Нателинид и гликлазид – сравнительная эффективность препаратов, влияющих на постпрандиальную гипергликемию

А.В. Древаль, Л.А. Марченкова, Е.Ю. Полякова, О.Н. Чепорева

Московский областной научно-исследовательский клинический институт (дир. – член-корр. РАМН Г.А. Оноприенко)

У больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) постпрандиальная гипергликемия (ППГ) повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти [3, 6, 16], в связи с чем особое значение приобретают сахароснижающие препараты, устраняющие гипергликемию за счет восстановления ранней (первой) фазы секреции инсулина. К такого рода препаратам относится Старликс (нателинид, производное D-фенилаланина) фирмы «Novartis» (Швейцария).

Нателинид в течение нескольких секунд взаимодействует с сульфонилмочевинными рецепторами мембран β-клеток (SUR1), что вызывает закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов, активацию кальциевых каналов L-типа, поступление ионов кальция в β-клетки и в итоге – быстрый и непродолжительный выброс инсулина [10]. Этот уникальный механизм действия нателинида позволяет восстановить первую фазу секреции инсулина [11]. В ряде работ отмечалось, что первую фазу секреции инсулина восстанавливает и гликлазид, что было продемонстрировано в клэмпе [8, 12], а также на изолированной перфузируемой глюкозой поджелудочной железе [4].

Целью нашего исследования было сравнение влияния на постпрандиальную гипергликемию двух препаратов, восстанавливающих первую фазу секреции инсулина – Старликса и давно используемого препарата гликлазида.

Материал и методы

В соответствии с целью работы больные с декомпенсированным СД 2 (HbA1c≥6,8%) были разделены на 2 группы: 1-я – 10 больных, не принимавших ранее каких-либо пероральных сахароснижающих препаратов, 2-я – 11 больных, получавших до начала исследования диабетон (препарат фирмы Сервье, Франция) в низких и средних дозах (не более 240 мг/сут.). В исследование не включали больных с выраженными осложнениями СД, кетонурией, гликемией натощак более 16 ммоль/л, а также получавших ранее инсулин или любые, кроме гликлазида, пероральные сахароснижающие препараты. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Все больные получали Старликс в дозе 120 мг 3 раза в день перед основными приемами пищи (завтрак, обед, ужин) в течение 3 мес. Больным, которые до исследования получали гликлазид, Старликс назначали на следующий день после отмены гликлазида.

Эффективность лечения Старликсом оценивали через 3 мес. по динамике HbA1c, который определяли методом ионообменной хроматографии на микроколонках фирмы Boehringer Mannheim (Австрия) (норма 4,7-6,4%). В конце исследования оценивали динамику HbA1c не только в группах в целом, но и у каждого больного: увеличение или уменьшение уровня HbA1c на 0,5% и более расценивали соответственно как повышение или снижение показателя. Изменение уровня HbA1c не более чем на 0,4%, то есть в пределах ошибки воспроизводимости метода – как отсутствие динамики.

Каждые 4 нед. исследовались гликемия натощак (ГН), постпрандиальная гликемия через 2 ч после «стандартного» завтрака, который содержал 4 хлебные единицы и состоял из 200 мл апельсинового сока и двух кусков хлеба весом 25 г. Гликемию определяли в капиллярной крови из пальца с помощью портативного глюкометра «Глюкотренд» (фирма Hoffmann La Roche Diagnostics, Франция). Для оценки высоты постпрандиальных пиков глюкозы рассчитывалась степень повышения гликемии после еды по отношению к уровню гликемии натощак по формуле:

степень повышения гликемии=(ППГ-ГН)/ГН×100%,
где обязательно ППГ>ГН.

Таблица 1

Характеристика больных сахарным диабетом типа 2

Показатель	1-я группа	2-я группа
Количество больных (женщины/мужчины)	10 (7/3)	11 (10/1)
Возраст, лет	43-78 57,1±3,4	50-73 60,6±2,4
Длительность заболевания, годы	0,4-4 1,6±0,53	0,9-10 4,1±0,86
Возраст, в котором возник СД, годы	41-73 54,9±3,1	44-69 56,5±2,5
Продолжительность лечения гликлазидом, годы	–	0,3-9,0 2,4±0,78
Суточная доза гликлазида на момент скрининга, мг	–	80-240 131±16
Индекс массы тела, кг/м^2	25,5-38,7 31,2±1,4	21,6-40 29,9±1,6
Гликемия натощак, ммоль/л	7,2-15,3 10,6±0,86	7,4-16,4 9,9±0,79
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	8,7-21,3 12,7±1,2	6,8-19,6 13,2±1,3
HbA1c, %	6,8-12,0 8,65±0,58	6,8-9,9 8,01±0,37
ИРИ, мкЕд/мл	0,3-22 10,2±6,7	1,2-49 13,1±4,6

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли хемилюминесцентным методом на анализаторе «Immulite» (США) (норма 0-17 мкЕд/л) до назначения Старликса и через 3 мес. лечения.

