



Преимущества, недостатки современных антидиабетических препаратов и возможности лечения сахарного диабета в 2018 году: взгляд эндокринолога



На актуальные вопросы медикаментозной терапии сахарного диабета ответил заслуженный врач России, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Ашот Мусаелович МКРТУМЯН.

? Чем объясняется столь пристальное внимание к сахарному диабету последние десятилетия

Особенное внимание, уделяемое научным сообществом сахарному диабету (СД), обусловлено высоким уровнем заболеваемости, которая продолжает угрожающе расти, и смертности среди таких больных. Распространенность СД 2 типа придает этому заболеванию характер глобальной эпидемии. По данным экспертов Международной диабетической федерации, число больных СД ежегодно увеличивается приблизительно на 10 млн.

В 2016 г. опубликованы результаты первого национального наблюдательного кросс-секционного исследования NATION по оценке распространенности СД 2 типа у взрослого населения России, в котором принимали участие взрослые (20–79 лет). Стратификация выборки проводилась с учетом возраста, пола, региона, типа поселения (село/город) с целью повышения ее репрезентативности по отношению к населению страны.

Всего было обследовано 26 620 человек в 63 регионах, охватывающих восемь федеральных округов. Оказалось, что 5,4% населения нашей страны страдают СД 2 типа, причем более половины пациен-



тов с СД 2 типа не знали о наличии у себя заболевания. У 19,3% был установлен предиабет, что при экстраполяции на взрослое население России составляет 20,7 млн. Результаты исследования продемонстрировали, что в нашей стране среди взрослого населения около 6 млн больных СД 2 типа. Эти цифры оказались значительно выше данных официальной статистики. Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют актуальность проблемы для международного сообщества и необходимость поиска новых способов ранней диагностики и лечения СД. В декабре 2006 г. Организация Объединенных Наций приняла резолюцию, в которой СД наряду со СПИДом назван угрозой жизни человечеству. Диабет является основной причиной тяжелых осложнений, приводящих к инвалидизации. Каждый пятый житель планеты слепнет вследствие СД, каждый седьмой с ампутацией по поводу хронического заболевания болен СД, каждый пятый, нуждающийся в аортокоронарном шунтировании, страдает СД. Кроме того, СД – основная причина развития терминальной почечной недостаточности.

СД поглощает колоссальную часть бюджета любого государства. При этом большая доля средств тратится на лечение не самого диабета, а его осложнений.

❓ Как предотвратить дальнейший рост заболеваемости СД и развитие его осложнений

Чтобы предупредить рост заболеваемости СД, необходимо бороться с факторами риска его развития. Среди них ключевое значение имеют избыточная масса тела и ожирение, которые часто являются следствием переедания, увлечения жирной, сладкой пищей и низкой физической активности. Сегодня в мире отмечается эпидемия ожирения, что влечет за собой повышение распространенности предиабета и, следовательно, СД.

Для профилактики развития СД населению необходимо вести здоровый образ жизни – придерживаться рациональной диеты, повышать физическую активность, отказаться от вредных привычек. Государство должно вести широкую просветительскую работу в отношении правильного пищевого поведения, здорового питания, оптимальной физической активности и их роли в поддержании нормальной массы тела. Пропагандировать здоровый образ жизни следует начинать уже среди дошкольников и школьников. В компетенции государства также решение вопросов, касающихся производства качественных продуктов питания и регламентирования рекламы бесполезных для здоровья продуктов.

❓ Можно ли говорить, что в медикаментозном лечении СД достигнут существенный прогресс, или ситуация еще далека от оптимальной

Еще десять лет назад считалось, что в основе нарушений, которые приводят к развитию СД 2 типа, лежат три фактора – инсулинорезистентность, недостаточная секреция инсулина бета-клетками и избыточная секреция глюкагона альфа-клетками. В последние годы совершен ряд открытий, демонстрирующих сложный патогенез СД 2 типа. Сегодня известно уже 11 патофизиологических механизмов, которые лежат в основе СД 2 типа. Это ставит серьезные задачи перед врачами – разработать новые подходы к лечению диабета и овладеть врачебным мастерством, или, иначе говоря, врачебным искусством для индивидуализированного подхода к терапии таких пациентов.

Первое антидиабетическое средство – животный инсулин – появилось только в 1922 г. Метформин и сульфонилмочевина для лечения СД в клинической практике применяются более шести десятилетий. В течение последних десяти-

летий активно разрабатываются и применяются новые классы антидиабетических препаратов: ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), аффинно очищенные поликлональные антитела в релиз-активной форме к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и к эндотелиальной NO-синтазе и др. Исследования продолжаются, значит, можно ожидать появления новых классов препаратов, направленных на разные звенья патогенеза СД.

