

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА ПАНКРАГЕН У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Коркушко О. В., Шатило В. Б., Хавинсон В. Х., Антонюк-Щеглова И. А.

*ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева АМН Украины», г. Киев;
Институт биорегуляции и геронтологии Российской АМН, г. Санкт-Петербург*

В связи с возрастными нарушениями углеводного обмена, в основе которых лежит развитие резистентности тканей к инсулину [1, 2], распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа с возрастом увеличивается [3].

Одной из проблем в лечении больных СД 2 типа пожилого возраста является недостаточная эффективность оральных сахароснижающих препаратов (ОСП). Несмотря на выполнение диетических рекомендаций, расширение объема физических нагрузок и использование ОСП, у многих больных не удается достичь устойчивой компенсации заболевания [4, 5].

Среди ОСП широко используются производные сульфонилмочевины — глибенкламид, гликлазид, глимепирид и др. Глибенкламид является «стандартом» для оценки эффективности новых ОСП. Однако нередко у 5% больных развивается первичная, а у 5–20% больных — вторичная резистентность к этому препарату [4, 6]. Вторичная резистентность связана со снижением секреции инсулина через 5–10 лет от начала применения производных сульфонилмочевины.

Перспективным подходом при лечении больных СД 2 типа считают применение пептидов [7–11]. Изучение эффективности пептидов эпифиза показало, что они оказывают благоприятное влияние на углеводный обмен, повышают толерантность к глюкозе и снижают смертность животных с экс-

периментальным СД [7]. У старых обезьян с нарушенной толерантностью к углеводам курсовое введение тетрапептида эпیتالона уменьшало содержание в крови глюкозы и инсулина [12].

В этом плане представляют интерес результаты проведенного нами клинического исследования, в котором выявлено нарушение толерантности к глюкозе более чем у половины пожилых больных с ИБС [13]. В процессе 3-летнего применения полипептидного препарата эпифиза эпیتالамина частота нарушения толерантности к глюкозе уменьшилась с 58 до 26%.

В Санкт-Петербургском Институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН синтезирован тетрапептид Панкраген (Патент РФ № 2242241), который в эксперименте способствовал достоверному снижению уровня глюкозы в крови на 38,4% у крыс с моделью аллоксанового СД. При этом в группе животных, получавших Панкраген, летальность была вдвое ниже, чем в контрольной группе. Экспериментальные исследования послужили основанием для начала клинического изучения эффективности Панкрагена у больных СД.

Целью нашей работы была оценка эффективности курсового применения Панкрагена у пожилых больных с некомпенсированным течением сахарного диабета 2 типа на фоне предшествовавшей терапии глибенкламидом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На этапе скрининга обследованы 60 больных СД 2 типа возрастной группы 60–74 лет, которые состояли на учете в Институте геронтологии АМН Украины (г. Киев). Диагноз СД верифицировали на основании критериев Международного экспертного комитета при Американской диабетической ассоциации (1997): наличие клинических симптомов диабета (полиурии, полидипсии, необъяснимого снижения массы тела); уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л при двухкратном определении с интервалом в одну неделю.

Все больные находились на сахароснижающей диете, вели образ жизни с умеренной физической активностью и получали препарат сульфонилмочевины глибенкламид в дозах от 10 до 20 мг/сут. Возраст, в котором был диагностирован СД 2 типа, превышал 50 лет. Продолжительность заболевания составляла от 4 до 15 лет.

Целью скрининга был отбор пациентов, которые соответствовали таким критериям включения: прием глибенкламида в постоянной дозе (10–20 мг/сут.) не менее трех месяцев до скрининга; неадекватный контроль уровня глюкозы в крови (состояние субкомпенсации: гликозилированный гемоглобин от 7,5 до 9% и концентрация глюкозы в плазме крови натощак от 7,0 до 12,5 ммоль/л).

После скрининга больные получили подробную информацию о предстоящем исследовании и дали письменное согласие на участие в нем. Пациентов рандомизировали в две группы — основную (16 человек) и контрольную (14 человек). В исходном состоянии группы не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела, уровням гликемии и гликозилированного гемоглобина, а также применяемым дозам глибенкламида (табл. 1).

Больные основной группы в дополнение к глибенкламиду (средняя доза $14,5 \pm 0,5$ мг/сут.) получали внутр

рапептид Панкраген в дозе 100 мкг 2 раза в сутки в течение трех недель.

Больные контрольной группы после рандомизации продолжали получать прежние дозы глибенкламида (10–20 мг/сут., в среднем $14,8 \pm 0,6$ мг/сут.).

