

ФАРМАКОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-9-15-19

РОЛЬ ЦИТОФЛАВИНА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ

Т. В. Харитонов¹, О. И. Семенова², А. Л. Коваленко³, В. А. Кондакова⁴

Изучено влияние на уровень гликемии цитофлавина в составе в комбинированной терапии пациентов с осложненным течением сахарного диабета 2 типа (СД2). Проведен ретроспективный анализ лекарственной терапии 41 пациента, госпитализированного в отделение эндокринологии в плановом порядке с целью обследования и лечения осложнений СД2. В зависимости от схемы терапии больные были распределены на 2 группы. Основную группу составили 26 пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии цитофлавин, в ней были выделены подгруппа из 10 пациентов, получавших препарат внутривенно капельно (20 мл однократно в сутки в течение 10 дней), и подгруппа из 16 пациентов, получавших препарат внутрь (по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 10 дней); контрольную группу составили 15 больных, получавших только базисную лекарственную терапию СД. Кроме того, в зависимости от сопутствующей патологии, пациентам назначали гипотензивные, антиагрегантные, кардио- и нейропротективные препараты и физиотерапевтическое лечение. Регистрировали данные анамнеза (длительность заболевания, особенности течения болезни, соблюдение диеты, амбулаторные колебания уровня гликемии, применяемая терапия), наличие и степень выраженности осложнений СД2, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия. Оценивали показатели динамики уровня гликемии, измеряемого натощак и после приема пищи, ежедневно в течение всего курса лечения (10 – 12 дней). Выявлен положительный эффект от включения в схемы комплексной терапии пациентов с осложненным течением СД2 цитофлавина: (при отсутствии изменений схемы гипогликемической терапии) к концу периода наблюдения среднее снижение уровня гликемии натощак в I группе составило $(1,1 \pm 1,2)$ ммоль/л, во II группе — $(0,3 \pm 0,5)$ ммоль/л ($p = 0,01$). Полученные данные представляются важными в свете нарастающей резистентности к стандартной терапии при длительном течении заболевания. В связи с полученными предварительными данными представляет интерес проведение дальнейшего исследования эффектов включения цитофлавина в схемы терапии пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет; осложнения; терапия; цитофлавин.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, сахарный диабет является проблемой всех возрастов и всех стран, в настоящее время занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и относится к приоритетным задачам в национальных системах здравоохранения [7]. Большинство случаев госпитализации и летальных исходов пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) связано

с развитием специфических осложнений, являющихся следствием хронических нарушений метаболизма глюкозы. Предотвратить или отсрочить их развитие возможно поддержанием максимально близкого к норме содержания глюкозы в крови, в том числе — с помощью контроля гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на уровне $\geq 6,5\%$ [15, 16].

Основными целями лечения СД2 являются нормализация углеводного обмена, снижение АД и нормализация уровня липидов крови, что достигается с помощью комбинированных схем терапии, включающих: изменение образа жизни (диета, физические нагрузки), контроля факторов риска (артериальной гипертензии, дислипидемии, хронических болезней почек и др.) и назначение гипогликемических средств. Среди существенных недостатков применения указанных препаратов выделяют развитие нарушений кислотно-основного равновесия, в частности — развитие ги-

¹ СПб НИИ Скорой помощи имени И. И. Джанелидзе, Россия, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А.

² СПб ГБУЗ “Александровская больница”, Россия, 193312, Санкт-Петербург, просп. Солидарности, д. 4.

³ ФГБОУН “Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства”, Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.

⁴ ООО “МИРРАМЕД”, Россия, 191031, Санкт-Петербург, ул. Полтавская 5/29, лит. Б, пом. 20Н.

погликемии (препараты сульфонилмочевины, инсулинов), гиповолемии, кетоацидоза (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) и лактатацидоза (бигуаниды) [5, 6].

