

Сибирский Государственный Медицинский Университет  
Научно-производственное объединение «Биолит»

ОТЧЕТ  
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ  
КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА «ФЛАВИГРАН»  
(производитель: ООО «Биолит»)  
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА.

Исполнители:

Кафедра эндокринологии  
и диабетологии СибГМУ

Зав. кафедрой профессор,  
д.м.н. Кравец Е.Б.



Сахарный диабет (СД) и его осложнения – одна из важнейших медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения. В структуре инвалидности и смертности пациентов, страдающих диабетом, лидирующее положение занимают его поздние осложнения. Так как с увеличением продолжительности жизни их вероятность возрастает, эта проблема приобретает особую актуальность, особенно если учесть профилактическую направленность диабетологии. Современная концепция ведения больных диабетом трактует данное заболевание, как определенный «образ жизни». Такой подход ставит на первое место систему высокоэффективного амбулаторного наблюдения за больными, при которой заболевание должно как можно меньше влиять на образ жизни, а больной должен стать максимально независимым, при этом активнее участвуя в лечебном процессе вместе с врачом. Поражение сетчатки (диабетическая ретинопатия) при сахарном диабете занимает особое место, так как существенно влияет на качество жизни больных. Диабетическая ретинопатия (ДР) – специфичное позднее сосудистое осложнение сахарного диабета – является основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в развитых странах. Она составляет 80–90% от всей инвалидности по зрению, обусловленной сахарным диабетом [Kohner E.M. et al., 1992]. Распространенность диабетической ретинопатии достаточно велика и в основном зависит от длительности и типа сахарного диабета. При сахарном диабете типа 1 она редко выявляется в момент постановки диагноза. Однако через 10 лет после начала заболевания практически все эти больные будут страдать ретинопатией, из них примерно у 2/3 пациентов она будет выявляться в пролиферативной стадии. У 1/3 лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа, ретинопатия выявляется при установлении диагноза. Необходимо учитывать, что подавляющее большинство больных с диабетическими поражениями сетчатки – это больные с сахарным диабетом типа 2, вследствие большей распространенности этого типа СД. Ретинопатия является серьезным этиологическим и патогенетическим фактором,

способствующим снижению остроты зрения, вплоть до развития слепоты. Опасность этого осложнения состоит в том, что диабетическое поражение сосудов сетчатки долгое время остается незамеченным. Жалобы появляются при распространении процесса на центральную область сетчатки или когда происходят обширные кровоизлияния. На развитие диабетической ретинопатии оказывают влияние длительность, тип сахарного диабета, но в большей степени декомпенсация сахарного диабета, нерегулярный контроль уровня глюкозы в крови и пренебрежение мерами его коррекции. Также имеют значение биохимические, гемодинамические и гормональные факторы. Они взаимодействуют между собой и несут общую ответственность за сосудистые нарушения - образование микроаневризм, тромбозов, гемморагий, твердых экссудатов, формирования неоваскуляризации, витреоретинальных тяжей и отслойку сетчатки. Основным в лечении и профилактике диабетической ретинопатии является оптимальная компенсация углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина  $HbA1c \leq 7\%$ ). Коррекция липидного обмена и контроль артериального давления ( $\leq 130/80$  мм.рт.ст.). Медикаментозное лечение комплексное с использованием антиагрегантов, антиоксидантов, ангиопротекторов, пептидных биорегуляторов. Применяется фотокоагуляция сетчатки (лечебный эффект при 1 ст. 75%, при 2 степени 72,5%, 3 степени 69%), криокоагуляция (лечебный эффект 45,5 %). Разнообразие методов лечения диабетической ретинопатии свидетельствует об их недостаточной эффективности. Дальнейший поиск новых способов лечения остается актуальным. Все выше перечисленное диктует необходимость поиска новых патогенетических лекарственных средств, имеющих как лечебную эффективность, так и экономическую значимость. С этой целью можно использовать комбинированные препараты природного происхождения, которые оказывают положительное влияние, как на коррекцию углеводного обмена, так и на изменение метаболических нарушений, связанных с основным заболеванием.



### **Цель исследования:**

Оценить эффективность и безопасность использования комбинированного препарата «Флавигран» в комплексном лечении сахарного диабета 1 и 2 типа.

Для реализации поставленной цели решались **следующие задачи:**

- 1) Проанализировать динамику показателей углеводного обмена (уровень гликемии натощак и постпрандиальной гипергликемии, уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) по отношению к группе сравнения.
- 2) Проанализировать состояние липидного обмена (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) до лечения препаратом «Флавигран» и после.
- 3) Изучить влияние БАД «Флавигран» на состояние глазного дна (диабетическая ретинопатия) до и после лечения.
- 4) Оценить безопасность изучаемого препарата.