Больных основной группы обследовали повторно непосредственно после курсового применения Панкрагена, а также через две недели после его отмены. В течение этих двух недель они продолжали прием глибенкламида в прежней дозе. Больные контрольной группы обследованы повторно в те же временные периоды, что и пациенты основной группы, то есть через три и пять недель со дня рандомизации.

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics), концентрацию глюкозы в плазме венозной крови — ферментативным методом с использованием наборов фирмы BioTest (Pliva-Lachema, Чехия). Пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) выполнен по общепринятой методике.

Концентрацию инсулина в плазме венозной крови, взятой натощак, определяли радиоиммунным методом с использованием наборов компании Immunotech (Чехия). Одновременно с этим определяли концентрацию глюкозы в плазме венозной крови и рассчитывали индекс НОМА (the Homeostasis Model Assessment), используемый для выявления инсулинорезистентности:

$$\text{Индекс НОМА} = \frac{\text{ГП} \times \text{ИРИ}}{22,5},$$

где: ГП — концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л); ИРИ — концентрация иммунореактивного инсулина в плазме натощак (мкЕд/мл).

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики. Достоверность различий оценивали параметрическим методом по критерию t Стьюдента.

**Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа
на этапе рандомизации**

Показатель	Контрольная группа (глибенкламид)	Основная группа (Панкраген + глибенкламид)
Количество больных	14	16
Возраст, лет	64,2 ± 2,6	62,6 ± 2,2
Мужчины/женщины	6/8	5/11
Индекс массы тела, кг/м ²	26,4 ± 0,9	27,2 ± 0,8
Гликозилированный гемоглобин, %	8,7 ± 0,3	8,8 ± 0,4
Концентрация глюкозы в плазме натощак, ммоль/л	9,1 ± 0,4	9,4 ± 0,3
Доза глибенкламида, мг/сут.	14,8 ± 0,5	14,5 ± 0,6

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных СД, получавших Панкраген в сочетании с глибенкламидом, отмечено достоверное уменьшение концентрации глюкозы в плазме натощак, что составило 9,6 % от исходного уровня (см. табл. 2).

У больных, получавших панкраген в сочетании с глибенкламидом, концентрация глюкозы в плазме на 30, 60 и 120 минутах ГТТ существенно ниже, чем до введения пептидного препарата — на 9,4; 10,2 и 10,4 %, соответственно (табл. 3).

На тех же минутах ГТТ у больных, получавших монотерапию глибенкламидом, уровень гликемии не изменился. Можно предположить, что под влиянием Панкрагена или повысилась чувствительность ре-

цепторов периферических тканей к инсулину, вследствие чего розросло поступление глюкозы в клетки, или же возросла чувствительность β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы к стимулирующему влиянию глюкозы, что обусловило дополнительную секрецию инсулина и уменьшение уровня гликемии при ГТТ.

Высокий уровень глюкозы в плазме у пожилых больных СД 2 типа сочетается с высоким уровнем ИРИ плазмы, что приводит к достоверному росту индекса инсулинорезистентности НОМА более чем в 3 раза по сравнению с группой здоровых людей пожилого возраста (см. рис.).

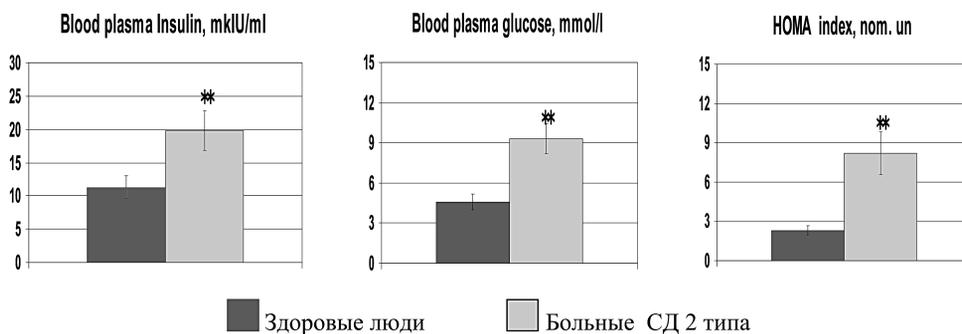


Рис. 1. Концентрация глюкозы, инсулина в плазме крови и индекс инсулинорезистентности НОМА у пожилых людей в исходном состоянии.
Достоверность различия между группами: ** — $p < 0,01$.

Т а б л и ц а 2

Динамика концентрации глюкозы в плазме натощак у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа под влиянием разных схем лечения ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Группа	Концентрация глюкозы, ммоль/л		
	до лечения	после лечения	сдвиг
Контрольная (глибенкламид), n = 14	9,1 ± 0,4	9,0 ± 0,4	-0,1 ± 0,3
Основная (Панкраген и глибенкламид), n = 16	9,4 ± 0,3	8,5 ± 0,4	-0,9 ± 0,3**

П р и м е ч а н и е. Достоверность сдвига показателя под влиянием лечения: ** — $p < 0,01$.

