

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.272.03:616.379-008.64].015.4

А. С. Аметов, И. И. Кочергина, Е. П. Елизарова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДИБИКОРА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

Сахарный диабет (СД) является наиболее распространенным заболеванием в мире. Число больных СД непрерывно растет и в настоящее время превысило 200 млн, что составляет примерно 4% населения Земли. Большинство из них (85–90%) страдают СД 2-го типа, который развивается у лиц зрелого возраста. Хотя в последние годы появляются сообщения о возникновении СД 2-го типа у молодых людей и даже у детей с избыточной массой тела (МТ), в основном увеличивается количество больных в старших возрастных группах населения (65–80 лет). Таким образом, количество больных СД 2-го типа прогрессивно увеличивается с нарастанием МТ и возраста пациентов, что позволило считать распространенность диабета 2-го типа "неинфекционной эпидемией".

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999 г.), СД — это группа обменных заболеваний, проявляющихся гипергликемией и возникающих в результате нарушения секреции инсулина, его действия или обоих этих факторов.

СД 2-го типа чаще всего является составной частью так называемого метаболического синдрома, для которого характерны нарушение углеводного обмена, наличие ожирения, артериальной гипертонии и дислипидемии.

Доказано, что именно гипергликемия при декомпенсированном СД приводит к гликозилированию белков, оксидативному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток, повреждению клеточных мембран, постепенному развитию типичных для СД осложнений: повреждению нервов (полинейропатии), поражению сосудов (микро- и макроангиопатии), нарушению функции различных органов и систем организма [13]. Аналогичные изменения наблюдаются уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Длительное скрытое течение СД 2-го типа приводит к тому, что диагностика во всех странах опаздывает в среднем на 7,5 года от начала заболевания, при этом примерно половина пациентов не знают о своем заболевании, не обращаются к врачу, не получают соответствующего лечения и имеют высокий риск необратимого развития сосудистых осложнений.

Макроангиопатии при СД 2-го типа характеризуются наличием артериальной гипертонии и ускоренным развитием атеросклероза артерий головного мозга, сердца, нижних конечностей, что ведет к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), стенокардии, диабетической гангрены, причем распространенность сердечно-сосудистой патологии на-

прямую коррелирует со степенью компенсации углеводного обмена [11, 13].

Статистика показывает, что в связи с длительным бессимптомным течением СД 2-го у 50% пациентов различные диабетические осложнения выявляются уже в момент регистрации диагноза, сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются в 2–5 раз чаще, чем у пациентов без СД, а 70–75% больных СД умирают от острых сердечно-сосудистых катастроф (инсульта, инфаркта миокарда).

По данным широкомасштабного долгосрочного исследования СД 2-го типа UKPDS [27], проводившегося в 23 клинических центрах Великобритании в течение 20 лет, показано, что более 50% больных, в момент регистрации диагноза СД 2-го типа имеют диабетические осложнения. Макроангиопатии: артериальная гипертония выявлена 39%, ИБС, ишемическая болезнь головного мозга, инсульт — у 25–30%, инфаркт миокарда — у 8%, поражение сосудов ног, диабетическая стопа, гангрена — у 25% больных; микроангиопатии: ретинопатия, снижение зрения — у 55%, нефропатия — микроальбуминурия — у 30%, протеинурия — у 5–10% больных; нейропатия — у 15%.

Диабетические осложнения развиваются при декомпенсации СД, когда сахар крови длительное время остается повышенным. Они постепенно прогрессируют, существенно снижают качество жизни и сокращают ее продолжительность.

Многоцентровые проспективные клинические исследования (UKPDS, DECODE, Kumamoto Study, Helsinki Policemen study и др.) убедительно показали значимость гипергликемии в развитии всех видов осложнений при СД 2-го типа. Так, хроническая гипергликемия и уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) выше 7% (при норме 4–6%) повышают риска инфаркта миокарда в 4–5 раз.

Гипергликемия через 2 ч после еды более 10 ммоль/л увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза и более, независимо от уровня гликемии натощак.

С другой стороны, по данным UKPDS, снижение уровня HbA_{1c} на 1% приводит к уменьшению микрососудистых осложнений на 35%, ретинопатии — на 21%, нефропатии — на 33%, необходимости удаления катаракты — на 24%, всех заболеваний, связанных с СД, — на 12%, инфаркта миокарда — на 16%, любых причин смерти — на 7%, смерти по причине СД — на 25%.

В связи с вышеизложенным ясно, насколько важно добиваться хорошей компенсации СД для

улучшения качества жизни и профилактики развития диабетических осложнений.

