

## Метформин в лечении метаболического синдрома

В.И. Подзолков, Д.А. Напалков, В.И. Маколкин

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова. Москва, Россия

## Metformin in metabolic syndrome treatment

V.I. Podzolkov, D.A. Napalkov, V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

**Цель.** Сравнительное изучение влияния стандартной антигипертензивной и комплексной терапии (с добавлением метформина) на параметры суточного мониторирования артериального давления (СМАД), биохимические и гормональные показатели у больных с метаболическим синдромом (МС).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 54 пациента с МС: 34 мужчины и 20 женщин в возрасте 30–61 год, без манифестации сахарного диабета (СД) 2 типа. 28 больных с МС (группа А) получали лечение только антигипертензивными средствами – верапамил, при необходимости дополнительно принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и мочегонные; 26 больным с МС (группа Б) в дополнение к антигипертензивным препаратам назначали метформин. Продолжительность лечения составила 8 недель. До начала и после завершения терапии выполнялось СМАД, определение базальных уровней инсулина, С-пептида, холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и мочевой кислоты.

**Результаты.** У пациентов группы А отсутствовала достоверная динамика показателей углеводного и липидного обменов, в то время как у пациентов в группе Б снизился базальный уровень концентрации С-пептида ( $p < 0,05$ ), ТГ ( $p < 0,1$ ) и повысилось содержание ЛВП ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Добавление к антигипертензивной терапии метформина в минимальных терапевтических дозах у больных с МС без СД позволяет достоверно улучшить показатели углеводного и липидного обменов.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, лечение, метформин, антагонисты кальция, С-пептид, углеводный и липидный обмены.

**Aim.** To compare the influence of standard and complex (including metformin) antihypertensive therapy on 24-hour blood pressure monitoring (BPM), biochemical and hormonal parameters in patients with metabolic syndrome (MS).

**Material and Methods.** The study included 54 patients with MS: 34 males and 20 females aged 30–61, without manifested Type 2 diabetes mellitus (DM). Group A (28 MS patients) received antihypertensive drugs only – verapamil, if necessary combined with ACE inhibitors and diuretics. Group B (25 MS patients) was additionally administered metformin. At baseline and after 8-week therapy, 24-hour BPM was performed; basal levels of insulin, C-reactive protein (CRP), cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoproteins (HDL), and uric acid were measured.

**Results.** In Group A, there was no significant dynamics in lipid and carbohydrate metabolism parameters. In Group B, basal levels of CRP ( $p < 0.05$ ), TG ( $p < 0.1$ ) had decreased, and HDL concentration has increased ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** In MS patients without DM, adding minimal therapeutic doses of metformin to standard antihypertensive treatment significantly improved lipid and carbohydrate metabolism parameters.

**Key words:** Metabolic syndrome, treatment, metformin, calcium antagonists, C-reactive protein, carbohydrate and lipid metabolism.

В основе метаболического синдрома (МС) лежит инсулинорезистентность (ИР) – нарушение действия инсулина на уровне рецепторов, клеток-мишеней и внутриклеточных звеньев. Развивающаяся вследствие этого процесса хроническая гиперинсулинемия (ГИ)

приводит к гиперактивации симпатoadrenalовой системы (САС), выбросу в кровь из депо глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК), задержке натрия и воды, увеличению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышению сосудистого тонуса и росту

чувствительности к вазоконстрикторам. Все вышеперечисленное способствует возникновению и стабилизации артериальной гипертензии (АГ). При этом ИР обуславливает нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов, в связи с чем повышается риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [1-4].

В настоящее время практически единственным препаратом, уменьшающим степень ИР, является метформин из группы бигуанидов. В ряде работ было показано не только его позитивное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмены, но и на величину артериального давления (АД) [5,6]. При анализе результатов отечественных и зарубежных исследований по лечению МС оказалось, что, несмотря на необходимость выработки “золотого стандарта” лечения АГ в рамках МС, практически отсутствуют работы, в которых исследуется возможность сочетанного применения антигипертензивных средств и метформина, их комплексного влияния на параметры суточного мониторирования АД (СМАД) и показатели углеводного и липидного обменов.

Целью работы явилось сравнительное изучение влияния стандартной антигипертензивной и комплексной терапии с добавлением метформина к лечению на параметры СМАД, биохимические и гормональные показатели у больных с МС.