Т а б л и ц а 3

Динамика концентрации глюкозы в плазме у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа при пероральном ГТТ под влиянием разных схем лечения ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показатель	до лечения	после лечения	сдвиг
Контрольная группа (глибенкламид), n = 14			
Концентрация глюкозы в плазме после перорального приема 75 г глюкозы, ммоль/л:			
через 30 мин.	11,6 ± 0,5	11,4 ± 0,4	-0,2 ± 0,2
через 60 мин.	12,0 ± 0,5	11,7 ± 0,5	-0,3 ± 0,2
через 120 мин.	11,2 ± 0,4	11,0 ± 0,4	-0,2 ± 0,3
Основная группа (Панкраген и глибенкламид) (n = 16)			
Концентрация глюкозы в плазме после перорального приема 75 г глюкозы, ммоль/л:			
через 30 мин.	11,8 ± 0,3	10,7 ± 0,3	-1,1 ± 0,3*†
через 60 мин.	12,8 ± 0,4	11,5 ± 0,4	-1,3 ± 0,4*†
через 120 мин.	11,5 ± 0,3	10,3 ± 0,3	-1,2 ± 0,4*†

П р и м е ч а н и е. Достоверность сдвига показателя под влиянием лечения: * — $p < 0,05$. Достоверность различия между сдвигами в группах: † — $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 4

Концентрация иммунореактивного инсулина в плазме и индекс инсулинорезистентности НОМА у пожилых больных с сахарным диабетом 2 типа до и после курсового применения Панкрагена ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показатель	Контрольная группа (глибенкламид)		Основная группа (Панкраген и глибенкламид)	
	Исх. уровень	Через 3 нед. лечения	Исх. уровень	Через 3 нед. лечения
Концентрация ИРИ в плазме натощак, мкЕд/мл	19,2 ± 2,0	18,8 ± 1,9	20,5 ± 1,9	18,3 ± 1,7
Концентрация глюкозы в плазме натощак, ммоль/л	9,1 ± 0,4	9,0 ± 0,4	9,4 ± 0,3	8,5 ± 0,4*
Индекс НОМА, отн.ед.	7,8 ± 0,8	7,5 ± 0,7	8,5 ± 0,8	6,9 ± 0,7*

П р и м е ч а н и е. Достоверность изменения показателя под влиянием лечения у больных основной группы: * — $p < 0,05$.

У больных контрольной группы применение в течение трех недель глибенкламида не оказало влияния на концентрацию ИРИ

в плазме, уровень гликемии и индекс НОМА (табл. 4), что свидетельствует о сохранении высокой резистентности к инсулину. Одной

из причин инсулинорезистентности является постоянная гиперинсулинемия, которая приводит к снижению чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину.

В группе больных, получавших дополнительно Панкраген, на фоне существенно-

го уменьшения уровня глюкозы (на 9,6 %) отмечена тенденция к снижению концентрации в плазме ИРИ (на 10,3 %) и достоверное уменьшение индекса НОМА (на 19 %). При этом благоприятный эффект Панкрагена сохранялся и через две недели после отмены пептидного препарата.

