

---

# ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

---

**В. И. Петров, Н. В. Рогова, А. Ю. Рязанова, С. А. Сергеева, М. В. Качанова,  
Ю. А. Заболотнева, О. И. Эпштейн**

Кафедра клинической фармакологии ВолГМУ

## **СВЕРХМАЛЫЕ ДОЗЫ АНТИТЕЛ К С-КОНЦЕВОМУ ФРАГМЕНТУ $\beta$ -СУБЪЕДИНИЦЫ РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА — НОВЫЙ КЛАСС САХАРОСНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ**

УДК 616.379 — 008.64 — 085.252.349

Препарат «Батион» (антитела к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина в сверхмалых дозах, смесь гомеопатических разведений С12+С30+С200, ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия), является новым средством для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа. Проведенное клиническое исследование показало эффективность и безопасность препарата при применении его у пациентов с СД 2-го типа средней степени тяжести. По клинической эффективности батион не уступал глибенкламиду, а по положительному влиянию на индекс НОМА-IR, инсулинемию натощак, индекс массы тела (ИМТ) батион превосходил препарат сравнения. Учитывая эффективность и безопасность батиона, можно рекомендовать назначение данного препарата пациентам с СД 2-го типа средней степени тяжести при умеренно выраженных нарушениях углеводного обмена.

*Ключевые слова:* больные СД 2-го типа, новый класс сахароснижающих средств, батион, антитела к инсулиновым рецепторам.

---

**V. I. Petrov, N. V. Rogova, A. U. Ryazanova, S. A. Sergeeva, M. V. Katchanova,  
J. A. Zabolotneva, O. I. Epshtein**

## **EXTREMELY LOW DOSES OF ANTIBODIES TO THE C-FINAL FRAGMENT OF $\beta$ -SUBUNIT INSULIN RECEPTOR ARE THE NEW CLASS OF ORAL BLOOD GLUCOSE-LOWERING AGENTS**

Bation (antibodies to the C-final fragment of  $\beta$ -subunit insulin receptor in extremely low doses, a mixture of homeopathic dilutions of C12+C30+C200, «Scientific and Industrial Manufacturer «Materia Medica Holding», Limited Liability Venture, Russia), is a novel drug developed to treat type II diabetes. A conducted clinical trial showed that the drug was effective and safe when used in patients with type II diabetes of moderate severity. Bation was not inferior to Glibenclamide in its clinical effectiveness and was superior to the drug to be compared in producing a positive effect on the index of HOMA-IR, fasting insulinemia, as well as BMI. Taking into account the effectiveness and safety of this drug, Bation can be recommended as a prescription drug for patients with moderate forms of type II diabetes when disturbance of carbohydrate metabolism is moderately manifested.

*Key words:* Treatment of type II diabetes, the new class of oral blood glucose-lowering agents, bation, antibodies to the insulin receptor.

---

Распространенность СД во всем мире достигла эпидемических уровней и продолжает неуклонно возрастать. В настоящее время СД и его осложнения — в числе первых трех причин смертности после сердечно-сосудистых и онкологических

заболеваний [2]. Такие темпы роста распространенности СД 2-го типа и его осложнений связаны с недостаточной эффективностью существующих сахароснижающих средств. Высокая социальная значимость СД и недостаточный

контроль гликемии диктуют необходимость поиска новых классов сахароснижающих средств.

Существующие в настоящее время гипогликемические средства представлены инсулинами и пероральными сахароснижающими средствами. Число больных СД типа 2, требующих лечения инсулином, неуклонно возрастает, уже давно превышает количество больных СД типа 1, и может достигать 30 % от всех пациентов с СД типа 2. Применение инсулина требует обучения больных, строгого самоконтроля гликемии и сопряжено с риском развития серьезного осложнения — гипогликемии и гипогликемической комы. Препараты сульфонилмочевины и несульфонилмочевинные секретораги (меглитиниды) улучшают уровень гликемии путем стимуляции секреции инсулина панкреатическими  $\beta$ -клетками [9], при этом повышение уровня циркулирующего инсулина частично покрывает инсулинорезистентность периферических тканей. Известно, что со временем у пациентов, получающих монотерапию препаратами сульфонилмочевины, наблюдается прогрессирующая потеря гликемического контроля. В связи с этим обсуждается проблема истощения функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы при длительном приеме препаратов сульфонилмочевины [16]. Побочные эффекты препаратов сульфонилмочевины и меглитинидов включают увеличение веса [23, 26, 29] и гипогликемию [14, 26, 29]. Увеличению массы тела уделяется значительное внимание, учитывая то, что часто до начала терапии у пациентов наблюдается ожирение. Риск гипогликемии становится более значимым при достижении пациентами целевых уровней гликемии [16]. Частота возникновения этих побочных эффектов меньше у меглитинидов, чем у препаратов сульфонилмочевины. Меглитиниды имеют более гибкий режим дозирования, чем другие пероральные препараты, так как принимаются малыми дозами перед каждым приемом пищи. Их стоимость значительно выше, чем стоимость препаратов сульфонилмочевины [16], что существенно ограничивает их применение в РФ и других странах, а необходимость частого приема этих препаратов в течение дня снижает комплаентность пациентов [10].

