



## Клинические аспекты управления гликемией через воздействие на инсулинорезистентность

На сегодняшний день инсулинорезистентность признана не только ключевым звеном патогенеза сахарного диабета 2 типа, но и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому поиск лекарственных средств, способных влиять на нее, остается актуальной проблемой. Вопросам управления гликемией через воздействие на инсулинорезистентность с помощью препарата Субетта (компания «Материя Медика Холдинг») был посвящен доклад заслуженного врача РФ, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, члена правления Московской городской ассоциации эндокринологов, д.м.н., профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА. Выступление состоялось в рамках научно-практической конференции «Эндокринология: вызовы 21 века», прошедшей в формате онлайн 27 и 28 октября 2020 г. на платформе Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.



Одним из основных звеньев патогенеза сахарного диабета (СД) 2 типа признана инсулинорезистентность<sup>1, 2</sup>. Она же ассоциируется с высоким риском развития осложнений СД, поскольку связана со многими физиологическими процессами в организме<sup>3</sup>. Так, у пациентов с инсулинорезистентностью развиваются коморбидные состояния, приводящие к эндотелиальной дисфункции, атеросклерозу

и развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Инсулинорезистентность представляет собой нарушение метаболического ответа на эндогенный или экзогенный инсулин. Она возникает тогда, когда клеточные рецепторы перестают распознавать инсулин<sup>4</sup>.

Инсулинорезистентность компенсируется организмом в виде гиперинсулинемии. В свою очередь гиперинсулинемия вызывает дополнительный отрицательный эффект на сердечно-сосудистую и другие системы. С нею, в частности, связан повышенный риск развития онкологических заболеваний.

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, существует два класса препаратов, которые влияют на инсулинорезистентность: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (глитазоны). Метформин оказывает умеренное влияние на инсулин-индуцированный захват глюкозы миоцитами. Тиазолидиндионы повышают чувствительность клеток к инсулину через связывание с мо-

лекулярной мишенью – ядерным рецептором PPAR-γ, а это приводит к повышению интенсивности транскрипции ряда генов.

На сегодняшний день к препаратам, позволяющим корректировать инсулинорезистентность, можно отнести препарат Субетта.

Субетта (компания «Материя Медика Холдинг») – референтный, оригинальный комплексный лекарственный препарат, созданный на основе технологически обработанных антител к β-субъединице рецептора инсулина (анти-βIR) и антител к эндотелиальной NO-синтазе (анти-eNOS).

Субетта производится по запатентованной в России технологии из субстанций, изготовленных в Великобритании. Качество субстанций гарантировано ее производителем и соответствует критериям GMP. Инновационная технология производства также соответствует требованиям, предъявляемым в России и за рубежом к производству и контролю качества лекарственных средств.

<sup>1</sup> Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. Suppl. 1. P. S1–S2.

<sup>2</sup> [www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/ru/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/ru/).

<sup>3</sup> Straub R.H. Insulin resistance, selfish brain, and selfish immune system: an evolutionarily positively selected program used in chronic inflammatory diseases // Arthritis Res. Ther. 2014. Vol. 16. Suppl. 2. P. S4.

<sup>4</sup> Czech M.P. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes // Mol. Metab. 2020. Vol. 34. P. 27–42.

## Научно-практическая конференция «Эндокринология: вызовы 21 века»

В процессе производства применяются сложный физический процесс – технологию высоких разведений, в ходе которого образуется действующее вещество препарата, отвечающее за его активность.

Результаты экспериментальных исследований механизма действия Субетты, подтвердившие способность препарата влиять на рецепторы инсулина и инсулинорезистентность<sup>5-8</sup>, позволили расширить представление о его потенциальных терапевтических возможностях. Международным сообществом препарат Субетта признан как один из способов активации рецепторов инсулина<sup>9</sup>.

Уникальный механизм действия комплексного препарата Субетта оценивали в рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях и ретроспективных наблюдательных программах. Показано, что добавление Субетты к терапии СД 2 типа способствовало снижению глюкозы плазмы натощак. У пациентов с СД 2 типа она уменьшилась с 9,25 до 8,10 ммоль/л через две недели и до 7,08 ммоль/л через 12 недель лечения. Таким образом, глюкоза плазмы натощак через 12 недель терапии Субеттой снизилась на 1,99 ммоль/л. При этом снижение гликемии происходило постепенно и сохранялось на протяжении всего периода терапии (рис. 1)<sup>10</sup>.

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования продемонстрировали, что применение

препарата Субетта в комплексной терапии больных СД 2 типа позволяло в пять раз чаще достигать целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с использованием плацебо<sup>11</sup>.

