

¹Медицинский центр «Новомедицина», г. Ростов-на-Дону

²ЗАО «Лаборатория XXI век», г. Москва

³Детская городская больница № 2, г. Ростов-на-Дону

⁴ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,
г. Ростов-на-Дону

⁵Северо-Западный медицинский университет им. И.И.Мечникова,
Санкт-Петербург

**Персонализированная терапия
РЕАМБЕРИНОМ
пациентов с сахарным диабетом,
тип 1ада 1.5.,
в стадии декомпенсации**

**Сарвилина И.В.^{1,2}, Пятницкая С.А.³,
Дегтярева Е.Н.⁴, Романцов М.Г.⁵**

Статья процитирована в PubMed
(база данных медицинских и биологических публикаций)
PMID: 22993954

*Персонализированная терапия реамберином
пациентов с сахарным диабетом, тип 1ада 1.5., в стадии декомпенсации*

Источник: Клиническая медицина. 2012. №5. С.53-58.

Персонализированная терапия реамберином пациентов с сахарным диабетом, тип lada 1.5., в стадии декомпенсации

В настоящее время сахарный диабет (СД) является значимым приоритетом национальных систем здравоохранения всех стран мира. Этим заболеванием страдает 6% населения в мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2025 году количество больных СД в мире достигнет 333 миллиона человек. В связи с высокой распространенностью, хроническим течением, поражением органов-мишеней, ухудшением качества жизни (КЖ) пациентов, ежегодные затраты на ведение больных с СД составляют в России 7491,7 миллионов долларов. Среди больных СД 10-20% составляют больные с СД 1 типа. На СД 1 типа в России приходится 10-15 % от общего числа больных диабетом. Численность больных СД 1 типа в России составляет около 2 миллионов человек. Прогнозируемая продолжительность жизни больных с СД 1 типа укорачивается на треть.

Исследования в области клинической фармакологии в диабетологии сегодня связаны с новейшими открытиями в области генома, транскриптома и протеома СД 1 типа как основы для развития персонализированной терапии. Эти открытия стали возможными благодаря появлению инновационных технологий анализа биологических образцов организма человека, позволяющих выявить биомаркеры и молекулярные паттерны патогенеза СД 1 типа, а также оценить индивидуальные фармакологические эффекты лекарственных средств на молекулярном уровне у каждого конкретного пациента с СД 1 типа (фармакогеномика, фармакопротеомика). В основе структурных изменений сосудов и ткани почек, сердца, головного мозга при СД 1 типа лежит энергодефицит, нарушение ресинтеза белка, фосфолипидов, активация свободнорадикального окисления. Современные клинические руководства и международные рекомендации не уделяют достаточного внимания новым методам лечения СД 1 типа, эффективно воздействующим на метаболические процессы в стадии декомпенсации. Фармакопротеомный вид анализа при назначении лекарственных средств метаболической направленности действия в условиях декомпенсации СД 1 типа актуальны в связи с применением их при специфических типах СД, в том числе, при СД, тип LADA 1.5 (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Сегодня на фармацевтическом рынке России представлено большое количество средств метаболической направленности действия. Основной проблемой в применении их в клинике является отсутствие доказательных режимов дозирования при конкретной патологии и у конкретного пациента.

Целью работы являлась разработка персонализированных режимов терапии инфузионной средой с метаболической направленностью действия «Реамберин 1,5% раствор для инфузий» (состав – активное вещество-смешанная натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты,

Персонализированная терапия реамберином пациентов с сахарным диабетом, тип LADA 1.5., в стадии декомпенсации

электролиты в оптимальных для солевого кровезаменителя концентрациях, НТФФ Полисан, Россия) у пациентов с СД, тип LADA 1.5., в стадии декомпенсации на основе единой технологической платформы для оценки регуляции и функционирования метаболических шунтов, связанных с продукцией и трансформацией янтарной кислоты.

Материал и методы

Исследование являлось пострегистрационным проспективным с параллельным дизайном и проводилось в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ №42-511-99 от 29.12.98 г.), «Положением о порядке проведения экспертизы эффективности и безопасности лекарственных средств» (№ 291-22/81 от 04.11.99 г.), Приказом №103 «О порядке принятия решения о проведении клинических исследований лекарственных средств» (от 24.03.2000 г.). Исследование выполнено в соответствии с принципами Декларации Хельсинки /Токио /Венеция /Гонконг /Вашингтон /Эдинбург /Сеул (1964-2008 гг.).

