УДК: 615.22:616.12

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА СОЧЕТАНИИ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКОВ, ФИБРАТОВ И СТАТИНОВ, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Петровская Е.Ю., Воробьев С.В.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», Ростов-на-Дону, e-mail: kate.rostov@mail.ru

Проведен анализ клинической эффективности лечения больных сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией с помощью комбинированной терапии, включающей миметик инкретинов экзенатид, метформин, фибрат и статин. Доказано, что применение комбинированной сахароснижающей и гиполипидемической терапии в течение 3 месяцев оказывает положительный эффект на углеводный и липидный обмен, приводит к снижению проявлений диабетической полинейропатии, снижает нейропатический компонент боли, повышает качество жизни больного. Эффективное снижение неврологического дефицита и улучшение всех видов чувствительности на нижних конечностях может быть следствием дополнительного эффекта добавления фенофибрата к стандартной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, диабетическая полинейропатия

PLEIOTROPIC EFFECTS OF THE THERAPY BASED ON COMBINATION INKRETINOMIMETIK, METFORMIN, FIBRATE AND STATINE AT PATIENTS WITH DIABETES MELITIS 2 TYPES AND NEUROPATHY

Petrovskaya E.Y., Vorobyev S.V.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: kate.rostov@mail.ru

Analysis of clinical efficiency of treating type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia using combination therapy comprising metformin, inkretinomimetik exenatide, fibrat and statin. It is proved that the use of combination therapy in saharosnižaûŝej and gipolipidemičeskoj for 3 months has had a positive effect on carbohydrate and lipid metabolism, reduces symptoms of diabetic polineuropathy, reduces pain, enhances the quality of life of the patient. Effective reducing neurological deficit and improving all types of sensation in the lower extremities may be due to the additional effect of adding fenofibrat to the standard therapy.

Keywords: diabetes mellitus 2 type, dyslipidemy, diabetic polineuropathy

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) – это наличие симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа после исключения других причин [7]. Распространенность ДПН среди пациентов с СД 2-го типа варьирует от 28 до 60 % [2]. В среднем частота выявления новых случаев ДПН достигает 2 % в год [8]. Без сомнений ДПН является одним из самых распространенных осложнений СД 2-го типа. Общемировая тенденция к увеличению числа больных СД 2-го типа приводит к неизбежному росту распространенности ДПН. Помимо того, что клинические признаки ДПН значительно снижают качество жизни пациентов, данное осложнение является прогностически значимым фактором риска развития язвенных дефектов стоп и нейроостеоартропатии [9]. В этой связи своевременное и патогенетически верное лечение ДПН является актуальной задачей современной диабетологии.

Среди наиболее разработанных теорий, объясняющих патогенез нейропатии на фоне СД, доминируют две – метаболическая и сосудистая. Учитывая роль гипергликемии и дислипидемии в патогенезе ДПН, достижение нормогликемии и нормализация липидного спектра крови является основным направлением в лечении этого состояния. Наиболее перспективной в отношении лечения сахарного диабета 2-го типа дислипидемии представляется комбинация миметика инкретинов экзенатида и метформина, что позволяет воздействовать на все основные патогенетические механизмы развития сахарного диабета 2-го типа – инсулинорезистентность, секреторный дефект бета-клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью [1]. Комбинация экзентида и метформина со статинами и фибратом оказывает влияние на углеводный и липидный обмен, что усиливает метаболическую активность терапии. Однако роль такой комбинации лекарственных веществ в течение диабетической полинейропатии пока не установлена.

