Алгоритм подбора эффективной дозы микронизированного Манинила® в начальной стадии сахарного диабета 2 типа

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

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского (дир.-член-корр. РАМН Г.А. Оноприенко)

Ряд проспективных международных исследований убедительно показал, что для профилактики поздних осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа необходима полная компенсация углеводного обмена с момента диагностирования диабета [2]. Достижение нормогликемии приводит к снижению риска развития осложнений, в частности ангиоретинопатии и нефропатии, на 25% [2]. Оптимальными критериями эффективной компенсации углеводного обмена являются глюкоза плазмы натощак менее 7,8 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина $A1c$ не выше 6,1 %.

Для достижения этой цели обычно необходимо назначение активных сахароснижающих сульфаниламидов на ранней стадии болезни в виде монотерапии или в комбинации с бигуанидами или инсулином.

К таким активно действующим сахароснижающим сульфаниламидам (СС) относится Манинил® (Берлин-Хеми, Германия), назначение которого ведет к снижению гликемии у большинства больных. Манинил нередко нормализует гликемию в тех случаях, когда другие СС оказываются неэффективны. С другой стороны, назначение неоправданно высоких доз Манинила, особенно в прежней, не микронизированной форме, может привести к гипогликемическим реакциям, которые у пожилых часто протекают скрыто или атипично, что в конечном счете ведет к декомпенсации диабета (синдром «зацикливания»).

В последние годы была предложена новая лекарственная форма Манинила, так называемый микронизированный Манинил (1,75 и 3,5), назначение которого позволяет при меньших дозах препарата получать хороший сахароснижающий эффект с очень низким риском развития гипогликемии. Благодаря новой технологии изготовления Манинила улучшились показатели его всасывания — он быстрее поступает в кровь и скорее достигается пик его действия (через 1,7 ч) при прежней продолжительности действия (до 12 ч). Быстрое достижение пика действия позволило эффективнее снижать пост-

прандиальную гипергликемию, избегая при этом гипогликемических реакций между приемами пищи.

Цель настоящего исследования заключалась в разработке оптимального алгоритма подбора сахароснижающей терапии микронизированным Манинилом, нормализующей углеводный обмен у больных с недавно диагностированным СД 2 типа, при неэффективности монотерапии диетой.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 40 больных СД 2 типа. Критерии включения в исследование: возраст старше 35 лет, длительность диабета от 3 мес до 1 года, уровень гликированного гемоглобина $A1c$ выше 6,5%, гликемия плазмы натощак более 7,8 ммоль/л, отсутствие противопоказаний к приему препаратов сульфонилмочевины. До начала исследования больные соблюдали гипокалорийную диету с ограничением в рационе простых углеводов в течение не менее 3 мес. Больным до включения в исследование медикаментозная сахароснижающая терапия не проводилась. Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1. Больные этих групп не имели значительных различий по возрасту, длительности диабета и наличию осложнений. Сравнивались 2 группы: в 1-й группе оптимизация лечения микронизированным Манинилом проводилась 3 мес; во 2-й лечение микронизированным Манинилом оптимизировалось в течение 6 мес.

Таблица 1

Основные клинические характеристики больных, включенных в исследование

Параметры	1-я группа	2-я группа
Возраст (годы)	59±7,2	55,7±10,4
Пол (м/ж)	4/16	6/14
Длительность диабета (мес)	6,7±3,9	5,8±2,5
ИМТ (кг/м ² поверхности тела)	28,9±1,87	30,95±6,4

Гликемию плазмы натощак определяли глюкозооксидазным методом исходно и в конце исследования. В процессе наблюдения осуществлялся контроль гликемии натощак с помощью портативного глюкометра (One-Touch, фирмы Лайф-скэн) 1 раз в 2 недели. Гликированный гемоглобин фракции $A1c$ определяли методом ионообменной хроматографии на микроколонках фирмы Boehringer Mannheim (Австрия). Сопоставляя результаты гли-

кемии натощак и уровня гликированного гемоглобина в начале и в конце исследования, оценивали результаты 3- и 6-месячных курсов лечения Манинилом.

Остаточную секрецию инсулина оценивали по уровню инсулина (наборы «Белорис») и С-пептида (наборы Риа-мат). Липидный спектр крови (общий холестерин, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, триглицериды) определяли на анализаторе с помощью стандартных наборов.