### **Материалы и методы:**

В проспективном рандомизированном исследовании принимали участие дети, подростки с СД 1 типа (15 человек), взрослые с СД 2 типа (20 пациентов) и группа сравнения (15 больных сахарным диабетом 1 и 2 типа, не получающих терапию исследуемым препаратом). Для участия в исследовании было приглашено 72 пациента, из которых рандомизированно 50 больных, соответствующих следующим критериям включения:

- 1) Пациенты с диагнозом СД 1 типа в возрасте от 5 до 18 лет женского и мужского пола, получающих инсулинотерапию, имеющих ретинопатию в 1 и 2 стадии.
- 2) СД 2 типа в возрасте от 19 до 60 лет женского и мужского пола, находящиеся на диете и принимающих пероральные сахароснижающие препараты, с наличием ретинопатии в препролиферативной инепролиферативной стадии.

- 3) Уровень  $HbA_{1c} > 6,7\%$ , но  $< 14\%$  для пациентов, получающих инсулинотерапию или пероральную сахароснижающую терапию.
- 5) Подписанное информированное согласие пациента или родителей.

Критерии исключения:

- 1) Отказ пациентов или их родственников участвовать в исследовании.
- 2) Ретинопатия в 3 стадии (пролиферативная).
- 3) Сопутствующие тяжелые хронические заболевания, в том числе онкологические.
- 4) Нарушения функции печени с повышенным уровнем АСТ и/или АЛТ  $> 2$
- 5) Выраженный кетоацидоз на момент скрининга.
- 6) Гиперчувствительность к препарату.
- 7) Наличие сведений о наркомании или алкоголизме в анамнезе на протяжении последнего года.
- 8) Психические заболевания, которые могут помешать участию в исследовании
- 9) Беременность, кормление грудью, либо использование неадекватных методов контрацепции.
- 10) Любое другое состояние пациента или получаемая им терапия, которое, по мнению исследователя, или исходя, из информации о получаемом препарате может повлиять на достоверность результатов исследования

Группы больных (основная и сравнения) были сопоставимы по полу и возрасту, не было отличий по длительности тяжести заболевания.

Основную группу составили 35 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа, получающих сахароснижающую терапию: дети и подростки находились на базисно-болюсном режиме инсулинотерапии с

использованием человеческих генноинженерных инсулинов, больные с сахарным диабетом 2 типа получали пероральные сахароснижающие препараты. Все пациенты основной группы получали дополнительно к базовой терапии БАД «Флавигран» в дозе 2 гр. (1ч.л.) гранул, растворенных в 100 мл теплой воды за 15-20 мин до еды три раза в день.

В группу сравнения вошли 20 больных, соответствующих критериям включения и получающих базовую сахароснижающую терапию, но не применяющих БАД «Флавигран». Курс лечения и наблюдения в обеих группах составил 24 недели (180 дней).

Методы обследования включали в себя: изучение общеклинических, биохимических показателей, постоянный мониторинг гликемии постпрандиальной гипергликемии глюкозо-оксидазным методом, учитывались показатели самоконтроля, который проводили пациенты с помощью глюкометров «One Touch Ultra», «Smart scan» компании «Джонсон и Джонсон» (США), «Аку Чек Актив» компании «Рош» (США). Глюкозурия оценивалась по тест-полоскам «Диафан», «Кетофан» компании «Лахема» (Чехия). Оценка уровня гликированного гемоглобина (Hb1c) проведена на приборе «Drew 5» (США). С целью диагностики сосудистых осложнений сахарного диабета всем больным проводилось: ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, магистральных сосудов нижних конечностей, консультация окулиста, контроль АД, ИМТ. Офтальмологическое обследование больного включало в себя: визометрия ( без коррекции и с коррекцией, осмотр методом бокового освещения (веки, конъюнктивы, передний отдел глазного яблока) осмотр с помощью щелевой лампы (для оценки состояния радужной оболочки, прозрачности хрусталика и стекловидного тела), измерение внутриглазного давления, исследование оптических сред, прямая офтальмоскопия биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела с широким зрачком, биомикроскопия сетчатки с помощью фундус-линзы. Для оценки тяжести диабетической ретинопатии



использовалась рекомендуемая ВОЗ классификация E.M.Kohner и M.Porta (1991), в которой выделялось три основных стадии: непролиферативная (1 ст), препролиферативная (2ст.) и пролиферативная ретинопатия (3ст.).

### Результаты и обсуждение:

На начальном этапе обследования оценивалось состояние углеводного, липидного обмена, выраженность сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа, наличие сопутствующей патологии со стороны глаз. Распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту, типу СД представлено в табл.1.