Терапевтические цели при СД 2-го типа для уменьшения риска развития микро- и макрососудистых осложнений в соответствии с рекомендациями Федеральной целевой программы "Сахарный диабет" [3] и European Diabetes Policy Group (1998—1999) представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, для профилактики прогрессирования атеросклероза и макрососудистых осложнений при СД 2-го типа важно не только компенсировать показатели углеводного и липидного обмена, но также добиваться нормализации АД и снижения МТ при ожирении.

Несмотря на огромный прогресс в лечении, применение новых групп сахаропонижающих препаратов (ССП) и их комбинаций, гиполипидемических и гипотензивных препаратов, компенсация СД 2-го типа, особенно в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, остается очень трудной задачей.

Не прекращаются научные исследования с целью создать лекарственные препараты, которые бы не просто устраняли симптомы СД, но и активно включались во внутриклеточные метаболические процессы. Эти препараты должны корректировать обмен веществ, воздействуя непосредственно на патогенез СД, снижать скорость прогрессирования атеросклероза, бороться с оксидативным стрессом, уменьшать явления инсулинрезистентности, снижать риск смертности и прогрессирования диабетических осложнений.

Цель настоящей публикации — познакомить широкий круг врачей (терапевтов, эндокринологов, диабетологов, кардиологов и др.) с новым отечественным метаболическим препаратом дибикор, который может восстанавливать обмен веществ в организме и положительно влиять как на СД, так и на сердечно-сосудистую патологию.

Препарат дибикор в таблетках разработан сотрудниками Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоц-

развития РФ, Института биофизики Минздравсоцразвития РФ и Волгоградского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития РФ.

Действующим началом дибикора является таурин — жизненно необходимая сульфаминокислота, конечный продукт обмена серосодержащих аминокислот: метионина, цистеина, цистеамина. Таурин — естественный внутриклеточный метаболит, который присутствует в организме всех животных и человека. В растительном мире таурин не встречается.

Таурин был открыт Demarcay в 1838 г. Название его происходит от *Bos Taurus* — большой бык, из печени которого впервые был выделен таурин. В настоящее время во всех странах, в том числе и в России, применяется синтетический таурин.

Длительное время ученые не могли обнаружить, какую бы то ни было активность этого соединения. Дело в том, что пока клеточные процессы соответствуют нормальным биохимическим процессам, таурин никак не обнаруживает себя и не оказывает ни защитного, ни токсического действия. При возникновении патологии у таурина начинают появляться положительные эффекты, через которые это вещество воздействует на различные процессы на самых ранних этапах нарушений, предотвращая тем самым развитие болезни. Его называют антиоксидантом, осморегулятором, детоксицирующим препаратом, мембранным протектором, природным антагонистом кальция. В норме во многих клетках организма (в лейкоцитах, эритроцитах, печени, сердце, в некоторых отделах мозга, в сетчатке глаз) обнаруживаются очень высокие внутриклеточные концентрации таурина. Снижение содержания таурина на фоне развития патологических изменений приводит к нарушению функции органов.

Несмотря на то что таурин был открыт в XIX веке, бурный рост интереса к нему пришел на вторую половину XX столетия, когда в научной литературе

Таблица 1

Показатели компенсации СД 2-го типа, рекомендуемые для уменьшения риска развития поздних диабетических осложнений

Показатель	Низкий риск ангиопатии	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
<i>Характеристика углеводного обмена</i>			
HbA _{1c} , %	< 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л:			
в плазме венозной крови	< 6,0	> 6,0	> 7,0
в капиллярной крови (самоконтроль)	< 5,5	> 5,5	> 6,0
Постпрандиальная гликемия (через 2 ч после еды), ммоль/л:			
в плазме венозной крови	< 7,5	> 7,5	> 9,0
в капиллярной крови (самоконтроль)	< 7,5	> 7,5	> 9,0
<i>Характеристика липидного обмена</i>			
ОХС, ммоль/л	< 4,8	4,8—6,0	> 6,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	< 3,0	3,0—4,0	> 4,0
ХС ЛПВП, ммоль/л	> 1,2	1,0—1,2	< 1,0
ТГ, ммоль/л	< 1,7	1,7—2,2	> 2,2
<i>Характеристика контроля АД</i>			
АД, мм рт. ст.	< 130/80	< 130—140/80—85	> 140/85
<i>Характеристика МТ</i>			
Индекс МТ (кг/рост в м ²)	М < 25, Ж < 24	М < 27, Ж < 26	М > 27, Ж > 26

появилось невероятно большое количество работ, посвященных его действию. Было обнаружено благоприятное лечебное действие таурина при сердечно-сосудистых заболеваниях, гликозидных интоксикациях, гиперхолестеринемии, СД, заболеваниях печени, алкоголизме, цистозифиброзе, эпилепсии, болезни Альцгеймера, пострадиационном поражении, ретинопатии [21, 28].