В связи с вышеизложенным, **целью работы** явилось изучить плейотропную эффективность комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа в лечении полинейропатии и дислипидемии, основанную на комбинации экзенатида и метформина со статинами и фибратами.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе эндокринологического отделения ГОУ ВПО «Ростовский государ-

ственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития». Исследование представляло собой рандомизированное, продольное проспективное и его дизайн включал последовательные три этапа. На первом этапе была сформирована клиническая группа из 29 больных СД 2 типа и дислипидемией с ДПН, которым назначали комбинированное лечение метформином 1500 мг/сут, инкретиномиметиком экзенатид-инъекции 20 мг/сут, фенофибратом (трайкор 145 мг/сут) и статином (симвастатин 20 мг/сут). Лечение проводили в течение 3 месяцев. Возраст больных составил в среднем 60,9±1,16 лет. Длительность сахарного диабета 2 типа колебалась от 3 до 12 лет, в среднем составив 9,2 ± 1,2 года

В диагностике сахарного диабета 2 типа, оценке степени компенсации углеводного обмена и терапии руководствовались рекомендациями, изложенными в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи при сахарном диабете» (2009). Диагностика дислипидемии и ее коррекция проводились в соответствии с Российскими рекомендациями «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (IV пересмотр) (2009). Критериями включения пациентов в исследование явились: сахарный диабет 2 типа; дислипидемия; диабетическая полинейропатия; 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 кг/м² и не выше 45 кг/м²; согласие пациентов на ежедневный самоконтроль уровня гликемии, соблюдение расписания визитов к врачам.

При наблюдении за больными осуществляли контроль симптомов ДПН до и после комбинированного лечения. Количественная оценка выраженности симптомов нейропатии проводилась в соответствии с нейропатическим симптоматическим счетом (НСС), шкалой нейропатического дисфункционального счета (НДС). Сумма средних значений четырех видов чувствительности составляет модифицированную шкалу НДСм. Шкала TSS применялась для оценки частоты и интенсивности четырех основных нейропатических симптомов: онемения, жжения, парестезии и боли в конечностях. Кроме того, в работе использовали шкалу общей оценки симптомов невропатии (NTSS-6). Шкала NTSS-6 является измерением симптомов за прошедшие 24 часа. Качество жизни больных оценивали по специализированному опроснику QOL-DN для больных с диабетической полинейропатией. Опросник QOL-DN содержит 35 вопросов из двух частей: часть I (симптомы) и часть II (повседневная деятельность). В части I выясняется информация о локализации симптомов онемения, покалывания, стреляющих болей, глубинной либо поверхностной боли, слабости. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критериями исключения пациентов из группы обследованных явились: уровень креатинина крови более 2,0 мг/кг (177 ммоль/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; переливание крови или массивная кровопотеря в течение последних 3 месяцев до исследования, известная гемоглобинопатия, гемолитическая анемия, серповидноклеточная анемия либо другие гемоглобиновые аномалии, которые могут повлиять на показатель гликозилированного гемоглобина (HbAlc); любое другое состояние, включая злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков или психическое заболевание, которое мешает пациентам следовать необходимым мероприятиям.

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

Результаты исследования и их обсуждение

На момент поступления в стационар у больных уровень глюкозы в плазме крови натощак в среднем составлял 7,0 ± 0,8 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин соответствовал 7,3 ± 0,7 %. Средние значения показателей углеводного обмена указывали на субкомпенсацию основного заболевания. Через 3 месяца лечения глюкоза крови натощак снижалась на 14,3 % ($p < 0,05$) до 6,0 ± 0,3 ммоль/л, а постпрандиальная глюкоза – на 21,6 % ($p < 0,05$). Гликозилированный гемоглобин через 3 месяца терапии снижался на 15,1 % ($p < 0,05$) и составил 6,2 ± 0,2 %.

