

**А.С. АМЕТОВ,**  
д.м.н., профессор  
**И.И. КОЧЕРГИНА,**  
к.м.н.,  
РМАПО Росздрава,  
Москва

# Применение Дибикора при сахарном диабете 2 типа и сердечно-сосудистой патологии

*Количество больных сахарным диабетом прогрессивно увеличивается, и в настоящее время превысило 200 млн человек, что составляет примерно 4% населения Земли, а начальное нарушение углеводного обмена – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), – имеют более 10% населения. Это позволило ВОЗ назвать распространенность диабета «неинфекционной эпидемией».*

**Б**ольные сахарным диабетом 2 типа (СД 2) составляют 85-90% всех пациентов с СД. Основной прирост заболеваемости СД 2 происходит за счет увеличения количества больных в старших возрастных группах населения (65-80 лет) пропорционально увеличению массы тела и снижению физической активности.

По определению ВОЗ (1999 г.), сахарный диабет – это группа обменных заболеваний, проявляющихся гипергликемией и возникающих в результате нарушения секреции инсулина, его действия или обоих этих факторов.

СД 2 типа чаще всего является составной частью так называемого метаболического синдрома, для которого характерно нарушение всех видов обмена веществ в организме, наличие ожирения, артериальной гипертонии и прогрессирующего атеросклероза.

Доказано, что именно гипергликемия при декомпенсированном диабете приводит к гликозилированию белков, оксидативному стрессу,

увеличению концентрации сорбинола внутри клеток, повреждению клеточных мембран, постепенному развитию типичных для сахарного диабета осложнений: повреждению нервов (полинейропатии), поражению сосудов (микро- и макроангиопатии), нарушению функции различных органов и систем организма (1). Аналогичные изменения наблюдаются уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Длительное скрытое течение СД 2 типа приводит к тому, что диагностика во всех странах опаздывает на 7-8 лет от начала заболевания, при этом примерно половина пациентов не знает о своем заболевании, не обращается к врачу, не получает соответствующего лечения и имеет высокий риск необратимого развития сосудистых осложнений.

Макроангиопатии при СД 2 типа характеризуются наличием артериальной гипертонии и ускоренным развитием атеросклероза артерий головного мозга, сердца, нижних конечностей, что ведет к развитию сердечно-сосудистой патологии: гипертонии, ИБС, стенокардии, нарушению функции почек, диабетической гангрене, причем выраженность сердечно-сосудистой патологии напрямую коррелирует с уровнем гипергликемии и степенью компенсации углеводного обмена (1,2).

По данным широкомасштабного долгосрочного исследования сахарного диабета 2 типа UKPDS (3), проведенного в Великобритании в 23 клинических центрах в течение 20 лет, показано, что более 50%

больных в момент регистрации диагноза сахарного диабета 2 типа имеют диабетические осложнения. Макроангиопатии: артериальную гипертонию – 39%, ишемическую болезнь сердца (ИБС), ишемическую болезнь головного мозга (ИБГМ), инсульт – 25-30%, инфаркт миокарда – 8%, поражение сосудов ног, диабетическую стопу, гангрену – 25%. Микроангиопатии: ретинопатию, снижение зрения – 55%, нефропатию – микроальбуминурию – 30%, протеинурию – 5-10%, нейропатию – 15%.

Статистика показывает, что у больных СД 2 типа сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются в 2-5 раз чаще по сравнению с недиабетическими пациентами, а 70-75% больных диабетом умирает от острых сердечно-сосудистых катастроф (ОНМК, инсульта, инфаркта миокарда, гангрены нижних конечностей).

С другой стороны, именно у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ведущих малоподвижный образ жизни и имеющих ожирение и метаболический синдром, резко возрастает риск развития нарушений углеводного обмена и сахарного диабета, который значительно утяжеляет течение сердечно-сосудистой патологии. Вновь развившийся сахарный диабет обычно долгое время остается не выявленным и не компенсированным, а диабетические осложнения возникают только тогда, когда и сахар в крови длительное время остается повышенным. Раз возникнув, осложнения

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 типа. Так, хроническая гипергликемия и повышение гликированного гемоглобина – HbA1c > 7% (при норме 4-6%) повышает риск инфаркта миокарда в 4-5 раз.

Гипергликемия через 2 часа после еды >10 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в два и более раз, независимо от уровня гликемии натощак.

С другой стороны, по данным UKPDS, снижение HbA1c на 1% приводит к уменьшению микрососудистых осложнений на 35%, ретинопатии – на 21%, нефропатии – на 33%, удаления катаракты – на 24%, всех заболеваний, связанных с диабетом, – на 12%, инфаркта миокарда – на 16%, любых причин смерти – на 7%, смерти по причине диабета – на 25%. В этом же исследовании было достоверно доказано, что строгий контроль артериального давления у пациентов с СД 2 типа еще более важен, чем контроль гликемии, так как уменьшение количества гипертонических кризов крайне важно для снижения смертности от острых сосудистых катастроф: инфарктов, инсультов, нестабильной стенокардии и др.