❓ Какие проблемы в лечении СД наиболее острые

Основная задача терапии – достижение компенсации СД в течение длительного времени. Несмотря на большой арсенал препаратов для медикаментозного лечения, только 37–40% больных СД 2 типа достигают целевых показателей углеводного обмена.

Известно, что хроническая гипергликемия обуславливает развитие микро- и макрососудистых осложнений, которые приводят к ранней инвалидизации и смерти. Основной причиной смерти больных СД 2 типа признаны сердечно-сосудистые осложнения.

Таким образом, проблема достижения и удержания в течение продолжительного периода оптимального гликемического контроля остается ключевой в управлении СД.

❓ Что необходимо учитывать при подборе терапии пациентам с СД 1 и 2 типов

При выборе оптимальной сахароснижающей терапии необходимо учитывать особенности течения разных типов СД.

Для СД 1 типа характерно стремительное разрушение бета-клеток поджелудочной железы, что вызы-



вает дефицит инсулина, а в дальнейшем приводит к абсолютному его дефициту. Поэтому основным средством лечения является инсулин. Последний назначается пожизненно.

На раннем этапе развития СД 2 типа формируется инсулинорезистентность и нарушается первая фаза секреции инсулина, что приводит к постпрандиальной гипергликемии. Для следующего этапа характерно нарушение ответа на инсулин, стойкая гипергликемия.

Фармакотерапия СД 2 типа должна воздействовать на основные патофизиологические нарушения: дисфункцию островкового аппарата поджелудочной железы и инсулинорезистентность.

Наиболее предпочтительны у данной группы пациентов препараты, ассоциированные с низким риском развития гипогликемий. Гипогликемические состояния чрезвычайно опасны и чреваты тяжелыми последствиями, вплоть до отека мозга и внезапной смерти. В рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов так же, как и в других международных рекомендациях, в качестве препарата первой линии на старте терапии больных СД 2 типа указан метформин. Недостижение целевой постпрандиальной гликемии на фоне метформина свидетельствует о значительном нарушении функциональной активности бета-клеток, относительном дефиците инсулина и необходимости включения в схему лечения препаратов с другим механизмом действия.

При наличии противопоказаний к приему метформина в качестве препарата первой линии можно использовать иДПП-4, иНГЛТ-2 или аГПП-1.

Препаратами второй линии являются производные сульфонилмочевины, так как ассоциируются с повышенным риском развития гипогликемий. Безусловно, при назначении антидиабетических препаратов следует учитывать риск развития и других побочных эффектов.

Поскольку подавляющее большинство пациентов с СД 2 типа относятся к старшей возрастной группе и страдают сопутствующими заболеваниями, особое внимание следует уделять вопросам безопасности терапии, чтобы минимизировать риск развития ятрогений.

? Какие типичные ошибки в терапии СД встречаются в амбулаторной практике

Следует признать, что ошибки в амбулаторной практике случаются, причем не только в отечественной, но и в зарубежной. В ряде случаев это недоработки на уровне системы здравоохранения и страховой медицины, например недостаточное обеспечение препаратами больных, отсутствие в льготных списках новейших антидиабетических средств. Наиболее часто встречающимися в амбулаторной практике эндокринолога и диабетолога ошибками являются инерция в отношении контроля за показателями углеводного обмена, несвоевременная интенсификация терапии, следствием чего является развитие диабетических осложнений – в первую очередь сердечно-сосудистых.

? Каковы сильные и слабые стороны современных антидиабетических препаратов

Одним из широко применяемых антидиабетических препаратов первой линии признан метформин, относящийся к бигуанидам. Препарат повышает печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не влияя на его секрецию. Метформин опосредованно улучшает секрецию инсулина, снижает глюкозотоксичность и концентрацию свободных жирных кислот. Среди побочных эффектов препарата следует выделить нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся в виде тошноты, рвоты, диареи, металлического привкуса во рту, возможное

накопление молочной кислоты при наличии гипоксии, приема алкоголя. Прием препарата ограничен скоростью клубочковой фильтрации – менее 45 мл/мин/1,73 м².

К сильным сторонам иДПП-4 можно отнести глюкозозависимый механизм действия. На фоне их приема очень низкий риск гипогликемий. Ингибиторы ДПП-4 эффективно снижают как постпрандиальную гликемию, так и гликемию плазмы натощак путем снижения активности альфа-клеток и секреции глюкагона. Сильной стороной препаратов этого класса является безопасность у больных с почечной недостаточностью любой стадии. Ингибиторы ДПП-4 характеризуются нейтральным влиянием на массу тела и хорошей переносимостью. Среди обсуждаемых вопросов – возможное увеличение риска развития сердечной недостаточности на фоне такой терапии.

