $27 \text{ кг/м}^2$  и не выше  $45 \text{ кг/м}^2$ ; согласие пациентов на ежедневный самоконтроль уровня гликемии, соблюдение расписания визитов к врачам. Критериями исключения пациентов из группы обследованных явились: уровень креатинина крови более  $2,0 \text{ мг/кг}$  ( $177 \text{ мкмоль/л}$ ) либо лечение на гемодиализе в настоящее время; очевидные клинические симптомы либо лабораторные признаки заболевания печени (повышение плазменного уровня ферментов АСТ или АЛТ более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы); гиперчувствительность к сахароснижающим препаратам; гемоглобиновые аномалии, которые могут повлиять на показатель гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>).

На первом этапе исследования после формирования клинических групп было произведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное исследование (глюкоза плазмы крови, капиллярной крови натощак и постпрандиально, гликированный гемоглобин, показатели липидного спектра крови, индекс массы тела). На втором этапе исследования больным в течение 3 месяцев проводили лечение. Динамическое наблюдение во время лечения осуществляли каждые 1,5 месяца. Целью динамического наблюдения был контроль за соблюдением больными условий протокола исследования, оценка эффективности и безопасности терапии. На третьем этапе через 3 месяца врачебного наблюдения больные повторно проходили контрольное обследование в том же объеме, что и на первом этапе. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Пациенты до включения в исследование прошли обучение в школе для больных сахарным диабетом, были мотивированы на достижение компенсации углеводного обмена.

Биохимическое исследование крови проводили на многофункциональном автоматическом анализаторе «Labsystem» (Финляндия) с использованием коммерческих наборов той же фирмы или иммуноферментном и биохимическом анализаторе «Abbot Spectrum». Помимо основных биохимических показателей (электролиты, печеночные ферменты и др.) проводили количественное определение показателей, отражающих углеводный и липидный спектр сыворотки крови у обследуемых больных. Для оценки состояния углеводного обмена у пациентов использовали показатели гликемии в плазме крови натощак после 12-часового голодания и через 120 мин после стандартной углеводной нагрузки 3 хлебными единицами (эквивалентны 45 г углеводов и 9 г белка) («ХИТАЧИ 912, ROCHE»). Уровень гликозилированного гемоглобина

в крови (норма 4,7-6,4%) определяли методом ионно-обменной хроматографии на микроколонках фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия). Все показатели липидного профиля определяли ферментативными колориметрическими тест-системами «HUMAN» (Германия) на спектрофотометре «PV-1251С» (Беларусь). Общий холестерин оценивали с помощью тест-системы «CHOLESTEROL liquicolor» (CHOD – PAP Method).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США).

**Результаты исследования  
и их обсуждение**

Показатели углеводного обмена в четырех исследуемых группах исходно и в динамике лечения представлены в табл. 1.

**Таблица 1**  
Показатели углеводного обмена в группах обследования исходно и через 3 месяца лечения (M±m)

Показатель	Период наблюдения	Группа больных			
		1-я (n=31)	2-я (n=32)	3-я (n=32)	4-я (n=29)
Гликемия тощаковая, ммоль/л	исходно	6,7±0,15	7,1±0,5	7,3±0,4	7,0±0,5
	через 3 мес.	6,1±0,11	6,2±0,2	6,1±0,16	6,0±0,3
	p	=0,04	=0,03	=0,04	=0,05
Гликемия постприандиальная, ммоль/л	исходно	9,9±0,5	9,2±0,6	9,4±0,7	9,7±0,6
	через 3 мес.	7,8±0,14	7,6±0,3	7,4±0,15	7,6±0,7
	p	=0,02	=0,04	=0,01	=0,03
HbA1c, %	исходно	7,4±0,4	7,2±0,19	7,5±0,6	7,3±0,7
	через 3 мес.	6,7±0,07	6,5±0,05	6,3±0,11	6,2±0,2
	p	=0,05	=0,04	=0,04	=0,03

На момент поступления в стационар в 1-й группе больных уровень глюкозы в плазме крови натощак в среднем составлял 6,7±0,7 ммоль/л, во 2-й группе – 7,1±0,5 ммоль/л, в 3-й группе – 7,3±0,9 ммоль/л и в 4-й группе – 7,0±0,8 ммоль/л. Гликированный гемоглобин в 1-й группе имел средний уровень 7,4±0,8%, во 2-й группе – 7,2±0,9%, в 3-й группе – 7,5±0,6% и в 4-й группе – 7,3±0,7% (табл.1). Таким образом, средние значения показателей углеводного обмена указывали на субкомпенсацию основного заболевания.