В связи с вышеизложенным ясно, насколько важно добиваться хорошей компенсации сахарного диабета для улучшения качества жизни и профилактики развития диабетических осложнений и острой сосудистой патологии.

Терапевтические цели при СД 2 типа для уменьшения риска развития микро- и макрососудистых осложнений в соответствии с рекомендациями Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» (4, 5) и European Diabetes Policy Group (1998-1999) представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, для профилактики прогрессирования ате-

росклероза и макрососудистых осложнений при СД 2 типа важно компенсировать показатели не только углеводного и липидного обмена, но также добиваться нормализации АД и снижения массы тела при наличии ожирения.

Несмотря на огромный прогресс в лечении сахарного диабета 2 типа, применение все новых и новых групп сахароснижающих препаратов и их комбинаций, применение гиполипидемических и гипотензивных препаратов, компенсация сахарного диабета 2 типа, особенно в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, остается очень трудной задачей.

Не прекращается научный поиск по созданию лекарственных препаратов, которые смогли бы не просто устранять симптомы СД, а активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы. Эти препараты должны исправлять обмен веществ, воздействуя непосредственно на патогенез сахарного

диабета и его осложнений, которые способны улучшить или нормализовать углеводный и липидный обмен, снизить скорость прогрессирования атеросклероза, бороться

Больные сахарным диабетом 2 типа (СД 2) составляют 85-90% всех пациентов с СД. Основной прирост заболеваемости СД 2 происходит за счет увеличения количества больных в старших возрастных группах населения (65-80 лет) пропорционально увеличению массы тела и снижению физической активности.

с оксидативным стрессом, уменьшать явления инсулинорезистентности, снижать риск смертности и прогрессирования диабетических осложнений.

Цель настоящей публикации – познакомить широкий круг врачей (терапевтов, эндокринологов, диабетологов, кардиологов и др.)

**Таблица 1. Показатели компенсации СД 2 типа, рекомендуемые для уменьшения риска развития поздних диабетических осложнений**

Показатель	Степень риска		
	Низкий риск ангиопатии	Умеренный риск ангиопатии	Высокий риск ангиопатии
<b>Показатели углеводного обмена</b>			
Hb A1c (%)	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак (ммоль/л) – в плазме венозной крови – в капиллярной крови (самоконтроль)	< 6,0 < 5,5	> 6,0 > 5,5	≥ 7,0 > 6,0
Постпрандиальная гликемия (через 2 часа после еды) (ммоль/л) – в плазме венозной крови и цельной капиллярной крови (самоконтроль)	< 7,5	≥ 7,5	> 9,0
<b>Показатели липидного обмена</b>			
Общий холестерин (ммоль/л)	< 4,8	4,8-6,0	> 6,0
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	< 3,0	3,0-4,0	> 4,0
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	Ж > 1,2; М > 1,0	1,0-1,2	< 1,0
Триглицериды (ммоль/л)	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
<b>Показатели контроля артериального давления</b>			
АД (мм рт. ст.)	≤ 130/80	>130/80≤140/85	> 140/85
<b>Показатели массы тела</b>			
Индекс массы тела (кг/ рост в м <sup>2</sup> )	М <25, Ж < 24	М < 27, Ж < 26	М > 27, Ж > 26

с новым отечественным метаболитическим препаратом Дибикор, который обладает целым рядом только ему присущих свойств: является мощным антиоксидантом, может восстанавливать обмен веществ в организме и положительно влияет как на сахарный диабет, так и на сердечно-сосудистую патологию.

Препарат Дибикор в таблетках разработан сотрудниками Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ, Института биофизики МЗ РФ и Волгоградского государственного медицинского университета МЗ РФ и защищен патентами РФ № 2024256, РН№001698/01-2003 и № 2054936.

Действующим началом Дибикора является таурин – жизненно необходимая сульфаминокислота, являющаяся конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: метионина, цистеина, цистеинамина. Таурин – естественный внутриклеточный метаболит, который присутствует в организме всех животных и человека. В растительном мире таурин не встречается.

Таурин был открыт Demarsay 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 внутриклеточный обмен соответствует нормальным биохимическим процессам, таурин никак не обнаруживает себя и не оказывает ни защитного, ни токсического действия. При возникно-

вании патологии в ответ на введение таурина начинают проявляться 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 этих органов.

Несмотря на то, что таурин был открыт в XIX веке, бурный рост интереса к нему приходится на вторую половину XX столетия, когда в научной литературе появилось невяроятно большое количество работ, посвященных эффектам таурина.

