

Метаболическая терапия у пациентов с сахарным диабетом

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой из-за широкой распространенности данного заболевания и его осложнений, высокой инвалидизации пациентов, снижения продолжительности и качества их жизни, значительных затрат на лечение.

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в лечении СД, вопросы оптимизации терапии этого заболевания и его осложнений остаются актуальными по сей день.

Продолжается активный поиск способов улучшения прогноза и качества жизни пациентов, оптимизации метаболических процессов в органах и тканях, путей терапии осложнений СД – диабетической невропатии, диабетической стопы, ретинопатии, нефропатии и макроангиопатий.

Кроме препаратов базовой терапии этого заболевания внимание исследователей привлекают метаболические средства. Традиционно понятие метаболической терапии включает использование макроэргических соединений (аденозинтрифосфат), инозина, препаратов витаминов группы В (В₁, В₆, В₈, В₁₂), парциальных ингибиторов β-окисления жирных кислот. Последние считаются перспективными противодиабетическими средствами, поскольку они способствуют потреблению глюкозы (С. Vitale и соавт., 2008).

Одним из наиболее широко используемых парциальных ингибиторов β-окисления жирных кислот является мельдоний. Применение этого средства у больных с СД направлено на оптимизацию углеводного гомеостаза, нейропротекцию, а также обеспечение вспомогательных эффектов при лечении диабетических макроангиопатий и ретинопатии (Т.В. Мохорт, 2009).

М.Е. Стаценко и соавт. (2008) установили достоверное положительное влияние мельдония на клиническое состояние больных СД 2 типа с наличием периферической сенсомоторной невропатии. У пациентов улучшались электрофизиологические свойства нервного волокна и оптимизировался кислородный баланс тканей. В комплексной терапии диабетической периферической сенсомоторной невропатии (ДПСН) применение мельдония благоприятно влияет на показатели липидного и углеводного обменов. Мельдоний оказывает нормализующее действие на показатели эндотелиальной и гуморальной регуляции, способствует снижению внутримышечного напряжения, улучшает качество жизни пациентов с СД 2 типа. В ряде исследований мельдоний проявлял свойства антиоксиданта и антигипоксанта (И.Я. Калвиныш, 2002; А.В. Шабалин и соавт., 2006; И.Г. Гордеев, 2009). Применение мельдония способствует снижению расхода кислорода в организме, осуществлению фармакологического тренинга клеток к ишемии (прекондиционирование). За счет накопления в клетках ферментов цитопротекторное действие после отмены препарата сохраняется дольше, чем после использования других цитопротекторов и не зависит от концентрации жирных кислот (И.Я. Калвиныш, 2010).

З.А. Суслина и соавт. (2005) изучали особенности антиоксидантной терапии у больных дисциркуляторной энцефалопатией и СД 2 типа. В исследовании к базисной сахароснижающей терапии пациентам на 21-й день добавлялся мельдоний в дозе 500 мг/сут. Исследователи отметили значимость процессов перекисного окисления липидов в патогенезе сосудистых поражений головного мозга у пациентов с СД и рекомендовали в качестве средства усиления антиоксидантной защиты мельдоний, который, кроме того, проявил сахаропонижающие свойства, что позволило уменьшить дозу пероральных гипогликемических средств у испытуемых.

Антигипоксический эффект мельдония при нарушениях микроциркуляторного русла у больных СД 2 типа подтвержден в исследовании В.В. Корпачева и соавт. (2015) при оценке показателя транскутанного измерения парциального давления кислорода (transcutaneous oxygen pressure – $tcpO_2$) у больных с компенсированным и субкомпенсированным тканевым метаболизмом. На фоне длительного применения мельдония в комбинации с основной терапией выявлено снижение уровня гликозилированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, что свидетельствует об улучшении состояния углеводного обмена. В ходе исследования отмечено улучшение качества жизни пациентов, в том числе за счет уменьшения выраженности болевого синдрома, а безопасность применения мельдония подтверждена отсутствием неблагоприятных изменений основных биохимических показателей.

М.Е. Стаценко и соавт. (2010) запатентовали способ лечения нейрососудистых осложнений СД мельдонием в дозе 1000 мг в сутки на фоне базисной терапии, представленной применением сахароснижающих препаратов, ингибиторов АПФ и антиоксидантов. По мнению исследователей, данный способ терапии обеспечивает эффективное лечение диабетической полинейропатии за счет коррекции нарушений гемодинамики, реологических свойств крови и улучшения проведения возбуждения по моторным и сенсорным нервным волокнам.