## Материалы и методы

В исследование были включены 54 пациента с МС, 34 мужчины и 20 женщин в возрасте 30-61 год без манифестации сахарного диабета (СД) 2 типа. Длительность заболевания составила от 3 до 24 лет. Критериями включения в исследование служили: наличие у пациентов помимо АГ – систолическое АД (САД) среднесуточное > 135 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) среднесуточное > 80 мм рт.ст., избыточной массы тела (МТ) – индекс МТ (ИМТ) > 25 кг/м<sup>2</sup>, и повышенного тощакового уровня С-пептида > 2,5 нг/мл. Критериями исключения были: вторичные АГ, инсульты и инфаркты в анамнезе, легочная, сердечная, печеночная и почечная недостаточности, а также хронический алкоголизм.

Всем пациентам были выполнены СМАД, пероральный тест толерантности к глюкозе (ОТТГ), исследовано содержание тощакового инсулина, Срб, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и мочевой кислоты, после чего они были случайным способом рандомизированы на группы А и Б. 28 пациентов из группы А получали антигипертензивную терапию пролонгированной формой верапамила в дозе 120-240 мг/сут., кратность приема 1-2 раза в сутки; при неадекватном контроле АД через 2-4 недели к терапии добавляли ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл в дозе 10-20 мг/сут. и/или индапамид в дозе 2,5 мг/сут.. 26 пациентам

из группы Б помимо аналогичного антигипертензивного лечения назначали метформин (Сифор®, Берлин-Хеми АГ, Германия) в минимальной терапевтической дозе 500 мг/сут., при ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> – 1000 мг/сут.. Доза метформина была фиксированной на протяжении всего исследования. Эффективность антигипертензивной терапии контролировалась офисным измерением АД в дневное время. Пациентам обеих групп было рекомендовано соблюдение гипополипидемической диеты с ограничением углеводов.

Через 8 недель повторно выполняли СМАД, проводили ОТТГ, определение уровней тощакового инсулина, С-пептида, ХС, ТГ и мочевой кислоты. Для оценки переносимости терапии и выявления побочных эффектов лечения во время каждого контрольного визита больных детально опрашивали.

Забор крови для биохимического анализа крови производился между 8.30 и 9 часами утра после не менее чем 10 часов голодания. Определялись содержание мочевой кислоты с использованием ферментативного калориметрического метода при помощи уриказы, общего ХС и ТГ крови, при необходимости изучался липидный профиль.

Для интерпретации данных стандартного ОТТГ использовались рекомендации Американской диабетической ассоциации [7].

У всех больных в день выполнения СМАД брались образцы крови для измерения базального уровня С-пептида радиоиммунологическим методом.

При СМАД использовали портативные регистраторы АВРМ-04 (“Meditech”, Венгрия), осуществляющих регистрацию АД и ЧСС в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Программирование регистратора и расшифровка результатов производились с помощью специализированной компьютерной программы АМВРbase (1998).

Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Excel 7.0 и Biostat 4.03.

## Результаты и обсуждение

В группе А на фоне антигипертензивной терапии удалось добиться достоверного снижения САД за сутки, день и ночь на 12,1%, 13,0% и 8,0% соответственно и ДАД на 13,2%, 13,5% и 14,7% соответственно. Достоверное снижение ЧСС отсутствовало (таблица 1).

В группе Б на фоне комбинированного лечения верапамилем и метформином имело место достоверное снижение САД за сутки – на 12,0%, за день – на 10,8% и за ночь – на 13,3% и ДАД на 15,7%, 14,2% и 16,5% соответственно. В отличие от группы А произошло достоверное снижение ЧСС ночью на 10,1% (таблица 2).

При анализе результатов биохимических и гормональных исследований в группе А (таблица 3) на фоне проводимой терапии не получено статистически достоверных различий по содержанию инсулина, С-пептида, ХС, липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ТГ и мочевой кислоты.