Было обнаружено благоприятное лечебное действие таурина при сердечно-сосудистых заболеваниях, гликозидных интоксикациях, гиперхолестеринемии, сахарном диабете, заболеваниях печени, алкоголизме, цистозифброзе, эпилепсии, болезни Альцгеймера, пострадиационном поражении, ретинопатии и др.(6,7).

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 были обнаружены новые возможности этого удивительного соединения. Многочисленные экспериментальные

и клинические исследования позволили выяснить особенности его действия на клеточном и субклеточном уровне.

Впервые сахароснижающее действие таурина было продемонстрировано Akkermann и Heisen в 1935 г.(8). В 1976 г Докшина Г.А., Силаева Т.Ю. и Ярцев Е.И. также выявили его инсулиноподобное действие – способность повышать поглощение глюкозы клетками (лейкоцитами) и увеличивать синтез гликогена в клетках печени и диафрагмы крыс (9). Maturo J. и Kulakowski E.C. в 1988 г. (10, 11) 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 молекулярной массой 138000 дальтон. Связывание таурина с инсулиновым рецептором зависело от уровня рН, а инсулин мог его замещать. Антисыворотка к рецепторам инсулина предотвращала связывание инсулина и таурина.

Способность таурина снижать сахар крови продемонстрирована и в другой экспериментальной работе (12). Таурин в дозе 200 мг/кг массы тела (MT), введенный перед нагрузкой глюкозой (400 мг/кг MT), уменьшал повышение глюкозы в сыворотке крови и предотвращал увеличение в крови иммунореактивного инсулина, при этом наблюдалось нарастание концентрации дезоксиглюкозы в скелетных мышцах и печени, а также 50%-ное увеличение синтеза гликогена в печени. Способность таурина увеличивать потребление глюкозы клетками уменьшало инсулинорезистентность. Аналог таурина – гипотаурин – обладал аналогичным действием, тогда как β-аланин и карбоксилированные производные таурина были совершенно неэффективны. Таурин снижал смертность и уровень гипергликемии у крыс с поздней стадией стрептозоцинозного диабета (13), повышал поглощение глюкозы диафрагмой крыс, как в присутствии, так и в отсутствие инсулина, и предотвращал гликозилирование белков (14). ➡

**Доказано, что именно гипергликемия при декомпенсированном диабете приводит к гликозилированию белков, оксидативному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток, повреждению клеточных мембран, постепенному развитию типичных для сахарного диабета осложнений: повреждению нервов (полинейропатии), поражению сосудов (микро- и макроангиопатии), нарушению функции различных органов и систем организма.**

# Дибикор®

Гармония Здоровья

КОМПЕНСАЦИЯ  
САХАРНОГО  
ДИАБЕТА

ПРОФИЛАКТИКА  
ОСЛОЖНЕНИЙ

САХАРНОГО  
ДИАБЕТА

ЗАМЕДЛЕНИЕ  
РАЗВИТИЯ

СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УЛУЧШЕНИЕ  
КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
САХАРНОГО ДИАБЕТА И  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



Р№ 001.698/01.от 11.08.2006

ООО "ПИК-ФАРМА"

129010, Москва, Спасский туп., д. 2, стр. 1

Телефон: (495) 925-57-00, 680-76-46

www.dibikor.ru, www.pikfarma.ru, e-mail:pikfarma@pikfarma.ru



В эксперименте было показано, что таурин действует на субклеточном уровне, изменяя превращение АТФ/АДФ, а также глюкозо-стимулированную секрецию инсулина, вероятно, путем влияния на кальциевые каналы за счет повышения содержания ионов Са (2+) в митохондриях, изменения их метаболизма и повышения уровня АТФ/АДФ (15).

Интересные исследования были проведены по изучению влияния таурина на формирование  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и развитие диабета у мышей с генетической предрасположенностью к развитию аутоиммунного диабета 1 типа (non-obese diabetic – NOD-mice). Мыши получали таурин с пищей на протяжении беременности и в последующем до манифестации сахарного диабета. 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 инсулита была на 90% меньше, чем в контроле. Продолжающееся лечение таурином привело к значительно более поздней манифестации диабета, чем в контроле. Так, у мышей-самцов диабет начинался в возрасте 38 недель (в контроле в 30 недель), у самок – в 30 недель (в контроле в 18 недель), причем

у 20% леченных таурином мышей-самок диабет не выявлялся и после первого года наблюдения (16).

Таким образом, введение таурина приводило к достоверно лучшему, чем в контроле, неонатальному развитию островков поджелудочной железы, уменьшало явления инсулита и цитокин-опосредованного апоптоза  $\beta$ -клеток, что значительно отдаляло или предотвращало развитие диабета у NOD-мышей.

У женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) концентрация таурина в плазме крови была достоверно ниже, чем в контроле. Было замечено: чем выше была гипергликемия, тем ниже был уровень таурина. Низкий уровень таурина сохранялся в дальнейшем в течение многих лет даже на фоне восстановления орального глюкозо-толерантного теста. Полагают, что таурин плазмы может служить маркером перенесенного ГСД и степени нарушения метаболизма глюкозы в течение последних беременностей у женщин с ГСД (17,18).

Количество таурина у здорового человека составляет примерно 0,1 г на кг массы тела. Известно, что сразу после родов концентрация таурина в молоке увеличивается в несколько раз, поэтому новорожденный ребенок 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 инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа в последующей жизни (19). Таким образом, достаточное обеспечение человека таурином в пренатальном периоде будет способствовать нормальному развитию  $\beta$ -клеток, что может послужить первичной профилактикой СД 2 типа.

Известно, что главной причиной развития диабетических осложнений является гипергликемия и глюкозотоксичность. Высокая гипергликемия при декомпенсированном диабете приводит к оксидативному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток и истощению запасов внутриклеточного таурина, который обладает антиоксидантными свойствами. Наиболее тяжелыми осложнениями СД 2 типа являются поражения сердца и сосудов. По данным научных исследований последних лет доказано, что диабетическая кардиомиопатия, гипертрофия миокарда и миокардиодистрофия развиваются под влиянием ангиотензина II и реализуются через увеличение экспрессии второго 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 (21). Хлортаурин обладает очень высокой

**При возникновении патологии у таурина начинают проявляться 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 этих органов.**

активностью в ингибировании образования супероксидных радикалов (22). Воздействуя на процессы фосфорилирования, хлортаурин способствует снижению продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), синтеза NO в макрофагах и образования пероксинитрита (23). 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, 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 с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистой патологией.

### **ЛЕЧЕНИЕ ДИБИКОРОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

Лечение больных сахарным диабетом 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 сахароснижающий 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 2-3 недель. Значительный опыт применения препарата показывает, что эффекты Дибикора исчезают достаточно быстро – через 1-2 недели, поэтому тем пациентам, у которых препарат эффективен, следует рекомендовать принимать его длительно, так как он постоянно необходим для борьбы с такими хроническими заболеваниями, как СД 2 и сердечно-сосудистая пато-

логия. Со временем можно снизить дозу в 1,5-2 раза до поддерживающей. Особенно перспективно применение Дибикора у больных, с впервые выявленным СД 2 типа, в период компенсации на диете, а также у пациентов, у которых обычная сахароснижающая терапия не приводит к улучшению течения заболевания (24, 25, 26).

Исследование влияния Дибикора на углеводный и липидный обмен больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, проведенные Мановицкой А.В. в ГУ НИИ питания РАМН, показали достоверную положительную динамику показателей постпрандиальной и тощачковой гликемии и показателей жирового обмена после 6 месяцев лечения, что позволило снизить или полностью отменить сахароснижающие препараты сульфонилмочевин. Отмечалась положительная динамика массы тела, причем по данным биоимпедансметрии потери именно жировой ткани составили от 12 до 36 кг.

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ДИБИКОРА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

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

В качестве антидиабетического средства препарат изучался в Институте диабета Всероссийского эндокринологического научного центра, 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 эндок-

ринологами других городов России. В общей сложности обследовано около 400 больных с сахарным диабетом (24-26). В исследовании участвовали пациенты с СД 1 и 2 типа обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет. Дибикор применяли в суточной дозе 1 г перорально (0,5 x 2 раза) в сочетании с другими сахароснижающими средствами (инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами, ССП), а также в качестве монотерапии у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Длительность лечения составила от 1 до 6 месяцев.

### **ВЛИЯНИЕ ДИБИКОРА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН**

Дибикор с высокой достоверностью снижает как тощачковую, так и постпрандиальную гипергликемию, а также уровень гликированного гемоглобина.

По результатам 5 медицинских центров через 3 месяца лечения Дибикором уровень сахара крови натощак снизился на 1,0 ммоль/л, через 2 часа после еды ~ на 2 ммоль/л,  $HbA_{1c}$  – на 0,9% (рисунок 1).

