

Применение алликора при сахарном диабете 2 типа

Л.В. Недосугова, И.А. Собенин, Л.В. Филатова, М.И. Балаболкин, А.Н. Орехов

Кафедра эндокринологии и диабетологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова МЗ РФ, НИИ экспериментальной кардиологии РКНПК МЗ РФ, НИИ атеросклероза РАЕН, Москва

Как известно, при сахарном диабете (СД) 2 типа двукратно повышается смертность от коронарной недостаточности у мужчин и пятикратно от ИБС у женщин [6, 9]. Гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертония и ожирение – основные факторы риска летальности при СД, ведущие к прогрессированию атеросклероза, обусловлены инсулинорезистентностью периферических тканей [16]. Как показало исследование UKPDS (1998), снизить прогрессирование атеросклероза и летальность при СД можно лишь при комплексном подходе к терапии, направленной не только на компенсацию углеводного обмена, но и нормализацию артериального давления, стабилизацию массы тела и коррекцию дислипидемии [21].

Чеснок обладает гиполипидемическим, антиатеросклеротическим и гипогликемическим действием. В клинической практике использование препаратов чеснока в качестве противодиабетического средства не получило должного распространения, хотя в народной медицине сушеный чеснок входит в состав травяных сборов, применяемых при СД. Открытое клиническое исследование, проведенное более 10 лет назад в странах Юго-Восточной Азии, выявило эффективность чеснока при СД [19].

Первые данные о применении для лечения СД Алисата – первого отечественного препарата пролонгированного действия на основе чеснока, отличающегося от зарубежных аналогов более прогрессивной технологией приготовления сырья, появились в 1997 г. и заложили основу для дальнейших исследований [1, 14].

В данной работе представлены результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования у больных СД 2 типа по оценке гипогликемического и гиполипидемического действия таблеток Алликор (ИНАТ-Фарма, Россия), получаемых из экстракта чесночного порошка.

В исследование включены 60 больных (26 мужчин, 34 женщины) СД 2 типа в возрасте $48 \pm 2,6$ лет, с длительностью заболевания от полугода до 5 лет; ИМТ составляет $27,8 \pm 1,2$ кг/м². В зависимости от степени компенсации углеводного обмена больные разделены на 2 группы. 1-ю группу (20 человек) составили больные, у которых на момент включения в исследование базальная гликемия составляла $7,7 \pm$

$0,71$ ммоль/л, уровень фруктозамина сыворотки крови был нормальным ($278,5 \pm 17,0$ мкмоль/л).

Во 2-ю группу вошли 40 больных с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена, у которых базальная гликемия составляла $9,71 \pm 0,52$ ммоль/л и уровень фруктозамина сыворотки крови $390,5 \pm 12,2$ мкмоль/л.

Больные 1-й группы получали Алликор в режиме монотерапии, которая включала отмену пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) на весь период лечения и назначение Алликора или плацебо в дозе 300 мг в таблетке 2 раза в день во время еды с интервалом 12 ч (10 человек получали Алликор, 10 человек – плацебо). При еженедельном контроле гликемии устойчивое ее повышение $>9,5$ ммоль/л служило основанием для признания монотерапии неэффективной и исключения пациента из исследования.

Больные 2-й группы получали Алликор или плацебо в режиме комбинированной терапии с препаратами сульфонилмочевины (20 человек получали Алликор, 20 человек – плацебо). За 10 дней до начала исследования были отменены гиполипидемические препараты, за 3 дня до начала исследования были отменены β -блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики. В течение этого периода проведено рандомизированное распределение больных по группам, получающим Алликор или плацебо. В течение всего исследования больные получали стандартную низкокалорийную диету №9.

Комплексное исследование параметров липидного и углеводного обмена проводилось 1 раз в неделю и включало определение гликемии натощак, уровня фруктозамина (ФА) сыворотки крови, общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛВП) и триглицеридов (ТГ). ФА определяли колориметрически по кинетике реакции с тетразолием нитросиним [10] с использованием стандартной гипергликемической сыворотки (Boehringer Mannheim GmbH, Германия). Липиды сыворотки определяли ферментативным методом с помощью наборов Boehringer Mannheim.

