

УДК 616.12-005.4-08:612.015.32

ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© *Донцов А.В.*

**Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж**
E-mail: Ledn89@mail.ru

Исследовано влияние даларгина на нарушения углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом (МС). Обследовано 123 пациента (мужчин – 61, женщин – 62, средний возраст $56,7 \pm 5,1$ года), страдавших стабильной ИБС на фоне МС. Из них 63 человека (1 группа) получали только стандартную медикаментозную терапию по поводу ИБС, а 60 больных (2 группа) дополнительно к стандартной терапии получали даларгин эндоназально по 2 мг в сутки курсами по 10 дней в течение 3 месяцев (всего 3 курса). Оценивались уровни инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови, а также значение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR через 10 дней и 3 месяца после лечения. Установлено, что включение в терапию даларгина сопровождалось снижением концентрации в крови исходно повышенного уровня инсулина – на 21,7% ($p < 0,001$), С-пептида – на 8,9% ($p = 0,017$) и индекса HOMA-IR – на 38,2% ($p < 0,001$). Указанный эффект был прослежен до окончания 3-месячного наблюдения. За данный период в группе стандартной терапии не отмечено коррекции нарушений углеводного обмена. Эндоназальное применение даларгина прерывистыми курсами в дополнение к стандартной терапии больных ИБС с метаболическим синдромом способствует снижению избыточной продукции инсулина и уменьшению инсулинорезистентности.

Ключевые слова: ИБС, метаболический синдром, даларгин, инсулинорезистентность.

INFLUENCE OF DALARGIN ON CARBOHYDRATE METABOLISM IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Dontsov A.V.

Department of Propaedeutics of Internal Medicine of N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh

The influence of Dalargin on carbohydrate metabolism in patients with coronary heart disease (CHD) and metabolic syndrome (MS) was investigated. In total 123 patients (men – 61, women – 62, mean age 56.7 ± 5.1 years) with stable coronary heart disease against a background of MS were examined. 63 of them (group 1) received only the standard medical therapy for coronary heart disease, and 60 patients (group 2) in addition to the standard therapy received Dalargin 2 mg per day endonasally each 10 days within 3 months. We assessed the levels of insulin, C-peptide, glycosylated hemoglobin (HbA1c) in blood and insulin resistance index HOMA-IR after 10 days and 3 months after the treatment. It was found out that the inclusion of Dalargin was accompanied with the decreased insulin level being initially elevated - by 21.7% ($p < 0.001$), C-peptide - by 8.9% ($p = 0.017$) and the index HOMA-IR – 38.2% ($p < 0.001$). This effect was traced back to the end of the 3-month follow-up. During this period in the standard therapy group no correction of carbohydrate metabolism disorders was noticed. Intranasal intermittent application of Dalargin in addition to the standard therapy helps reduce the excess insulin production and decrease insulin resistance in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome.

Keywords: coronary heart disease, metabolic syndrome, Dalargin, insulin resistance.

Метаболический синдром (МС) характеризуется нарушениями многих видов обмена – углеводного, липидного, пуринового. К основополагающим компонентам МС относится инсулинорезистентность, которая представляет собой неспособность инсулина стимулировать нормальное поглощение глюкозы тканями-мишенями, т.е. жировой тканью и мышцами [5].

Выяснение сущности инсулинорезистентности привело к пониманию того, что это не просто патофизиологическое состояние, имеющее лишь теоретический интерес, а самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Инсулин, помимо углеводного обмена, регулирует еще и функцию эндотелиоцитов, других клеточных элементов

сердечно-сосудистой системы и опосредует через них ряд своих эффектов. Поэтому снижение чувствительности к инсулину сопровождается изменениями липидного профиля крови, содержания, структуры и размеров частиц липопротеинов, функциональными и структурными аномалиями сердца, сосудов системы макро- и микроциркуляции, что создает условия для развития ишемической болезни сердца (ИБС) [13].

Для снижения гликемии и преодоления инсулинорезистентности может быть применен ряд препаратов, используемых в лечении больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, в частности, тиазолидиндионы и метформин [6, 22]. Однако метаболический синдром не значит среди

показаний для назначения этих препаратов. В связи с этим представляется актуальным поиск новых подходов для коррекции расстройств углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом, особенно в сочетании с ишемической болезнью сердца.

В этом отношении мало изученными остаются возможности отечественного синтетического аналога эндогенных опиоидных пептидов – даларгина [9, 11]. В ряде работ приводятся данные о том, что даларгин, будучи представителем класса опиоидных пептидов – компонентов стресс-лимитирующей системы, может уменьшать выброс кортизола, катехоламинов, способствовать повышению иммунологической защиты организма, предотвращать развитие дистресс-индуцированных повреждений печени, поджелудочной железы, миокарда, уменьшать активность перекисного окисления липидов, т.е. тех факторов, которые участвуют в патогенезе инсулинорезистентности [1, 8, 20]. Вместе с тем на сегодняшний день недостаточно известно о действии даларгина на состояние инсулинорезистентности и другие нарушения обмена углеводов у больных, страдающих одновременно ИБС и метаболическим синдромом.

