

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 615.31:547:616.379-008.64-085.252

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ НОВОГО КЛАССА ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ — «БАТИОНА» (АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ИНСУЛИНА) У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

*В. И. Петров, Н. В. Рогова, А. Ю. Рязанова, С. А. Сергеева, М. В. Качанова,
Ю. А. Заболотнева, О. И. Эпштейн*

Кафедра клинической фармакологии ВолГМУ

Препарат «Батион» (антитела к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина в сверхмалых дозах, смесь гомеопатических разведений С12+С30+С200, ООО НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия) является новым средством для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД 2). Проведенное клиническое исследование показало эффективность и безопасность препарата при применении его у пациентов с СД 2 средней степени тяжести. Назначение данного препарата можно рекомендовать пациентам с СД 2 средней степени тяжести при умеренно выраженных нарушениях углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение сахарного диабета 2-го типа, новый класс группы пероральных сахароснижающих средств, батион, антитела к рецептору инсулина.

COMPARATIVE EFFICACY OF A MEMBER OF THE NEW CLASS OF ORAL BLOOD GLUCOSE-LOWERING AGENT «BATION» (ANTIBODIES TO THE INSULIN RECEPTOR) IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES

*V. I. Petrov, N. V. Rogova, A. U. Ryazanova, S. A. Sergeeva, M. V. Katchanova,
U. A. Zabolotneva, O. I. Epshtein*

Bation (antibodies to the C-final fragment of β -subunit insulin receptor in extremely low doses, a mixture of homeopathic dilutions of C12+C30+C200, «Scientific and Industrial Manufacturer «Materia Medica Holding», Ltd, Russia), is a novel drug developed to treat type II diabetes. A conducted clinical trial showed that the drug was effective and safe when used in patients with type II diabetes of moderate severity. Taking into account the effectiveness and safety of this drug, Bation can be recommended as a prescription medication for patients with moderate forms of type II diabetes when disturbance of carbohydrate metabolism is moderately manifested.

Key words: Diabetes mellitus, treatment of type II diabetes, the new class of oral blood glucose-lowering agents, Bation, antibodies to the insulin receptor.

Важным в понимании патогенеза сахарного диабета 2 типа (СД 2) является взаимодействие двух важных составляющих патологического процесса — на уровне островков поджелудочной железы и инсулинорезистентности периферических тканей. На ранних стадиях заболевания обычно преобладает инсулинорезистентность периферических тканей и по мере прогрессирования заболевания проявляется патология на уровне островков поджелудочной железы [1]. Очевидно, что разработка и внедрение в клиническую практику лекарственных средств, позволяющих на ранних стадиях заболевания преодолевать инсулинорезистентность, значительно расширит возможности терапии СД 2 и пре-

дотвратит прогрессирование заболевания и развитие его осложнений.

Главной целью лечения СД 2 является достижение компенсации со значениями гликемии, близкими нормальным. Эффективное лечение заболевания на ранних стадиях предотвращает развитие осложнений и достоверно продлевает жизнь пациентам. Лечение СД 2 состоит из диетотерапии, физических нагрузок, применения пероральных сахароснижающих препаратов и инсулинотерапии. При среднетяжелой форме СД 2, когда диетотерапия и физические нагрузки уже не позволяют достигать целевых значений показателей углеводного обмена, назначается терапия сахароснижа-

ющими препаратами: производные сульфонилмочевин, бигуаниды, метиглиниды, ингибиторы α -глюкозидазы, тиазалидиндионы или комбинированные препараты (глибенкламид + метформин) [2].

Несмотря на значительную клиническую эффективность, каждая группа пероральных сахароснижающих препаратов обладает рядом недостатков — резкая гипогликемия и гиперинсулинемия (сульфонилмочевина, метиглиниды), лактоцидоз и желудочно-кишечный дискомфорт (бигуаниды), гепатотоксичность (тиазалидиндионы), желудочно-кишечный дискомфорт (ингибиторы α -глюкозидаз), недостаточная клиническая эффективность (диетотерапия и физические нагрузки). В этой связи в научных кругах не прекращается поиск новых классов лекарственных средств, способных решить существующие в этой области проблемы [3, 4].

В данном исследовании мы оценили эффективность нового препарата, содержащего сверхмалые дозы антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина, у больных с СД 2.