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от возраста и типа сахарного диабета.

Возраст	Сахарный диабет 1 типа (кол-во человек)	Сахарный диабет тип 2 (кол-во человек)	Контрольная группа (кол-во человек)
5-10 лет	2	-	2
11-14 лет	5	-	3
15-18 лет	8	-	5
19-35 лет	-	12	5
36-60 лет	-	9	4

Оценка компенсации углеводного обмена проводимая по уровню гликированного гемоглобина (табл.2) показала, что большинство пациентов находились в состоянии удовлетворительной и неудовлетворительной компенсации.

Таблица 2

Зависимость компенсации углеводного обмена от типа сахарного диабета.

Степень компенсации углеводного обмена	Сахарный диабет 1 типа (%) (n=15)	Сахарный диабет 2 типа (%) (n=20)	Группа контроля (%) (n=20)
Хорошая компенсация Hb1c до 6 %	20±0,71	10±0,76	20±0,12
Удовлетворительная компенсация Hb1c от 6 до 8 %	33,3 ±0,56	45±0,25	36±0,13
Неудовлетворительная компенсация Hb1c ≥8 %	46,6±0,56	45±0,63	44±0,78

В зависимости от стадии ретинопатии пациенты распределились следующим образом (табл. 3):

Таблица 3

Выраженность стадии ретинопатии в зависимости от типа сахарного диабета.

Стадия ретинопатии	Сахарный диабет 1 типа (%) (n=15)	Сахарный диабет 2 типа (%) (n=20)	Группа контроля (%) (n=20)
Непролиферативная	9 (60%)	7 (35%)	6 (20%)
Препролиферативная	6 (40%)	13 (65%)	14 (80%)



Анализ анамнестических данных показал, что нет достоверной разницы выраженности ретинопатии в зависимости от типа СД. Хотя, нельзя не обратить внимание на то, что у лиц с СД типа 2 при незначительной давности заболеваемости встречается ретинопатия чаще, чем у пациентов с СД типа 1. Можно предположить, что это обусловлено низкой выявляемостью СД типа 2, что в свою очередь приводит к увеличению скрытого периода (от момента появления диабета до его диагностики). Учитывая, что у большинство пациентов обеих групп, независимо от стадии ретинопатии предъявляли жалобы на мелькание мушек перед глазами, быструю утомляемость во время занятий в школе и при работе с компьютером, чтении книг, возникло предположение, что данные симптомы не связаны с диабетической ретинопатией. Данное предположение нашло подтверждение в ходе проведения обследования. Было выявлено наличие сопутствующей патологии со стороны органов зрения (спазм аккомодации, миопия, гиперметропия, начальные признаки катаракты и др.). В связи с чем всех пациентов основной и контрольной группы разделили на 2 подгруппы. В первую группу вошли больные с СД ретинопатией с отсутствием жалоб, имеющие ретинопатию 1 или 2 ст., во вторую подгруппу объединили обследованных, предъявляющих субъективные жалобы и имеющих сопутствующую патологию со стороны глаз. При этом в основной группе сопутствующую патологию имели 10 пациентов (28,5%) с сахарным диабетом 1 типа и 12 (34,2%) обследованных с сахарным диабетом 2 типа табл.4. В контрольной группе большинство пациентов также имели сопутствующую патологию: 13 (65%) человек

Распределение пациентов в зависимости от наличия сопутствующей патологии со стороны органов зрения.

Группа	С наличием сопутствующей патологии со стороны органов зрения.	Без сопутствующей патологии со стороны органов зрения
Больные с сахарным диабетом 1 типа.	10 (28,5%)	5 (14,2%)
Пациенты с сахарным диабетом 2 типа	12 (34,2%)	8 (22,8%)
Контрольная группа	13 (65%)	7 (35%)

В результате исследования и наблюдения была проведена оценка остроты зрения до проведения лечения «флавиграном» и после лечения, результаты представлены в табл.5.

Влияние терапии на динамику остроты зрения у больных основным заболеванием и контрольной группы.

Острота зрения	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (%)		Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (%)		Контрольная группа (%)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
От 0,0 до 0,1	29,2	24,6	27,1	22,3	30,8	29,6
От 0,2 до 0,8	47,8	41,5	39,8	29,8	46,7	45,5

От 0,9 до 1,0	22,7	33,9	44,3	49	22,5	24,9
---------------	------	------	------	----	------	------

Из представленной таблицы, видно, что острота зрения при использовании препарата «флавигран» имеет тенденцию к увеличению у пациентов основной группы. Необходимо отметить, что пациенты с ретинопатией 1 стадии в сочетании с другой патологией глаз в виде спазма аккомодации, миопии были наиболее чувствительны к воздействию препарата. Учитывая, что при наличии ретинопатии не всегда есть нарушения остроты зрения, можно расценить данный эффект как неспецифический.