Метформин, единственный бигуанид, применяемый в настоящее время, действует в первую очередь за счет уменьшения продукции глюкозы печенью и оказывает сравнительно меньшее влияние на увеличение чувствительности периферических тканей к инсулину. Исследования с использованием радиоактивных изотопов показывают, что уменьшение продукции глюкозы печенью происходит, в первую очередь, за счет ингибирования глюконеогенеза [10, 24]. Так как метформин действует за счет снижения глюконеогенеза печенью, он является в основном антигипергликемическим препаратом, чем гипогликемическим, таким как

инсулин и препараты сульфонилмочевины [10]. Наиболее частые нежелательные реакции на метформин возникают со стороны ЖКТ — тошнота, рвота, анорексия, диарея. Некоторые пациенты также описывают металлический привкус во рту [8]. Лактоацидоз — редкое, но потенциально опасное осложнение, возникающее на фоне приема метформина. Из-за риска развития лактоацидоза некоторые противопоказания, такие как нарушение функции печени и почек, сердечная недостаточность, дегидратация злоупотребления алкоголем, ограничивают применение этого препарата [18, 22]. Тиазолидиндионы — активаторы ядерного фактора транскрипции PPAR- $\gamma$  и модуляторы активности генов, регулирующих углеводный и липидный обмен (13). Увеличение веса и отеки на фоне применения тиазолидиндионов ограничивают их широкое применение у пациентов с сердечной недостаточностью [19]. В 2007 году было сообщено о наличии новых побочных эффектов тиазолидиндионов. Частота переломов предплечья, плеча, бедренной кости выше у женщин, получающих росиглитазон, чем у тех, кто получал метформин или глибурид [25]. Было обнаружено, что женщины, получавшие пиоглитазон, более вероятно имели длительно заживающие переломы, чем получающие сравнимый препарат или плацебо в течение максимального периода 3—5 лет [28].

Ингибиторы альфа-глюкозидаз, например акарбоза, замедляют процессы последовательного ферментирования и всасывания углеводов по всей тонкой кишке. Указанный механизм действия приводит к снижению уровня постпрандиальной гипергликемии, то есть препараты этой группы являются антигипергликемическими, а не сахароснижающими [11, 15]. Эту группу пероральных сахароснижающих средств считают менее эффективной, чем другие [13, 21, 27]. Побочные эффекты включают метеоризм и часто приводят к прекращению использования препарата. Вследствие низкой эффективности и большой частоты побочных реакций ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз не имеют широкого применения [16].

В связи с недостаточным контролем гликемии у больных СД 2-го типа при использовании традиционных средств, наличием ряда ограничений к применению имеющихся сахароснижающих средств актуален поиск новых препаратов для лечения этой патологии. В настоящее время изучаются новые сахароснижающие средства, такие как аналоги глюкагоноподобного пептида-1 GLP-1, ингибиторы DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase-IV) и аналоги амилина. В России зарегистрирован только аналог GLP-1 эксенатид, применяющийся только парентерально в связи с тем, что разрушается в ЖКТ.

Одним из новых направлений в фармакологии является фармакология сверхмалых доз анти-

тел (СМД) к эндогенным регуляторам функции. Использование СМД в терапевтической практике представляется перспективным направлением по целому ряду причин. Во-первых, в силу того, что позволяет использовать в качестве лекарственного средства антитела к известным антигенам с хорошо изученной активностью и в значительной мере облегчает процесс фармакологического скрининга. Во-вторых, антитела к эндогенному регулятору воспроизводят его активность в позитивном, модифицированном виде, оказывая щадящий эффект. В-третьих, исследования показали, что антитела в сверхмалых дозах не вызывают привыкания и пристрастия [3, 4, 6]. У всех СМД антител был выявлен высокий уровень безопасности [5].

Новым препаратом для лечения нарушений углеводного обмена, созданным на основе антител к С-концевому фрагменту  $\beta$ -субъединицы рецептора инсулина, является «Батион» (НПФ «ОАО «Материя Медика Холдинг»). Препарат оказывает модулирующее действие на активность рецептора инсулина, а именно на активность С-концевого фрагмента  $\beta$ -субъединицы ИР, являющегося сайтом прикрепления Shc [20], связанного с активацией ряда субстратов, вовлеченных в становление инсулинорезистентного статуса [7, 12].

Эффективность нового гипогликемического на основе СМД антител к С-концевому фрагменту  $\beta$ -субъединицы рецептора инсулина препарата «Батион» у больных с СД 2-го типа изучалась в пилотном исследовании в клинике ВоГМУ на кафедре клинической фармакологии.

В исследовании было включено 10 пациентов в возрасте ( $58,6 \pm 5,4$ ) лет с установленным диагнозом сахарного диабета 2-го типа (согласно критериям ВОЗ, 1999) давностью не менее 3 месяцев, средней степени тяжести без осложнений или с начальной стадией диабетической ретинопатии, имеющих уровень гликозилированного гемоглобина ( $7,37 \pm 0,28$ ) %, добровольно подписавших согласие на участие в исследовании. В течение 3 месяцев пациенты принимали батион по 2 таблетки 4 раза в сутки.

Результаты исследования установили наличие гипогликемической активности у препарата «Батион». После 3 месяцев терапии батионом по 2 таблетки 4 раза в день произошло снижение уровня HbA1c на 0,86 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями, достигнув уровня ( $6,51 \pm 0,30$ ) %. Через три месяца применения батиона гликемия натощак достоверно снизилась на 23,5 % от исходного ( $p < 0,05$ ) и достигла уровня ( $5,48 \pm 0,32$ ) ммоль/л. Постпрандиальная гликемия снизилась достоверно на 18,5 % по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ) и составила ( $7,55 \pm 0,32$ ) ммоль/л. Все пациенты достигли компенсации углеводного обмена через 3 месяца терапии [1].

Функциональная активность бета-клеток поджелудочной железы в ходе терапии батионом изменялась недостоверно во всех исследуемых группах. В результате терапии батионом мы выявили достоверную динамику индекса НОМА-IR. После проведенного лечения достигнуто достоверное снижение индекса НОМА—IR на 47,5 % по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ).

По результатам нашего исследования было продемонстрировано положительное влияние батиона на все характеристики липидного профиля. Через 3 месяца терапии вес пациентов в целом снизился на 4,8 % ( $p < 0,05$ ). Соответственно таким же образом изменился ИМТ. Важно отметить, что произошло перераспределение отложений жира в сторону уменьшения висцерального ожирения. Об этом свидетельствует уменьшение окружности талии на 4,3 % и отношения окружность талии/окружность бедра на 1,8 % ( $p < 0,05$ ).

Все пациенты достигли низкого риска ангиопатии по уровням общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП [1]. Мы получили достоверное снижение общего холестерина через три месяца терапии батионом на 18,9 %, ЛПНП на 34,4 %, триглицеридов на 18,8 % через 3 месяца терапии ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями. Отмечалось достоверное повышение ЛПВП на 34,8 % по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, пилотное исследование установило наличие гипогликемической активности представителя нового класса сахароснижающих средств, содержащих сверхмалые дозы антител к С-концевому фрагменту  $\beta$ -субъединицы рецептора инсулина, — батиона у больных СД 2-го типа, связанной с улучшением чувствительности периферических тканей к действию инсулина. Терапия батионом сопровождалась также улучшением показателей липидного обмена у больных СД 2-го типа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Методические рекомендации / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — 3-е изд. М.:ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, 2007.
2. Джанашия П. Х., Мирина Е. Ю. // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 2. — С. 112—1172.
3. Эпштейн О. И., Береговой Н. А., Сорокина Н. С. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1999. — Т. 127, № 3. — С. 17—320.
4. Эпштейн О. И., Воробьева Т. М., Берченко О. Г. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1999. — Т. 127, № 5. — С. 547—549.
5. Эпштейн О. И. Сверхмалые дозы. История одного исследования. — М., 2008. — 335 с.
6. Эпштейн О. И., Щерстобоев Е. Ю., Мартюшев-Поклад А. В. и др. // Бюл. Экспер.биол. — 2004. — Т. 137, № 5. — С. 527—529.

7. Aguirre V., Uchida T., Yenush L., Davis R., White M. F. // Journal of Biological Chemistry. — 2000. — Vol. 275. — P. 9047—9054.
8. Bailey C. J., Turner R. C. // The New England Journal of Medicine. — Vol. 334. — P. 574—579.
9. Doar J. W., Thompson M. E., Wilde C. E., Sewell P. F. // British Medical Journal. — 1976. — Vol. 1. — P. 498—500.
10. Fowler M. J. // Clinical Diabetes. — 2007. — Vol. 25, №. 4. — P. 131—134.
11. Goke B, Herrmann-Rinke C. // Diabetes Metab Rev. — 1998. — Vol. 14 (Suppl. 1). — P. S31—S38.
12. Ishihara H., Sasaoka T., Ishiki M., et al. // Molecular Endocrinology. — 2002. — Vol. 16 (10). — P. 2371—2381.
13. Josse R. G., Chiasson J. L., Ryan E.A., et al. // Diabetes Res Clin Pract. — 2003. — Vol. 59. — P. 37—42.
14. Kilo C., Meenan A., Bloomgaren Z. // Clinical Therapeutist. — 1992. — Vol. 14. — P. 801—812.
15. Lebowitz H. E. // Diabetes Rev. — 1998. — Vol. 6. — P. 132—145.
16. Kimmel B., Silvio E. // Clinical Diabetes. — 2005. — Vol. 23, №. 2. — P. 64—76.
17. Mudaliar S., Henry R. R. // Annu Rev Med. — 2001. — Vol. 52. — P. 239—257.
18. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M.B., et al. // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 1963—1972.
19. Nesto R. W., Bell D., Bonow R. O., et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2941—2948.
20. Paz K., Voliovitch H., Hadari Y. R., et al. // Journal of Biological Chemistry. — 1996. — Vol. 271. — P. 6998—7003.
21. Salman S., Salman F., Satman I., et al. // Curr Med Res Opin. — 2001. — Vol. 16. — P. 296—306.
22. Salpeter S. R., Walsh J. M., Ormiston T. M., et al. // Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2006. — Vol. 8. — P. 538—554.
23. Schade D. S., Jovanovic L., Schneider J. // J. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 38. — P. 636—641.
24. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G., Dailey G., Gerich J. E. // New England Journal of Medicine. — 1995. — Vol. 333. — P. 550—554.
25. Schwartz A. V., Sellmeyer D. E. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2007. — Vol. 92. — P. 1232—1234.
26. The U. K. // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837—853.
27. Van de Laar F. A., Lucassen P. L., Kemp J., et al. // Diabetes Res Clin Pract. — 2004. — Vol. 63. — P. 57—65.
28. Vervoort G., Tack C. J. // Netherl J Med. — 2007. — Vol. 65. — P. 157—159.
29. Zimmerman B. R. // Endocrinology and metabolism clinics of North America. — 1997. — Vol. 26. — P. 511—521.

**А. А. Спасов, О. Ю. Гречко, Н. В. Елисева**

Кафедра фармакологии ВолГМУ

## **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НАРКОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОПИОИДНЫХ АГОНИСТОВ**

УДК 615.212.7:616-092.9

Выполнены исследования по изучению симптомов физической зависимости соединения 1b, проявляющего каппа-агонистическую активность, в сравнении с морфином. Установлено, что вещество 1b обладает низким наркогенным потенциалом, вызывает рецессивные признаки зависимости только при субхроническом введении, а также снижает тяжесть опиоидной зависимости на фоне хронической морфинизации животных.

*Ключевые слова:* каппа-опиоидный рецептор, агонист, морфин.

**A. A. Spasov, O. Y. Grechko, N. V. Eliseeva**

## **COMPARATIVE STUDYING OF ABUSE POTENTIAL OF OPIOID AGONISTS**

We studied signs of physical dependence of 1b compound possessing kappa-opioid agonistic activity in contrast to morphine. It was revealed that 1b compound possesses a low narcogenous potential eliciting recessive dependence signs only upon subchronic administration. It also reduces the severity of opioid dependence when the animal is chronically morphinised.

*Key words:* k-opioid receptor, agonist, morphin.

Создание новых эффективных обезболивающих средств, лишенных серьезных побочных эффектов, характерных для типичных опиоидных анальгетиков, является одной из наиболее приоритетных и важных проблем современной фармакологии и медицины. Опиоидные анальгетики

остаются «золотым стандартом», основной группой обезболивающих препаратов, применяемых при сильных болевых синдромах, связанных с травмой, хирургическими операциями, заболеваниями внутренних органов, злокачественными новообразованиями, инфарктом миокарда. Основ-