Через 3 месяца лечения независимо от применяемой тактики сахароснижающей терапии параметры углеводного обмена достоверно снижались. Глюкоза крови натощак в 1-й группе через 3 месяца лечения снижалась на 9%, во 2-й группе – на 12,7%, в 3-й группе – на 16,4%, в 4-й группе – на 14,3%. Постприандиальная глюкоза после лечения в 1-й группе снижалась на 21,2%, во 2-й группе – на 17,4%, в 3-й группе – на

21,3% и в 4-й группе – на 21,6%. Гликозилированный гемоглобин через 3 месяца терапии снижался в 1-й группе на 9,5%, во 2-й группе – на 9,7%, в 3-й группе – на 16% и в 4-й группе – на 15,1%. Таким образом, снижение тощаковой и постприандиальной глюкозы, гликозилированного гемоглобина было наибольшим по амплитуде в 3-й и 4-й группе, где была использована терапия, основанная на экзенатиде, с добавлением гиполипидемических средств.

Степень компенсации углеводного обмена оценивали по тощаковому и постприандиальному плазменному уровню глюкозы крови и по интегральному показателю компенсации углеводного обмена HbA1c за три предыдущих месяца перед госпитализацией. Пациенты к моменту включения в исследование находились в состоянии компенсации, субкомпенсации или декомпенсации углеводного обмена. Распределение больных в группах обследования в зависимости от компенсации углеводного обмена до и через 3 месяца лечения отражено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение больных в группах обследования в зависимости от компенсации углеводного обмена до и через 3 месяца лечения

Компенсация углеводного обмена	Период наблюдения	Группа больных			
		1-я (n=31)	2-я (n=32)	3-я (n=32)	4-я (n=29)
Компенсация	исходно	3,2	12,5	6,2	6,9
	через 3 мес.	80,6	87,5	90,6	89,7
Субкомпенсация	исходно	87,1	75,0	84,4	86,2
	через 3 мес.	9,4	12,5	9,4	10,3
Декомпенсация	исходно	9,7	12,5	9,4	6,9
	через 3 мес.	-	-	-	-

Исходно углеводный обмен в состоянии декомпенсации был отмечен у 3(9,7%) больных 1-й группы, 4 (12,5%) пациентов 2-й группы, 3 (9,4%) больных 3-й группы и у 2 (6,9%) обследуемых 4-й группы. Субкомпенсация углеводного обмена имела место в 1-й группе у 27 (87,1%), во 2-й группе у 24 (75%), в 3-й группе у 27(84,4%) и в 4-й группе у 25 (86,2 %) пациентов. Компенсация углеводного обмена при поступлении в стационар наблюдалась у 1 (3,2%), 4 (12,5%), 2 (6,2%) и 2 (6,9%) пациентов, соответственно, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп. Таким образом, большинство больных при поступлении в стационар находилось в состоянии субкомпенсации углеводного обмена.

Обращает на себя внимание, что количество больных с декомпенсацией на фоне 3 месяцев терапии отсутствовало во всех группах. Встречаемость компенсации углеводного обмена была выше в группах, где сахароснижающая терапия была основана на экзенатиде. Таким образом, комбинация

экзенатида с метформином, воздействуя на несколько основных патогенетических механизмов развития диабета, является перспективной в терапии больных сахарным диабетом 2 типа средней тяжести и дислипидемией.

На стадии включения в исследование больные имели выраженные нарушения липидного обмена. Среди пациентов клинических групп по встречаемости преобладал ПВ тип дислипидемии: в 1-й группе – в 83,9% (n=26), во 2-й группе – в 87,5% (n=28), в 3-й группе – в 78,1% (n=25), в 4-й группе – в 89,7% (n=26). Частота встречаемости ПА и IV типов дислипидемии была незначительной. У пациентов клинических групп изменения липидного обмена были связаны с повышением общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПНП. В табл. 3 обобщены данные по динамике показателей липидного обмена через 3 месяца лечения различными лекарственными веществами.

Таблица 3

Показатели липидного обмена в группах обследования исходно и через 3 месяца лечения (M±m)

Показатель	Период наблюдения	Группа больных			
		1-я (n=31)	2-я (n=32)	3-я (n=32)	4-я (n=29)
Общий холестерин, ммоль/л	исходно	6,12±0,33	6,01±0,51	5,92±0,23	6,21±0,32
	через 3 мес.	5,81±0,22	5,54±0,32	5,21±0,19	4,45±0,24
	p	=0,04	=0,05	=0,05	=0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	исходно	1,07±0,07	1,08±0,05	1,09±0,06	1,08±0,04
	через 3 мес.	1,08±0,11	1,17±0,04	1,29±0,08	1,37±0,07
	p	=0,05	=0,04	=0,02	=0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	исходно	4,22±0,21	4,03±0,12	4,31±0,34	4,53±0,31
	через 3 мес.	4,05±0,42	3,56±0,25	3,12±0,27	2,34±0,27
	p	=0,04	=0,03	=0,01	=0,01
ТГ, ммоль/л	исходно	2,63±0,12	2,74±0,21	2,42±0,31	2,54±0,14
	через 3 мес.	2,12±0,2	2,21±0,19	1,63±0,35	1,38±0,11
	p	=0,05	=0,04	=0,05	=0,03
Коэффициент атерогенности	исходно	3,96±0,23	3,91±0,34	3,98±0,11	3,95±0,43
	через 3 мес.	3,75±0,14	3,02±0,28	2,44±0,28	1,69±0,26
	p	=0,05	=0,02	=0,05	=0,001