Таблица 1

## Динамика показателей СМАД на фоне терапии пролонгированной формой верапамила (группа А)

Средние показатели	до лечения	после лечения	Δ, %
САД за сутки, мм рт.ст.	147,6±18,99	129,7±12,63***	-12,1
САД за день, мм рт.ст.	152,7±19,11	132,8±12,06***	-13,0
САД за ночь, мм рт.ст.	131,7±17,15	121,2±14,81*	-8,0
ДАД за сутки, мм рт.ст.	87,2±14,52	75,8±10,01**	-13,2
ДАД за день, мм рт.ст.	92,4±17,09	80,0±13,19**	-13,5
ДАД за ночь, мм рт.ст.	77,0±10,04	65,7±9,48***	-14,7
СИ, %	14,4±5,32	12,1±7,55	-16,0
ЧСС за сутки, уд/мин.	78,9±8,61	75,0±5,88*	-4,9
ЧСС за день, уд/мин.	82,4±9,43	77,9±6,69*	-5,5
ЧСС за ночь, уд/мин.	68,6±9,03	66,3±6,47	-3,4

Примечание: # -  $p < 0,1$ ; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; Δ – степень изменения показателя в %.

На фоне 8-недельной комбинированной терапии верапамилом и метформинном в группе Б достоверно снизился уровень С-пептида на 22,8%, концентрация ТГ на 29,9% ( $p < 0,1$ ) и повысилась содержание ЛВП на 13,6% ( $p < 0,01$ ). При ОТТГ после завершения лечения в группе Б все пациенты с предшествующим нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) имели нормальные показатели нагрузочного теста. Таким образом, у этой группы больных удалось существенно улучшить показатели углеводного и липидного обменов (таблица 4).

У больных с МС в группе А на фоне антигипертензивной терапии достоверно снизились САД и ДАД (дневное, ночное и в среднем за сутки), что совпадает с результатами ряда работ по применению антагонистов кальция у больных МС. Обращает на себя внимание, что

в этой группе отсутствовало типичное для терапии верапамилом достоверное уменьшение ЧСС.

В группе Б имела место аналогичная динамика. При сопоставлении результатов между группами снижение САД и ДАД было более выражено в группе комплексной терапии: 13,3% vs 8,0% и 16,5% vs 14,7% соответственно. Обращало на себя внимание достоверное уменьшение на 10,1% ЧСС в ночное время, в то время как снижение на 3,4% ЧСС в группе А было недостоверным. Данный факт можно объяснить следующим: по-видимому, ночная ГИ не позволяет добиться урежения ЧСС в этот период, а при комплексной терапии больных с МС степень выраженности ночной ГИ уменьшается. Эта гипотеза подтверждается литературными данными о корреляции ночного

Таблица 2

## Динамика показателей СМАД на фоне терапии пролонгированной формой верапамила и метформинном (группа Б)

Средние показатели	до лечения	после лечения	Δ, %
САД за сутки, мм рт.ст.	148,9±11,00	131,1±12,21***	-12,0
САД за день, мм рт.ст.	152,4±10,91	135,9±12,01***	-10,8
САД за ночь, мм рт.ст.	138,7±15,61	120,3±14,70***	-13,3
ДАД за сутки, мм рт.ст.	91,5±8,24	77,1±8,68***	-15,7
ДАД за день, мм рт.ст.	94,5±8,38	81,1±9,24***	-14,2
ДАД за ночь, мм рт.ст.	81,9±12,03	68,4±9,54***	-16,5
СИ, %	11,1±8,33	14,2±7,43	27,9
ЧСС за сутки, уд/мин.	80,6±10,83	75,4±8,82#	-6,5
ЧСС за день, уд/мин.	83,1±9,74	79,6±10,91	-4,2
ЧСС за ночь, уд/мин.	73,1±14,74	65,7±7,70*	-10,1

Примечание: # -  $p < 0,1$ ; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; Δ – степень изменения показателя в %.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей и уровня С-пептида на фоне 8-недельной терапии пролонгированной формой верапамила (группа А)

Показатели	До лечения	После лечения	Δ, %
Инсулин, мкед/мл	20,7±13,37	19,4±15,16	-6,3
С-пептид, нг/мл	4,7±2,41	4,8±2,35	2,1
ХС, мг/дл	250,9±56,03	243,9±52,27	-2,8
ТГ, мг/дл	269,7±122,8	256,3±106,7	-5,0
ЛВП, мг/дл	37,5±7,98	38,2±7,22	1,9
Мочевая кислота, мг%	6,8±1,79	6,9±1,56	1,5

Примечание: Δ – степень изменения показателя в %.

уровня ДАД с выраженностью ИР у больных с МС [8].