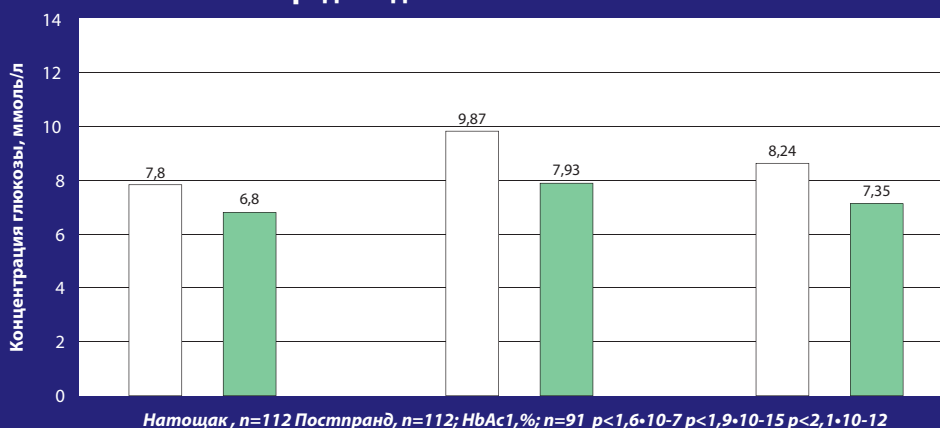
При этом большинство больных с СД 2 типа отметили улучшение общего состояния, исчезновение сухости во рту, уменьшение жажды, прекращение кожного и генитального зуда, улучшение остроты зрения, уменьшение боли в ногах и болей в области сердца, повышение работоспособности. Никто из больных не отметил побочных эффектов препарата и аллергических реакций.

Исследования проведены в 2006 г. под руководством д.м.н., профессора А.С. Аметова, к.м.н. Е.В. Бова, д.м.н. А.Ф. Вербового, к.м.н.Н.Ю. Трельской, д.м.н. И.А. Бондарь.

При монотерапии Дибикором вновь выявленного СД 2 типа 20-30% пациентов достигали идеальной компенсации углеводного обмена – нормогликемии и аглюкозурии. Остальные были переведены на комбинацию Дибикора с ССП. У ряда пациентов, изначально получавших комбинированную терапию ССП с Дибикором, через 3 месяца лечения на-



**Рисунок 1. Влияние Дибикора на метаболизм углеводов, средние данные пяти клиник**



блюдалось достоверное снижение HbA1c, гликемии натощак и через 2 часа после еды. У некоторых пациентов удалось снизить дозу сахароснижающих препаратов. У пациентов, получающих инсулин, на фоне компенсации углеводного обмена при добавлении Дибикора отмечалось снижение потребности в инсулине на 2-17 ЕД/сут. (24).

При лечении Дибикором положительно изменялся гликемический профиль, что можно было наблюдать уже после месячного курса терапии препаратом. После месяца терапии достоверно снижалась среднесуточная амплитуда

гликемических колебаний с  $5,16 \pm 0,88$  до  $3,72 \pm 0,81$  ммоль/л при СД 2 типа.

**ВЛИЯНИЕ ДИБИКОРА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН**

Лечение Дибикором наряду с улучшением углеводного обмена приводило к улучшению показателей липидного обмена: достоверно снижался уровень холестерина и повышался Х-ЛПВП. Наблюдалась тенденция к снижению триглицеридов и Х-ЛПНП. По данным одного из центров, уровень ТГ у пациентов уменьшился на 34%. Следует отметить, что эффект Дибикора в значительной степени

зависит от первоначального статуса больного. Препарат обладает регулирующим действием и стремится привести любые показатели к средненормальным величинам: повышенные – снижает, пониженные – увеличивает до нормы. Это так называемый бифазный, или моделирующий, эффект.

Влияние Дибикора на показатели углеводного и липидного обмена по данным Кудинова В.И., Ростов на Дону, ГМУ, 2007 г. представлены в таблице 2.

**ВЛИЯНИЕ ДИБИКОРА НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ**

В основе развития СД 2 типа лежит инсулинорезистентность, которая имеется у 75-80% больных. Успешное лечение СД 2 типа невозможно без уменьшения инсулинорезистентности.

У пациентов с СД 2 типа снижение гликемии и HbA1c под влиянием Дибикора сочеталось с уменьшением инсулинорезистентности по индексу НОМА на 20% (РАМПО), 28,7% (Московский эндокринологический диспансер) и 35% (городская клиническая больница № 40 Екатеринбург), причем, чем выше были исходные нарушения, тем отчетливее была положительная динамика.

В ЭНЦ РАМН были проведены сравнительные рандомизированные испытания Дибикора при СД 2 типа. (27). Цель исследования состояла в изучении действие Дибикора в составе комплексной терапии больных СД 2 типа. Для открытого сравнительного исследования было сформировано 2 группы больных СД 2 типа: группа лечения Дибикором и контрольная. Группы были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания СД, индексу массы тела, уровню гликированного гемоглобина. В группе, получавшей Дибикор, было 14 пациентов, в контрольной – 15.

Курс лечения Дибикором составил 3 месяца. Пациенты получали препарат Дибикор по 0,5 г 2 раза в день за 20 мин. до еды.