В исследование было включено («0» день исследования) 63 пациента с СД, тип LADA 1.5., в стадии декомпенсации согласно клинико-anamnestической характеристике. Критерии диагноза СД у пациентов соответствовали предложенным ВОЗ / МФД (2006 г.). Контрольную группу составили 27 пациентов, принимавших интенсифицированный режим инсулинотерапии (ИИ), исследуемую группу – 36 пациентов, получавших ИИ и Реамберин, 1,5% раствор, внутривенно капельно, со скоростью 60 капель в минуту, 200 мл, в 17.00, через 48 часов, количество внутривенных введений - 10. Категория пациентов с СД, тип LADA 1.5., отличается длительностью заболевания к моменту появления потребности в инсулине 3-4 года. В стадии декомпенсации больной получал ИИ: инсулин короткого действия (Хумулин R, Eli Lilly, США) и инсулин продленного действия дважды в день (Хумулин Н, Eli Lilly, США). Доза инсулина короткого действия определялась из расчета 1 ЕД на каждые 1,7 ммоль/л постпрандиальной гликемии выше 7,8 ммоль/л. Инсулин средней продолжительности действия назначался в начальной дозе из расчета 0,2-0,5 Ед/кг веса и корригировался по уровню гликемии натошак 1 ЕД инсулина на каждые 1,1 ммоль/л, превышающие 7,7 ммоль/л. Конечной точкой исследования являлись критерии компенсации СД, которые оценивались через 30 дней терапии.

Для оценки влияния Реамберина на фоне ИИ на глюкостатическую динамику у больных определяли содержание глюкозы натощак и в 9:00,13:00,17:00 (гликемический профиль больного). Динамику уровня гликозилированного

***Персонализированная терапия реамберином
пациентов с сахарным диабетом, тип lada 1.5., в стадии декомпенсации***

гемоглобина (HbA1c), креатинина, натрия (Na⁺), калия (K⁺), кальция (Ca⁺⁺), магния (Mg⁺⁺), хлора (Cl⁻) в сыворотке крови пациентов, степень протеинурии и уровень креатинина в моче оценивались на автоматическом анализаторе Olympus AU640 (Olympus Corporation, Япония). Применялась методика S. M. Marshall в оценке соотношения альбумин/креатинин мочи. Оценка концентраций адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, иммунореактивного инсулина (ИРИ), тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) выполнялась на автоматическом анализаторе ADVIA CENTAUR (Bayer Diagnostics, Германия). Метод выявления межмолекулярных взаимодействий в плазме крови пациента с СД реализован на основе MALDI-TOF-TOF-масс-спектрометрии (прибор Ultraflex II, «Bruker», США), которая позволила выявить основной белковый паттерн плазмы крови и его динамику на фоне ИИ и Реамберина. Разделение белков плазмы крови пациентов производилось с помощью стандартных наборов, включающих 3 вида хроматографического разделения (MB-NIC C8 Kit, MB-IMAC Cu, MB-Wax Kit, производство «Bruker», США). Условием включения белка-маркера в диагностический профиль являлся показатель «покрытия сиквенса» при анализе масс-спектрограмм, который составил более 15%. Чувствительность MALDI-TOF-TOF - MS метода обнаружения белков в биологической жидкости и ткани составляет 1 нг/мл. Исследование механизмов функционирования молекул плазмы крови пациентов с СД, тип LADA 1.5., на фоне введения ИИ и Реамберина выполнялось в интегрированных базах данных: InterPro, Entrez, SWISS-PROT, OWL, NRDB, PROSITE, PRINTS, PDB. Данные о взаимодействиях и функциональных особенностях белков получены с помощью компьютерных программ STRING 8.1, STITCH.

КЖ пациентов оценивали по опроснику the Diabetes Quality of Life (низкий бал – дискомфорт и беспокойство, высокий – удовлетворительное КЖ).

Результаты и их обсуждение

Применение Реамберина приводило к достоверному снижению среднесуточного, максимального и минимального уровней глюкозы, HbA1c в крови пациентов с СД, тип LADA 1.5., при отсутствии достоверных изменений минимального уровня глюкозы и уровня HbA1c в крови пациентов контрольной группы.

В контрольной и исследуемой группах пациентов с СД, тип LADA 1.5., обнаружены микро-, макроальбуминурия и протеинурия, уровень креатинина сыворотки крови находился на верхней границе нормальных значений. Применение Реамберина сопровождалось достоверным уменьшением выраженности протеинурии, при статистически значимом снижении концентрации креатинина в сыворотке крови в пределах нормальных значений по сравнению с контрольной группой. В контрольной группе пациентов выявлено увеличение коэффициента альбуминурия/креатинин мочи >10 мг/ммоль. В группе больных, принимавших Реамберин, зарегистрировано достоверное устранение микроальбуминурии со снижением отношения альбумин/креатинин мочи.