Цель исследования – изучить влияние даларгина на нарушения углеводного обмена у больных ИБС с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 123 пациента (мужчин – 61, женщин – 62, средний возраст $56,7 \pm 5,1$ года), страдавших стабильной ИБС на фоне МС, и 84 больных ИБС без проявлений МС. Исследование влияния даларгина на состояние углеводного обмена у больных ИБС с метаболическим синдромом было одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздравсоцразвития России. Диагностику метаболического синдрома проводили на основании критериев Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2009) [16]. Контрольную группу составили 80 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с больными ИБС.

Для оценки влияния стандартной медикаментозной терапии на состояние углеводного обмена была сформирована 1-я группа больных ($n=63$). Стандартная терапия по поводу ИБС включала в себя бета-адреноблокаторы (бисопролол 5-10 мг/сут),

нитраты пролонгированного действия (изосорбида 5-мононитрат 20-40 мг/сут), блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин 5 мг/сут), антитромбоцитарные средства (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут), статины (аторвастатин 10-20 мг/сут).

Во 2-й группе ($n=60$) дополнительно к стандартной терапии был назначен препарат даларгин производства ОАО «Вектор-БиоПродукт», Новосибирск. Даларгин назначали эндоназально по 2 мг в сутки в два приема в течение 10 дней. С целью пролонгации эффекта препарата он применялся в той же дозировке по 10 дней в течение последующих двух месяцев (всего 3 курса за 3 месяца). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, половому составу и тяжести основного заболевания – ИБС.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью анализатора VITALAB Flexor E (без измерения общего гемоглобина). Концентрацию инсулина и С-пептида в крови определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000 производства компании DPC (США) с использованием реагентов фирмы DPC (ныне – Siemens Medical).

Состояние инсулинорезистентности оценивали с помощью индекса HOMA-IR (The Homeostatic Model Assessment), для расчета которого требуются значения уровней в крови глюкозы и инсулина. Индекс HOMA-IR определяли по формуле [23]:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак}}{22,5}$$
 (норма $< 2,77$).

Клинико-лабораторные исследования у больных проводили при поступлении больных в стационар и на 10-й день лечения, а также на 90-й день наблюдения.

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ STATISTICA version 6.0. Количественные данные представлены как $M \pm CO$, где M – выборочное среднее, CO – стандартное отклонение. Сравнение количественных переменных проводили с помощью критерия рангов Вилкоксона для зависимых переменных и U-теста Манна-Уитни для независимых групп. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки состояния углеводного обмена у больных ИБС с наличием и отсутствием метаболического синдрома в сравнении со здоровыми лицами представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели углеводного обмена у обследованных лиц

Группы	Показатели			
	НbA1c, %	Инсулин, мкМЕ/мл	С-пептид, нг/мл	Индекс НОМА, ед
Больные ИБС с МС (n=123)	7,11±0,93*#	15,51±0,89*#	3,39±0,09*#	5,20±0,76*#
Больные ИБС без МС (n=84)	5,32±0,90*	9,51±0,43*	2,63±0,18*	2,40±0,21*
Здоровые (n=80)	4,41±0,81	6,29±0,29	1,87±0,14	1,32±0,15

Примечание: * – отличия от контрольной группы значимы при $p < 0,001$; # – различия между группами больных ИБС значимы при $p < 0,001$.

Таблица 2

Динамика показателей углеводного обмена в группах больных ИБС с МС при лечении

Показатели	Группы больных					
	Стандартная терапия			Стандартная терапия + даларгин		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
		10 день	90 день		10 день	90 день
НbA1c, %	7,11±0,93	6,91±0,96	6,99±0,94	7,07±1,09	6,18±1,15*#	6,05±0,12*#
Инсулин, мкМЕ/мл	15,48±0,89	15,28±0,87*	14,48±0,90	15,50±0,90	12,14±0,66*#	12,02±0,68*#
С-пептид, нг/мл	3,39±0,09	3,35±0,08	3,38±0,06	3,36±0,07	3,06±0,09*#	3,08±0,08*#
НОМА-IR, ед	5,24±0,76	4,82±0,72*	5,18±0,74	5,18±0,82	3,20±0,73*#	3,21±0,77*#

Примечание: * – различия с показателями до лечения внутри группы значимы при $p < 0,05$; # – различия с группой стандартной терапии (СТ) на данный день исследования значимы при $p < 0,001$.