В нашей стране на основе таурина был создан широко известный препарат тауфон, давно и успешно применяемый в офтальмологии для лечения катаракты и ретинопатий различного генеза.

В последнее время обнаружены новые возможности этого удивительного соединения. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволили выяснить особенности его действия на клеточном и субклеточном уровне.

Впервые сахаропонижающее действие таурина было продемонстрировано D. Ackermann и H. A. Heisen [8]. В 1976 г. Г. А. Докшина и соавт. также выявили его инсулиноподобное действие — способность повышать поглощение глюкозы клетками (лейкоцитами) и увеличивать синтез гликогена в клетках печени диафрагмы крыс [4]. J. Maturо и E. S. Kulakowski [22] показали, что гипогликемизирующий эффект таурина опосредуется через взаимодействие с рецептором к инсулину. В эксперименте было доказано, что таурин способен конкурентно связываться с субъединицей рецептора инсулина с мол. массой 138 000 Д. Связывание таурина с инсулиновым рецептором зависело от уровня рН, а инсулин мог замещать его. Антисыворотка к рецепторам инсулина предотвращала связывание инсулина и таурина.

Способность таурина снижать уровень сахара в крови продемонстрирована и в другой экспериментальной работе. Таурин в дозе 200 мг на 1 кг МТ, введенный перед нагрузкой глюкозой (400 мг на 1 кг МТ), уменьшал повышение уровня глюкозы в сыворотке крови и предотвращал увеличение содержания в крови иммунореактивного инсулина, при этом наблюдалось нарастание концентрации дезоксиглюкозы в скелетных мышцах и печени, а также 50% увеличение синтеза гликогена в печени. Способность таурина увеличивать потребление глюкозы клетками уменьшало инсулинрезистентность. Аналог таурина — гипотаурин действовал аналогично, тогда как β -аланин и карбоксилированные производные таурина были совершенно неэффективны [18]. Таурин снижал смертность и уровень гипергликемии у крыс в поздней стадии стрептозотоцинового диабета [14], повышал поглощение глюкозы диафрагмой крыс как в присутствии, так и в отсутствие инсулина и предотвращал гликозилирование белков [24].

В эксперименте было показано, что таурин действует на субклеточном уровне, изменяя превращение АТФ/АДФ, а также глюкозостимулированную секрецию инсулина, вероятно, путем влияния на кальциевые каналы, за счет повышения содержания ионов Ca^{2+} в митохондриях, изменения их метаболизма и повышения уровня АТФ/АДФ [17].

Интересные исследования проведены по изучению влияния таурина на формирование β -клеток

поджелудочной железы и развитие СД у мышей с генетической предрасположенностью к развитию аутоиммунного диабета 1-го типа (nonobese diabetic — NOD-mice). Мыши получали таурин с пищей на протяжении беременности и в последующем до манифестации СД. У мышей, получавших таурин пренатально, на 14-й день после рождения масса панкреатических островков была достоверно больше, чем в контроле. На 8-й неделе, на стадии инсулита, количество островков с инсулитом было наполовину меньше, а распространенность инсулина была на 90% меньше, чем в контроле. Продолжающееся лечение таурином привело к значительно более поздней манифестации СД, чем в контроле. Так, у мышей-самцов СД начинался в возрасте 38 нед (в контроле — в 30 нед), у самок — в 30 нед (в контроле — в 18 нед), причем у 20% леченных таурином мышей-самок СД не выявлялся и после 1 года наблюдения.

Таким образом, введение таурина приводило к достоверно лучшему, чем в контроле, неонатальному развитию островков поджелудочной железы, уменьшало явления инсулита и цитокинопосредованного апоптоза β -клеток, что значительно отдалало или предотвращало развитие СД у NOD-мышей.

У женщин с гестационным СД (ГСД) концентрация таурина в плазме крови была достоверно ниже, чем в контроле. Было замечено, что чем выше гипергликемия, тем ниже уровень таурина. Низкий уровень таурина сохранялся в дальнейшем в течение многих лет, даже на фоне восстановления орального глюкозотолерантного теста. Полагают, что таурин плазмы крови может служить маркером перенесенного ГСД и степени нарушения метаболизма глюкозы в течение последних беременностей у женщин с ГСД [25].

Количество таурина у здорового человека составляет примерно 1 г на 1 кг МТ. Известно, что сразу после родов концентрация таурина в молоке увеличивается в несколько раз, поэтому новорожденный получает большую дозу таурина с молоком матери. Учеными было установлено, что дети, находящиеся на искусственном вскармливании, страдают мышечной слабостью и недоразвитием нервной системы. Вследствие недостатка таурина в организме они отстают в росте и психическом развитии. Недостаток таурина в рационе беременной женщины может привести к нарушению "фетального программирования" поджелудочной железы плода, что увеличивает риск развития инсулинрезистентности и СД 2-го типа в последующей жизни ребенка [15].