В исследовании, проведенном Л.В. Полетаевой (2009), было выявлено, что применение мельдония в дозе 1000 мг/сут в составе комплексной терапии больных СД 2 типа с диабетической микроангиопатией (ДМА) и ДПСН достоверно повышает активность ферментов антиоксидантной защиты, уменьшает выраженность процессов перекисного окисления липидов, улучшает снабжение тканей кислородом. Автор пришла к выводу, что у больных СД 2 типа в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена с проявлениями микроангиопатии и невропатией целесообразно применение мельдония в дозе 1000 мг/сут, с учетом его способности замедлять прогрессирование основных проявлений ДМА и невропатии, а также безопасности 12-недельного приема в изученной дозировке. Включение мельдония в состав комбинированной терапии СД 2 типа является наиболее предпочтительным у пациентов с преобладанием начальных и умеренно выраженных проявлений непролиферативной ретинопатии. Применение мельдония в составе базисной терапии СД 2 типа наиболее эффективно у больных с выраженными симптомами ДПСН в сочетании с начальными проявлениями диабетической невропатии. Нейропротективные свойства мельдония при СД особенно значимы, так как микроальбуминурия способствует повышению смертности пациентов в несколько раз (Р.Н. Groor и соавт., 2009).

Еще одним метаболическим препаратом, перспективным для применения в комплексной терапии СД, является L-аргинин, представляющий собой условно незаменимую аминокислоту. Большинство его эффектов связывают с тем, что он является предшественником и основным субстратом для синтеза оксида азота (NO).

Физиологическая потребность тканей и органов большинства млекопитающих в аргинине удовлетворяется его эндогенным синтезом и/или поступлением с пищей. Поступивший с пищей L-аргинин всасывается в тонком кишечнике и транспортируется в печень, где основное его количество утилизируется в орнитинном цикле. Часть L-аргинина не метаболизируется в печени. Именно она и используется как субстрат для продукции NO (А.В. Бабушкина, 2009). В физиологических условиях NO вовлечен в адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям и физическим нагрузкам (Л.Г. Алмакаева и соавт., 2011). NO принимает активное участие и в функционировании эндокринной системы организма путем регуляции синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников, гормонов репродуктивного цикла (Ю.М. Степанов и соавт., 2005).

К настоящему времени накоплена достаточно большая доказательная база работ, подтверждающих целесообразность применения L-аргинина при патологиях, развитие которых сопровождается дефицитом NO и прогрессированием эндотелиальной дисфункции. Так, нарушение синтеза или функционирования NO в сосудистой системе представляет собой важный патогенетический фактор таких заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз и диабетическая ангиопатия (Р.Н. Boger, 2007). Также в ряде работ

отмечается целесообразность включения L-аргинина в схему комплексного лечения пациентов с СД благодаря его участию в синтезе инсулина (А.Д. Barbul и соавт., 1990; О. Хухлина, 2004).

Р.М. Piatti и соавт. (2001) в результате проведенного 3-месячного исследования пришли к выводу, что при применении L-аргинина значительно улучшается чувствительность к инсулину у пациентов с СД 2 типа. Данные этой работы подтвердились в дальнейшем Р. Lucotti и соавт. (2006). Так, длительный прием L-аргинина дополнительно к низкокалорийной диете и физическим нагрузкам сопровождался повышением чувствительности к инсулину и улучшением функций эндотелия. Аргинин способствует секреции инсулина (М. Umeda и соавт., 2015), а целевые факторы для этого находятся в эндоплазматическом ретикулуле. Одним из ключевых факторов в этом процессе секреции, по мнению исследователей, является калнексин.