В связи с этим актуальным представляется включение в схемы лекарственной терапии пациентов с СД2 цитофлавина (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) — комбинированного препарата метаболического действия, включающего коферменты митохондриальных комплексов (рибофлавин, никотинамид), инозин (предшественник АТФ) и янтарную кислоту (сукцинат, компонент цикла Кребса) и способствующего активации аэробного метаболизма клеток, что приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы. Было установлено, что применение препаратов янтарной кислоты при экспериментальном сахарном диабете у крыс сопровождалось снижением уровня циркулирующих продуктов перекисного окисления липидов и холестерина липопротеидов низкой плотности [2, 3]. В клинической практике препараты янтарной кислоты были успешно применены у пациентов с СД2 в комплексной терапии осложнений заболевания — синдрома диабетической стопы и диабетической полинейропатии [1, 8, 12 – 14]. Продемонстрировано улучшение кровоснабжения ишемизированных тканей, уменьшение выраженности болевого синдрома, проявлений периферической и вегетативной нейропатии, коррекция эндогенной интоксикации (по динамике ее клинических и лабораторных признаков). Препарат разрешен к применению при хронической цереброваскулярной недостаточности, которая практически неизбежно сопровождает длительно существующий СД2 и является обоснованием для включения препарата в состав комбинированного лечения таких пациентов. Таким образом, включение цитофлавина в схему лечения СД2 можно считать обоснованным как с позиций патогенеза заболевания, так и с учетом результатов доклинических и клинических исследований.

Целью исследования было изучение влияния на уровень гликемии цитофлавина в составе комбинированной лекарственной терапии пациентов с осложненным течением СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи были проанализированы результаты терапии 41 пациента (средний возраст составил $63 \pm 7,7$ года, медиана 62,5 лет) с осложненным течением СД2. Из них 33 пациента находились на стационарном лечении в отделении эндокринологии и 8 больных получали идентичную терапию в условиях дневного стационара ГБУЗ «Городская Александровская больница» (Санкт-Петербург) в апреле — августе 2017 г. Средняя продолжительность заболевания — 12 лет (от 3 до более 20 лет).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз СД2; госпитализация в плановом порядке с целью планового лечения осложнений СД2; стабиль-

ная схема гипогликемической терапии, применяемая без изменений в течение всего периода стационарного лечения.

Не включали пациентов с СД 1 типа, а также пациентов в состоянии декомпенсации, которым требовалась коррекция гипогликемической лекарственной терапии.

Диагноз СД2 был верифицирован лечащим врачом-эндокринологом на основании клинических данных и результатов лабораторных исследований в соответствии с клиническими рекомендациями [5, 7].

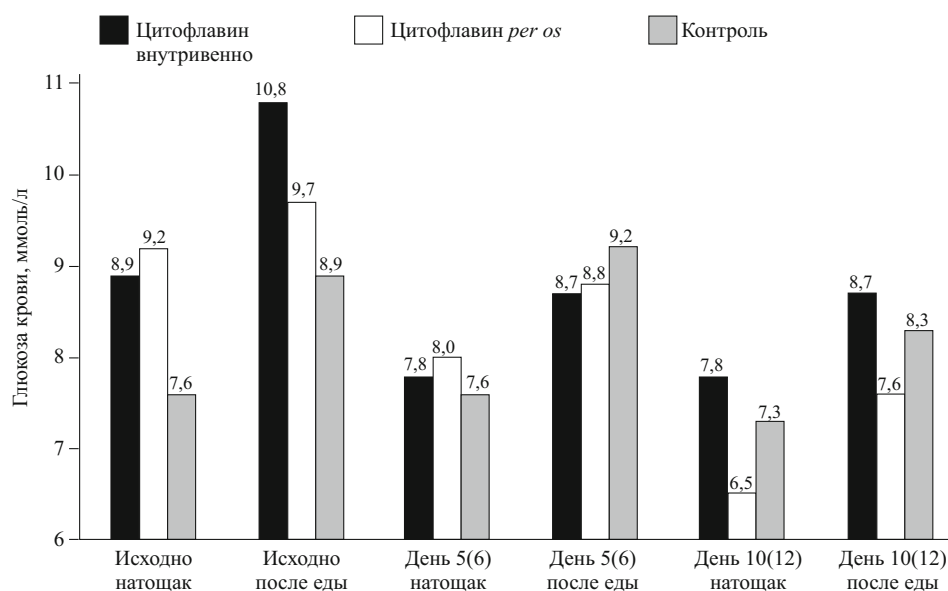
Осложнения СД2 диагностировали при осмотре врачами-специалистами (невролог, офтальмолог и др.) и подтверждали данными инструментальных исследований (УЗИ, офтальмоскопия, исследование выделительной способности почек, ЭКГ и др.).