Пациенты обеих групп принимали метформин от 850 до 2000 мг в сутки в сочетании с препаратами

**Таблица 2**

Исследуемые Показатели	Дибикор, n = 30		Контроль, n = 15	
	До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца
Глюкоза/Н, ммоль/л	9,86 ± 1,90	6,82 ± 0,92*	10,66 ± 2,81	9,3 ± 0,62**
Глюкоза/ 2 часа, ммоль/л	12,24 ± 2,40	7,92 ± 1,03*	12,86 ± 1,21	10,98 ± 0,80
HbA1c, %	10,26 ± 1,89	7,48 ± 0,7*	11,14 ± 1,22	9,79 ± 0,67
Висцеральный жир, %	38,5 ± 1,96	36,3 ± 1,48	39,12 ± 2,01	38,9 ± 2,6
ИМТ, кг/рост в м <sup>2</sup>	34,5 ± 2,62	30,7 ± 1,42	33,46 ± 1,74	33,35 ± 1,66
Холестерин, мм	6,89 ± 0,83	5,63 ± 1,34	6,49 ± 0,87	6,23 ± 0,75
ЛПНП, моль/л	4,78 ± 0,66	3,12 ± 0,23*	4,92 ± 0,57	4,93 ± 0,62
ЛПВП, моль/л	1,09 ± 0,32	1,24 ± 0,18	1,12 ± 0,44	1,16 ± 0,31
ТГ, моль/л	2,97 ± 0,36	1,48 ± 0,32*	2,84 ± 0,31	2,76 ± 0,21**
АД сист, мм. рт. ст.	172,6 ± 4,3	138,3 ± 3,4*	169,9 ± 5,1	161,9 ± 6,2**

сульфонилмочевины. Все пациенты продолжали принимать антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию в предшествующих включению в исследование дозах во время всего периода наблюдения.

Сравнение данных до и после лечения Дибикором, проведенные в ЭНЦ РАМН (Wilcoxon Matched Pair Test, параметрический критерий t Стьюдента), показали высокую достоверность изменения показателей углеводного и липидного обмена (таблица 3).

### ВЛИЯНИЕ ДИБИКОРА НА ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 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, происходящие на фоне изменения общего обмена веществ. Таурин, обладая антиоксидантными свойствами, блокирует окислительный взрыв, вызванный гомоцистеином. Осложнения сахарного диабета проявляются в виде ангио- и нейропатий, которые развиваются в результате повреждения клеточных мембран.

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 (таблица 4).

Как видно из таблицы, после лечения скорость агрегации эритроцитов достоверно снижалась, значительно повышался их индекс деформируемости и вырос

Параметры	Дибикор, р	Контроль, р
Глюкоза натощак	0,0012	0,17
HbA1c	0,0057	0,23
Инсулин	0,55	0,24
Общий холестерин	0,055	0,25
Триглицериды	0,0022	0,55
LDL-холестерин	0,003	0,46
HDL-холестерин	0,0017	0,0037
НОМА-В (функциональная способность β-клеток)	0,0019	0,65
НОМА-S (чувствительность к инсулину)	0,0097	0,103
НОМА-IR (инсулинрезистентность)	0,022	0,61

Группы	Скорость агрегации, ед. экст./мин	Индекс деформируемости	Суммарный поверхностный заряд, число $\times 10^7$
Больные до лечения	1,51 ± 0,07	26,7 ± 1,2	1,57 ± 0,06
– после лечения	1,36 ± 0,04*	32,4 ± 1,1*	1,69 ± 0,05*
Здоровые	1,01 ± 0,02	50,0 ± 0,9	1,81 ± 0,03
*P<0,01			

суммарный поверхностный заряд. Спустя 3-6 месяцев 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 (б). Длительное лечение Дибико-

ром (6 месяцев) улучшало периферический кровоток, по данным РВГ, и микроциркуляторный кровоток глаза (качественные данные биомикроскопии конъюнктивы глаза).

Применение Дибикора в течение 3 месяцев в комплексной терапии больных с СД 1 и 2 типа, наряду со статистически значимым снижением гликемии и HbA1c приводило к улучшению состояния клеточных

Группа	Х/ФЛ		ФЭ/ФХ	
	исходно	через 3 месяца	исходно	через 3 месяца
СД 1	2,05 ± 0,20	1,03 ± 0,30 *	1,58 ± 0,29	0,78 ± 0,38 *
СД 2	2,44 ± 0,30	1,20 ± 0,20 *	1,32 ± 0,31	0,86 ± 0,33 *
Контроль	от 0,7 до 1,5		1,1 ± 0,21	
*P<0,01				



**Таблица 6. Показатели массы тела, систолического артериального давления (АД) и пульса до и после лечения Дибикором**

Больные СД, получавшие Дибикор, (n=30)	Масса тела, кг	Систолическое АД, мм рт. ст.	Пульс, уд./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

мембран. Наблюдалась нормализация содержания основных фосфолипидов мембраны эритроцитов и восстановление ее жесткости при обоих типах СД (25). В частности снижалось до нормальных значений отношение холестерина к фосфолипидам (Х/ФЛ) фосфатидилэтаноламина к фосфатидилхолину (ФЭ/ФХ) (таблица 5), что подтверждается и другими исследованиями (18).