Приведенные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что у обследованных больных, несмотря на отсутствие СД 2 типа, наличие МС ассоциировалось как с гиперинсулинемией, так и с инсулинорезистентностью. Уровень гликированного гемоглобина также был наиболее высоким у пациентов с ИБС и проявлениями метаболического синдрома.

При анализе влияния проводимой терапии на состояние углеводного обмена следует учитывать, что больные ИБС с МС не получали сахароснижающих препаратов, а воздействие на нарушенную толерантность к глюкозе осуществлялось с помощью диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов в сочетании с повышением физических нагрузок.

В первую очередь были оценены результаты 10-дневного курса лечения пациентов в условиях стационара. Как видно из приведенных в таблице 2 данных, стандартная терапия за указанный короткий срок не повлияла на повышенный уровень гликированного гемоглобина и С-пептида в крови.

Содержание в крови инсулина уменьшилось на уровне тенденции ($p=0,042$), а значение индекса НОМА-IR снизилось на 8% ($p=0,015$).

При включении в стандартную терапию больных ИБС с МС даларгина через 10 дней отмечено значимое снижение концентрации в крови исходно высокого уровня инсулина – на 21,7% ($p < 0,001$). Наряду с этим, произошло уменьшение уровней С-пептида на 8,9% ($p=0,017$) и индекса НОМА-IR на 38,2% ($p < 0,001$). Немаловажно, что на фоне терапии с применением даларгина отмечено небольшое, но статистически значимое снижение НbA1c – на 12,6% ($p=0,008$).

Полученные за время 10-дневного курса стационарного лечения результаты свидетельствуют о способности даларгина снижать гиперинсулинемию и тем самым уменьшать инсулинорезистентность при метаболическом синдроме у больных ИБС.

Большой интерес представлял анализ влияния даларгина на показатели углеводного обмена через 3 месяца терапии. Согласно данным, представленным в таблице 2, полученные через 10 дней эффекты, заключающиеся в снижении

концентрации в крови инсулина, С-пептида и уменьшении индекса НОМА-IR, продолжали регистрироваться на том же уровне. В группе стандартной терапии отмеченное на 10-й день некоторое уменьшение индекса НОМА-IR к концу 3-го месяца терапии практически нивелировалось.

Учет переносимости даларгина показал, что его назначение хорошо переносилось больными. Эндоназальное введение препарата лишь в единичных случаях (2 на 60 больных) сопровождалось кратковременным чувством заложенности носа, не требовавшим отмены препарата.

Представленные результаты исследования свидетельствуют о том, что сравниваемые методы лечения по-разному влияли на состояние углеводного обмена у больных ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом. При проведении стандартной терапии это влияние было наименьшим. Эффективность коррекции гиперинсулинемии и инсулинорезистентности с дополнительным применением даларгина была существенно выше. Механизмы реализации указанного эффекта даларгина нуждаются в дополнительном изучении.

В связи с тем, что в данном исследовании оценивалась эффективность лечения больных ИБС и МС, в патогенезе которых существенную роль играет стресс (точнее, дистресс), наше внимание привлекли описанные в литературе стресс-лимитирующие свойства даларгина [12, 15], обладающего и цитопротекторными свойствами [2, 17].

Изначально даларгин использовался в гастроэнтерологической практике с целью ускорения процессов регенерации тканей при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также в лечении острых и хронических панкреатитов, панкреонекрозов [2]. Кроме эффектов на органы желудочно-кишечного тракта известны влияние даларгина на течение инфаркта миокарда [11, 18, 19], а также его противошоковая [21] и антиаритмическая активность [11]. Даларгин обладает антигипоксическими свойствами, сравнимыми с эффектами оксипутирата натрия и лития, вызывает достаточно продолжительную анальгезию при эпидуральном применении. Препарат совместим с опиатами, опиоидами, локальными анестетиками, способен потенцировать эффекты седации и анальгезии [10, 14]. Также даларгин способен стимулировать регенерацию кожи, подкожной клетчатки, нервной и костной ткани, печени, обладает антистрессорным эффектом и относится к эндогенной антистрессорной системе [15, 18].

Опыт применения в клинической практике даларгина, как и других препаратов пептидной природы, позволил установить наличие феномена «ускользания эффекта» [3]. Кроме того, при парентеральном введении препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер [7], что существенно ограничивает спектр его терапевтического применения. Для преодоления подобных явлений и пролонгации терапевтического эффекта нами была предложена и апробирована методика эндоназального введения даларгина по 1 мг 2 раза в день в течение 10 дней подряд. Далее данный курс повторялся через 1 и 2 месяца. При этом пациенты получали в течение трех месяцев три 10-дневных курса. Эффективность данного способа ведения даларгина была продемонстрирована в лечении больных атопическим дерматитом [4].