У всех пациентов основной группы, имевших до начала лечения сужение периферических полей зрения, зарегистрировано их расширение в среднем на 55-63°, у пациентов контрольной группы данный показатель остался без видимой положительной динамики.

Улучшение офтальмоскопической картины у больных с сахарным диабетом под влиянием препарата в 36% случаев было зарегистрировано частичное рассасывание гемо- и плазморрагий. Количество мелких кровоизлияний не увеличивалось у пациентов основной группы за период наблюдения, тогда как в контрольной группе наметилась отрицательная динамика (прогрессирование ретинопатии, появление новых экссудатов у 5% обследованных). Необходимо отметить, что при использовании , изучаемого препарата больные перестали предъявлять жалобы на неприятные ощущения, чувство «песка» в глазах и мелькание «мушек» перед глазами.

Основным патогенетическом звеном развития диабетической ретинопатии является гипергликемия. Нами проанализировано влияние БАД «Флавигран» на изменение углеводного обмена. Результаты, представленные в табл. 6 свидетельствуют о том, что данным препарат не влияет на углеводный обмен.



Таблица 6

Динамика показателей гликемии и глюкозурии в процессе наблюдения

Показатели	До лечения (M±m)	Через 1 месяц после начала лечения (M±m)	Через 3 месяца после начала лечения (M±m)	Через 6 месяцев после начала лечения (M±m)
Среднесуточный размах уровня гликемии	6,9±3,2	7,1±2,9	7,2±2,4	6,8±2,1*
Постпрандиальная гипергликемия	11,6±5,4	12,0±4,8	11,1±3,3	10,8±2,6*
Глюкозурия	3,1±1,9%	2,9±1,81%	2,8±1,74%	3,0±1,6%
Уровень гликированного гемоглобина	10,6 ± 0,167	9,9 ± 0,8	9,8 ± 0,56	10,3 ± 0,74

Примечание:  $p < 0,05$  - \* при сравнении до лечения и через 6 месяцев после лечения.

Оценка динамики липидного обмена свидетельствует об отсутствии достоверного влияния, изучаемого препарата на уровень показателей липидного спектра. (табл.7)

Динамика показателей липидного спектра у больных  
с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Показатели	До лечения (M±m)	Через 1 месяц после начала лечения (M±m)	Через 3 месяца после начала лечения (M±m)	Через 6 месяцев после начала лечения (M±m)
ОХ (ммоль/л)	6,2 ± 0,45	5,8±0,31	5,9±0,18	5,8±0,62
ТГ (ммоль/л)	1,7±0,13	1,6±0,01	1,6±0,13	1,5±0,15
ЛПНП (ммоль/л)	4,8±0,15	4,0±0,078	3,6±0,1	4,9±0,18
ЛПВП (ммоль/л)	1,5±0,15	1,3±0,16	1,28±0,24	1,2±0,23
б-липо протеиды	49,1±0,5	44,7±0,12	45,4±0,16	46,1±0,83
Индекс атероген- ности	1,8±0,15	1,6±0,18	1,46±0,84	1,6±0,65

Оценка безопасности терапии БАД «Флавигран» показала в основной группе наблюдения отсутствие серьезных нежелательных событий за время проведения исследования. Особенно привлекает, в изучаемой БАД «Флавигран» возможность ее использования у детей младшего дошкольного возраста, так как у данной категории пациентов всегда затруднено проведение терапевтических манипуляций.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Комплексный препарат «Флавигран» гранулы на сорбите - (БАД, созданная на основе сухих концентрированных соков черники, моркови, облепихи, сухих экстрактов травы гречихи, плодов шиповника, натурального сока лимона) - эффективное дополнительное средство для симптоматической терапии сосудистых изменений глазного дна при сахарном диабете 1 и 2 типа
2. БАД «Флавигран» улучшает питание сосудов глазного дна.
- 3.Динамическое наблюдение за пациентами, получающими комбинированный препарат «Флавигран» в процессе лечения не выявило каких – либо побочных эффектов данного препарата.

### **Исследователи:**

#### Руководитель проекта:

зав. кафедрой эндокринологии

и диабетологии Сиб.ГМУ,

д.м.н., профессор

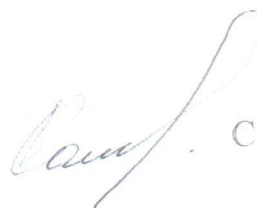


Кравец Е. Б.

#### Исполнители:

1. Асс. кафедры эндокринологии

и диабетологии Сиб.ГМУ, к.м.н.



Самойлова Ю.Г