Лечебное применение антител — перспективное и быстро развивающееся направление в фармакологии. Антитела преимущественно используются в качестве ингибитора (блокатора) функций соответствующей молекулы. В большой серии экспериментальных и клинических исследований, проводимых в России, было выявлено, что антитела могут быть использованы шире — для регуляции активности соответствующей молекулы. Необходимым условием достижения этого является использование антител в сверхмалых дозах (СМД). В отличие от высоких концентраций антител, связывающихся с антигеном и блокирующих его, антитела в сверхмалых дозах не блокируют молекулу, но регулируют ее функциональную активность [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить клиническую эффективность, краткосрочную безопасность, определить режим дозирования батиона, СМД антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина (смесь гомеопатических разведений С12 + С30 + С200) у пациентов с СД 2 в сравнении с терапией глибенкламидом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования — открытое рандомизированное параллельное изучение эффективности и безопасности различных режимов дозирования с дополнительной группой сравнения. В исследование включались пациенты в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом СД 2 (согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Американской диабетической ассоциации (АДА), длительностью не менее 3 мес.), средней степени тяжести — без осложнений или с начальной стадией диабетической ретинопатии, уровнем гликолизированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,1—9,0 %. После получения добровольного согласия пациента на участие в клиническом исследовании, проводилось на-

чальное обследование с целью установления соответствия пациента критериям включения/исключения. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев исключения пациент включался в исследование и рандомизировался в одну из четырех групп: батион 2 табл. 4 раза в день (10 пациентов), батион 1 табл. 4 раза в день (10 пациентов), батион 2 табл. 2 раза в день (10 пациентов), глибенкламид (10 пациентов). В процессе лечения пациенты осуществляли визиты через 1, 2, 4, 8 и 12 нед. лечения (через 2 нед. — рандомизация), на которых производилась оценка состояния пациентов (сбор жалоб, определение гликемии натощак, постпрандиальной гликемии (ППГ), гликозилированного гемоглобина, суточных профилей инсулинемии и гликемии), отмечалась эффективность и безопасность лечения. Исследуемый препарат «Батион» — СМД антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина (С12 + С30 + С200) содержит аффинно очищенные антитела к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина, смесь гомеопатических разведений С12 + С30 + С200 (ООО НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия). Способ назначения: таблетка держится во рту до полного растворения. Препарат сравнения «Глибенкламид» (микронизированная форма), табл. по 1,75 мг 2 раза в день за 10 мин. до еды. Продолжительность лечения 12 недель. Проанализированы результаты лечения 40 пациентов.

Оценка эффективности: первичные критерии эффективности (динамика уровня HbA_{1c} в группах после 12 недель лечения по сравнению с исходными значениями), вторичные (доля пациентов, достигших показателей $HbA_{1c} < 7\%$; динамика показателей уровня глюкозы плазмы натощак; динамика показателей индекса инсулинорезистентности [индекс HOMA-IR]). Оценка безопасности — сроки появления нежелательных явлений, их характер, связь с проводимой терапией; влияние препарата на показатели общего анализа крови, общего анализа мочи и биохимического анализа крови. Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи пакета программ Microsoft Excel 2007. Значимость различий количественных признаков оценивалась с использованием параметрических и непараметрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех четырех исследуемых группах наблюдалось достоверное **улучшение показателей гликемии натощак и ППГ**, причем в группе пациентов, принимающих глибенкламид, эти изменения наблюдались раньше (со 2-й недели отмечалось достоверное снижение гликемии натощак), в то время как снижение этих показателей по сравнению с исходными достоверно проявлялось только через 1—2 мес. терапии батионом. Можно сделать вывод о том, что терапия батионом в выбранных режимах дозирования вызывает достоверное снижение уровня гликемии натощак и ППГ у боль-

ных СД 2, сравнимое с таковыми при терапии глибенкламидом 1,75 мг 2 раза в день, однако скорость наступления эффекта отличается (быстрее в группе пациентов, принимающих глибенкламид).

Через 3 мес. терапии батионом по 2 табл. 4 раза в день целевой гликемии натощак достигло 60 % больных, ППГ — 40 %, в то время как исходно целевое значение гликемии натощак и ППГ наблюдалось только у 10 % пациентов. Через 3 мес. терапии батионом по 1 табл. 4 раза в день целевой гликемии натощак достигло 40 % больных и ППГ — 10 %, в то время как исходно целевое значение гликемии натощак наблюдалось только у 10 %. Через 3 мес. терапии батионом по 2 табл. 2 раза в день целевой гликемии натощак достигло 20 % больных и ППГ — 30 %. В группе пациентов, принимающих глибенкламид, все больные исходно находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена по показателям гликемии натощак и ППГ. После 3 мес. терапии глибенкламидом целевых значений гликемии натощак удалось достичь в 40 и в 10 % целевых значений ППГ.

