

О.Б. ИЛЮХИНА, И.В. МАДЯНОВОбластная клиническая больница № 2, г. Оренбург
Институт усовершенствования врачей, г. Чебоксары

612.466.21: 615.015.4

Анализ эффективности применения урикодепрессоров при сахарном диабете 2 типа

Мадянов Игорь Вячеславовичдоктор медицинских наук, профессор,
заведующий курсом эндокринологии Института усовершенствования врачей г. Чебоксары
428032, г. Чебоксары, Красная площадь, д. 3, тел.: (8352) 62-66-37

На основании результатов собственных исследований показано, что калия оротат и аллопуринол могут рассматриваться в качестве препаратов выбора при коррекции пуриновых нарушений у больных СД 2. Калия оротат, несколько уступая аллопуринолу в эффективности в плане снижения урикемии и продукции мочевой кислоты, обладает дополнительным преимуществом — обеспечивает улучшение липидного профиля плазмы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, пуриновый обмен, лечение, оротат калия, аллопуринол.

O.B. ILYUKHINA, I.V. MADYANOVRegional Clinical Hospital № 2, Orenburg
Institute of Advanced Medical, Cheboksary

Analysis of the effectiveness of uricodepressors at diabetes mellitus 2 type

Based on the results of own studies have shown that potassium orotate and allopurinol may be considered as drugs of choice for the correction of purine disorders in patients with DM 2. Potassium orotate, yielding several allopurinol in effectiveness in reducing uricemia and production of uric acid, has the added advantage — provides improved plasma lipid profile.

Keywords: diabetes mellitus 2 type, purine metabolism, treatment, potassium orotate, allopurinol.

Успехи современной диабетологии неразрывно связаны с достижениями последних лет в области изучения особенностей обмена веществ при сахарном диабете (СД). Существенным прорывом в понимании патогенеза заболевания явилось установление при СД таких метаболических феноменов, как неферментативное гликирование, усиление полиолового пути окисления глюкозы, процессов липопероксидации и ряда других.

В последние годы все чаще стали появляться сведения о возможном участии в патогенезе СД и нарушений пуринового

обмена, особенно затрагивающих его заключительные этапы — образование при участии фермента ксантиноксидазы (КО) мочевой кислоты (МК). Есть основания полагать, что пуриновый дисметаболизм сопряжен к патогенезу диабета и 1 (СД 1), и 2 (СД 2) типов.

МК и ее метаболиты имеют структурную схожесть с классическим диабетогеном аллоксаном и в эксперименте способны вызывать диабет, близкий к СД 1 [2]. Гиперурикемию (ГУ) рассматривают в качестве вероятного предиктора СД 2. В эпидемиологических исследованиях она нередко обнаруживает связь



Таблица.

Динамика гликемии, параметров мочекишечного обмена и липидограммы крови у больных СД 2 в зависимости от характера лечения

Показатель, ед. измер.	Группы наблюдения		
	Традиционное лечение (n=43)	Традиционное лечение + аллопуринол (n=26)	Традиционное лечение + калия оротат (n=36)
Гс, ммоль/л	10,4 ± 2,8 8,9 ± 2,8 df=35; p=0,009	10,8 ± 3,9 9,1 ± 3,0 df=25; p=0,0176	10,6 ± 2,5 10,1 ± 2,6 df=35; p=0,02
Гп, ммоль/л	12,9 ± 2,7 10,8 ± 3,3 df=30; p=0,002	12,7 ± 5,3 10,9 ± 3,5 df=18; p=0,12	12,2 ± 2,7 11,8 ± 2,8 df=30; p=0,048
МКк, мкмоль/л	351 ± 103 341 ± 123 df=30; p=0,57	389 ± 130 278 ± 83 df=20; p=0,0017	351 ± 100 309 ± 84 df=35; p=0,0005
МКм, ммоль/сут	7,6 ± 2,4 7,2 ± 3,1 df=22; p=0,58	7,9 ± 3,3 5,3 ± 2,2 df=12; p=0,0052	7,9 ± 2,1 5,6 ± 1,9 df=27; p=0,0005
ХСоб, ммоль/л	6,3 ± 1,3 6,2 ± 1,6 df=18; p=0,9	5,7 ± 1,2 5,8 ± 0,9 df=17; p=0,59	6,0 ± 1,0 5,8 ± 0,9 df=31; p=0,09
ТГ, ммоль/л	1,73 ± 1,1 1,8 ± 1,0 df=16; p=0,33	1,94 ± 0,89 1,67 ± 0,61 df=15; p=0,2	2,0 ± 1,4 1,89 ± 1,26 df=31; p=0,22
ХСЛПНП, ммоль/л	3,96 ± 1,3 3,86 ± 1,9 df=16; p=0,78	3,4 ± 1,0 3,6 ± 0,6 df=11; p=0,38	3,7 ± 0,83 3,6 ± 0,96 df=31; p=0,38
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,34 ± 0,21 0,37 ± 0,2 df=16; p=0,29	0,44 ± 0,19 0,4 ± 0,2 df=13; p=0,55	0,41 ± 0,28 0,38 ± 0,25 df=31; p=0,22
ХСЛПВП, ммоль/л	1,41 ± 0,35 1,44 ± 0,32 df=16; p=0,75	1,48 ± 0,3 1,35 ± 0,3 df=11; p=0,38	1,23 ± 0,24 1,35 ± 0,27 df=30; p=0,0001
ИА, отн.ед	3,69 ± 1,37 3,62 ± 1,46 df=16; p=0,79	2,88 ± 0,76 3,2 ± 0,68 df=11; p=0,38	3,82 ± 1,16 3,45 ± 1,13 df=30; p=0,0034