Гипертоническая болезнь 2 – 3 стадии была диагностирована у 100 % пациентов, ишемическая болезнь сердца — у 73 %, нарушения ритма сердца — у 4 %, дислипидемия и ожирение 2 и 3 степени — у 50 %, другие заболевания эндокринной системы — у 8 %, хронические заболевания ЖКТ — у 19 %, болезни опорно-двигательного аппарата — у 19 % пациентов.

Диабетическая полинейропатия была отмечена у 100 % пациентов; диабетическая нефропатия — у 76 % (у 38 % стадии 2, у 38 % стадии 3), катаракта — у 77 %, стеноокклюзирующее поражение периферических артерий — у 8 %, энцефалопатия — у 23 %, другие осложнения СД2 (гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей, стеатогепатит, гипогликемическое состояние) у 19 % больных.

Большинство пациентов (73 %) сообщали о соблюдении низкоуглеводной диеты (38 % соблюдали без отклонений, 35 % — соблюдали с редкими погрешностями). Гипогликемическая терапия предусматривала прием пероральных препаратов у 69 %, базировалась на инъекциях инсулина — у 31 % пациентов; 3 пациента получали одновременно препараты инсулина и пероральные противодиабетические средства.

В зависимости от схемы терапии, пациенты были разделены на 2 группы. В основной (26 пациентов) группе (I) больные получали гипогликемическую терапию и цитофлавин, исходя из схемы назначения которого пациенты были разделены на 2 подгруппы: в первую (IA) были включены 10 пациентов, получавших препарат внутривенно (в/в) капельно 20 мл в разведении на 100 – 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида однократно в течение 10 дней; во вторую (IB) были включены 16 больных, получавших препарат перорально по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом между приемами 8 – 10 ч в течение 12 дней. Пациенты контрольной группы (15 больных) получали только базисную лекарственную терапию. Кроме того, исходя из выраженности сопутствующей патологии, назначали гипотензивные, антиагрегантные, кардио- и нейропротективные препараты и физиотерапевтическое лечение.



Динамика показателей гликемии в зависимости от схемы введения цитофлавина.

Регистрировали данные анамнеза (длительность заболевания, особенности течения болезни, соблюдение диеты, амбулаторные колебания уровня гликемии, применяемая терапия), наличие и степень выраженности осложнений СД2, сопутствующие заболевания, сопутствующую терапию. Оценивали показатели динамики уровня гликемии, измеряемого натощак и после еды ежедневно в течение всего курса лечения (10 – 12 дней).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения Stata 12.0 SE. Для описания переменных использованы следующие характеристики: среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, квартили, минимум, максимум; для качественных переменных — частоты (доли и/или проценты). Проверку на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Оценка достоверности различий средних величин для выборок с нормальным распределением проведена с использованием парного *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок; для выборок с распределением, отличным от нормального, и для малого количества

наблюдений — с использованием критерия Манна — Уитни и критерия Вилкоксона для парных сравнений. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на более высокие показатели гликемии перед началом терапии у пациентов I группы при измерениях как натощак, так и после еды, у пациентов, получавших цитофлавин, отмечено более значительное снижение уровня гликемии, чем у пациентов контрольной группы (таблица), в ряде случаев достигавшее статистической значимости, несмотря на малый объем выборки.

К концу периода наблюдения среднее снижение уровня гликемии натощак в I группе составило $1,1 \pm 1,2$ ммоль/л, во II группе — $0,3 \pm 0,5$ ммоль/л ($p = 0,01$); среднее снижение уровня постпрандиальной гликемии — $1,1 \pm 1,3$ ммоль/л и $0,4 \pm 0,8$ ммоль/л, соответственно ($p = 0,08$).

Различие между исходными показателями гликемии, как натощак, так и после еды, и показателями в последний день периода наблюдения было статисти-