В контрольной группе пациентов отмечено достоверное уменьшение концентрации ионов Na⁺, Cl⁻ в сыворотке крови при увеличении содержания ионов Ca⁺⁺ и соотношения Na⁺/K⁺. В группе пациентов, получавших ИИ и Реамберин, отмечалось достоверное и более выраженное уменьшение ионов Na⁺, K⁺ и Cl⁻ в сыворотке крови при увеличении соотношения Na⁺/K⁺, Mg⁺⁺ и Ca⁺⁺ в сыворотке крови.

Анализ результатов исследования содержания гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси, оси гипофиз-щитовидная железа и инсулина в течение суток в состоянии покоя, а также АКТГ у пациентов с СД, обнаружил, что уровни этих гормонов значительно выше, чем вечерние, за исключением ТТГ. Сравнительный анализ содержания гормонов в крови пациентов контрольной группы показал следующие закономерности суточного содержания гормонов в крови: выявлено достоверное снижение утренней и вечерней концентрации АКТГ при увеличении содержания кортизола в 8.00 и 18.00, значимое уменьшение уровня ИРИ, ось гипофиз-щитовидная железа отреагировала достоверным увеличением утренних и вечерних показателей Т3 и Т4 при уменьшении ТТГ в 8.00 и 18.00. Добавление Реамберина сопровождалось выраженными статистически значимыми изменениями всех

Персонализированная терапия реамберином пациентов с сахарным диабетом, тип lada 1.5., в стадии декомпенсации

гормональных показателей. Отмечено сужение диапазона колебаний показателей гормонального профиля в течение суток.

Анализ результатов MALDI-TOF-масс-спектрометрии пептидов плазмы в контрольной и исследуемой группах пациентов с СД, тип LADA 1.5., выявил динамику количественной идентификации белков-маркеров возникновения и прогрессирования заболевания на фоне ИИ и введения Реамберина. Качественный состав белков плазмы крови контрольной группы совпадал с качественным составом белков плазмы крови исследуемой группы пациентов по пунктам 1-17.

В контрольной и исследуемой группах пациентов на «0» день исследования зарегистрировано преобладание пациентов с неудовлетворительным КЖ по опроснику the Diabetes Quality of Life (45,2% и 46,5% соответственно). Применение ИИ в контрольной группе сопровождалось достоверным увеличением количества пациентов с удовлетворительным КЖ по сравнению с исходными значениями показателя (64,6%; $p < 0,05$). В группе больных, принимавших Реамберин, значительно уменьшался процент лиц с неудовлетворительным КЖ и увеличивалось количество пациентов с удовлетворительным КЖ по шкале the Diabetes Quality of Life по сравнению с контрольной группой пациентов (12,9% и 69,8% соответственно; $p < 0,001$).

Нами обнаружен высокий терапевтический эффект янтарной кислоты («Реамберин 1,5% для инфузий» НТФФ «Полисан»), связанный с обменно-модифицирующим и антиоксидантным действием вещества. При терапии Реамберином, вероятно, увеличивается чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину и уменьшается гипергликемия, что устраняет механизмы активации окислительного стресса. Увеличение чувствительности к экзогенному инсулину может быть связано с положительным действием сукцината на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизацию структуры и функции митохондрий, ионный обмен в клетке, о чем косвенно свидетельствуют внеклеточные изменения Na^+/K^+ , Ca^{++} , Cl^- , Mg^{++} . Вероятной мишенью представляются глюкокортикоидные рецепторы II и III типа, посредством которых снижается уровень активности Ca^{++} -кальмодулинзависимой NO (оксид азота) – синтазы с восстановлением физиологического уровня NO.

Механизмами реализации кардио- и вазопротективного эффекта Реамберина у пациентов с СД, тип LADA 1.5., являются:

- 1) угнетение активности гликозилирования, пероксидации белков и радикала NO;

***Персонализированная терапия реамберином
пациентов с сахарным диабетом, тип 1.5., в стадии декомпенсации***

- 2) влияние на бета-окисление жирных кислот, окислительное фосфорилирование глюкозы в миокарде, синтез АТФ, синтез коллагена в сердце;
- 3) опосредованное изменение уровня нейроэндокринной регуляции (инсулин, кортизол, Т3).