Таким образом, результаты данного исследования позволяют заключить, что даларгин корригирует нарушения углеводного обмена у больных ИБС, протекающей на фоне метаболического синдрома. Использование эндоназального назначения даларгина прерывистыми курсами в дополнение к стандартной терапии больных ИБС с метаболическим синдромом способствует снижению избыточной продукции инсулина и уменьшению инсулинорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александрова Е.Н., Насонов Е.Л., Виноградов В.А., Титов М.И.* Влияние синтетического аналога эндогенных опиоидов даларгина на естественную цитотоксичность лимфоцитов человека // Бюл. exper. биол. – 1988. – № 4. – С. 442–445.
2. *Булгаков С.А.* Даларгин в гастроэнтерологии. – М., 2008. – 49 с.
3. *Виноградов В.А., Полонский В.М.* Даларгин – наиболее активный синтетический аналог эндогенных опиоидов для лечения язвенной болезни (итоги пятилетнего поиска) // Бюллетень ВКНЦ АМН СССР. – 1986. – № 2. – С. 62–63.
4. *Глазунова И.Б., Бобынцев И.И., Завьялов А.В., Силина Л.В.* Анализ влияния противорецидивной терапии транскраниальной электростимуляцией и даларгином на трансформацию психоэмоционального состояния больных атопическим дерматитом // Вестн. новых мед. технол. – 2007. – Т. 14, № 3. – С. 140–142.
5. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Инсулинорезистентность и болезни сердца: есть ли связь? // Фарматека. – 2009. – № 15 (189). – С. 61–65.
6. *Клебанова Е.М., Балаболкин М.И., Креминская В.М.* Инсулинорезистентность: ее роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и

- возможности коррекции // Лечащий врач. Эндокринология. – 2005. – № 5. – С. 16-20.
7. Колотилев Н.Н. Нейропептиды. – Афины ; Москва ; Берлин : МАМТН, 2000.
 8. Короткина Р.Н., Фомиченков Е.П., Бабкина Н.В., Андреев В.И., Шлозников Б.М., Карелин А.А. Антиоксидантное действие даларгина на печень в условиях острого холестаза // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1990. – № 4. – С. 42–44.
 9. Курзанов А.Н. Лиганды опиатных рецепторов в клинической гастроэнтерологии // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 11. – С. 94-96.
 10. Лихванцев В.В., Смирнов В.И., Ситников А.Е. Перспективы использования малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. – 1994. – № 1. – С. 39–42.
 11. Маслов Л.Н., Федорова Н.А., Дудко В.А., Карпов Р.С. Антиангинальный и антиатерогенный эффект D-Ala²-Leu⁵-Arg⁶-энкефалина (даларгина) // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 4. – С. 80-83.
 12. Мецзякова Н.А., Стражев С.В., Донцов В.И., Клевова А.А., Грекова Т.И. Даларгин в реабилитации и общемедицинской практике // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2007. – № 1. – С. 34-39.
 13. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. Молекулярно-генетические особенности, характер метаболизма глюкозы и функция эндотелия у больных метаболическим синдромом русской популяции // Сахарный диабет. – 2008. – № 4. – С. 26-30.
 14. Михайлов Н.Н., Слепушкин В.Д., Вялов В.Н. Влияние даларгина на показатели водно-солевого обмена у крыс при краш-синдроме // Вестник интенсивной терапии. – 1994. – № 1. – С. 47–49.
 15. Николаев А.В., Ровина А.К., Войццкий В.Е., Пушкарев С.В. Пролонгированная эпидуральная анестезия у онкобольных // Паллиативная медицина и реабилитация. – 1998. – № 2–3. – С. 164.
 16. Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: второй пересмотр. – М. 2009.
 17. Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В., Ушакова О.В. Даларгин в комплексном лечении язвенных поражений при синдроме диабетической стопы. – Хабаровск : РИОТИП, 2002. – 78 с.
 18. Слепушкин В.Д., Золов Г.К., Виноградов В.А., Титов М.И. Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии. – Томск : Изд-во Томского ун-та, 1988. – 144 с.
 19. Слепушкин В.Д., Павленко В.С., Хлыстов В.В. Влияние даларгина на морфологические и функциональные показатели при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВКНЦ АМН СССР. – 1986. – № 2. – С. 54–55.
 20. Хугаева В.К. Влияние даларгина на микрогемо- и микролимфоциркуляцию // Бюл. экспер. биол. – 1988. – № 3. – С. 300–302.
 21. Чесноков Д.Н., Чурляев Ю.А., Денисов Э.Н. Использование даларгина для интраоперационной защиты головного мозга при нейрохирургических вмешательствах // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 6. – С. 21-22.
 22. Hirst J.A., Farmer A.J., Ali R., Roberts N.W., Stevens R.J. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, N 2. – P. 446-454.
 23. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetology. – 1985. – Vol. 28, N 7. – P. 412-419.