Примечание.

В числителе — исходные значения, знаменателе — после лечения.

с компонентами так называемого метаболического синдрома [3]. Известно, что заболевания, обусловленные пуриновым дисметаболизмом (подагра, уратный литиаз и прочие), близки по сопутствующей патологии и осложнениям к СД 2.

Указано, что при манифестных формах заболевания (СД 1, СД 2) отклонения в пуриновом обмене должны восприниматься как признак метаболического неблагополучия (декомпенсации СД): они нарастают пропорционально выраженности углеводных нарушений. И тем не менее при СД улучшение углеводного обмена, достигаемое в ходе стандартной сахароснижающей терапии, часто не обеспечивает ожидаемой нормализации

пуринового обмена, в частности, снижения продукции МК. В первую очередь это касается больных СД 2, имеющих ГУ и/или чрезмерно высокую (более 6,6 ммоль/сут) урикурию [5]. В этих случаях возникает необходимость прибегать к применению у пациентов с СД 2 урикодепрессоров.

Широкому кругу клиницистов наиболее известны и доступны два урикодепрессора: аллопуринол и калия оротат. Аллопуринол позиционируется как конкурентный ингибитор ключевого фермента окисления пуринов ксантиноксидазы, что приводит к снижению продукции конечного продукта пуринового обмена МК. Оротовая кислота активизирует окисление в пентозном ци-



кле, усиливая процесс образования рибозы. Путем конкуренции за связывание 5-фосфорилпиридопиримидината (ключевого промежуточного продукта синтеза гипоксантина — предшественника пуринов) оротовая кислота также способствует снижению образования МК [6].

Цель исследования

Сравнить эффективность применения урикодепрессоров аллопуринола и калия оротата у больных СД 2.

Материалы и методы

Обследованы 105 больных СД 2 с ГУ и/или гиперурикемией в возрасте от 39 до 70 лет (средний возраст $56,3 \pm 8,3$ года) (здесь и далее $M \pm SD$) с длительностью заболевания от впервые выявленных случаев до 25 лет ($7,3 \pm 5,0$ лет).

Среди обследованных выделены 3 репрезентативные по возрасту, длительности СД 2 и основным клинико-метаболическим параметрам группы пациентов: контрольная, составленная из 43 больных, получающих традиционное лечение, и 2 основные группы, объединившие пациентов, получающих наряду с традиционной терапией урикодепрессоры аллопуринол и калия оротат. Аллопуринол (Egis, Венгрия) в дозе 0,3 г/сут. принимали 26 больных, калия оротат (Биосинтез, Россия) в дозе 3 г/сут. — 36 человек. Повторное метаболическое тестирование проводили через 14 дней.

Учитывали показатели гликемического профиля (гликемия в 8 — 12 — 16 — 20 часов), на основании которого вычисляли среднесуточную гликемию (Гс), ее амплитуду (ГА) и гликемический показатель (Гп) по формуле $G_s + 1/2GA$ [8]. Из показателей пуринового обмена посредством спектрофотометрического метода [4] определяли МК в крови (МКк) и в суточной моче (МКм). У части больных в сыворотке крови в стандартизированной липидной лаборатории по традиционным методикам [7] исследовали параметры липидограммы: общий холестерин (ХСоб), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и триглицериды (ТГ). Ряд показателей определяли расчетным способом, предложенным А.Н. Климовым [1]: уровень ХСЛПОНП — делением содержания ТГ на 5; концентрацию ХСЛПНП — как разницу между содержанием ХС и суммой ХСЛПОНП и ХСЛПВП; индекс атерогенности (ИА) — как отношение разности концентраций ХС и ХСЛПВП к содержанию ХСЛПВП.