Достоверное снижение концентрации HbA1c у пациентов с СД на фоне приема Реамберина может свидетельствовать о снижении образования продуктов неферментативного гликозилирования белков-оснований Шиффа (обратимых), слабо обратимых (продуктов Амадори) и необратимых конечных продуктов гликозилирования. На уровне нефроцита вероятно возникает явление адаптационного резерва: снижение активности глутаматдегидрогеназы, что может быть вызвано увеличением содержания NAD•H₂ (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный) в результате торможения активности ферментов NAD•H-дегидрогеназы и цитохромоксидазы в митохондриях почек. Другим следствием обращения этой реакции является генерирование окисленного NAD, наличие которого обеспечивает возможность катализа дегидрирования субстратов. На уровне нефроцита происходит убывание глутамата в цикле Робертса, что способствует предохранению сукцинатдегидрогеназы от ингибирующего действия оксалоацетата и обеспечивает высокий уровень энергопродукции в клетке.

Механизмы реализации психокорректирующего эффекта Реамберина, лежащего в основе улучшения КЖ, могут быть связаны с основными путями синтеза ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) с учетом эффекта компартиментализации метаболизма глутамата, глутамина и ГАМК. Возможна активация g-глутамильного цикла. Представляется возможным влияние Реамберина на активность окислительного декарбоксилирования α-кетоглутарата с образованием сукцинил – КоА (коэнзим А).

Ключевым механизмом действия Реамберина является активация рецептора 1 типа к сукцинату, которая запускает антиоксидантный, антиагрегационный, антигипертензивный, иммуномодулирующий эффекты. Уменьшение экспрессии интерферона – омега 1 в плазме крови пациентов, наиболее выраженное на фоне приема Реамберина, отражает снижение активности Jak (Janus-kinase)-STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription protein)-сигнального пути в клетке и формирование иммунного ответа на пауреогенную вирусную инфекцию, увеличение роста и пролиферации миоцитов стенки сосудов у пациентов с СД. Снижение экспрессии карбоксипептидазы Z и увеличение экспрессии фактора 1-промоутера инсулина под влиянием Реамберина сопровождаются снижением интен-

Персонализированная терапия реамберином пациентов с сахарным диабетом, тип lada 1.5, в стадии декомпенсации

сивности аутоиммунного процесса и активацией высвобождения инсулина, глюкокиназы, генетической транскрипции транспортера глюкозы 2 типа, усилением пролиферации панкреатического эпителия. Уменьшение интенсивности экспрессии фактора свертывания V и эндотелиальной липазы отражает наличие антикоагулянтного и гиполипидемического эффектов у Реамберина.

Заключение

Таким образом, в исследовании продемонстрирована необходимость разработки “стратегии” оптимизации режимов метаболической биорегуляции на примере одной нозологии (СД, тип LADA 1.5) на основе комплексной системы анализа фармакодинамических эффектов инфузионного раствора «Реамберин 1,5%». Молекулярный анализ эффективности и безопасности применения средств метаболической направленности действия при СД 1 типа является основой для разработки персонализированной терапии СД 1 типа.

Реамберин®

(REAMBERIN)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
20.07.06 № 499
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0530/01/01

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин;

склад: 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію, натрію сукцинату 0,015 г (15 мг), натрію хлориду 0,006 г (6 мг), калію хлориду 0,0003 г (0,3 мг), магнію хлориду 0,00012 г (0,12 мг); *допоміжні речовини:* вода для ін'єкцій.

ФОРМА ВИПУСКУ

Розчин для інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Розчини для внутрішньовенного введення. Код АТС В05Х А31.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка. Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У постінфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки препарат сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів-маркерів цитолітичного синдрому.

Фармакокінетика. Не вивчалась.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, значна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, різні порушення кровообігу органів і тканин; порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;

- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;
- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжних форм вірусних гепатитів з жовтухою.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенно (краплинно), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більше 90 крап./хв (1-4,5 мл/хв). Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим призначають у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки. Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

Дітям першого року життя вводиться внутрішньовенно крапельно з розрахунку 2-5 мл/кг маси тіла щодня один раз на добу.

Недоношеним дітям доцільно вводити розчин зі швидкістю 3-6 мл/год.

Дітям від 1 до 14 років призначають в добовій дозі 10 мл/кг маси тіла зі швидкістю 3-4 мл/хв, але не більше 400 мл на добу. Дозу ділять на 2 введення. Тривалість курсу лікування становить 5 діб.

ПОБІЧНА ДІЯ

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короткочасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

З обережністю застосовують у випадку, якщо користь від застосування препарату переважає ризик у період вагітності та лактації.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Препарат є антагоністом барбітуратів.

УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°C. Можливе заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або за наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

УПАКОВКА

Флакони скляні по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

ВИРОБНИК

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

АДРЕСА

Російська Федерація, 191119, м. Санкт-Петербург, Ліговський пр, 112;
т/ф. (812) 710-82-25

*Заступник директора Державного
фармакологічного центру МОЗ України, д.м.н.*

Т.А. Бухтіарова