Общее состояние больных в процессе исследования оценивали каждые 4 нед. с помощью интегрального параметра «индекса качества жизни», который вычисляли в баллах по выраженности субъективных признаков: 1) симптомов, обусловленных высокой гипергликемией (сухость во рту, жажда, полиурия); 2) симптомов, связанных с астеническим синдромом за счет нарушения энергообмена (слабость, снижение работоспособности, изменение настроения, бессонница); 3) симптомов, обусловленных осложнениями сахароснижающей терапии (гипогликемические реакции). Указанные симптомы оценивали по специальному опроснику в баллах от 0 (наибольшая выраженность симптома) до 3 (отсутствие симптома) и сумму баллов, набранных больным при опросе, рассматривали как показатель «индекса качества жизни». Кроме того, каждые 4 нед. оценивали комплаентность (соблюдение больным режима лечения), которую рассчитывали как процентное отношение количества реально принятых больным таблеток Старликса к количеству предписанных врачом таблеток за время наблюдения.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Statistica 5.0 с применением методов вариационной статистики и регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение

С помощью регрессионного анализа мы оценили, связан ли уровень постпрандиальной гипергликемии с уровнем HbA1c. Была выявлена не только хорошо известная сильная положительная корреляция уровня HbA1c с гликемией натощак ($r=0,83$, $p<0,000001$), но и с постпрандиальной гликемией ($r=0,75$, $p<0,000001$) (рис. 1, 2). Обнаружена положительная корреляция ($r=0,57$, $p<0,003$) между уровнем HbA1c и степенью возрастания гликемии после еды, т.е. положительной разностью между постпрандиальной гипергликемией и гликемией натощак (рис. 3).

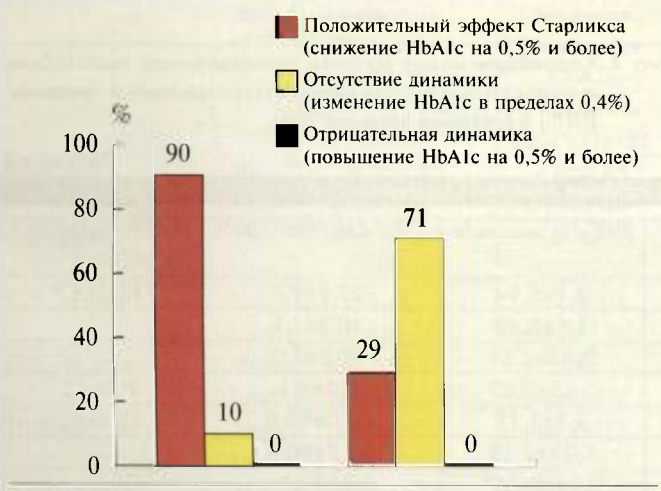


Рис. 1. Эффективность лечения Старликсом в зависимости от предшествующей терапии (1-я группа – диета, 2-я группа – гликлазид).

Таким образом, концентрация HbA1c, по которой оценивают долгосрочный эффект лечения, зависит не только от гипергликемии натощак, но и от постпрандиальной гипергликемии, а также от степени повышения гликемии после еды, что отмечено и в других исследованиях [1]. Если целью лечения является нормализация обмена веществ при диабете, оно должно быть направлено не только на поддержание нормального уровня глюкозы крови вне пищевой нагрузки, но и в ответ на ее прием. Эта цель и достигается назначением препаратов, нормализующих постпрандиальную гипергликемию, к которым относится Старликс.