Нарушения метаболизма NO играют значительную роль в развитии гемодинамических нарушений в почках и прогрессировании диабетической нефропатии (И.И. Топчий, 2005). Автор выразил мнение, что наличие васкулопатии при диабетической нефропатии приводит к длительному перенапряжению системы L-аргинин/NO со снижением биодоступности NO. Это значительно влияет на прогрессирование заболеваний почек. Комбинированная терапия с использованием ингибиторов АПФ, бета-блокаторов, блокаторов рецепторов к ангиотензину-II и антиоксидантов в ходе проведенного исследования у пациентов с диабетической нефропатией способствовала уменьшению напряженности систем регуляции и улучшению клинического течения заболевания. Таким образом, был сделан вывод, что применение антиоксидантов наряду с уменьшением содержания провоспалительных цитокинов и ангиотензина-II способствует высвобождению NO из его буферного пула, снижению артериального давления и улучшению микрогемодинамики в почках.

Интересны результаты недавних лабораторных исследований О. Savu и соавт. (2015), которые изучали особенности метаболизма L-аргинина и NO в эритроцитах и плазме пациентов с дебютом клинических проявлений СД сравнительно с контрольной группой. Исследователи обнаружили, что содержание L-аргинина в эритроцитах было подобным в обеих группах пациентов, но отмечалось снижение его концентрации в плазме пациентов с СД. Примечательно, что активность аргиназы была ниже в эритроцитах и повышена в плазме больных исследуемой группы. При этом продукция NO была повышена в эритроцитах у пациентов с СД, а в плазме достоверных различий его содержания между группами обнаружено не было. Результаты исследования дают возможность предположить, что в эритроцитах при развитии СД осуществляются метаболические перестройки, связанные с системой синтеза NO. Эти процессы требуют соответствующей медикаментозной коррекции. В более ранних работах отмечалось, что у пациентов с неосложненным СД снижено превращение NO из аргинина (А. Avogato и соавт., 2003).

Т. Claybaugh и соавт. (2014) в исследовании на крысах продемонстрировали, что при СД снижается продукция и биодоступность NO. При добавлении L-аргинина в эксперименте улучшалась толерантность к глюкозе, сохранялась активность NO, задерживался дебют развития инсулинорезистентности и почечной дисфункции во время гипергликемического стресса.

А.В. Демченко и соавт. (2016) выявили моделирующее влияние сочетанного применения мельдония и L-аргинина на тиол-дисульфидное равновесие, что позволяет предупредить дальнейшее прогрессирование эндотелиальной дисфункции. После лечения данными препаратами достоверно повысилось содержание NO и L-аргинина, активность NO-синтазы в плазме крови больных.

Таким образом, на основании выводов вышеуказанных исследований можно предположить, что применение таких метаболических препаратов, как мельдоний и L-аргинин, целесообразно при проведении комплексной терапии СД и его осложнений. В Украине мельдоний в том числе представлен препаратом Метамакс, а L-аргинин – препаратом Тивомакс.

Подготовила **Илона Дюдина**

Тівомакс

Arginine hydrochloride - Дарниця



Показання:

- Атеросклероз судин серця і головного мозку; атеросклероз периферичних судин, у тому числі з проявами перемірної кульгавості. Діабетична ангіопатія.
- Ішемічна хвороба серця. Стенокардія. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. Хронічна серцева недостатність.
- Артеріальна гіпертензія.
- Гіперхолестеринемія.
- Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Гіпоксичні стани.
- Гострі та хронічні гепатити різної етіології.
- Гіперамоніємія.
- Астенічні стани в процесі реконвалесценції, в тому числі після інфекційних захворювань та оперативних втручань.
- Зниження функції виличкової залози.
- Затримка розвитку плода. Прееклампсія.

Склад: діюча речовина: аргініну гідрохлорид; 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини.

Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Аргініну гідрохлорид. Код АТХ B05X B01.

Клінічні характеристики.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону.

Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно краплинно із швидкістю 10 крапель на хвилину протягом перших 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на хвилину. Добова доза препарату – 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астенічних станах дозу

препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. **Діти.** Препарат застосовують дітям віком від 3 років.

Побічні реакції. *Загальні розлади:* гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі. *Зміни в місці введення:* гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу. *З боку кістково-м'язової системи:* біль у суглобах. *З боку травної системи:* сухість у роті, нудота, блювання. *З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк. *З боку серцево-судинної системи:* коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця. *З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, відчуття страху, слабкість, судороги, тремор – частіше при перевищенні швидкості введення. *Зміни лабораторних показників:* гіперкаліємія.

Упаковка. По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Препарати можуть викликати побічні реакції, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів,

а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»,

02093, Україна, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця