

В. Б. Шатило, Л. М. Ена, М. А. Орынчак^{*,#}, И. П. Вакалюк^{*,α}, И. А. Антонюк-Щеглова, С. С. Наскалова, В. П. Чижова, Н. С. Наумчук, О. Г. Гаркавенко, И. В. Мудрук, Т. В. Лисенко, Е. В. Купраш, Л. В. Глушко^{*,#}, И. И. Вакалюк^{*,#}, О. С. Човганюк^{*,#}, Н. Р. Артёменко^{*,#}, Л. В. Лосюк[#], С. В. Фёдоров^{*,#}, О. С. Вербовская^{*,#}, И. В. Козлова^{*,#}, П. П. Звонарь^{*,α}, Т. П. Мергель^{*,α}

Государственное учреждение “Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины”, 04114 Киев

^{*}Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018 Ивано-Франковск

[#]Ивано-Франковская центральная городская клиническая больница, 76025 Ивано-Франковск

^αИвано-Франковский областной клинический кардиологический диспансер, 76000 Ивано-Франковск

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА “КРАТАЛ” У БОЛЬНЫХ С ПРЕДИАБЕТИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА (результаты рандомизированного многоцентрового исследования)

Учитывая большую распространенность предиабетических нарушений углеводного обмена, которые считаются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа, актуальным является своевременное выявление и устранение этих нарушений. Целью исследования было изучение эффективности клинического применения препарата Кратал (таурин, экстракты боярышника и пустырника) у больных с нарушением гликемии натощак, нарушением толерантности к глюкозе или их сочетанием. Изменения концентрации глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч стандартного глюкозотолерантного теста (СГТТ) сравнивали у 98 пациентов, которые в течение 2 мес принимали Кратал, и у 99 больных контрольной группы, которых наблюдали такой же период времени. До и после лечения методом лазерной доплерографической флоуметрии определяли максимальную объемную скорость кровотока кожи при пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией (ОСКК_{макс}). У больных, которые получали Кратал, через 1 и

**Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева
НАМН Украины**

**Отдел клинической физиологии и патологии
внутренних органов**

Шатило В. Б. — зам. директора по научной работе,
в.н.с., д.м.н., профессор
Антонюк-Щеглова И. А. — в.н.с.
Бондаренко Е. В. — с.н.с., к.м.н.
Наскалова С. С. — с.н.с., к.м.н.
Чижова В. П. — в.н.с., к.м.н.

Отдел клинической и эпидемиологической кардиологии

Ена Л. М. — руководитель отдела, д.м.н., профессор
Гаркавенко О. Г. — н.с.

Купраш Е. В. — врач-терапевт, к.м.н.

Мудрук И. В. — с.н.с., к.м.н.

Лисенко Т. В. — клинический ординатор

Наумчук Н.С. — заведующая клинической лаборатории

**Ивано-Франковский национальный медицинский университет
Кафедра внутренней медицины стоматологического
факультета**

Орынчак М. А. — зав. кафедрой, д.м.н., профессор
Артёменко Н. Р. — доцент, к.м.н.
Вакалюк И. И. — доцент, к.м.н.
Човганюк О. С. — доцент, к.м.н.

Кафедра внутренней медицины № 2 и медсестринства

Вакалюк И. П. — зав. кафедрой, д.м.н., профессор
Звонарь П. П. — доцент
Мергель Т. П. — ассистент, к.м.н.

**Кафедра терапии и семейной медицины факультета
последипломного образования**

Глушко Л. В. — зав. кафедрой, д. м. н., профессор
Фёдоров С. В. — доцент, к.м.н.
Козлова И. В. — асс., к.м.н.

**Ивано-Франковская центральная городская клиническая
больница**

Лосюк Л. В. — зав. терапевтическим отделением № 1
Вербовская О. С. — зав. кардиологическим отделением, доцент, к.м.н.

© В. Б. Шатило, Л. М. Ена, М. А. Орынчак, И. П. Вакалюк, И. А. Антонюк-Щеглова, С. С. Наскалова, В. П. Чижова, Н. С. Наумчук, О. Г. Гаркавенко, И. В. Мудрук, Т. В. Лисенко, Е. В. Купраш, Л. В. Глушко, И. И. Вакалюк, О. С. Човганюк, Н. Р. Артёменко, Л. В. Лосюк, С. В. Фёдоров, О. С. Вербовская, И. В. Козлова, П. П. Звонарь, Т. П. Мергель, 2018.

2 мес лечения выявлено более значительное, в сравнении с контрольной группой, снижение концентрации глюкозы в плазме крови натощак. Через 1 и 2 мес лечения Краталом статистически значимо уменьшилась концентрация глюкозы через 2 ч СГТТ, которая через 2 мес была ниже, чем в контрольной группе. Применение Кратала у большинства пациентов привело к нормализации показателей гликемии натощак и (или) при СГТТ. Кроме того, через 2 мес лечения Краталом улучшилась вазомоторная функция эндотелия микрососудов, о чем свидетельствует увеличение $OSK_{\text{макс}}$ при проведении пробы с реактивной постишемической гиперемией. У больных контрольной группы показатель функционального состояния эндотелия микрососудов не изменился. Таким образом, результаты многоцентрового, рандомизированного, открытого, контролируемого, сравнительного, параллельного исследования свидетельствуют о достаточно высокой эффективности комбинированного препарата Кратал в устранении предиабетических нарушений углеводного обмена и эндотелиальной дисфункции. Полученные данные обосновывают новое показание для применения Кратала — коррекция предиабетических нарушений углеводного обмена с целью предупреждения их трансформации в сахарный диабет 2 типа.

Ключевые слова: Кратал, сахарный диабет 2 типа.

Нарушение гликемии натощак (НГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) относятся к предиабетическим состояниям, которые являются факторами риска развития сахарного диабета 2 типа [31]. В мире предиабетические нарушения имеют 314 млн человек, через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн. От 3 % до 5 % людей с предиабетом ежегодно переходят в категорию больных СД 2 типа, при этом частота трансформации увеличивается с возрастом [21]. Предиабетические нарушения углеводного обмена способствуют развитию и прогрессированию дислипидемий и атеросклероза, ухудшают прогноз заболеваний сердечно-сосудистой системы, существенно увеличивают риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смерти) [18, 19, 23]. Так, результаты Фрэмлингского исследования показали, что нарушение толерантности к глюкозе увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [23]. В исследовании *DECODE* выявлена корреляционная зависимость между повышенным уровнем глюкозы через 2 часа после еды и показателем смертности от любых причин [19]. Результаты мета-регрессионного анализа результатов 20 исследований (95 783 чел. без СД 2 типа) показали, что повышенные уровни глюкозы натощак ($\geq 6,1$ ммоль/л) и через 2 часа глюкозотолерантного теста ($\geq 7,8$ ммоль/л) существенно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что метаболические нарушения возникают гораздо раньше первых клинических проявлений СД 2 типа и к моменту постановки диагноза приводят к необратимым сосудистым изменениям.

В связи с этим актуальным является устранение метаболических нарушений на ранних стадиях

их развития, в частности у пациентов с нарушением уровня гликемии натощак и нарушением толерантности к глюкозе, что позволит предупредить развитие СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Общепринятой и эффективной стратегией профилактики СД 2 типа у лиц с предиабетическими нарушениями углеводного обмена является модификация образа жизни — ограничение калорийности пищевого рациона, расширение объема физической активности, снижение массы тела, что позволяет уменьшить риск на 58 % [33]. Однако мотивация людей старшего возраста к изменению образа жизни является недостаточно высокой. Среди медикаментозных средств наиболее эффективными являются метформин (уменьшает риск развития СД 2 типа на 31 % у пациентов с ожирением и нарушением гликемии натощак) [26] и акарбоза (уменьшает риск развития СД 2 типа на 25 % у людей с нарушенной толерантностью к глюкозе) [16]. Однако эти препараты применяются у больных СД 2 типа и в настоящее время не включены в стандарты лечения пациентов с предиабетическими нарушениями углеводного обмена в связи с наличием побочных эффектов, особенно у людей пожилого возраста.

В ряде исследований на животных показано, что аминокислота таурин восстанавливает чувствительность тканей к инсулину, уменьшает инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение и гипертриглицеридемию [29]. Таурин усиливает взаимодействие инсулина с его рецептором, что приводит к повышению синтеза гликогена, усилению гликолиза и поглощения глюкозы гепатоцитами и кардиомиоцитами [30]. Уменьшая повышенную активность разьединительного белка (*UCP2*) на внутренней мембране митохондрий, таурин восстанавливает глюкозо-стимулирован-

ную секрецию инсулина, нарушенную при СД 2 типа [20].

В клинических исследованиях выявлено уменьшение в 1,5-2 раза содержания таурина в плазме крови и тромбоцитах больных сахарным диабетом по сравнению со здоровыми лицами [24]. У больных СД применение таурина в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 4-х недель способствовало уменьшению уровня глюкозы в крови [22]. У мужчин с избыточной массой тела таурин предупреждал развитие инсулинорезистентности и дисфункции панкреатических β -клеток [35].

Таурин является одним из трех компонентов препарата Кратал, который производится ПАО НПЦ "Борщаговский ХФЗ". В состав таблетки препарата кроме таурина (867 мг) входит густой экстракт плодов боярышника (43 мг) и экстракт пустырника (87 мг). Благодаря кардиотоническому, антиангинальному, антиаритмическому, антиагрегантному и седативному эффектам Кратал с 2000 г. успешно применяется при лечении больных с хронической ИБС, артериальной гипертензией, нейроциркуляторной дистонией, пострадиационным синдромом.

Механизм антигипергликемического действия экстракта боярышника связывают с активацией АМФ-зависимой киназы, в результате чего уменьшается активность фосфоэнолпируваткарбоксихиназы — ключевого фермента глюконеогенеза, что сопровождается уменьшением продукции глюкозы печенью [32]. Кроме этого, повышение синтеза и транслокации транспортера глюкозы *GLUT 4* усиливает утилизацию глюкозы в скелетных мышцах [17].

Активное вещество экстракта пустырника ингибируют митохондриальный разъединительный белок, что приводит к угнетению АТФ-чувствительных калиевых каналов в панкреатических бета-клетках и усилению секреции ими инсулина [25].

Таким образом, каждый из активных ингредиентов Кратала оказывает влияние на разные патогенетические механизмы развития нарушений углеводного обмена, а их сочетание приводит к синергизму благоприятных эффектов препарата. Это послужило основанием для экспериментального и клинического изучения эффективности Кратала при метаболическом синдроме и сахарном диабете.

При анализе влияния Кратала у крыс на развитие метаболического синдрома, индуцированного высокофруктозной диетой, установлено, что применение препарата в течение 2-х мес замедляет развитие инсулинорезистентности, нарушения толерантности к углеводам, абдоминального ожи-

рения, гипертриглицеридемии, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, прокоагуляционной активности крови [4, 5].

На модели экспериментального стрептозотоцинового диабета показано, что Кратал снижает базальную и постпрандиальную гипергликемию. В эксперименте на крысах с диабетической нефропатией применение Кратала приводило к снижению базальной гипергликемии, глюкозурии, нормализации клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации, ослаблению оксидативного и нитрозивного стресса, торможению выраженности микроальбуминурии и морфологических изменений в почках [3].

В клинических исследованиях, выполненных на базе ГУ "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины", установлена превышающая эффективность комплексной терапии с включением в схему препарата "Кратал" по сравнению с базовой сахароснижающей терапией по влиянию на показатели гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и клинических симптомов СД 2 типа [11, 12].

В то же время ранее не изучалась эффективность и безопасность применения препарата "Кратал" у больных с предиабетическими нарушениями углеводного обмена, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Обследуемые и методы. Клиническое исследование проводилось как открытое, рандомизированное, сравнительное, параллельное, многоцентровое в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики (GCP), принципами Хельсинкской Декларации, действующим законодательством Украины и в строгом соответствии с протоколом исследования. Данное клиническое исследование проводилось на пяти клинических базах по единому протоколу. Определение функционального состояния эндотелия микрососудов методом доплеровской флоуметрии проводилось только на базе ГУ "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины". В исследование было включено 200 пациентов.

Основными критериями включения были:

- 1) возраст от 45 до 79 лет;
- 2) наличие умеренного, высокого и очень высокого риска развития СД 2 типа в течение последующих 10 лет по шкале "FINDRISK";
- 3) уровень глюкозы в плазме крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л (нарушение гликемии натощак) и/или уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч стандартного орального глюкозотолерантного теста 7,8–11,0 ммоль/л (нарушение толерантности к глюкозе).