На фоне терапии Старликсом у больных 1-й группы уже через 1 мес. отмечалось значительное понижение как гликемии натощак, так и постпрандиальной гликемии, достоверное снижение уровня HbA1c через 3 мес. (табл. 2). Положительная дина-

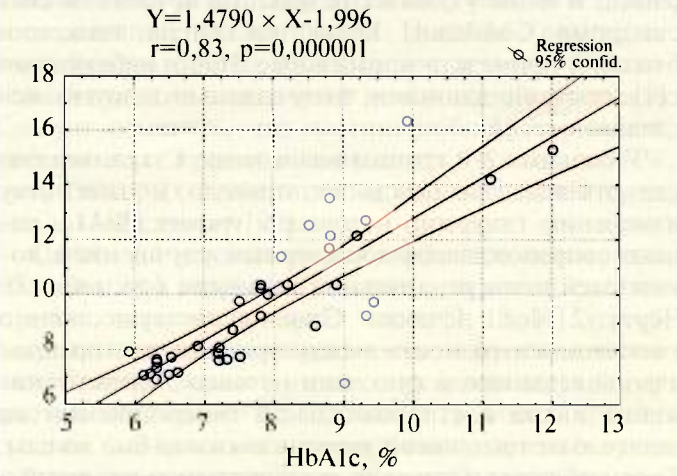


Рис. 2. Корреляция между уровнями гликированного гемоглобина и гликемии натощак.

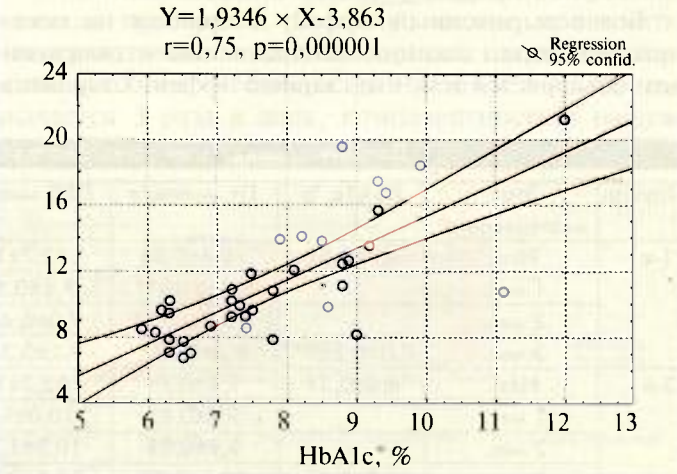


Рис. 3. Корреляция между уровнями гликированного гемоглобина и постпрандиальной гликемии.

мика уровня HbA1c (снижение на 0,5% и более) наблюдалась у 90% больных 1-й группы (рис. 4).

Только у одного больного этой группы с исходным уровнем HbA1c 6,8%, отражающим хорошую компенсацию диабета, его концентрация снизилась лишь на 0,1%, т.е. изменилась в пределах ошибки воспроизводимости метода. Отсутствие существенной динамики HbA1c у данного больного объясняется наличием у Старликса уникального среди таблетированных сахароснижающих препаратов эффекта – сохранение хорошей компенсации диабета без провоцирования гипогликемических реакций.

Этот эффект обусловлен тем, что при нормальных или близких к норме показателях гликемии Старликс слабо влияет на деятельность калий-АТФ-зависимых калиевых каналов мембран β-клеток, определяющих секрецию инсулина. И, наоборот, стимуляция этих каналов Старликсом существенно возрастает при нарастании гипергликемии [9].

Старликс оказывает хороший сахароснижающий эффект у больных СД 2, у которых не удалось достичь компенсации диабета на фоне одной диетотерапии, и он не ухудшает результаты лечения за счет синдрома Сомоджи, когда показатели гликемии близки к норме или нормальные. Наши наблюдения согласуются с данными, полученными в других исследованиях [5].

У больных 2-й группы назначение Старликса после отмены гликлазида не привело к заметному изменению гликемии натощак и уровня HbA1c, однако сопровождалось достоверным улучшением показателей постпрандиальной гликемии (см. табл. 2). Через 2 мес. лечения Старликсом существенно уменьшилась разность между уровнем постпрандиальной гликемии и гликемии натощак, причем снижение пиков постпрандиальной гипергликемии не зависело от того, какой уровень глюкозы был до еды. Таким образом, Старликс оказывает сопоставимый с гликлазидом (в низких и средних дозах) эффект на уровни HbA1c и гликемии натощак, но сильнее подавляет постпрандиальные пики гликемии.