Больным назначали микронизированный Манинил, в одной таблетке которого содержится 1,75 или 3,5 мг действующего вещества. Больные принимали Манинил за 5 мин до еды. Алгоритм назначения Манинила 1,75/3,5 представлен в табл. 2. По результатам гликемии натощак 1 раз в 2 недели проводилась коррекция дозы препарата, при гликемии натощак менее или равной 6,5 ммоль/л доза Манинила не изменялась (при отсутствии гипогликемии), при гликемии натощак более 6,5 ммоль/л доза Манинила увеличивалась на 1,75 мг/сут.

Таблица 2

Алгоритм назначения Манинила 1,75/3,5 больным СД 2 типа

Посещение врача	Гликемия натощак (ммоль/л)	Предполагаемые действия
Первое	6-10 11-16	Манинил 1,75 мг/сут Манинил 3,5 мг/сут
Последующие	<6 6-12 13-16 >16	Доза манинила не меняется, если нет гипогликемии Добавить 1,75 мг манинила Добавить 3,5 мг манинила Инсулинотерапия

Результаты и их обсуждение

Снижение уровня HbA1c в конце периода наблюдения отмечалось в обеих группах: в 1-й группе его уровень снизился на 2 % по сравнению с исходным ($p < 0,01$), во 2-й снижение было более значительным (2,9%) ($p < 0,001$); различия между группами в конце периода лечения также оказались существенными

($p < 0,05$). Компенсация СД в целом была лучше у больных, 2-й группы ($p < 0,05$) (табл. 3). В 1-й группе нормализация углеводного обмена была достигнута в меньшем проценте случаев, чем во 2-й (63 и 78%). Это можно объяснить дальнейшим постепенным увеличением дозы препарата у больных 2-й группы, что в конечном счете, отразилось в большей средней дозе Манинила (табл. 3). Следует отметить, что нормализация гликемии у больных обеих групп наступила на фоне приема относительно небольших доз Манинила, не превышающих половину максимальной дозы; во 2-й группе процент таких больных оказался несколько ниже, чем в 1-й (71,4 и 80% соответственно). Нежелательно быстро увеличивать дозу Манинила, так как это может привести к передозировке препарата и гипогликемическим реакциям.

В обеих группах отмечена низкая частота гипогликемических реакций, что обусловлено постепенным повышением дозы строго под контролем гликемии и самочувствия больных, а также фармакокинетическими характеристиками препарата - быстрое достижение пика действия, что снижает вероятность гипогликемий (между приемами пищи). Гипогликемические реакции наблюдались с одинаковой частотой в обеих группах, но они не были связаны с длительностью лечения. Отсутствие связи частоты гипогликемий с длительностью лечения отражает, вероятно, то обстоятельство, что выход на оптимальную для больного дозу микронизированного Манинила не проходит через стадию передозировки, что может наблюдаться на фоне лечения препаратами, которые не обладают идеальными фармакокинетическими характеристиками, даже при использовании правильной тактики лечения.

Гипогликемические реакции на фоне лечения сульфаниламидами обусловлены тем, что эти препараты провоцируют гиперинсулинемию, особенно между приемами пищи. Поскольку на фо-

Таблица 3

Динамика показателей углеводного и липидного обмена до и после назначения микронизированного Манинила ($M \pm m$)

Параметр	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гликемия натощак (ммоль/л)	10,4±1,85	7,9±1,05*	11,5±1,90	7,0±2,0*†
HbA1c (%)	8,6±0,97	6,6±0,66*	9,2±0,75	6,3±0,45*†
Общий холестерин (ммоль/л)	6,9±2,6	4,3±1,9	6,0±0,7	5,3±1,1
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	4,2±1,85	3,1±1,74	3,8±1,4	3,0±0,9
Триглицериды (ммоль/л)	2,67±0,87	2,36±0,63	2,9±0,9	2,5±0,7
ИМТ (кг/м ²)	28,9±1,87	29,2±1,85	30,95±6,4	31,7±6,2
С-пептид (нг/мл)	2,9±1,02	3,1±1,06	3,2±0,65	3,3±0,7
Инсулин (пмоль/л)	109,8±30,37	109,1±27,02	130,9±21,7	133,5±22,4
Среднесуточная доза Манинила (мг)	0	3,85±1,80	0	4,78±1,64†

* $p < 0,01$ по сравнению с исходом (до лечения), † $p < 0,05$ относительно группы сравнения.