У больных через 3 месяца исследования показатели шкалы НСС достоверно снизились на 56,4 % ($p < 0,001$) (табл. 1), что свидетельствовало об уменьшении таких симптомов периферической нейропатии, как покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезии. Индекс по шкале TSS снизился, в среднем, на 47,4 % ($p < 0,001$) (см. табл. 1). По шкале НДС, оценивающей уровень коленных и ахилловых рефлексов, болевую, температурную и вибрационную чувствительность после лечения, отмечено снижение общего балльного показателя на 17,4 % ($p < 0,05$) (см. табл. 1). Наблюдалось также уменьшение выраженности объективных признаков неврологического дефицита, что, в первую очередь, относилось к улучшению всех видов чувствительности на нижних конечностях, о чем свидетельствует редукция индекса НДС по модифицированной шкале на 34,2 % ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Встречаемость выраженной степени проявлений ДПН у больных СД 2 типа и дислипидемией после лечения сократилась значительно: по шкале НДС с 37,9 до 8,2 %, по шкале НДСм – с 41,4 до 6,9 %. Под влиянием комбинированной терапии наблюдалась положительная динамика практически всех клинико-неврологических показателей по шкале NTSS-6 (табл. 2). Происходило снижение выраженности жжения – на 22,6 % ($p < 0,05$), покалывания – на 32,1 % ($p < 0,05$), онемения – на 30,3 % ($p < 0,05$), пронзающей боли – на 37,9 % ($p < 0,05$), аллодинии – на 29,6 % ($p < 0,01$).

Таблица 1

Динамика выраженности ДПН у больных по шкалам НСС, TSS, НДС и НДСм

Показатель	До лечения	Через 3 мес. лечения	*p*
Шкала нейропатического симптоматического счета (НСС)	5,5 ± 0,4	2,4 ± 0,3	< 0,001
Редукция симптомов по шкале НСС, % от исходного	–56,4		< 0,001
Общая шкала неврологических симптомов (TSS)	7,6 ± 0,5	4,0 ± 0,2	< 0,001
Редукция симптомов по шкале TSS, % от исходного	–47,4		< 0,001
Шкала нейропатического дисфункционального счета (НДС)	11,5 ± 0,4	9,5 ± 0,6	< 0,05
Редукция симптомов по шкале НДС, % от исходного	–17,4		< 0,05
Модифицированная шкала нейропатического дисфункционального счета (НДСм)	3,8 ± 0,2	2,5 ± 0,1	< 0,05
Редукция симптомов по шкале НДСм, % от исходного	–34,2		< 0,05

Таблица 2

Динамика выраженности общих симптомов невропатии по шкале NTSS-6

Симптом	До лечения	Через 3 мес. лечения	Δ%	*p*
Ноющие боли	2,7 ± 0,4	2,1 ± 0,3	-22,2	> 0,05
Жжение	3,1 ± 0,2	2,4 ± 0,1	-22,6	< 0,05
Покалывание	2,8 ± 0,1	1,9 ± 0,4	-32,1	< 0,05
Онемение	3,3 ± 0,2	2,3 ± 0,3	-30,3	< 0,05
Пронзающая боль	2,9 ± 0,3	1,8 ± 0,1	-37,9	< 0,05
Аллодиния	2,7 ± 0,1	1,9 ± 0,1	-29,6	< 0,01

В сенсорной сфере отмечалось уменьшение болевого синдрома. До начала лечения среднее число баллов по шкале боли составило 31,4 ± 2,2 баллов, через 3 мес. терапии снизилось до 22,7 ± 2,0 баллов (табл. 3).

Таблица 3

Динамика качества жизни (QOL-DN) и выраженности невропатического компонента боли

Показатель	До лечения	Через 3 мес. лечения	*p*
Качество жизни по QOL-DN	115,7 ± 3,1	74,5 ± 3,2	< 0,05
Редукция баллов по QOL-DN	–35,6		< 0,05
Невропатический компонент боли (Pain de Test)	31,4 ± 2,2	22,7 ± 2,0	< 0,05
Редукция баллов по шкале боли	–27,7		< 0,05