Таким образом, достаточное обеспечение человека таурином в пренатальном периоде способствует нормальному развитию β -клеток, что может быть использовано для первичной профилактики СД 2-го типа.

Известно, что главной причиной развития диабетических осложнений является гипергликемия и глюкозотоксичность. Высокая гипергликемия при декомпенсированном СД приводит к оксидативному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток и истощению запасов внутриклеточного таурина, который обладает антиоксидантными

ми свойствами. Наиболее тяжелыми осложнениями СД 2-го типа являются поражения сердца и сосудов. Научные исследования последних лет доказали, что диабетическая кардиомиопатия, гипертрофия миокарда и миокардиодистрофия развиваются под влиянием ангиотензина II и реализуются через увеличение экспрессии 2-го типа рецепторов к ангиотензину (АТ2) на кардиомиоцитах и ускорение апоптоза. Таурин, уменьшая количества АТ2-рецепторов, предотвращает апоптоз кардиомиоцитов, что было доказано в эксперименте [20], и защищает сердце от развития гипертрофии и миокардиодистрофии.

Многочисленные научные исследования последних лет показали антиоксидантный и осморегулирующий эффект таурина, играющий важную роль в профилактике прогрессирования атеросклероза и диабетических ангиопатий. Таурин влияет непосредственно на антиоксидантную систему клетки и способствует удалению супероксидных радикалов за счет образования N-хлортаурина [16, 29]. Хлортаурин обладает очень высокой активностью в ингибировании образования супероксидных радикалов [23, 30]. Воздействуя на процессы фосфорилирования, он способствует снижению продукции фактора некроза опухоли α (ФНО α), синтеза NO в макрофагах и образования пероксинитрита [26]. Кроме того, таурин ингибирует синтез активных молекул перекисей и супероксидных анионов, образующихся под влиянием гомоцистеина, а также отменяет блокирующий эффект гипергомоцистеинемии на активность Ca^{2+} -АТФазы и образование супероксиддисмутазы [12], что значительно уменьшает выраженность окислительного стресса и повреждение тканей.

Таким образом, таурин показан для коррекции метаболических нарушений и профилактики диабетических осложнений в комплексной терапии больных СД 2-го типа с сердечно-сосудистой патологией.

Лечение дибикором СД 2-го типа

Лечение больных СД естественными метаболитами всегда привлекало врачей, так как эти вещества не являются чужеродными в обмене веществ человека и могут оказывать влияние непосредственно на патогенетические процессы, улучшая течение заболевания и уменьшая развитие осложнений.

Быстрый и значительный сахарпонижающий эффект дибикора проявляется только при очень высоких дозах (200–500 мг/кг). При тех концентрациях, которые рекомендованы для больных, снижение уровня глюкозы в крови происходит постепенно и становится статистически достоверным в течение 2 нед. Опыт показывает, что эффекты дибикора исчезают очень быстро — через 2 нед, поэтому пациентам, которым препарат помог, следует рекомендовать принимать его длительно, как и другие парентеральные ССП (ПССП). Со временем можно попытаться снизить дозу в 1,5–2 раза. Особенно перспективно применение дибикора у больных с впервые выявленным СД 2-го типа в пе-

риод компенсации на диете, а также у пациентов, у которых обычная сахарпонижающая терапия не приводит к улучшению состояния.

Исследование действия дибикора при СД

Разработанный в нашей стране препарат дибикор в таблетках по 250 и 500 мг прошел широкие клинические исследования во многих институтах и клиниках.

В качестве антидиабетического средства препарат изучался в Институте диабета ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий на кафедре эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, в Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, в Московском городском эндокринологическом диспансере, на кафедре эндокринологии Самарского государственного медицинского университета, в Диабетическом центре № 4 Санкт-Петербурга, в эндокринологическом отделении областной больницы Ростова-на-Дону, на кафедре эндокринологии Новосибирского государственного медицинского университета, в эндокринологическом отделении городской клинической больницы № 40 Екатеринбурга, а также с участием эндокринологов из других городов России. В общей сложности обследовано около 400 больных СД [1].

В исследовании участвовали пациенты с СД 1-го и 2-го типа обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет. Дибикор применяли в суточной дозе 1 г перорально (по 0,5 г 2 раза) в сочетании с другими ССП (инсулином или ПССП), а также в качестве монотерапии у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа. Длительность лечения составила от 1 до 6 мес.