Динамика показателей гликемии в зависимости от схемы терапии ($M \pm m$), ммоль/л

| Группа | Динамика наблюдения | | | |
|---|------------------------------------|-------------------|--|--------------------|
| | исходный уровень гликемии (день 1) | | уровень гликемии в последний день лечения (день 10 или 12) | |
| | натощак | пост-прандиальный | натощак | пост-прандиальный |
| Группа I (цитофлавин, $n = 26$) | $9,1 \pm 2,3$ | $10,1 \pm 2,7$ | $7,0 \pm 1,4^{**}$ | $8,0 \pm 1,9^{**}$ |
| Группа IA (цитофлавин в/в, $n = 10$) | $8,9 \pm 2,5$ | $10,8 \pm 2,5$ | $7,8 \pm 1,7$ | $8,8 \pm 2,5^*$ |
| Группа IB (цитофлавин в табл., $n = 16$) | $9,2 \pm 2,2$ | $9,7 \pm 2,8$ | $6,5 \pm 0,9^{**}$ | $7,6 \pm 1,4^{**}$ |
| Группа II (базисная терапия, $n = 15$) | $7,6 \pm 1,6$ | $8,9 \pm 1,9$ | $7,3 \pm 1,3$ | $8,3 \pm 1,3$ |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

чески значимым в группе пациентов, получавших цитофлавин, в отличие от контрольной группы, в которой уровень глюкозы в крови снизился незначительно. Динамика уровня гликемии у пациентов группы IA и IB была сходной (рисунок); в связи с чем представляется наиболее вероятным, что снижение уровня гликемии в группе IA не достигло статистической значимости по причине малого количества наблюдений.

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлено положительное влияние на показатели гликемии включения в схему терапии пациентов с осложненным течением СД2, выражавшееся в достоверном снижении как гликемии натощак, так и постпрандиальной гликемии.

Актуальной проблемой диабетологии в настоящее время становится устойчивость к сахароснижающему действию препаратов, применяемых для лечения СД2 [9], в связи с чем востребованными могут оказаться препараты, гипогликемизирующее действие которых не связано с инсулинозависимыми механизмами его реализации. Гипергликемия при СД2 является важным фактором индукции оксидантного стресса и угнетение антиоксидантной защиты, играющего важную роль в развитии осложнений заболевания, такого как полинейропатия — за счет окислительного повреждения нейронов даже в ответ на кратковременные эпизоды постпрандиальной гипергликемии [1–3]. В связи с этим важным представляется использование препаратов, оказывающих нормализующее действие на систему антиоксидантной защиты и угнетающих систему перекисного окисления липидов (ПОЛ). Всем этим требованиям отвечает цитофлавин, положительное воздействие которого на нейрометаболические процессы и нейропротекторный эффект подтверждены результатами ряда исследований [4, 9].

В настоящем исследовании было показано, что включение цитофлавина в схему комплексной терапии пациентов с осложненным течением СД2 сопровождается снижением уровня гликемии. Выявленный эффект не был связан с изменением базисных схем лечения или доз применяемых гипогликемических препаратов. Тенденция к снижению уровня гликемии отмечена как у пациентов, получавших цитофлавин при разных путях введения. В литературе ранее были описаны отдельные наблюдения гипогликемизирующего действия препаратов янтарной кислоты при гипергликемии различного генеза [10, 11]. В настоящем исследовании впервые представлены наблюдения за пациентами с длительным стажем СД2 с признаками осложненного течения, где подтвержден сахароснижающий эффект цитофлавина в условиях гипергликемии.

Более низкий исходный уровень гликемии у пациентов контрольной группы, вероятно, объясняется меньшей выраженностью диабетической энцефалопатии вследствие лучшей компенсации СД2 у этих пациентов, которая не послужила для лечащего врача достаточным показанием для назначения цитофлавина.

Ограничения проведенного исследования связаны с малым размером выборки, наблюдательным дизайном и отсутствием стандартизации базисной терапии и других условий исследования; индивидуальные различия в схеме питания и гипогликемической терапии могли оказать влияние на наблюдаемый результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлен положительный эффект включения в схемы комплексной терапии пациентов с осложненным течением СД2 препарата цитофлавин, проявлявшийся в более выраженной положительной динамике уровня гликемии к моменту окончания курса планового стационарного лечения. Данное наблюдение представляет потенциальный интерес для поиска путей преодоления резистентности к традиционной терапии у пациентов с длительным течением заболевания.