Агонисты рецепторов ГПП-1 ассоциируются с достижением метаболического контроля на фоне глюкозозависимой секреции инсулина и увеличением чувствительности к инсулину, снижением гепатической продукции глюкозы, аппетита и массы тела, замедлением эвакуации пищи из желудка, низким риском гипогликемий. К их недостаткам следует отнести риск развития таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, диарея, диспепсия, наличие только инъекционной формы препаратов.

Среди преимуществ иНГЛТ-2 выделяют эффективное снижение гликемии без участия инсулина, массы тела за счет глюкозурии и калорий, натриурии и связанное с этим снижение артериального давления. Из нежелательных реакций такой терапии следует отметить генитальные инфекции, иногда – полиурию, гиповолемию, дегидратацию.

? Какие направления в медикаментозной терапии СД Вы считаете наиболее перспективными



Вопрос – ответ

Поиск новых, эффективных и безопасных препаратов для лечения СД остается важной задачей современной диабетологии.

Предметом особой гордости можно считать создание российскими учеными релиз-активных препаратов. Речь, в частности, идет о препарате Субетта, содержащем аффинно очищенные антитела в релиз-активной форме к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и к эндотелиальной NO-синтазе. Новый класс релиз-активных препаратов характеризуется не только эффективностью, но и высоким профилем безопасности.

В XIX в. известный доктор Ричард Юз сказал: «Мы не знаем обязанности, стоящей для нас выше обязанности сделать все, что только возможно, для блага наших пациентов». И мне приятно, что для блага наших пациентов российская компания «Материя Медика Холдинг» сделала такой прорыв и создала препарат, который, я надеюсь, появится в руках врачей, и пациентам.

❓ Какие достижения в диабетологии можно назвать передовыми

Частично ответ на данный вопрос был дан ранее. Этот феномен получил название «релиз-активность».

Релиз-активность – появление, высвобождение (англ. release) активности в процессе многократного уменьшения концентрации. Однако вещество не исчезает, а переходит в релиз-активную форму. При этом его свойства не зависят от того, присутствуют в разведении молекулы исходного вещества или нет. Создание принципиально новой фармакологической возможности влиять на свойства исходной субстанции путем последовательного разведения исходного вещества, безусловно, повлияло на формирование новых подходов к терапии СД.

По словам разработчика релиз-активных препаратов профессо-

ра, д.м.н., члена-корреспондента Российской академии наук Олега Ильича Эпштейна, разведение исходного вещества обладает способностью оказывать непосредственное модифицирующее влияние на молекулы-мишени исходного вещества, изменять их пространственную структуру и, вследствие этого, физико-химические, а также биологические свойства.

Сегодня высокий терапевтический потенциал релиз-активных препаратов на основе поликлональных антител признан не только в диабетологии, но и в других областях медицины.

❓ Каковы механизмы действия нового перорального антидиабетического релиз-активного препарата Субетта

Препарат Субетта – гипогликемический релиз-активный комплексный препарат, в состав которого входят аффинно очищенные антитела к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и к эндотелиальной NO-синтазе.

Антитела в релиз-активной форме к С-концевому фрагменту бета-субъединицы через механизмы аллостерической модуляции сенсибилизируют рецептор инсулина, повышают его чувствительность как к эндогенному, так и вводимому инсулину, что сопровождается активацией инсулин-зависимого метаболизма глюкозы.

Антитела в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе повышают ее активность, что сопровождается повышением содержания NO.

При совместном применении компонентов (препарат Субетта) наблюдается синергическое влияние на чувствительность соматических клеток к инсулину за счет неспецифической NO-зависимой активации внутриклеточной трансдукции сигнала от инсулинового рецептора. Это позволяет повысить эффективность инсулинотерапии, стабилизировать

применяемые дозы и снизить риск развития побочных эффектов.

Следует отметить, что единственным противопоказанием к назначению Субетты является повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

❓ Проводились ли рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности препарата Субетта? И если да, то какие результаты получены

Эффективность и безопасность препарата Субетта в лечении больных СД 1 и 2 типов подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях. В частности, проведено многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности применения препарата Субетта в комплексной терапии больных СД 1 типа. Одна группа получала инсулин короткого и длительного действия плюс препарат Субетта (одна таблетка четыре раза в день), вторая – инсулин короткого и длительного действия плюс плацебо (в том же режиме).

Длительность наблюдения составила 36 недель.

Состояние пациентов на фоне терапии оценивали на 12-й, 24-й, 36-й неделях. Результаты исследования продемонстрировали значимое снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) в группе Субетты по сравнению с группой плацебо. Добавление препарата Субетта в комплексную терапию больных СД 1 типа привело к значимой оптимизации гликемического контроля, при этом интенсифицировать инсулинотерапию не потребовалось.

Применение препарата Субетта в суточной дозе является не только эффективным, но и безопасным методом терапии СД 1 типа.