Влияние дибикора на углеводный обмен

Дибикор с высокой достоверностью снижает тощаковую и постпрандиальную гипергликемию, а также уровень HbA_{1c} .

По результатам исследования, проведенного в 5 медицинских центрах, через 3 мес лечения дибикором уровень сахара крови натощак снижался с 7,98 до 6,94 ммоль/л; через 2 ч после еды — с 10,27 до 8,15 ммоль/л; HbA_{1c} — с 8,34 до 7,43%. При этом большинство больных с СД 2-го типа отметили улучшение общего состояния, исчезновение сухости во рту, уменьшение жажды, прекращение кожного и генитального зуда, уменьшения боли в ногах и области сердца, повышение работоспособности. Побочные эффекты препарата и аллергические реакции не отмечены.

При монотерапии дибикором вновь выявленному СД 2-го типа 20–30% пациентов достигали компенсации углеводного обмена — нормогликемии и аглюкозурии. Остальные были переведены на комбинацию дибикора с ССП. У ряда больных, изначально получавших комбинированную терапию ССП с дибикором, через 3 мес лечения наблюдалось достоверное снижение HbA_{1c} , гликемии натощак и через 2 ч после еды. У некоторых пациентов удалось снизить дозу ССП. У пациентов с СД 1-го

Таблица 2

Динамика агрегации, деформируемости и суммарного поверхностного заряда эритроцитов при терапии дибикором (Кахновский И. М., Королева Е. В. [6]).

Группа обследованных	Скорость агрегации, ед. экстинкции/мин	Индекс деформируемости	Суммарный поверхностный заряд, число S107
Больные:			
до лечения	$1,51 \pm 0,07$	$26,7 \pm 1,2$	$1,57 \pm 0,06$
после лечения	$1,36 \pm 0,04^*$	$32,4 \pm 1,1^*$	$1,69 \pm 0,05^*$
Здоровые	$1,01 \pm 0,02$	$50,0 \pm 0,9$	$1,81 \pm 0,03$

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,01$.

типа на фоне компенсации углеводного обмена при добавлении дибикора отмечалось снижение потребности в инсулине на 2—17 ЕД/сут [1].

После 1 мес терапии дибикором положительно изменялся гликемический профиль, достоверно снижалась среднесуточная амплитуда гликемических колебаний с $3,78 \pm 0,48$ до $2,81 \pm 0,026$ ммоль/л при СД 1-го типа и с $5,16 \pm 0,88$ до $3,72 \pm 0,81$ ммоль/л при СД 2-го типа.

Влияние дибикора на липидный обмен

Лечение дибикором наряду с улучшением углеводного обмена приводило к улучшению показателей липидного обмена: достоверно снижался уровень холестерина (ХС) и повышался ХСЛПВП. Наблюдалась тенденция к снижению триглицеридов (ТГ) и ХСЛПНП. По данным одного из центров уровень ТГ у пациентов уменьшился на 34%.

Влияние дибикора на инсулинрезистентность

В основе развития СД 2-го типа лежит инсулинрезистентность, которой страдает 75—80% больных. Успешное лечение СД 2-го типа невозможно без уменьшения инсулинрезистентности.

У пациентов с СД 2-го типа снижение гликемии и HbA_{1c} под влиянием дибикора сочеталось с уменьшением инсулинрезистентности, определенной по индексу НОМА, на 20% (РМАПО), на 28,7% (Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы) и на 35% (городская клиническая больница № 40 Екатеринбург). При этом, чем выше были исходные нарушения, тем отчетливее была положительная динамика.

Влияние дибикора на осложнения СД и состояние клеточных мембран

Кроме гипергликемии, немаловажным фактором в развитии осложнений СД является нарушение обмена серосодержащих соединений. К ним относится метионин, цистеин, гомоцистеин, таурин и др. В настоящее время считается, что именно гомоцистеин ведет к драматическим событиям, которые разворачиваются внутри сосудистого русла. Меняются адгезивные свойства тромбоцитов, повреждаются эндотелий. Все эти эффекты гомоцистеина усиливают атерогенные процессы, происхо-

дящие на фоне изменения общего обмена веществ. Таурин, обладая антиоксидантными свойствами, блокирует окислительный стресс, вызванный гомоцистеином.

Влияние препарата на состояние клеточных мембран оценивали по известным маркерам: агрегации эритроцитов, их деформируемости и суммарному поверхностному заряду. После компенсации углеводного обмена (в среднем к концу 3-й недели) отмечалась достоверная положительная динамика (табл. 2).