В связи с полученными предварительными данными представляет интерес проведение дальнейшего исследования эффектов включения цитофлавина в схемы терапии пациентов с СД2.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чашина, *Ж. неврол. псих. им. С. С. Корсакова*, № 2, 41 – 45 (2005).
2. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Пробл. эндокринолог.*, № 5, 43 – 50 (2008).
3. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 5, 17 – 25 (2011).
4. И. В. Гацких, М. М. Петрова, Т. П. Шалда и др., *Клин. мед.*, № 7; 533 – 539 (2016); doi: 10.18821 / 0023-2149-2016-94-7-533-539.
5. *Глобальный доклад по диабету*, ВОЗ, Женева (2016).
6. *Диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета 2 типа в общей врачебной практике*, Клинические рекомендации, Москва (2014).
7. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*, И. И. Дедов (ред.), 8 вып., Москва (2017).
8. С. В. Иванов, В. П. Сухоруков, А. А. Соболев, *Вестник Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*, № 1 – 2, 213 – 214 (2003).
9. Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев, *Ожирение и метаболизм*, 13(3), 32 – 36 (2016); doi: 10.14341 / omet2016332-36.
10. М. И. Неймарк, И. А. Захарченко, Р. Б. Абдрашитов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, 80(7), 28 – 31 (2017); doi: 10.30906 / 0869-2092-2017-80-7-28-31.
11. К. В. Пшениснов, Ю. С. Александрович, *Мед. алфавит*, № 9, 32 – 38 (2014).
12. В. Д. Скрипко, Е. И. Дельцова, М. Г. Гончар и др., *Хирургия. Ж. им. Н. И. Пирогова*, № 6, 59 – 64 (2013).
13. В. Д. Скрипко, А. Л. Коваленко, В. А. Заплутанов и др., *Мед. новости Грузии*, № 4, 14 – 19 (2017).
14. В. А. Ступин, С. В. Горюнов, А. И. Привиденцев, *Хирургия. Ж. им. Н. И. Пирогова*, № 10, 25 – 31 (2013).
15. H. W. Rodbard, P. S. Jellinger, J. A. Davidson, et al., *Endocr. Pract.*, 15(7), 768 – 770 (2009); doi: 10.4158 / EP. 15.6.540.
16. A. O. Shogbon, S. B. Levy, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 67(10), 798 – 805 (2010); doi: 10.2146 / ajhp090211.

THE ROLE OF CYTOFLAVIN IN COMBINATION THERAPY OF COMPLICATED TYPE 2 DIABETES

T. V. Kharitonova¹, O. I. Semenova², A. L. Kovalenko³, and V. A. Kondakova⁴

¹ St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, ul. Budapeshtskaya 3A, St. Petersburg, 192242 Russia

² St. Petersburg Municipal Alexandrovsky Hospital, prosp. Solidarnosti 4, St. Petersburg, 193312 Russia

³ Institute of Toxicology, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 192019 Russia

⁴ MIRRAMED Company, ul. Poltavskaya 5/29B, St. Petersburg, 192019 Russia

We have studied the effect of cytoflavin inclusion in combination therapy on the level of glycemia in patients with complicated course of type 2 diabetes mellitus (DM2). A retrospective analysis of the examination and treatment of 41 patients during planned hospitalization in the department of endocrinology of DM2 complications was carried out. Depending on the therapy scheme, patients were divided into two groups. Patients of the main group (26 patients) received cytoflavin in addition to basic therapy and, depending on the administration scheme, were subdivided into two subgroups: the first subgroup consisted of 10 patients who received intravenous drug dropwise (20 mL once a day for 10 days) and the second subgroup comprised 16 patients who received the drug orally (2 tablets twice a day for 12 days). Patients of the control group (15 patients) received only basic etiotropic therapy. In addition, depending on the concomitant pathology, patients received antihypertensive, antiaggregant, cardio- and neuroprotective drugs and physiotherapy. Disease anamnesis was recorded (including duration, features of the course of disease, diet compliance, fluctuations in the level of glycemia, and therapy used) and the presence and severity of DM2 complications, concomitant disorders and their therapy. Parameters of the dynamics of glycemia level measured (I) on the empty stomach and (II) after meals were evaluated daily during treatment for 10 – 12 days. The inclusion of cytoflavin in treatment of patients with complicated course of DM2 produced a positive effect: by the end of the observation period, the average decrease in fasting glycemia 1.1 ± 1.2 mmol/L in group I and 0.3 ± 0.5 mmol/L in group II ($p = 0.01$). The data obtained are important in view because the increasing resistance to standard therapy in patients with a prolonged course of DM2 disease. Taking these preliminary data into consideration, further studies of the effect of cytoflavin inclusion in therapy regimens of DM2 patients with complicated course of disease are of interest.

Keywords: diabetes mellitus; complications; combination therapy; cytoflavin.