Достоверность различий между группами, получающими Алликор или плацебо, определяли с помощью непараметрических

методов вариационного анализа. Достоверность изменений биохимических параметров в течение исследования определяли с помощью двустороннего парного t-критерия. Для статистического анализа использовали программный пакет SPSS 7.0 (SPSS inc. США).

Результаты исследования представлены в таблице и на рисунке. У больных СД 2 типа при монотерапии Алликором в течение 4 нед. отмечалось достоверное снижение уровня ТГ сыворотки крови в среднем на 36% от исходного уровня ($p < 0,05$). Уровни общего ХС и ХЛВП достоверно не изменялись. В группе плацебо никаких достоверных изменений содержания липидов сыворотки крови выявлено не было. У больных, получавших Алликор в режиме

ных, получавших Алликор, отмечалось достоверное снижение содержания ФА в сыворотке крови на протяжении всего исследования по сравнению с группой плацебо, где изменений показателей компенсации углеводного обмена выявлено не было. Во 2-й группе больных, получавших Алликор в режиме комбинированной терапии, уже через неделю от начала исследования отмечалось достоверное снижение гликемии натощак, что проявлялось появлением гипогликемических состояний, и мы снизили дозу препаратов сульфонилмочевины. К концу исследования суточная доза препаратов сульфонилмочевины у больных, получавших Алликор, была ниже-

Динамика содержания липидов в сыворотке крови ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Исходные данные	Дни			
			7-й	14-й	21-й	28-й
Монотерапия						
Холестерин, ммоль/л	Алликор	6,42±0,18	6,57±0,47	6,29±0,21	6,36±0,31	6,23±0,47
	Плацебо	6,52±0,34	6,23±0,34	6,36±0,49	6,21±0,39	6,36±0,44
Триглицериды, ммоль/л	Алликор	2,96±0,51	2,60±0,47	2,16±0,34	1,99±0,47*	1,90±0,25*
	Плацебо	2,66±0,78	2,27±0,84	2,76±0,54	2,47±0,23	2,45±0,26
Холестерин ЛВП, ммоль/л	Алликор	1,27±0,11	1,29±0,29	1,26±0,18	1,19±0,17	1,26±0,11
	Плацебо	1,38±0,13	1,43±0,14	1,25±0,06	1,37±0,07	1,42±0,09
Комбинированная терапия						
Холестерин, ммоль/л	Алликор	6,81±0,26	6,18±0,31	6,05±0,23	6,26±0,44	6,52±0,42
	Плацебо	6,29±0,31	6,52±0,42	6,05±0,44	6,47±0,44	6,31±0,44
Триглицериды, ммоль/л	Алликор	3,03±0,31	2,45±0,32	2,57±0,60	2,21±0,42*	2,25±0,33*
	Плацебо	2,88±0,30	2,71±0,42	2,30±0,25	2,60±0,32	2,64±0,38
Холестерин ЛВП, ммоль/л	Алликор	1,30±0,11	1,27±0,14	1,22±0,10	1,22±0,10	1,28±0,13
	Плацебо	1,38±0,14	1,22±0,08	1,28±0,11	1,44±0,11	1,40±0,12

* Достоверное отличие от исходного уровня ($p < 0,05$).

монотерапии, отмечалось улучшение показателей углеводного обмена. Достоверное снижение уровня ФА наблюдалось через 3 нед. приема препарата и сохранялось до конца исследования на фоне снижения базальной гликемии через 2, 3 и 4 нед. лечения. У больных, получавших плацебо, не наблюдалось достоверных изменений уровня ФА сыворотки крови. В группе плацебо гликемия натощак неуклонно возрастала (см. рисунок, б), что привело к досрочному исключению из исследования значительной части (60%) больных.

У больных СД 2 типа 2-й группы, получавших Алликор в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, наблюдалось достоверное снижение концентрации триглицеридов сыворотки крови на 26% от исходного уровня ($p < 0,05$). Уровни общего ХС и ХЛВП не менялись.

В группе плацебо достоверных изменений содержания липидов сыворотки крови не было. У боль-

ных на 15% ($p < 0,05$). После коррекции дозы препаратов сульфонилмочевины гликемия натощак повысилась с $8,1 \pm 0,5$ до $9,0 \pm 0,8$ ммоль/л, однако уровень ФА сыворотки крови продолжал постоянно и достоверно снижаться, что свидетельствует об удовлетворительной компенсации углеводного обмена (см. рисунок).