ВЫВОДЫ

1. У пожилых больных с субкомпенсированным сахарным диабетом 2 типа курсовое применение пептидного препарата Панкрагена на фоне приема терапевтических доз глибенкламида приводит к существенному снижению концентрации глюкозы в плазме натощак и при пероральном глюкозотолерантном тесте.
2. Эффективность совместного применения Панкрагена и глибенкламида у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа существенно превосходит эффективность монотерапии глибенкламидом.
3. Достигнутый сахароснижающий эффект у 60 % больных сохраняется в течение двух недель после отмены Панкрагена.
4. Под влиянием Панкрагена уменьшается концентрация в плазме иммунореактивного инсулина и снижается инсулинорезистентность.
5. Панкраген показан пожилым больным с субкомпенсированным течением сахарного диабета 2 типа при недостаточной эффективности производных сульфонилмочевины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Chang A. M.* Aging and insulin secretion [Text] / A. M. Chang, J. B. Halter // *Am. J. Physiol. Endocr. Metab.* — 2003. — Vol. 284, № 1. — P. E7–E12.
2. *Halter J. B.* Carbohydrate metabolism [Text] // *Handbook of Physiology. Aging.* — Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1995. — P. 119–145.
3. *Wild S.* Global prevalence of Diabetes, estimates for the year 2000 and projections for 2030 [Text] / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.] // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27, № 5. — P. 2–10.
4. *Odegard P. S.* Considerations for the Pharmacological treatment of Diabetes in Older Adults [Text] / P. S. Odegard, S. M. Setter, J. J. Neumiller // *Diabetes Spectr.* — 2007. — Vol. 20, № 4. — P. 239–247.
5. *Williams G.* Management of non-insulin dependent diabetes mellitus [Text] / G. Williams // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343, № 8889. — P. 95–100.
6. *Groop L.* Sulfonylureas in NIDDM [Text] / L. Groop // *Diabetes Care.* — 1992. — Vol. 15. — P. 737–754.
7. *Хавинсон В. Х.* Пептидные биорегуляторы и старение [Текст] / В. Х. Хавинсон, В. Н. Анисимов — Санкт-Петербург: Наука, 2003. — 223 с.
8. *Хавинсон В. Х.* Применение эпیتالамина у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом [Текст] / В. Х. Хавинсон, Т. С. Шута. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2000. — 64 с.
9. *Шустов С. Б.* Влияние Эпیتالамина на углеводный обмен и сердечно-сосудистую систему у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом [Текст] / С. Б. Шустов, В. Х. Хавинсон, Т. С. Шута // *Клин. мед.* — 1998. — № 9. — С. 45–48.
10. *Ahren B.* Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment [Text] / B. Ahren // *Curr. Diab. Rep.* — 2003. — Vol. 3. — P. 365–372.
11. *Drucker D. J.* Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes [Text] / D. J. Drucker // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 2929–2940.
12. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas [Text] / N. D. Goncharova, A. A. Vengerin, V. Kh. Khavinson, B. A. Lapin. // *Exp. Gerontol.* — 2005. — Vol. 40, № 1–2. — P. 51–57.
13. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения [Текст] / О. В. Коркушко, В. Х. Хавинсон, Г. М. Бутенко, В. Б. Шатило — Санкт-Петербург: Наука, 2002. — 202 с.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТУ ПАНКРАГЕН У ЛІТНІХ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Коркушко О. В., Шатило В. Б., Хавінсон В. Х., Антонюк-Щеглова І. А.

*ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова АМН України», м. Київ;
Інститут біорегуляції та геронтології Російської АМН, м. Санкт-Петербург*

В роботі показано, що у літніх хворих з некомпенсованим цукровим діабетом 2 типу курсове застосування препарату Панкраген (Патент РФ № 2242241) на тлі постійних доз глібенкламіду призводить до суттєвого зниження рівня глюкози в плазмі натще і через 2 години після орального глюкозотолерантного теста. Додатковий цукрознижуючий ефект зберігається через два тижні після відміни Панкрагену у 60% хворих, які продовжують прийом глібенкламіду в тих самих дозах. Панкраген справляє додатковий цукрознижуючий ефект у хворих з високою вихідною резистентністю до інсуліну та гіперінсулінемією. Під впливом пептидного препарату зменшується індекс інсулінорезистентності НОМА. Будь-яких побічних явищ або небажаних змін лабораторних показників, пов'язаних з прийомом Панкрагену, не спостерігали. Панкраген показаний літнім хворим з некомпенсованим цукровим діабетом 2 типу за недостатньої ефективності терапевтичних доз глібенкламіду.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, літні хворі, глібенкламід, тетрапептид панкраген, ефективність.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА ПАНКРАГЕН У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Коркушко О. В., Шатило В. Б., Хавинсон В. Х., Антонюк-Щеглова И. А.

*ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева АМН Украины», г. Киев;
Институт биорегуляции и геронтологии Российской АМН, г. Санкт-Петербург*

Показано, что у пожилых больных с некомпенсированным сахарным диабетом 2 типа курсовое применение препарата Панкраген (Патент РФ № 2242241) на фоне постоянных доз глибенкламида приводит к существенному снижению уровня глюкозы в плазме натощак и через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста. Дополнительный сахароснижающий эффект сохраняется через две недели после отмены Панкрагена у 60% больных, продолжавших прием глибенкламида в прежних дозах. Панкраген оказывает дополнительный сахароснижающий эффект у больных с высокой исходной резистентностью к инсулину и гиперинсулинемией. Под влиянием пептидного препарата уменьшается индекс инсулинорезистентности НОМА. Каких-либо побочных явлений или нежелательных изменений лабораторных показателей, связанных с приемом Панкрагена, не наблюдали. Панкраген показан пожилым больным с некомпенсированным течением сахарного диабета 2 типа при недостаточной эффективности терапевтических дозировок глибенкламида.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, пожилые больные, глибенкламид, тетрапептид панкраген, эффективность.