не лечения микронизированным Манинилом базальные уровни инсулина и С-пептида не повысились (табл. 3), то, следовательно, этот препарат лишен такого рода побочного действия, что и выразилось в низкой частоте гипогликемических реакций среди обследованных нами больных. Очевидно, отсутствием на фоне приема Манинила роста гиперинсулинемии, стимулирующей аппетит, можно объяснить тот факт, что в среднем существенных изменений массы тела в обеих группах отмечено не было.

ИМТ не увеличился в обеих группах; у некоторых больных динамика массы тела зависела от особенностей диетического режима и степени компенсации диабета. На протяжении 3 мес до момента включения больных в исследование примерно у половины из них масса тела практически не менялась (табл.4); у этой группы масса тела оставалась стабильной на фоне приема Манинила. У нескольких больных, у которых до момента включения в исследование наблюдалось снижение массы тела, ее динамика прекратилась, из-за чего повысился процент больных, у которых произошла стабилизация веса. Снижение массы тела до включения в исследование было обусловлено декомпенсацией углеводного обмена, так как именно у этой группы больных гликемия натощак и уровень гликированного гемоглобина были выше, чем в среднем у больных, включенных в исследование. Улучшение компенсации СД на фоне приема Манинила привело к прекращению неконтролируемого снижения массы тела.

Таблица 4

Динамика массы тела у больных в течение 3 мес до начала исследования и на фоне исследования

Динамика массы тела (по ИМТ), %	1-я группа		2-я группа	
	до исследования	в конце исследования	до исследования	в конце исследования
Отсутствие	50	69	44	67
Повышение	12	12	11	11
Снижение	38	19	45	22
n	16	16	18	18

У некоторых больных отмечалось дальнейшее снижение ИМТ, возникшее до включения их в исследование. Эти больные имели исходно более низкий уровень гликированного гемоглобина и гликемии натощак, чем больные, у которых снижение массы тела на фоне терапии Манинилом прекратилось.

Отсутствие снижения массы тела у больных на фоне приема Манинила произошло за счет компенсации углеводного обмена. Манинил не повлиял на снижение массы тела у больных, у которых это снижение происходило на фоне соблюдения гипокалорийной диеты.

У небольшой группы больных обнаружен некоторый рост ИМТ; увеличение массы тела имело место и до включения в исследование. Очевидно, что у

больных с повышенным аппетитом, не соблюдающих гипокалорийную или нормокалорийную диету, увеличение массы тела на фоне компенсации диабета может продолжаться, тем более что Манинил не обладает анорексигенным эффектом.

Следовательно, прием микронизированного Манинила в течение 3 и 6 мес не приводит к увеличению массы тела больных при условии соблюдения диеты и правильной тактике лечения.

При анализе липидного спектра крови больных в обеих группах отмечена тенденция к снижению уровня общего холестерина за счет холестерина ЛПНП и уровня триглицеридов (см. табл.3). Прием микронизированного Манинила не оказывает отрицательного влияния на липидный обмен, напротив, способствует некоторой его нормализации, вероятно, за счет улучшения компенсации СД.

На фоне приема Манинила не было отмечено токсического действия препарата на функцию печени и почек. Уровни печеночных трансаминаз, общего билирубина, креатинина, мочевины практически не изменились за время исследования в обеих группах. Следует отметить хорошую переносимость микронизированного Манинила у большинства больных, включенных в исследование. Из 40 больных, получавших микронизированный Манинил, 5 были из исследования из-за несоблюдения протокола (пропуск визитов), одной больной Манинил отменен вследствие развития кетоза на фоне инфекционного заболевания. Остальные больные по окончании исследования выразили желание продолжить прием микронизированного Манинила.

Выводы

1. Микронизированный Манинил может рассматриваться как препарат первого выбора у больных СД 2 типа при неэффективности диетотерапии, так как его назначение существенно улучшает показатели углеводного обмена при низкой частоте гипогликемических реакций.

2. Компенсация углеводного обмена у большинства больных с недавно выявленным СД 2 типа может быть достигнута на фоне приема доз микронизированного Манинила, не превышающих половину максимальной.

Литература

1. Древал А.В., Мисникова И.В., Зайчикова О.С. // Сахарный диабет. 1999. № 2. С.35-36.
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: Annals of Internal Medicine, 1998. Vol.128, N 1, P.165-175.