эндокринология

В группе Субетты по сравнению с группой плацебо не зафиксированы случаи тяжелой гипогликемии, частота других нежелательных явлений не имела значимых различий между группами. Кроме того, применение препарата Субетта не привело к клинически значимым отклонениям биохимических и общеклинических лабораторных показателей.

Можно ли сочетать Субетту с инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами, например метформином или производными сульфонилмочевины

Да, можно. Подтверждением тому служат результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования в параллельных группах эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии больных СД 2 типа. Пациенты первой группы принимали препарат Субетта по одной таблетке четыре раза в день плюс базальный инсулин в комбинации с метформином или с метформином и производными сульфонилмочевины. Пациенты второй группы получали плацебо плюс аналогичную терапию СД 2 типа.

Значимое уменьшение уровня гликированного гемоглобина наблюдалось в группе Субетты по сравнению с группой плацебо. При этом изменения суточных доз пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина отмечено не было. Не выявлено эпизодов тяжелой гипогликемии, не зарегистрировано случаев взаимодействия Субетты с лекарственными препаратами других классов.

В 2017 г. на территории России проведена неинтервенционная ретроспективная наблюдательная программа по изучению применения препарата Субетта в комплексном лечении пациентов с СД 1 и 2 типов в амбулаторных условиях. Пациенты с СД 1 типа

(n = 71) применяли инсулин и препарат Субетта (по одной таблетке четыре раза в день), пациенты с СД 2 типа (n = 289) – пероральный сахароснижающий препарат (метформин и/или производные сульфонилмочевины) плюс инсулин и Субетта по указанной выше схеме.

К концу исследования (12 недель) наблюдалось значимое снижение уровня гликированного гемоглобина в обеих группах по сравнению с исходными значениями: у пациентов с СД 1 типа – на 1,07% (p < 0,0001) (табл. 1), у пациентов с СД 2 типа – на 1,13% (p < 0,0001) (табл. 2).

Зарегистрированные побочные эффекты терапии были легкой или средней степени тяжести. Не отмечено ни одного нежелательного явления, определенно или достоверно связанного с приемом препарата Субетта. Случаев взаимодействия Субетты с лекарственными препаратами не зафиксировано. На фоне приема Субетты не выявлено эпизодов гипогликемии.

По окончании программы врачи и пациенты максимально высоко оценили эффективность Субетты в комплексной терапии СД 1 и 2 типов (от 4 до 5 баллов по шкале Ликерта).

Таблица 1. Динамика абсолютных значений HbA1c у пациентов с СД 1 типа на фоне терапии

Неделя лечения	HbA1c, %			P
	M	SE	SD	
Нулевая	9,200	0,190	1,850	< 0,0001
Двенадцатая	8,130	0,198	1,290	

Примечание. M – среднее значение, SE – стандартная ошибка, SD – стандартное отклонение.

Таблица 2. Динамика абсолютных значений HbA1c у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии

Неделя лечения	HbA1c, %			P
	M	SE	SD	
Нулевая	8,62	0,06	1,54	< 0,0001
Двенадцатая	7,49	0,07	1,10	

Примечание. M – среднее значение, SE – стандартная ошибка, SD – стандартное отклонение.

Какие эффекты Субетты можно ожидать, учитывая ее влияние на синтез азота в эндотелии

Благодаря второму компоненту – релиз-активным антителам к эндотелиальной NO-синтазе препарат Субетта обладает эндотелиопротективным действием: способствует снижению реактивности сосудов, уменьшению сосудистого спазма, нормализации уровня артериального давления и улучшению периферической микроциркуляции. Это может позволить снизить риск развития микро- и макрососудистых осложнений.

Какие рекомендации Вы могли бы дать эндокринологу, выбирающему антидиабетическую терапию

При выборе схемы лечения пациента с СД 2 типа необходимо в первую очередь помнить о персонифицированном подходе. Индивидуальный подход должен применяться как на старте терапии, так и на следующих ее этапах. Терапия должна обеспечивать оптимальный контроль углеводного обмена, однако уровень глюкозы не должен быть ниже 4,5 ммоль/л. Проводимое лечение должно быть эффективным и в отношении массы тела, а также безопасным.

Резистентность к инсулину? Новое решение известной проблемы!

Новый препарат с уникальным механизмом действия
для лечения сахарного диабета в составе комплексной терапии

Работает на уровне
рецепторов инсулина¹



Оказывает
эндотелиопротективное
действие¹



Повышает эффективность¹
гипогликемической терапии



Снижает риск развития
побочных эффектов
инсулинотерапии¹



ЛСР-007376/10



ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
127473, Россия, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9
Тел./факс: 8 (495) 684-43-33, www.materiamedica.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
¹Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта.
РУ ЛСР-007376/10

Реклама