Алликор снижает уровень общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови, повышает содержание холестерина ЛВП, снижает систолическое и диастолическое АД, активизирует фибринолиз, ингибирует агрегацию тромбоцитов [2]. В генезе диабетических сосудистых осложнений, в том числе и более раннего развития атеросклероза, основная и иницирующая роль принадлежит хронической гипергликемии [11].

Мы предприняли попытку оценки сахароснижающего действия Алликора в целях изучения возможности его применения для лечения и профилак-

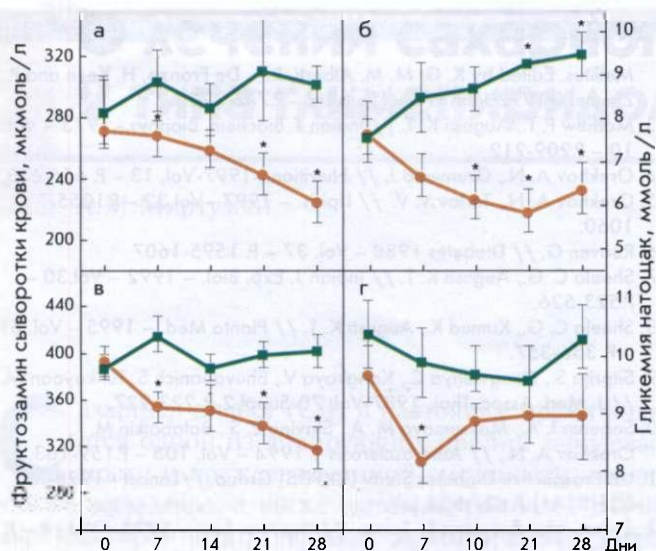


Рисунок. Динамика углеводного обмена.
 а - монотерапия, фруктозамин;
 б - монотерапия, гликемия;
 в - комбинированная терапия, фруктозамин;
 г - комбинированная терапия, гликемия.
 ● - Алликор; ■ - плацебо

тики диабетических сосудистых осложнений.

В режиме монотерапии Алликор снижал гликемию натощак и способствовал снижению уровня фруктозамина сыворотки крови. В режиме комбинированной терапии Алликор достоверно ($p < 0,05$) снижал уровень фруктозамина сыворотки крови, что отражало улучшение степени компенсации углеводного обмена. Достоверное снижение гликемии натощак отмечалось лишь в течение 1-й недели, что можно объяснить последующим снижением дозы препаратов сульфонилмочевины.

Таким образом, Алликор можно применять в целях поддержания компенсации углеводного обмена у больных СД 2 типа как в качестве монотерапии при неэффективности диетотерапии и легком течении заболевания, так и в комбинации с ПСП при неэффективности препаратов сульфонилмочевины. Возможность снижения суточных доз последних на фоне приема Алликора представляется нам наиболее существенной, поскольку снижается риск таких побочных эффектов препаратов сульфонилмочевины, как гипогликемические состояния, прибавка веса, накопление внутриклеточного холестерина [12, 20].

Возможность применения чесночных препаратов в сахароснижающей терапии была экспериментально обоснована в ряде работ. Первое сообщение об эффективности аллицина (сульфонидного биологически активного компонента чеснока) при ал-

локсановом диабете у крыс появилось в 1973 г. [13]. В этой и последующих работах было установлено, что серусодержащие аминокислоты, входящие в состав чеснока, обладают прямым гипогликемическим действием, потенцируют эффект инсулина сыворотки крови и усиливают синтез гликогена в печени при аллоксаниндуцированном диабете у мышей и кроликов [3, 5, 7, 8]. Компоненты чеснока снижают содержание липидов в сыворотке крови и активность щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатазы [17]. При аллоксановом диабете у крыс лечение серусодержащими аминокислотами (компонентами чеснока) способствовало достижению компенсации углеводного обмена в такой же степени, как и лечение глибенкламидом и инсулином. Серусодержащие аминокислоты стимулировали секрецию инсулина β -клетками и подавляли перекисное окисление липидов в большей степени, чем глибенкламид и инсулин [4, 18]. Показано, что экстракты чеснока обладают антиоксидантным действием, ингибируя генерацию свободных радикалов и стимулируя активность каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [22].