При статистической обработке использовали пакет программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Оценку вида распределения проводили посредством теста Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки, имеющие приближенно нормальное распределение, описывали как $M \pm SD$. При оценке динамики показателей в процессе лечения применяли критерий Т-Стьюдента для зависимых выборок с учетом степени свободы (df). В качестве порогового уровня статистической значимости принимали значение $p=0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как следует из данных, представленных в таблице, за период наблюдения во всех группах было достигнуто статистически значимое снижение средней суточной гликемии (Гс). Улучшение углеводного обмена в группе больных СД 2, получающих традиционное лечение, не сопровождалось позитивными изменениями в показателях пуринового обмена, тогда как в группах, где применялись урикодепрессоры, статистически значимо, как и ожидалось, снизились и урикемия (МКк), и урикемия (МКм). Причем это снижение было несколько выразительнее при использовании в качестве урикодепрессора аллопуринола.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что у больных СД 2 с нарушениями пуринового обмена (ГУ и/или гиперурикемия) улучшение углеводного обмена в процессе лече-

ния не обеспечивает нормализацию мочекишечного метаболизма, что диктует необходимость включения в терапию у этой категории пациентов урикодепрессоров.

Межгрупповое сравнение по динамике параметров липидограммы показало, что за период наблюдения в группах с традиционным лечением и традиционным лечением в комбинации с аллопуринолом не отмечено сколько-нибудь значимых положительных сдвигов. За этот же период в группе больных СД-2, получающих в комплексе с традиционной терапией калия оротат, произошло статистически значимое увеличение в крови уровня ХСЛПВП, что в целом отразилось на снижении атерогенного потенциала плазмы (произошло уменьшение величины ИА).

Способность калия оротата у больных СД-2 одновременно положительно влиять на пуриновый метаболизм и параметры липидограммы открывает перспективы более широкого использования этого препарата в диабетологической практике. Ведь очевидно, что из-за присущей СД-2 сложной коморбидности, когда при лечении имеются все предпосылки для полипрагмазии, особенно актуально применение препаратов с многоплановыми позитивными эффектами.

Выводы

У больных СД 2 с нарушениями пуринового обмена (ГУ и/или гиперурикемия) улучшение углеводного обмена в процессе лечения не обеспечивает нормализацию мочекишечного метаболизма, что диктует необходимость включения в терапию у этой категории пациентов урикодепрессоров.

Урикодепрессоры, в частности калия оротат и аллопуринол, могут рассматриваться в качестве препаратов выбора при коррекции пуриновых нарушений у больных СД 2.

При назначении урикодепрессоров следует учитывать, что калия оротат, несколько уступая аллопуринолу в эффективности в плане снижения урикемии и продукции мочевой кислоты, обладает по сравнению с ним дополнительным преимуществом — обеспечивает улучшение липидного профиля плазмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислипидопротеидеми и атеросклероз. Л.: Медицина, 1984. 168 с.
2. Мадянов И.В., Балаболкин М.И., Григорьев А.А. Экспериментальная оценка диабетогенных эффектов мочевой кислоты. Проблемы эндокринологии 1997; 1: 36-38.
3. Мадянов И.В., Балаболкин М.И., Саперов В.Н. и др. Гиперурикемия как фактор риска некоторых неинфекционных заболеваний жителей Чувашии. Терапевтический архив 1997; 6: 49-51.
4. Мадянов И.В., Зайцев А.И., Григорьев А.А., Марков Д.С. Лабораторный анализ важнейших показателей пуринового обмена (Методические рекомендации). Чебоксары 1998. 28 с.
5. Мадянов И.В. Особенности пуринового обмена на этапах развития и прогрессирования сахарного диабета (диагностические, патогенетические и лечебные аспекты): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1999. 45 с.
6. Синяченко О.В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри. Укр. ревматол. журнал 2003; 1: 11: 35-41.
7. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии. Изд-во Мерк, Шарп и Доум. 1991. 255 с.
8. (Schambach H., Knappe G., Carol W.) Шамбах Х., Кнаппе Г., Карола В. Гормонотерапия: Пер. с нем. М.: Медицина, 1988. 416 с.