Таким образом, монотерапия батионом оказалась эффективной по достижению целевой гликемии натощак и ППГ в 20 и 60 % случаев соответственно, а в 40 и 80 % случаев происходило недостаточное снижение гликемии натощак и ППГ и возникла необходимость в назначении в дальнейшем комбинированной сахароснижающей терапии. Монотерапия глибенкламидом в дозе 1,75 мг 2 раза в день в 60 % оказалась неэффективной по достижению целевой гликемии натощак и в 90 % по достижению ППГ. По совокупности данных (степень снижения гликемии натощак и ППГ) можно сделать вывод о том, что терапия батионом в дозировке по 2 табл. 4 раза в день оказалась более эффективной, чем в дозировках по 1 табл. 4 раза в день и по 2 табл. 2 раза в день ($p < 0,05$).

Через 3 мес. лечения уровень **гликозилированного гемоглобина** у больных, включенных в исследование, снизился в среднем на 0,64 %, при чем достоверное снижение HbA_{1c} отмечалось во всех четырех группах ($p < 0,05$). Наиболее значительное снижение уровня HbA_{1c} (на 0,86 %) наблюдалось в 1-й группе (батион по 2 табл. 4 раза в день), во 2-й группе (батион по 1 табл. 4 раза в день) уровень HbA_{1c} снизился в среднем на 0,77 %, в 4-й группе (глибенкламид) — на 0,52 % и наименьшее снижение уровня HbA_{1c} наблюдалось в 3-й группе (батион по 2 табл. 2 раза в день). Доля пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7,1$ %, через 3 мес. терапии батионом по 2 табл. 4 раза в день составила 50 %, по 1 табл. 4 раза в день — 60 %, по 2 табл. 2 раза в день — 50 %. Доля пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7,1$ %, через 3 мес. терапии глибенкламидом составила 40 %.

Достоверное снижение **индекса массы тела (ИМТ)** наблюдалось во всех группах больных, получающих терапию батионом в различных режимах дози-

рования. В группе пациентов, получающих глибенкламид, изменение ИМТ оказалось недостоверным.

Выраженность **гиперинсулинемии** в плазме венозной крови определялась иммуноферментным методом. Для проведения пробы использовался набор для проведения иммуноферментного анализа DRG INSULIN ELISA KIT. Для расчета инсулинорезистентности (ИР) использовалась математическая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment — HOMA) с определением индекса HOMA—IR (методика Matthews с соавт.), который рассчитывался по формуле: инсулин натощак (мкЕд/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л): 22,5. Нормальным считался показатель индекса HOMA—IR $< 2,77$. У всех пациентов исходно были выявлены высокие показатели инсулинемии натощак и индекса инсулинорезистентности. Средний показатель индекса HOMA—IR составил $8,52 \pm 2,09$. При сравнении четырех групп между собой исходно достоверно значимых различий между ними выявлено не было ($\chi^2 = 5,9$, $p = 0,116$). Через 3 мес. терапии уровень инсулинорезистентности достоверно снизился во всех группах, получающих батион ($p = 0,005$). При сравнении четырех групп между собой после 3-месячного курса терапии была выявлена статистически значимая разница между показателями инсулинорезистентности (индекс HOMA—IR) ($\chi^2 = 13,9$, $p = 0,003$). На фоне терапии батионом во всех трех группах происходило достоверное снижение уровня инсулинемии натощак ($p = 0,005$), в то время как в группе пациентов, получающих глибенкламид, наблюдалось увеличение уровня инсулинемии натощак до 22,91 мкЕд/мл, хотя и недостоверное ($p = 0,241$). При сравнении групп между собой была выявлена не только достоверная разница между группами, получающими батион и группой глибенкламида ($p = 0,0001$), но и достижение достоверно более низкого уровня инсулинемии в группе, получающей батион по 2 табл. 4 раза в день — 16,40 мкЕд/мл, чем в группе, получающей батион по 1 табл. 4 раза в день — 17,20 мкЕд/мл ($p = 0,019$ после терапии, $p = 0,971$ исходно).