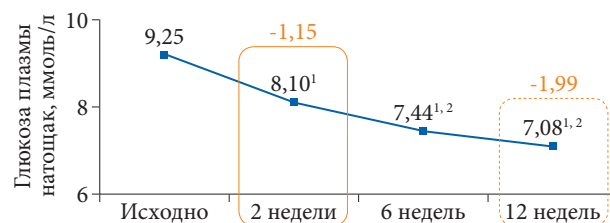
Для получения дополнительных данных об эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии амбулаторных пациентов с СД 2 типа проведена всероссийская неинтервенционная наблюдательная программа ВИТА<sup>12</sup>. В программе принял участие 221 врач, 161 амбулаторный центр из разных регионов России, а также 3665 пациентов. В окончательный анализ эффективности были включены 2826 больных. Среди участников программы преобладали женщины. Средний возраст женщин составил 53,00 ± 9,78 года, мужчин – 54,00 ± 9,76 года. Средняя продолжительность заболевания – шесть с половиной лет. Индекс массы тела – 32,09 ± 4,97 кг/м<sup>2</sup>. Исходный уровень HbA1c – 8,32 ± 0,98%.

Большинство вошедших в программу ВИТА пациентов имели микро- и макрососудистые осложнения, факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, 66,1% больных страдали артериальной гипертензией. Гиперхолестеринемия выявлена у 23,2%.

Курили 18,3% больных.

Более половины (52%) принимали хотя бы один препарат для лечения сопутствующих заболеваний.

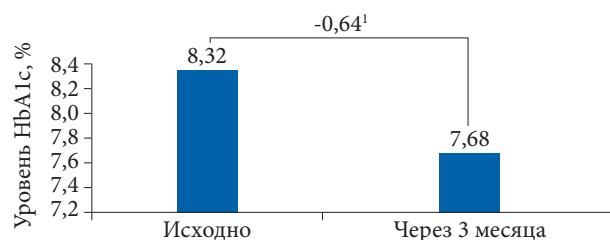
При включении в программу все пациенты с СД 2 типа получали



<sup>1</sup> p < 0,0001 по сравнению с исходными данными.

<sup>2</sup> p < 0,05 при сравнении данных шестой и второй недели, 12-й и второй недели, 12-й и шестой недели.

Рис. 1. Эффект препарата Субетта в отношении снижения глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 2 типа



<sup>1</sup> p < 0,05.

Рис. 2. Изменение уровня HbA1c у пациентов с СД 2 типа после добавления в схему лечения препарата Субетта

антидиабетическую терапию: метформин – 72%, производные сульфонилмочевины (ПСМ) – 44%, ингибиторы дипептидилпептидазы (идДПП-4) – 24%, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) – 6%, аналог глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) – 0,3%. Инсулинотерапия проводилась в 20% случаев.

Установлено, что через три месяца после добавления к получаемой терапии препарата Субетта уровень HbA1c в среднем снизился на 0,64% (с 8,32 до 7,68%) (p < 0,05) (рис. 2).

<sup>5</sup> Bailbé D., Philippe E., Gorbunov E. et al. The novel oral drug Subetta exerts an antidiabetic effect in the diabetic Goto-Kakizaki rat: comparison with rosiglitazone // J. Diabetes Res. 2013. Vol. 2013. P. 763125.

<sup>6</sup> Gorbunov E.A., Nicoll J., Myslivets A.A. et al. Subetta enhances sensitivity of human muscle cells to insulin // Bull. Exp. Biol. Med. 2015. Vol. 159. № 4. P. 463–465.

<sup>7</sup> Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor beta-subunit alone and in the presence of insulin // Nutr. Diabetes. 2015. Vol. 5. № 7. P. e169.

<sup>8</sup> Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro // Int. J. Endocrinol. 2013. Vol. 2013. P. 925874.

<sup>9</sup> Ye L., Maji S., Sanghera N. et al. Structure and dynamics of the insulin receptor: implications for receptor activation and drug discovery // Drug Discov. Today. 2017. Vol. 22. № 7. P. 1092–1102.

<sup>10</sup> Воробьев С.В., Петровская Е.Ю., Кузьменко Н.А., Хриун И.А. Новый препарат в комплексной терапии сахарного диабета. Пострегистрационный опыт применения у пациентов с СД 1 и 2 типа // Медицинский совет. 2018. № 16. С. 28–34.

<sup>11</sup> Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2 типа. Протокол ММН-SU-004-001 от 17.10.2017. Разрешение Министерства здравоохранения РФ от 31.07.2012 № 174 // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01868646?cond=SU-Subetta&rank=1.

<sup>12</sup> Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 2. С. 12–17.

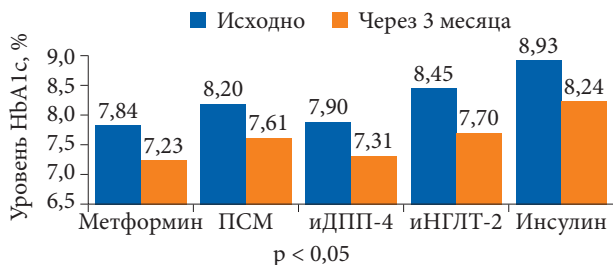


Рис. 3. Эффект раннего добавления препарата Субетта в качестве второго компонента терапии СД 2 типа на контроль гликемии