Как видно из табл. 2, после лечения скорость агрегации эритроцитов достоверно снижалась, значительно повышался их индекс деформируемости и возрастал суммарный поверхностный заряд. Спустя 3—6 мес после начала лечения дибикором показатели состояния мембран эритроцитов продолжали улучшаться. Препарат оказывал мембраностабилизирующее действие, как при декомпенсации, так и на фоне стойкой компенсации гликемии, т. е. не за счет опосредованного метаболического эффекта [6]. Длительное лечение дибикором (6 мес) улучшало периферический кровоток (по данным реовазографии) и микроциркуляторный кровоток глаза (качественные данные биомикроскопии конъюнктивы глаза).

Применение дибикора в течение 3 мес в комплексной терапии больных СД 1-го и 2-го типа, наряду со статистически значимым снижением гликемии и HbA_{1c} , приводило к улучшению состояния клеточных мембран. Наблюдалась нормализация содержания основных фосфолипидов мембраны эритроцитов и восстановление ее жидкости при обоих типах СД [7]. В частности, снижалось до нормальных значений отношение ХС к фосфолипидам (ХС/ФЛ), фосфатидилэтаноламина к фосфатидилхолину (ФЭ/ФХ) (табл. 3), что подтверждается и другими исследованиями [19].

Влияние дибикора на динамику МТ и АД

СД 2-го типа очень часто сочетается с артериальной гипертензией, которая вносит весомый вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений. Как показало исследование UKPDS, нормализация АД при СД 2-го типа крайне важна для предотвращения фатальных инфарктов и инсультов и снижения смертности.

Недавние исследования, проведенные в Центре диабета Самары и Эндокринологическом центре Санкт-Петербурга, подтвердили, что метаболическая терапия дибикором ведет к нормализации АД и тенденции к снижению МТ (табл. 4).

Таблица 3

Влияние дибикора на отношение ХС/ФЛ и ФЭ/ФХ в мембране эритроцитов больных СД

Группа обследованных	ХС/ФЛ		ФЭ/ФХ	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
СД 1-го типа	$2,05 \pm 0,20$	$1,03 \pm 0,30^*$	$1,58 \pm 0,29$	$0,78 \pm 0,38^*$
СД 2-го типа	$2,44 \pm 0,30$	$1,20 \pm 0,20^*$	$1,32 \pm 0,31$	$0,86 \pm 0,33^*$
Контроль	от 0,7 до 1,5		$1,1 \pm 0,21$	

Таблица 4

Показатели МТ, систолического АД и пульса

Больные СД, получающие дибикор (n = 30)	МТ, кг	Систолическое АД, мм рт. ст.	Пульс в 1 мин
До лечения (1)	71,4 ± 1,42	153,4 ± 3,42	79,6 ± 0,87
После лечения (2)	69,1 ± 1,73	136,7 ± 3,08	76,7 ± 1,01
P_{1-2}	> 0,05	< 0,001	< 0,01

Как видно из табл. 4, под влиянием дибикора у больных СД отмечалось достоверное снижение АД и урежение пульса в пределах физиологической нормы. Эффект развивался постепенно, так как сам дибикор не является гипотензивным средством. По-видимому, медленное, но стойкое улучшение АД является результатом глубоких изменений на уровне клеточной мембраны и влияния на внутриклеточный кальций.

Влияние дибикора на сердечно-сосудистую систему

СД 2-го типа неразрывно связан с сердечно-сосудистой патологией. Нарушения углеводного и липидного обмена, инсулинрезистентность, ожирение, приводят к ускоренному развитию атеросклероза, артериальной гипертензии, миокардиодистрофии, хронической сердечной недостаточности (ХСН). 70—75% больных СД 2-го типа умирают от сердечно-сосудистой патологии: острого инфаркта миокарда, инсульта, ХСН, острой сердечной-сосудистой недостаточности.

Второе показание к применению препарата дибикор — ХСН. Очень важно, что препарат, обладающий сахарпонижающим свойством, имеет и кардиопротекторное действие. При ХСН дибикор улучшает показатели сократимости миокарда и гемодинамику. На фоне его приема исчезает одышка. Больные отмечают прилив сил, повышение работоспособности и исчезновение боли в области сердца [5]. Дибикор понижает повышенное АД. С другой стороны, у больных с низкими показателями АД при тяжелой недостаточности кровообращения препарат несколько повышает АД, увеличивая пульсовое давление. Применение препарата при юношеской гипертензии приводило к нормализации суточного ритма давления.

По данным велоэргометрии во всех группах больных с ХСН I, II и III стадии дибикор увеличивал толерантность к физической нагрузке по объему выполненной работы на 25—29,4% ($p < 0,05$), по

пороговой мощности — на 22,8—24,1% ($p < 0,05$). При этом у некоторых больных при длительном применении дибикора наблюдалось снижение АД при велоэргометрии на 5 мм рт. ст. У некоторых больных уменьшалась стадия ХСН.