Более выраженный эффект Старликса на постпрандиальную гликемию по сравнению с гликлазидом объясняется тем, что главный эффект Старликса в отличие от гликлазида – снижение постпрандиальной гипергликемии. Это достигается благодаря его уникальной по силе стимуляции первой фазы секреции инсулина, которая нарушена при СД 2 [14, 17].

Несмотря на то, что в ранних работах указывалось, что гликлазид кроме стимуляции секреции инсулина в целом стимулирует также и первую фазу секреции инсулина [4, 8, 12], в последних исследованиях этот эффект гликлазида подтвержден не был. В клэмпе у больных СД 2 эффект гликлазида на первую фазу секреции инсулина практически не отличался от эффекта глибенкламида – ни один из них не восстановил нарушенную первую фазу секреции инсулина [19].

Несмотря на то, что во 2-й группе средний уровень HbA1c существенно не изменился, у 29% больных наблюдалось его заметное снижение, превышающее ошибку воспроизводимости метода (0,4%), а у 71% концентрация HbA1c осталась прежней (см. рис. 4). Таким образом, примерно у трети больных произошло улучшение показателей углеводного обмена, а у остальных после замены терапии гликлазидом на Старликс компенсация диабета не ухудшилась.

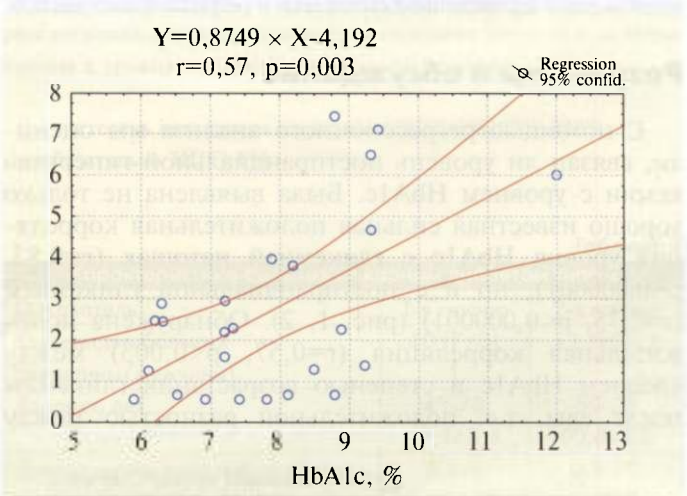


Рис. 4. Корреляция между уровнем гликированного гемоглобина и положительной разностью постпрандиальной гликемии (ППГ) и гликемии натощак (ГН).

Таблица 2

Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии Старликсом (M±m)

Группа	Этап исследования	HbA1c, %	ГН, ммоль/л	ППГ, ммоль/л	ППГ-ГН, ммоль/л	(ППГ-ГН)/ГН ×100%	ИРИ, мкЕд/мл
1-я	Исх.	8,7±0,58	10,6±0,86	12,7±1,2	2,1±0,94	27,2±9,1	10,2±6,7
	1 мес.	–	8,4±0,48**	9,6±0,5**	1,1±0,49	10,8±7,9	–
	2 мес.	–	8,3±0,62**	9,0±0,44**	0,64±0,59	10,7±7,2	–
	3 мес.	7,0±0,26**	8,5±0,65*	9,1±0,36**	0,65±0,57	8,2±6,4	7,5±4,2
2-я	Исх.	8,0±0,37	9,9±0,79	13,2±1,3	3,3±1,18	32,0±11,2	13,1±4,6
	1 мес.	–	9,4±0,82	10,0±1,0*	1,01±1,35	17,7±20,6	–
	2 мес.	–	9,9±0,88	10,2±1,3**	0,14±0,75*	1,3±7,45*	–
	3 мес.	7,7±0,43	10,1±0,89	10,5±0,86*	0,78±0,73*	6,47±5,8*	10,0±1,6

ГН – гликемия натощак, ППГ – постпрандиальная гликемия, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным уровнем.

Чтобы оценить зависимость действия Старликса на постпрандиальную гликемию от динамики уровня HbA1c, мы разделили всех больных на 2 группы: группа больных с положительным эффектом терапии Старликсом, то есть снижением уровня HbA1c на 0,5% и более, и группа больных без эффекта, то есть с изменением HbA1c в пределах ошибки метода (±0,4%) (табл. 3). У пациентов с положительной динамикой уровня HbA1c в конце лечения были достоверно лучше показатели гликемии натощак и постпрандиальной гликемии. Этим обстоятельством объясняется и значительное снижение уровня ИРИ натощак в этой группе в конце исследования. Гликемия после еды и степень повышения постпрандиальной гипергликемии достоверно уменьшились даже у больных, у которых уровни HbA1c и гликемии натощак существенно не изменились.