#### **ВЛИЯНИЕ ДИБИКОРА НА ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ**

Сахарный диабет 2 типа очень часто сочетается с артериальной гипертензией, которая вносит весомый вклад в сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета. Как показало исследование UKPDS, нормализация АД при СД 2 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 артериального давления и тенденции к снижению массы тела (таблица 6).

Как видно из таблицы 6, под влиянием Дибикора у больных СД отмечалось достоверное снижение

артериального давления и урежение пульса в пределах физиологической нормы. Эффект развивался постепенно, так как сам Дибикор не является гипотензивным средством. По-видимому, медленное, но стойкое улучшение артериального давления является результатом глубоких изменений на уровне клеточной мембраны и влияния на внутриклеточный кальций.

#### **ВЛИЯНИЕ ДИБИКОРА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ**

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

Поэтому очень важно, что препарат, обладающий сахароснижающим свойством, имеет и кардиопротекторное действие (27).

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) Дибикор улуч-

шает показатели сократимости миокарда и гемодинамику. На фоне его приема исчезает одышка в дневное и ночное время. Больные отмечают прилив сил, увеличение работоспособности и исчезновение болей в области сердца (28, 29). Дибикор уменьшает повышенное АД. С другой стороны, у больных с низкими показателями АД при тяжелой недостаточности кровообращения – 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 параметры объема 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 (таблица 7).

Дибикор усиливал действие сердечных гликозидов, что позволяло снизить их дозировку, а также обладал детоксицирующим действием и устранял гликозидную интоксикацию и нежелательные побочные эффекты блокаторов кальциевых

**Таблица 7. Динамика биохимических и клинических показателей крови до и после включения в комплекс лечебных мероприятий Дибикора (n=20, M±m)**

Показатели	До назначения препарата	Через месяц	Через 2 месяца	Норма
Глюкоза крови натощак, моль/л	13,7±1,9	8,7±1,1*	6,2±0,8*	3,3-5,5
Триглицериды, моль/л	2,5±0,3	2,1±0,2	1,6±0,2*	До 1,7
Холестерин, моль/л	7,1±0,9	6,2±0,3	4,1±0,5*	3,9-5,2
p < 0,05 (по критерию Стьюдента) по сравнению с первой колонкой* и со второй**				

каналов,  $\beta$ -блокаторов и других препаратов (24).

Таким образом применение Дибикора в сочетанной терапии при сахарном диабете и сердечной недостаточности приводит к нормализации углеводного и жирового обмена, что значительно улучшает течение этих заболеваний.

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


### 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 сахарном диабете.

Сравнительное исследование хрусталиков глаз, полученных при экстракции по поводу сенильной и диабетической катаракты, показало прогрессирование снижения содержания общего белка и таурина в хрусталике глаза, которое зависело от стадии развития катаракты, а не от возраста. Считают, что катаракта развивается в хрусталике глаза за счет нарушения синтеза и транспорта белка и аминокислот (таурина) через клеточную мембрану (30). Известно положительное влияние таурина на состояние хрусталика и сетчатки. Отечественный препарат Тауфон на основе таурина давно и успешно применяется в офталь-

мологии. Возможно, что дополнительные исследования с учетом уже полученных результатов покажут эффективность Дибикора (таурина) 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 в этом сообщении, терапия Дибикором в течение около 6 месяцев улучшает микроциркуляцию в сосудах конъюнктивы (31).

Таким образом, анализ литературных данных и результатов клинических исследований позволяет утверждать, что применение Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа будет способствовать не только улучшению гликемического контроля, но и профилактике макро- и микрососудистых диабетических осложнений. 