Применение дибикора при ХСН на фоне традиционной терапии приводило к улучшению биохимических показателей: концентрация калия в плазме увеличилась в среднем на 3,2%, кальция — на 10,7%, одновременно наблюдалось уменьшение натрия на 3,8% и креатинина на 2,5%.

Отмечалось положительное влияние месячного курса лечения дибикором на объем и сократимость миокарда. У больных с кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ударный объем в среднем увеличивался на 10,6%, фракция выброса — на 12,08%, сердечный индекс — на 10%. По ЭКГ и данным холтеровского мониторирования наблюдалось уменьшение тахикардии и количества экстрасистол. Одновременно отмечалось уменьшение отеков и размеров печени, улучшение углеводного и липидного обмена. Дибикор усиливает действие сердечных гликозидов, что позволяло снизить их дозировку, а также обладал детоксицирующим действием и устранял гликозидную интоксикацию и нежелательные побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов, β -блокаторов и других препаратов [2].

Таким образом, применение дибикора в сочетанной терапии при СД и ХСН приводит к нормализации углеводного и жирового обмена, что улучшает состояние больных.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами заслуживает особого внимания, так как препарат зачастую проявляет себя как антидот и способен устранить интоксикацию сердечными гликозидами (аритмию, тошноту, рвоту), снять отрицательное инотропное и хронотропное действие β -блокаторов, устранить интоксикацию катехоламинами, адриамицином.

Противовоспалительный эффект дибикора

На базе ФГУ Российский центр хирургической гастроэнтерологии (Краснодар) изучали эффект дибикора у 20 больных с СД 2-го типа и сопутствующим хроническим панкреатитом с сохраненной (7 человек) и умеренно выраженной (13 человек) внешнесекреторной недостаточностью в стадии неполной ремиссии. Пациентам назначали щадящую диету, ферментотерапию (креон или мезим форте по 10 000 ед.). Дибикор назначали в ка-

Таблица 5

Динамика биохимических и клинических показателей крови до и после включения в комплекс лечебных мероприятий дибикора ($n = 20$, $M \pm m$)

Показатель	До назначения препарата	Через 1 мес	Через 2 мес	Норма
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	13,7 ± 1,9	8,7 ± 1,1*	6,2 ± 0,8*	3,3—5,5
ТГ, ммоль/л	2,5 ± 0,3	2,1 ± 0,2	1,6 ± 0,2*	До 1,7
ХС, ммоль/л	7,1 ± 0,9	6,2 ± 0,3	4,1 ± 0,5*	3,9—5,2
Амилаза крови, г/л в час	35,3 ± 3,9	30,8 ± 6,2	26,9 ± 1,2*	До 36
Амилаза крови, г/л в час	220,5 ± 30,3	150,7 ± 20,0	52,4 ± 6,7**	До 180

Примечание. $p < 0,05$ (по критерию Стьюдента) по сравнению с 1-й колонкой (*) и со 2-й (**).

честве монотерапии (без ПССП) 6 больным с впервые выявленным СД, а также 4 больным с легкой формой заболевания. Результаты данной работы представлены в табл. 5.

Уровень ТГ до терапии дибикором был значительно выше нормы. В процессе лечения он уменьшился на 34%. Большое падение активности амилазы, являющейся индикатором воспалительных процессов поджелудочной железы, свидетельствует о противовоспалительном эффекте дибикора при лечении хронического панкреатита у больных СД.

Влияние дибикора на полинейропатию

В Эндокринологическом диспансере Департамента здравоохранения Москвы изучали действие дибикора двойным слепым плацебо-контролируемым методом у 30 пациентов с СД и болевой формой полинейропатии. Пациенты принимали дибикор по 1 таблетке (0,25 г) 3 раза в сутки в течение 2 мес (15 человек) или плацебо (15 человек). У больных, получавших дибикор, не было ухудшения течения заболевания по сравнению с плацебо, что говорит о безопасности препарата. Практически по всем показателям аналоговой шкалы боли при приеме как дибикора, так и плацебо были положительные сдвиги, а по вибрационной чувствительности наблюдалось достоверное улучшение при приеме дибикора по сравнению с плацебо ($p < 0,05$).

Влияние таурина на развитие катаракты и ретинопатии

Диабетическая ретинопатия является тяжелым микрососудистым осложнением СД, приводящим к снижению зрения, кровоизлияниям, отслойке сетчатки и слепоте. Второй причиной снижения зрения при СД является ускоренное развитие катаракты при некомпенсированном СД.