По окончании наблюдения за пациентами отмечалось полное исчезновение судорог и болей в икроножных мышцах, «горения» стоп по ночам и парестезий в пальцах стоп. Качество жизни у больных повышалось на 35,6 % ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, у больных СД 2 типа и ДПН получен положительный эффект в клинической картине дистальной сенсорно-моторной полинейропатии с улучшением качества жизни. Основой эффективности лечения осложнений СД 2 типа является адекватная гипогликемическая и гиполипидемическая терапия. В последнее время в схему комбинированного лечения нарушений углеводного и липидного обмена все чаще входит фенофибрат. В исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lovering in Diabetes) было доказано, что при присоединении фенофибрата к сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа происходило уменьшение потребности в ампутациях нижних конечностей на 47 %, что являлось следствием уменьшения выраженности периферической нейропатии [5]. Это предположение подтверждено в исследовании FREMANTLE [10]. Многочисленные экспериментальные исследования показали влияние фенофибрата на состояние микроциркуляции за счет регуляции выживаемости клеток эндотелия и снижения апоптоза, подавления активности VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), NFkB (пускового звена в развитии тромбогенной модификации сосудов), снижения фибриногена в плазме и молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1 и VCAM-2) [6]. Кроме того, фенофибрат улучшает эндотелий-зависимую сосудистую реактивность и снижает окислительный

стресс через активацию PPARα-рецепторов, что приводит к улучшению эластических свойств артерий и микроциркуляции за счет блокады выработки эндотелина-1 и ангиотензина II и повышению синтеза NO [4]. Кроме влияния на сосуды, фенофибрат обладает и нейропротективным действием. Результаты исследования, проведенного Ganesaratnam K. показали, что несколько различных разновидностей молекул фибратов эффективно блокируют альдозоредуктазу, которая метаболизирует глюкозу до сорбитола [3]. Конечные продукты обмена глюкозы – фруктоза и сорбитол, накапливающиеся при гипергликемии, проникают внутрь клетки, приводя к внутриклеточной гиперосмолярности, способствуя вхождению жидкости в нерв, и вызывают их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию [3]. Блокируя альдозоредуктазу, фенофибрат предотвращает нарушение клеточной целостности нервных клеток и их отростков [3].

Таким образом, наше наблюдение показало, что комбинация экзенатида с метформином и статина с фенофибратом при лечении пациентов с СД2 типа и ДПН уменьшает степень поражения периферических нервных волокон. Безусловно, в нашем исследовании оценены лишь клинические критерии эффективности такого терапевтического подхода. Тем не менее, выявленные нами клинические эффекты могут существенно влиять не только на качество жизни, но и и отдаленный прогноз.

Вывод

Прием экзенатида, метформина, фибрата и статина в течение трех месяцев у больных СД 2 типа и ДПН приводит к достоверному улучшению течения ДПН, что проявляется в выраженном снижении интенсивности нейропатических жалоб и повышении качества жизни.

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. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии / Е.Ю. Комелягина, А.К. Волкова, Н.А. Мыскина, М.Б. Анциферов // Фарматека. – 2006. – Т. 132, №17. – С. 89–94.

3. Ganesaratnam K. Biochemical Pharmacology. – 2005. – №70. –P. 1653–1663.

4. PPAR activators inhibit endothelia l cell migration by targeting / S. Goetze, F. Eilers, A. Bungenstock, U. Kintscher, P. Stawowy, F. Blaschke, K. Graf, R.E. Law, E. Fleck, M. Grafe // Akt. Biochem Biophys Res Comm. – 2002. –Vol. 293. – P. 1431–1437.

5. FIELD Study Investigators // Lancet. – 2005. – Vol. 366 (9500). – P.1849–1861.

6. Keating G.M., Croom K.F. Fenofibrate. A Review of its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus // Drugs. –2007. –Vol.67, №1. – P. 121–153.

7. Spruce M.C., Potter J., Coppini D. The patogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review // Diabetic Med. – 2003. –Vol. 20, №2. –P. 88–98.

8. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.H. Epidemiology of diabetic neuropathy. In Gries F.A., Cameron E., Low P.A. Textbook of Diabetic Neuropathy. – 2003. –P. 64–82.

9. Diabetic neuropathy / S. Tesfaye, A.J.M. Boulton, P.Y. Dyck, R. Freeman et al. // Diabetes care. – 2010. – Vol. 33, №10. – P. 1–34.

10. Lipid-Lovering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle diabetes Study / T.M.E. Davis at al. // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51. – P. 562–566.

Рецензенты:

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития», г. Ростов-на-Дону;

Афонин А.А., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Ростовского НИИ акушерства и педиатрии, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 31.05.2011.