Таким образом, эффект Старликса – снижение постпрандиальной гипергликемии – проявляется даже у тех больных диабетом, у которых гликемия натощак и среднесуточная гликемия сохраняются высокими, что отражает и высокий уровень HbA1c. Следовательно, влияние Старликса на постпрандиальную гликемию проявляется даже в тех случаях, когда не наблюдается существенного улучшения названных показателей углеводного обмена.

Старликс, восстанавливающий первую фазу секреции инсулина и эффективно снижающий постпрандиальные пики гликемии, имеет определенные преимущества перед гликлазидом. В тех случаях, когда на фоне монотерапии гликлазидом в низких или средних суточных дозах (не более 240 мг) сохраняется высокая гипергликемия после еды, перевод на терапию Старликсом может устранить постпрандиальную гипергликемию, хотя это не сопровождается улучшением гликемии до еды. В тех случаях, когда при лечении Старликсом не удается добиться хороших показателей гликемии натощак, целесообразно назначать комбинированное лечение Старликсом и метформином [7, 13].

Таблица 3

Динамика показателей углеводного обмена у больных с положительным эффектом и отсутствием динамики HbA1c на фоне терапии Старликсом (M+m)

Показатель	Этап исследования	Больные с положительным эффектом терапии (снижением HbA1c на 0,5% и более) (n=13)	Больные с отсутствием положительной динамики (изменение HbA1c в пределах ±0,4%) (n=8)
HbA1c, %	Исх.	8,7±0,50	7,8±0,45
	3 мес.	7,0±0,24**	7,9±0,45
ГН, ммоль/л	Исх.	10,6±0,76	9,3±0,70
	3 мес.	8,6±0,58*	10,0±1,0
ППГ, ммоль/л	Исх.	12,4±1,1	13,4±1,4
	3 мес.	9,1±0,32*	11,2±1,4*
ППГ-ГН, ммоль/л	Исх.	2,1±0,85	3,8±1,1
	3 мес.	0,45±0,52*	0,92±0,88**
(ППГ-ГН)/ГН ±100%	Исх.	25,6±8,2	39,1±9,9
	3 мес.	5,6±5,7*	8,3±7,2**
ИРИ, мкЕд/л	Исх.	12,4±2,6	12,1±6,6
	3 мес.	8,4±1,4*	8,6±1,6

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с исходным уровнем.

На фоне терапии Старликсом у 90% больных 1-й группы и у всех больных 2-й группы улучшилось общее самочувствие, уменьшилась выраженность симптомов, связанных с гипергликемией, что нашло отражение в повышении «индекса качества жизни» в обеих группах (рис. 5).

В процессе лечения ни у кого из больных не наблюдалось побочных реакций; у больной, у которой отмечались гипогликемии на фоне терапии гликлазидом, они исчезли после перевода на Старликс. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях. По данным M. Hanefeld с соавт., частота нежелательных явлений при лечении Старликсом была даже ниже, чем в контрольной группе [5]. Следует отметить, что частота побочных реакций, связанных с приемом гликлазида, достигает 67%, среди которых гипогликемии наблюдаются в среднем в 15% случаев [20].

Одним из нежелательных эффектов препаратов, влияющих на секрецию инсулина, в частности гликлазида, является прибавка в весе [2, 18, 21], усугубляющая инсулинорезистентность, и в этом отношении Старликс также имеет определенные преимущества. В нашем исследовании в обеих группах средние значения массы тела в конце лечения существенно не изменились, и даже отмечалась тенденция к их снижению на 1,4 кг в 1-й группе и на 1,3 кг во 2-й.

В отличие от других таблетированных сахароснижающих препаратов, Старликс можно принимать непосредственно с началом приема пищи, что намного удобнее. Несмотря на то, что Старликс назначается 3 раза в день, комплаентность в нашем исследовании оказалась очень высокой – 96,2%.