Результаты антигипертензивной терапии метформином сопоставимы с данными единичных исследований [9], в которых отражено незначительное влияние монотерапии метформином на АД у пациентов с АГ без СД 2 типа. В другом исследовании при назначении метформина в течение 1 месяца пациентам с АГ и ИР достоверная динамика показателей СМАД отсутствовала [10]. По результатам настоящей работы добавление к антигипертензивной терапии метформина привело к большему снижению ночных показателей САД и ЧСС, чем при стандартной антигипертензивной терапии. Повидимому, метформин сам по себе не обладает антигипертензивным действием, а влияет на параметры СМАД опосредованно через улучшение обмена веществ в организме.

На фоне лечения произошла существенная динамика биохимических и гормональных показателей. В группе А эти изменения были недостоверны, а в группе Б, напротив, достоверно уменьшились уровни С-пептида на 22,8%, ТГ на 29,9% и повысилась концентрация ЛВП на 13,6%. Эти данные свидетельствуют о том, что добавление к терапии метформина способ-

ствует снижению степени ИР и опосредованно позитивно влияет на липидный обмен.

Таким образом, у больных с назначением комплексной терапии степень ИР существенно уменьшилась, что способствовало положительной динамике показателей углеводного и липидного обменов [10-12].

#### Выводы

- Присоединение к антигипертензивной терапии метформина у больных с МС позволяет добиться более выраженного снижения ночных показателей САД на 13,3% vs 8,0% и ЧСС – на 10,1% vs 3,4% только при антигипертензивном лечении.
- Снижение уровня хронической ГИ, ТГ и увеличение концентрации антиатерогенных ЛВП на фоне комплексной терапии МС (верапамил+метформин), в отличие от стандартной монотерапии АГ верапамилем, уменьшило риск развития сердечно-сосудистых осложнений у этой группы больных.
- Назначение метформина в минимальных терапевтических дозах показано у больных с МС без СД 2 типа со склонностью к тахикардии и повышенным САД и ДАД в ночное время.

Таблица 4

Динамика биохимических показателей и уровня С-пептида на фоне 8-недельной терапии пролонгированной формой верапамила и метформином (группа Б)

Показатели	До лечения	После лечения	Δ, %
Инсулин, мкед/мл	20,2±12,06	16,6±6,73#	-17,8
С-пептид, нг/мл	5,7±1,87	4,4±1,47*	-22,8
ХС, мг/дл	221,7±50,17	201,1±36,66	-9,3
ТГ, мг/дл	271,5±180,60	190,2±74,80#	-29,9
ЛВП, мг/дл	37,4±5,49	42,6±5,07**	13,6
Мочевая кислота, мг%	6,4±1,16	6,1±0,85	-4,7

Примечание: # - p<0,1; \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; Δ – степень изменения показателя в %.

## Литература

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-600.
2. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х. *Кардиология* 1998; 6: 71-81.
3. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. *Артер гиперт* 2002; 8(1): 9-13.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Артериальная гипертензия при сахарном диабете. *РМЖ* 1999; 7(7): 340-4.
5. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика и подходы к лечению. *РМЖ* 2001; 9(2): 56-60.
6. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Напалков Д.А. Метаболический синдром с точки зрения кардиолога: диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения. *Кардиология* 2002; 12: 91-7.
7. Standarts of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 1): 3-14.
8. Nilsson P, Lind L, Anderson P, et al. On the use of ambulatory blood pressure recordings and insulin sensitivity measurements in support of the insulin-dependent hypothesis. *J Hypertens* 1994; 12(8): 965-9.
9. Snorgaard O, Kober L, Carlsen J. The effect of metformin on blood pressure and metabolism in nondiabetic hypertensive patients. *J Intern Med* 1997; 242(5): 407-12.
10. Dorella M, Giusto M, Da Tos V, et al. Improvement of insulin sensitivity by metformin treatment does not lower blood pressure of nonobese insulin-resistant hypertensive patients with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4): 1568-74.
11. Zimmet P, Collier G. Clinical efficacy of metformin against insulin resistance parameters: sinking the iceberg. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 1): 75-82.
12. Mehnert H. Metformin, the revirth of a biguanide: mechanism of action and place in the prevention and treatment of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(Suppl. 2): 259-64.

Поступила 25/06-2004