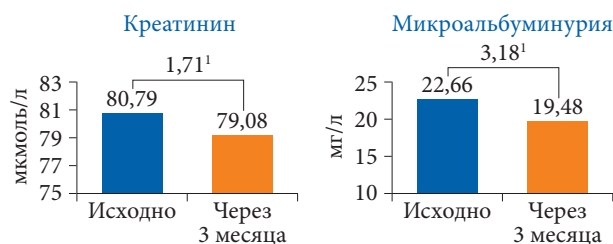


Рис. 4. Эффект добавления препарата Субетта к терапии СД 2 типа на снижение уровня креатинина и микроальбуминурии

При добавлении Субетты к метформину уровень HbA1c уменьшился на 0,61% (с 7,84 до 7,23%) ( $p < 0,05$ ), к ПСМ – на 0,59% (с 8,20 до 7,61%) ( $p < 0,05$ ), к иДПП-4 – на 0,59% (с 7,90 до 7,31%) ( $p < 0,05$ ), к иНГЛТ-2 – на 0,66% (с 8,45 до 7,79%) ( $p < 0,05$ ), к инсулину – на 0,69% (с 8,93 до 8,24%) ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Таким образом, раннее назначение препарата Субетта в качестве второго компонента комбинированной терапии СД 2 типа способствовало лучшему контролю гликемии. При этом степень снижения гликемии зависела от исходного уровня HbA1c. Так, у пациентов с исходными значениями HbA1c менее 7,5% динамика составила -0,4% ( $p < 0,05$ ), HbA1c от 7,5 до 9,0% – -0,6% ( $p < 0,05$ ), HbA1c более 9,0% – -1,1% ( $p < 0,05$ ). Терапия препаратом Субетта в комбинации с метформинном ассоци-

ровалась с улучшением качества жизни пациентов в среднем на 40%. При этом наиболее выраженные изменения наблюдались в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий и развития заболеваний желудочно-кишечного тракта, что было связано с более значимым положительным влиянием на углеводный обмен<sup>13</sup>.

При проведении программы ВИТА установлено, что добавление Субетты к терапии СД 2 типа привело к статистически значимому снижению уровня креатинина и микроальбуминурии. К 12-й неделе на фоне лечения уровень креатинина уменьшился на 1,71 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), микроальбуминурия – на 3,18 мг/л ( $p < 0,001$ ) (рис. 4).

Важно, что доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился на 0,3% и более через три месяца терапии, составила 71,37%. Тогда как в соответствии с международными данными снижение HbA1c на 0,3% и более свидетельствует о положительном ответе на терапию<sup>14</sup>.

В рамках программы ВИТА через три месяца пациенты должны были оценить общее впечатление от проводимого лечения по пятибалльной шкале Ликерта. Согласно полученным данным, 1409 больных были полностью удовлетворены лечением (пять баллов), 972 – весьма удовлетворены (четыре балла), 279 – затруднились ответить (три балла), 74 – не удовлетворены лечением (два балла), 54 пациента – совершенно не удовлетворены (один балл). В среднем продемонстрирована высокая эффективность препарата Субетта – 4,29 балла.

За период наблюдения зарегистрировано 78 нежелательных явлений у 56 (2,13%) пациентов из 3665. В 70 случаях связь с приемом препарата Субетта отсутствовала,

нежелательные явления были преимущественно легкой и средней степени тяжести. Серьезных побочных эффектов не обнаружено. Случаев отмены препарата Субетта также не зарегистрировано.

Согласно требованиям Минздрава России и надлежущей клинической практики, были также проведены двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования эффективности и безопасности препарата Субетта. Доказанные высокий терапевтический потенциал и благоприятный профиль безопасности позволили включить препарат Субетта в государственный реестр лекарственных средств. Препарат Субетта показан для применения у взрослых при СД 1 типа в качестве дополнения к базис-болюсной инсулинотерапии и при СД 2 типа в составе комплексной терапии.

В период пандемии COVID-19 проблема влияния на инсулинорезистентность стоит еще острее. По данным зарубежных коллег, чем более она выражена, тем тяжелее течение коронавирусной инфекции и выше смертность<sup>15</sup>.

В условиях пандемии для пациентов с СД 2 типа рекомендуется:

- более частое измерение уровня глюкозы;
- при повышении температуры тела коррекция сахароснижающей терапии в случае необходимости;
- при повышении уровня глюкозы в крови более 13–15 ммоль/л у пациентов с СД 1 типа определение кетонов в моче, у лиц с СД 2 типа перевод на инсулинотерапию.

Таким образом, при СД 2 типа важна комплексная терапия, не только оказывающая сахароснижающий эффект, но и направленная на снижение показателей инсулинорезистентности. ☼

<sup>13</sup> Рогова Н.В., Куликова И.В., Стаценко В.И., Островская В.И. Влияние антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина на показатели качества жизни больных сахарным диабетом 2 типа // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011. Выпуск 2. № 38. С. 46–48.

<sup>14</sup> Kim H.J., Jung T.S., Jung J.H. et al. Improvement of glycemic control after re-emphasis of lifestyle modification in type 2 diabetic patients reluctant to additional medication // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. № 2. P. 345–351.

<sup>15</sup> Ren H., Yang Y., Wang F. et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19 // Cardiovasc. Diabetol. 2020. Vol. 19. № 1. P. 58.