Исходно средние величины общего холестерина в 1-й группе составили  $6,1 \pm 0,3$  ммоль/л, во 2-й группе –  $6,0 \pm 0,5$  ммоль/л, в 3-й группе –  $5,9 \pm 0,2$  ммоль/л и в 4-й группе –  $6,2 \pm 0,3$  ммоль/л, что значительно превышало норму. Содержание его основной транспортной единицы – ЛПНП – было также выше нормы, что обусловило повышенные значения индексов атерогенности. У обследованных больных было отмечено выраженное повышение триглицеридов в крови, связанное, очевидно, с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину при сахарном диабете 2 типа, что в значительной степени определяет метаболизм этих липидов в организме.

Во всех четырех группах через 3 месяца достоверно снижался только уровень триглицеридов крови. Общий холестерин крови эффективно снижался только при добавлении гиполипидемической терапии в 3-й и 4-й группах пациентов. Более выраженные изменения липидного спектра крови были отмечены при использовании комбинации фенофибрата и статина в 4-й группе. Так, в этой группе наблюдался самый высокий градиент снижения общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности, повышения ХС ЛПВП. При сахароснижающей терапии, основанной на экзенатиде, без добавления гиполипидемической терапии снижение общего холестерина, ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП было более выраженным по сравнению со стандартной терапией в 1-й группе. В процентном отношении снижение показателей липидного спектра крови было также наиболее выраженным в 4-й группе: общий холестерин снижался на 28,3% ( $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП повышался на 26,8% ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП снижался на 48,3% ( $p < 0,01$ ), триглицериды – на 45,7% ( $p < 0,001$ ), а коэффициент атерогенности – на 57,2% ( $p < 0,001$ ).

Количество пациентов в четырех изучаемых группах, достигших целевых точек контроля липидного обмена (общий холестерин менее 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВП более 1 ммоль/л для мужчин и более 1,2 ммоль/л для женщин, триглицериды менее 1,7 ммоль/л) было следующим: в 1-й группе – 3,2%, во 2-й группе – 6,3%, в 3-й группе – 37,5%, в 4-й группе – 93,1%. Наибольшее количество

пациентов, у которых добились контроля липидного обмена, наблюдалось в 4-й группе.

Таким образом, наиболее благоприятные изменения липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией были достигнуты при дополнительном назначении фенофибрата и статина к комбинации экзенатида и метформина. Сочетание фенофибрата и статина наиболее оптимально для коррекции дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа средней тяжести.

### Вывод

Терапия, основанная на применении комбинации инкретиномиметика экзенатида, фибратов и статинов, нормализует углеводный и липидный метаболизм при сахарном диабете в сочетании с дислипидемией и является перспективной при лечении метаболических нарушений.

### Список литературы

1. Анциферов М.Б. Сахарный диабет 2 типа: возможность достижения оптимального контроля без побочных эффектов // Фарматека. – 2011. – Т. 216. – № 3. – С. 10-16.
2. Беркович О.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и др. Плеотропные эффекты микроинсулинизированной фенофибрата // Обзоры клинической кардиологии. Приложение № 1. – 2007. – С. 37-44.
3. Каюмова Д.Т. Фиксированные комбинации противодиабетических препаратов: забота о комфорте пациентов и приверженности к лечению // Medical Express. – 2010. – № 1. – С. 56-63.
4. Мамедов М.Н. Дебаты о целесообразности применения фибратов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений // Обзоры клинической кардиологии. Приложение № 1. – 2007. – С. 25-35.
5. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Гиполипидемическая терапия у больных сахарным диабетом: фокус на Симвастатин. // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2008. – № 1. – С. 6-8.
6. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б., Синицина Е.Н., Танаева Е.Г., Балтаева Р.У. Тактика лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты? // Фарматека. – 2009. – № 6. – С. 34-39.
7. Ding X., Saxena N.K., Lin S. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice // Hepatology. – 2006. – Vol.43. – N1. – P.173-181.
8. Ryan K.E. McCance D.R., Powell L. Fenofibrate and pioglitazone improve endothelial function and reduce arterial stiffness in obese glucose tolerant men. // Atherosclerosis. – 2007. – Vol.194. – P. 123-130.
9. Vakkilainen J., Steiner G., Ansquer J.C. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DIAS). // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1733-1737.