При приеме батиона не было зарегистрировано нежелательных явлений. Препарат не вызывал патологических сдвигов лабораторных показателей общего анализа крови, мочи и биохимического анализа крови. В целом пациенты отметили хорошую переносимость препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Батион эффективен при применении у пациентов с СД 2 средней степени тяжести: назначение препарата в дозировках по 2 табл. 4 раза в день, по 1 табл. 4 раза в день, по 2 табл. 2 раза в день в течение 12 нед. приводит к улучшению основных показателей углеводного обмена и ИМТ. По клинической эффективности батион не уступает глибенкламиду, а

ЛИТЕРАТУРА

по положительному влиянию на индекс НОМА-IR, инсулинемию натощак, ИМТ батион превосходит препарат сравнения. Наилучший режим дозирования батиона: по 2 табл. 4 раза в день. Батион безопасен при применении у пациентов с СД 2 средней степени тяжести в дозировке 4—8 табл. в сутки в течение 12 нед: препарат не вызывает нежелательных явлений, не влияет на показатели общего анализа крови, общего анализа мочи. Учитывая эффективность и безопасность батиона, можно рекомендовать назначение данного препарата пациентам с СД 2 средней степени тяжести при умеренно выраженных нарушениях углеводного обмена.

1. *Бородина В. И.* Сахарный диабет. Клиника, диагностика, поздние осложнения, лечение (учебно-методическое пособие) — М.: ИД «Медпрактика-М». — 2006. — 60 с.
2. *Вербовой А. Ф., Косарева О. В.* Клиническая фармакология гипогликемизирующих средств: Учебно-справочное пособие. — Самара: СамГМУ, 1999. — 76 с.
3. *Майоров А. Ю., Науменкова И. В.* // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 24.
4. *Чазова Т. Е.* // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 27.
5. *Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М.* и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций / Монография. — М.: Издательство РАМН. — 2005.

УДК 616.127-005.8:616.12-008.46:616.379-008.64:616.89:615.214.32

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРТРАЛИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

М. Е. Стаценко, Н. Н. Шилина

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолГМУ

Проведено исследование по изучению влияния терапии сертралином на выраженность аффективных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), перенесших инфаркт миокарда. Назначение сертралина в раннем постинфарктном периоде эффективно устраняет депрессию и тревогу, достоверно снижает уровень психологического стресса, уменьшает проявления вегетативной дисфункции и улучшает сон, тем самым повышая качество жизни у больных ХСН и СД 2, страдающих аффективными расстройствами.

Ключевые слова: сертралин, аффективные расстройства, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, ранний постинфарктный период.

SERTRALIN EFFECTS ON AFFECTIVE DISORDERS EXPRESSION IN CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETES TYPE 2 PATIENTS DURING EARLY POST-INFARCTION PERIOD

M. E. Statsenko, N. N. Shilina

The study of sertraline therapy influence on affective disorders expression in chronic heart failure and diabetes type 2 patients during early post-infarction period was carried out. Statistically significant elimination of depression and anxiety, decreased psychological stress level, reduced autonomous dysfunction signs, improved sleep at the background of sertraline application were discovered in treated patients, and as a result improved quality of life was demonstrated in chronic heart failure and diabetes type 2 patients suffering affective disorders.

Key words: sertraline, affective disorders, chronic heart failure, diabetes type 2, early post-infarction period.

Депрессия утяжеляет течение ишемической болезни сердца и повышает летальность больных после инфаркта миокарда в 3—4 раза [1]. Депрессия не только порождает психологические проблемы, но и инициирует конкретные патофизиологические процессы, лежащие в основе атерогенеза, тромбообразования, повышения уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений. Одним из этих механизмов является активация симпатoadреналовой системы, которой в последние годы придается важное значение в патогенезе прогрессирования хронической сердечной недостаточности [8]. Установлено, что депрессия у паци-

ентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями сопровождается снижением качества жизни [3] и вегетативными расстройствами в виде симпатикотонии с соответствующими жалобами (тяжесть, сжатие или тупые боли в области сердца, сердцебиение, колебания артериального давления и др.) [9].

Утяжеляет течение инфаркта миокарда и наличие СД 2 [4]. Диабетическая кардиопатия, имеющаяся у больных СД 2, определяет снижение сократительной способности сердца и повышает смертность пациентов с ХСН [1, 6].

Аффективные расстройства следует рассматривать как факторы, оказывающие неблагоприятное вли-