Можно предположить, что экстракты чеснока, обладающие антиоксидантным действием, способствуют повышению чувствительности к инсулину периферических тканей и печени за счет влияния на процессы ПОЛ в фосфолипидном слое клеточной мембраны. Гипогликемический эффект препарата можно объяснить его периферическим действием, приводящим к снижению инсулинорезистентности тканей-мишеней.

Прием Алликора в течение 4 нед. как в режиме монотерапии, так и в режиме комбинированного лечения привел к снижению ($p < 0,05$) уровня триглицеридов, (см. таблицу), наблюдалось существенное снижение уровня общего холестерина и повышение содержания ХЛВП [2, 11]. Возможно, что снижение уровня триглицеридов обусловлено улучшением компенсации углеводного обмена, что сопровождается подавлением липолиза и снижением печеночной продукции ЛНП. Возможно, что выявленное нами в ходе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования сахароснижающее действие Алликора свидетельствует о снижении резистентности периферических тканей к действию инсулина и объясняет его антиатерогенные свойства, выявленные в ходе ранее проведенных исследований [2, 11, 15].

Таким образом, Алликор может быть рекомендован больным СД 2 типа как в виде монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами в качестве препарата, повышающего чувствительность к инсулину, способствующего не только улучшению компенсации углеводного обмена, но и профилактике прогрессирования сосудистых осложнений.

Литература

1. Мельчинская Е. Н., Поповцева Щ. Н., Громнацкий Н. И. // Бюлл. эксп. биол. мед.- 1997 - № 11 - С.595-597
2. Собенин И. А., Орехов А. Н. // Росс. Кардиол. Журн.-1999 - №2- С.17-21.
3. Augusti K. T., Mathew P. T. // *Experientia* - 1975 - Vol. 31 - P. 148-149.
4. Augusti K. T., Sheela C. G. // *Experientia* - 1996 - Vol. 52 -P.115-120.
5. Begum H., Bari M. A. // *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* - 1985 - Vol. 11 - P.64- 68
6. Hanefeld M., Schmechel H., Julius U. et al. // *Diabetes Res Clin Pract.* -1996-Vol 30 (suppl.) - P. 67-70.
7. Jain R. S., Vyas C. R. // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1975 - Vol.28. - P.684-685.
8. Jain R. S., Vyas C. R. // *Br. Med. J.*-1974 Vol. 2 - P.730.
9. Krolewsky A. S., Warram J. H., Valsania P., Martin B. C., Laffel L. M., Christlieb A. // *Am. J. Med.*-1991-Vol. 90 - P. 56S-61S.
10. Kruse-Jarres J. D., Jaraush J., Lehmann P., Vogt B. W. and Riets P. // *Lab. Med.* - 1989 - Vol.13 - P.245-250
11. Kuusisto J., Mykkanen L., et al. // *Diabetes* -1994 - Vol.43 (8). P. - 960-967.
12. Lebovitz H. T., Melander A. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Edited by K. G. M. M. Alberti, R.A. De Fronzo, H. Keen and P. Zimmet @1992 John Wiley (Sons Ltd - P.746-772.
13. Mathew P. T., Augusti K. T. // *Indian J. Biochem. Biophys.*- 1973 - Vol. 10 - P.209-212
14. Orekhov A. N., Grunwald J. // *Nutrition.* -1997-Vol. 13 - P. 656-663.
15. Orekhov A. N., Tertov V. V. // *Lipids.* - 1997 -Vol.32 - P.1055-1060.
16. Reaven G. // *Diabetes* 1988 - Vol. 37 - P. 1595-1607
17. Sheela C. G., Augusti K. T. // *Indian J. Exp. Biol.* - 1992 - Vol.30 - P.523-526.
18. Sheela C. G., Kumud K., Augusti K. T. // *Planta Med.* - 1995 - Vol. 61 - P. 356-357.
19. Sitprijia S., Plengvidhya C., Kangkaya V., Bhuvapanich S.,Tunkayoon M. // *J. Med. Assoc. Thai.*-1987-Vol. 70-Suppl.2-P. 223-227.
20. Sobenin I. A., Makumova M. A., Slavina E. S., Balabolkin M. I., Orekhov A. N., // *Atherosclerosis* - 1994 - Vol. 105 - P.159-163.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. //*Lancet* -1998- vol 352(9131)-P 837-853.
22. Zhihua Wei, Benjamin H. S. Lau. // *Nutrition Res.* - 1998 - Vol 18 - P. 61-70.