Сравнительное исследование хрусталиков глаз, полученных при экстракции по поводу катаракты и диабетической катаракты, показало прогрессирование снижения содержания общего белка и таурина в хрусталике глаза, которое зависело от стадии развития катаракты, а не от возраста больного. Считают, что катаракта развивается в хрусталике глаза за счет нарушения синтеза и транспорта белка и аминокислот (таурина) через клеточную мембрану [9]. Известно, положительное влияние таурина на состояние хрусталика и сетчатки. Отечественный препарат тауфон на основе таурина давно и успешно применяется в офтальмологии. Возможно, что дополнительные исследования с учетом уже полученных результатов покажут эффективность дибикора (таурин) для лечения диабетической ретинопатии и катаракты, так как обнаружено, что препарат способствует улучшению обменных процессов в хрусталике и сетчатке при длительном применении. Как уже было сказано выше, терапия дибикором в течение примерно 6 мес улучшает микроциркуляцию в сосудах конъюнктивы [6].

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы и результатов клинических исследований указывает на то, что применение дибикора в комплексной терапии СД 2-го типа может способствовать улучшению гликемического контроля и профилактике микро- и макрососудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние дибикора на обмен веществ при сахарном диабете типа 1-го и 2-го типа. М., 2006.
2. Глузкер А. А. Таурин в комплексном лечении больных с недостаточностью кровообращения IIA стадии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации. — М., 2002. — С. 88.
4. Докишина Г. А., Силаева Т. Ю., Ярцев Е. И. // *Вопр. мед. химии*. — 1976. — Т. 22. — С. 503—507.
5. Заволовская Л. И., Елизарова Е. П., Орлов В. А. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 1995. — Т. 58, № 6. — С. 29—32.
6. Кахновский И. М., Королева Е. В., Захарченко В. Н., Ларионов С. М. // *Клин. фармакол. и тер.* — 1997. — № 6. — С. 3.
7. Недосугова Л. В., Елизарова Е. П., Балаболкин М. И. // *Лечащий врач*. — 2004. — № 6. — С. 20—21.
8. Ackermann D., Hensen H. A. // *J. Physiol. Chem.* — 1935. — Vol. 235. — P. 115—121.
9. Anthrayose C. V., Shashidhar S. // *Indian Physiol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 48, N 3. — P. 357—360.
10. Arany E., Strutt B., Romanus P. et al. // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 47, N 10. — P. 1831—1837.
11. Campbell I. W. // *Br. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. — P. 625—631.
12. Chang L., Xu J., Yu F. et al. // *Amino Acids*. — 2004. — Vol. 27. — P. 37—48.
13. DCCT Research Group // *Diabetes Care*. — 1996. — Vol. 19. — P. 195—203.
14. Di Leo M. A., Santini S. A., Silveri N. G. et al. // *Amino Acids*. — 2004. — Vol. 27, N 2. — P. 187—191.
15. Franconi F., Di Leo M. A., Bennardini F., Ghirlanda G. // *Neurochem. Res.* — 2004. — Vol. 29, N 1. — P. 143—150.
16. Grisham M. B., Jefferson M., Melton D. F. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1984. — Vol. 259. — P. 10404—10413.
17. Han J., Bae J. H., Kim S. Y. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 287, N 5. — P. E1008—E1018.
18. Kulakowski E. C., Maturo J. // *Biochem. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 33, N 18. — P. 2835—2838.
19. Labrousse S., Freyburger G., Gin H. et al. // *Metabolism*. — 1996. — Vol. 45, N 1. — P. 57—71.
20. Li C., Cao L., Zeng Q. et al. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2005. — Vol. 19, N 2. — P. 105—112.
21. Malone J. I., Lowitt S., Cook W. R. // *Pediatr. Res.* — 1990; — Vol. 27. — P. 293—296.
22. Maturo J., Kulakowski E. C. // *Biochem. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 37, N 19. — P. 3755—3760.
23. Michalk D. V., Wingenfeld P., Licht C. H. // *Amino Acids*. — 1997. — Vol. 13. — P. 337—346.
24. Nandhini A. T., Thirunavukkarasu V., Anuradha C. V. // *Acta Physiol. Scand.* — 2004. — Vol. 181, N 3. — P. 297—303.
25. Seghieri G., Tesi F., Bianchi L. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 76, N 2. — P. 187—192.
26. Song Y. S., Rosenfeld M. E. // *J. Med. Food*. — 2004. — Vol. 7, N 2. — P. 229—234.
27. UKPDS Group. // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 321, — P. 405—413.
28. van Gelder N. M. // *Prog. Clin. Biol. Res.* — 1990, — Vol. 351. — P. 1—20.
29. Weiss S. I., Klein R., Slivka A. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1982. — Vol. 70. — P. 598—607.
30. Wu QD., Wang J. H., Fennessy F. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277. — P. C1229—C1238.

Поступила 30.01.07