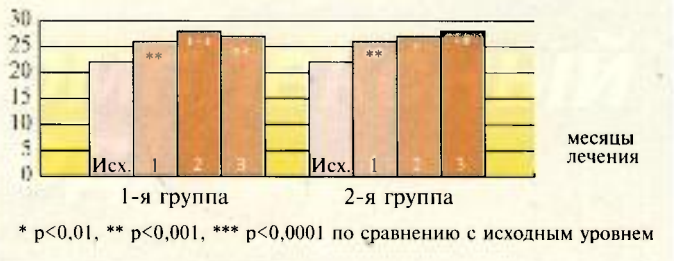


Рис. 5. Динамика «индекса качества жизни» на фоне терапии Старликсом.

Средняя комплаентность пероральных сахароснижающих препаратов, назначаемых 2 раза в день, к которым относится гликлазид, составляет 83,1%, а назначаемых 3 раза в день – 65,8% [15]. Высокую комплаентность терапии Старликсом в нашем исследовании можно также объяснить быстрым и выраженным положительным лечебным эффектом препарата, хорошей переносимостью и сравнительно небольшим периодом наблюдения (3 мес.).

Выводы

1. Уровень гликированного гемоглобина сильно коррелирует не только с гипергликемией натощак, но и с постпрандиальной гипергликемией, а также со степенью повышения гликемии после еды, что обусловливает целесообразность широкого использования препаратов, избирательно снижающих постпрандиальную гипергликемию, в частности, Старликса.

2. У больных СД 2, не получавших ранее каких-либо сахароснижающих препаратов и не достигших нормализации углеводного обмена на фоне диеты, назначение Старликса приводит к достоверному снижению гипергликемии натощак, постпрандиальной гипергликемии, пика гликемии после еды и уровня HbA1c у 90% больных.

3. Старликс достоверно и существенно сильнее по сравнению с гликлазидом снижает постпрандиальную гипергликемию, даже на фоне высокой гипергликемии до еды. В случае неэффективного лечения гликлазидом в низких и средних дозах (не более 240 мг/сут) назначение вместо него Старликса должно комбинироваться с метформином.

4. У Старликса отсутствуют побочные эффекты, лечение быстро улучшает самочувствие больных, без провоцирования гипогликемии и не приводит к прибавке в весе.

Литература

1. Avignon A., Radauceanu A. et al. // Diabetes Care. 1997. V. 20. P. 1822-1826.
2. Cathelineau G., de Champvallins M. et al. // Metabolism. 1997. V. 12. P. 31-34.
3. DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. // Arch Intern. Med. 2001. V. 161. P. 397-404.
4. Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S., Pedetti M., Filopponi P., Santeusanio F. // Diabetes Res. Clin. Prac. 1992. V. 18. P. 197-206.
5. Hanefeld M., Bouter K. et al. // Diabetes Care. 2000. V. 23 (2). P. 202-207.
6. Hanefeld M., Koehler C. et al. // Diabet Med. 2000. V. 17. P. 835-840.
7. Horton E., Clinkigbeard C.et al. // Diabetes Care. 2000. V. 23 (11). P. 1660-1665.
8. Hosker JP., Rudenski AS. et al. // Metabolism. 1989. V. 38. P. 767-772.
9. Hu S., Wang S., Dunning B.E. // J. Pharm. Exp. Therap. 1999. V. 291. P. 1372-1379.
10. Hu S., Wang S. et al. // J. Pharm. Exp. Therap. 2000. V. 293. P. 444-452.
11. Kahn S.E., Montgomery B. et al. // Nateglinide Poster Book 2000. P. 4-5.
12. Matthews D., Hosker J., Turner R. // Bull IDF. 1987. V. 32. P. 12-15.
13. Marre M., Whatmough I. et al. // Diabetes. 2000. V. 49 (suppl. 1). A. 361.
14. Pimenta W., Korutkowski M. et al. // JAMA. 1995. V. 273. P. 1855-1860.
15. Schmitz O., Damsbo P. // 57th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Boston, MA, USA, 1997.
16. Shaw J., Hodge A. et al. // Diabetologia. 1999. V. 42. P. 1050-1054.
17. Temple R., Clarke PMS., Hales CN // Diabet. Med. 1992. V. 9. P. 503-512.
18. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 13. // BMJ. 1995. V. 310. P. 83-85.
19. Van der Wal P.S., Heine R.J. // Diabetes Research and Clinical Practice. 2001. V. 52. P. 103-111.
20. Van Gaal L., Drouin P., Navalesi R. // 1996. Novo Nordisk study AGEE/DCD/047/B/F/I: Data on file.
21. Zurro Hernandez I., Lavielle R. // Curr. Med. Res. Opin. 1986. V. 10. P. 351-358.