### Список литературы:

1. DCCT Research Group. Diabetes Care 1996;19: 195–203.
2. Campbell IW. Need for intensive, early glycemic control in patient with type 2 diabetes. Br J Cardiol 2000;7:625–31.
3. UKPDS Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observation study. BMJ 2000;321: 405–13.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. Москва, 2002; с. 88.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. Москва, 2006; с.104, издание второе.
6. Michalk DV, Wingenfeld P, Licht CH. Protection against cell damage due to hypoxia and reoxygenation: the role of taurine and the involved mechanisms. Amino Acids 1997;13: 337–46.
7. Wu QD, Wang JH, Fennessy F, et al. Taurine prevents high-glucose-induced human vascular endothelial cell apoptosis. Am J Physiol 1999; 277:C1229–38.
8. Ackermann D, Hensen HA. J Physiol Chem 1935; 235:115–21
9. Докшина Г.А., Силаева Т.Ю., Ярцев Е.И. Некоторые инсулиноподобные эффекты таурина // Вопросы медицинской химии. 1976; 22. с. 503–07.
10. Maturio J, Kulakowski EC. Taurine binding to the purified insulin receptor.// Biochem Pharmacol. 1988 Oct 1; 37(19):3755–60.
11. Maturio J, Kulakowski EC. Taurine binding to the purified insulin receptor.// Biochem Pharmacol. 1988 Oct 1; 37(19): 3755–60.
12. Han J, Bae JH, Kim SY, Lee HY, Jang BC, Lee IK, Cho CH, Lim JG, Suh SI, Kwon TK, Park JW, Ryu SY, Ho WK, Earm YE, Song DK. Taurine increases glucose sensitivity of UCP2-overexpressing beta-cells by ameliorating mitochondrial metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 Nov;287(5):E1008–18. Epub 2004 Jul 20.
13. Di Leo MA, Santini SA, Silveri NG, Giardina B, Franconi F, Ghirlanda G. Long-term taurine supplementation reduces mortality rate in streptozotocin-induced diabetic rats. Amino Acids. 2004 Oct; 27(2):187–91. Epub 2004 Aug 11.
14. Nandhini AT, Thirunavukkarasu V, Anuradha CV. Stimulation of glucose utilization and inhibition of protein glycation and AGE products by taurine. Acta Physiol Scand. 2004 Jul; 181(3): 297–303.
15. Wu QD, Wang JH, Fennessy F, et al. Taurine prevents high-glucose-induced human vascular endothelial cell apoptosis. Am J Physiol 1999; 277:C1229–38. Arany E. et al, Canada, Diabetologia, 2004 Seghieri G, Tesi F, Bianchi L, Loizzo A, Saccomanni G, Ghirlanda G, Anichini R, Franconi F. Taurine in women with a history of gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Sep 19; [Epub ahead of print].
18. Seghieri G, Tesi F, Bianchi L, Loizzo A, Saccomanni G, Ghirlanda G, Anichini R, Franconi F. Taurine in women with a history of gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Sep 19; [Epub ahead of print]
19. Boujendar S, Arany Eet al., J Nutr. 2003
20. Li C, Cao L, Zeng Q, Liu X, Zhang Y, Dai T, Hu D, Huang K, Wang Y, Wang X, Li D, Chen Z, Zhang J, Li Y, Sharma R. Taurine may prevent diabetic rats from developing cardiomyopathy also by downregulating angiotensin II type2 receptor expression. Cardiovasc Drugs Ther. 2005 Mar;19(2):105–12.
21. Weiss SJ, Klein R, Slivka A, et al. Chlorination of taurine by human neutrophils. J Clin Invest 1982;70:598–607.
22. Michalk DV, Wingenfeld P, Licht CH. Protection against cell damage due to hypoxia and reoxygenation: the role of taurine and the involved mechanisms. Amino Acids 1997; 13:337–46.
23. Song YS, Rosenfeld ME. Methionin-induced hyperhomocysteinemia promote superoxide anion generation and NF kappaB activation in peritoneal macrophages of C57BL/6mice. J Med Food 2004;7(2):229–34.
24. Влияние Дибикора на обмен веществ при сахарном диабете типа 1 и 2, ПИК-ФАРМА, Москва, 2006.
25. Кахновский И.М., Королева Е.В., Захарченко В.Н., Ларионов С.М., Таурин в лечении сахарного диабета//Клиническая фармакология и терапия. 1997; с. 3.
26. Недосугова Л.В., Елизарова Е.П., Балаболкин М.И., Метаболическая терапия сахарного диабета дибикором: новые данные//Лечащий врач. 2004; с. 20–21.
27. L. Xu J, Yu F, et al. Taurine protected myocardial mitochondria injury induced by hyperhomocysteinemia in rats. Amino Acids 2004;27:37–48.
28. Глузкер А.А. Таурин в комплексном лечении больных недостаточностью кровообращения II А стадии, Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Москва 1998.
29. Заволовская Л.И., Елизарова Е.П., Орлов В.А. Клиническая эффективность тауфона в комбинированном лечении больных с хронической недостаточностью кровообращения // Экспериментальная и клиническая фармакология.1995; 58, 6: с. 29–32
30. Anthrayose CV, Shashidhar S. Studies on protein and taurine in normal, senile and diabetic cataractous human lenses. Indian J Physiol Pharmacol. 2004 Jul; 48(3):357–60.
31. Malone JL, Lowitt S, Cook WR. Non-osmotic diabetic cataracts. Ped Res 1990; 27:293–96.
32. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шахалова М.Ш. Опыт применения дибикора при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет 2007. №1, 30–31.