

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

7
2015

эндокринология №1

Фармакоэкономическое исследование

**Применение эксенатида
в составе комбинированной терапии
сахарного диабета 2 типа:
оценка затрат и эффективности**

Лекции для врачей

**Биосимиляры аналогов инсулина:
подтверждение соответствия**

Медицинский форум

**Негликемические эффекты
ингибиторов дипептидилпептидазы 4**

эффективный контроль HbA_{1c}*

низкий риск гипогликемий*

уменьшение аппетита*



ОДОБРЕНО*
комбинированное применение
с базальным инсулином

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
лекарственного препарата для медицинского применения
БАЕТА®

Регистрационный номер: ЛС-002221

Торговое название препарата: БАЕТА®

Международное непатентованное название (МНН):

Эксенатид

Лекарственная форма. Раствор для подкожного введения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Моноterapia

Сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии в дополнение к диете и физической нагрузке для достижения адекватного гликемического контроля.

Комбинированная терапия

Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к метформину, производному сульфонилмочевины, тиазолидиндиону, комбинации метформина и производного сульфонилмочевины или метформина и тиазолидиндиона в случае отсутствия адекватного гликемического контроля.

Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к комбинации препаратов базального инсулина и метформина для улучшения гликемического контроля.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к эксенатиду или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата
- Сахарный диабет 1 типа или наличие диабетического кетоацидоза
- Тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- Наличие тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта с сопутствующим парезом желудка
- Беременность и грудное вскармливание
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата БАЕТА® у детей не установлена)
- Острый панкреатит

С осторожностью: панкреатит в анамнезе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат БАЕТА® вводится подкожно в область бедра, живота или плеча.

Начальная доза составляет 5 мкг, которую вводят два раза в сутки в любой момент в течение 60-минутного периода времени перед утреним и вечерним приёмом пищи. Не следует вводить препарат после приема пищи. В случае пропуска инъекции препарата лечение продолжается без изменения дозы.

Через 1 месяц после начала лечения дозу препарата БАЕТА® можно увеличить до 10 мкг два раза в сутки. При совместном назначении препарата БАЕТА® с метформинном, тиазолидиндионом или с комбинацией этих препаратов, исходная доза метформина и/или тиазолидиндиона может не меняться. В случае комбинации препарата БАЕТА® с производным сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии.

В случае комбинации препарата БАЕТА® с препаратом инсулина может потребоваться снижение дозы препарата инсулина с целью снижения риска гипогликемии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Моноterapia

Побочные реакции, встречающиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥10%); часто (≥1%; <10%); нечасто (>0,1%; <1%); редко (>0,01%; <0,1%); очень редко (<0,01%).

Очень часто – кожная реакция в месте инъекции (зуд); часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, снижение аппетита, головкружение; редко – кожные реакции в месте инъекции (сыпь, покраснение).

При применении препарата БАЕТА® в качестве монотерапии, частота возникновения случаев гипогликемии составляла 5% по сравнению с 1% плацебо.

Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными.

Комбинированная терапия

Побочные реакции, встречающиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥10%); часто (≥1%; <10%); нечасто (>0,1%; <1%);

редко (>0,01%; <0,1%); очень редко (<0,01%).

Очень часто – тошнота, рвота, диарея, гипогликемия (в комбинации с производным сульфонилмочевины), кожная реакция в месте инъекции (зуд); часто – диспепсия, дрожь, головокружение, головная боль, снижение аппетита, слабость, гастроэзофагеальная рефлюкс; нечасто – боли в животе, вздутие живота, отрыжка, запоры, нарушения вкусовых ощущений, метеоризм; редко – сонливость, кожные реакции в месте инъекции (сыпь, покраснение), дегидратация (в большинстве случаев связанная с тошнотой, рвотой и/или диареей), ангионевротический отек, острый панкреатит, нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность, усугубление течения хронической почечной недостаточности, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови); очень редко – анафилактическая реакция. Сообщалось о нескольких случаях повышения времени свертывания крови при одновременном применении варфарина и эксенатид, нечасто сопровождающегося кровотечениями. Так как частота гипогликемии увеличивается при совместном назначении препарата БАЕТА® с производным сульфонилмочевины, необходимо предусмотреть снижение дозы производного сульфонилмочевины при увеличении риска гипогликемии. Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными и купировались пероральным приемом углеводов.

В целом, побочные эффекты по интенсивности были слабыми или умеренными и не приводили к отмене лечения. Чаще всего регистрируемая тошнота слабой или умеренной интенсивности была дозозависимой и уменьшалась с течением времени, не мешая повседневной активности.

Отдельные постмаркетинговые сообщения

Нарушения со стороны иммунной системы:

анафилактическая реакция (очень редко).

Нарушения питания и обмена веществ:

диарея/диарея, обычно ассоциированная с тошнотой, рвотой и/или диареей, снижение массы тела.

Нарушения со стороны нервной системы:

диспепсия, сонливость.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

отрыжка, запор, метеоризм, острый панкреатит (редко); в том

числе, в очень редких случаях – некротизирующий или геморрагический).

Нарушения со стороны мочевыделительной системы:

изменение функции почек, в том числе острая почечная недостаточность, нарушение хронической почечной недостаточности, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

макулезные кожные высыпания, папулезные кожные высыпания, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, алопеция.

Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях:

повышение международного нормализованного отношения (при комбинировании с варфарином), в некоторых случаях ассоциировавшееся с развитием кровотечения.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 250 мкг/мл в шприц-ручке по 1,2 мл или 2,4 мл. По одной шприц-ручке вместе с инструкцией по применению препарата и руководством по использованию шприц-ручки в пакете картонной.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С. Находящийся в употреблении препарат в шприц-ручке хранить при температуре не выше 25 °С не более 30 дней. Не замораживать. Предохранять от воздействия света. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Препарат имеет противопоказания, перед применением ознакомиться с полной инструкцией по применению.

Информация для медицинских работников. Для получения необходимой информации обращайтесь в российское представительство компании ООО «АстраЗенка Фармацевтикалс»: Россия, 125284, Москва, ул. Богоявленская, д.3, стр.1. Тел. +7 (495) 799-56-99, факс +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

Эффективная
фармакотерапия. 7/2015.
Эндокринология. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления «Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

Агентства медицинской информации «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА

(t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Фармакоэкономическое исследование

Т.В. НИКОНОВА, И.С. КРЫСАНОВ

Фармакоэкономический анализ применения эксенатида
в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2 типа

4

Клиническая эффективность

С.В. ПОДАЧИНА

Глюкофаж. Верность традициям

14

Клиническая практика

Е.А. ПИГАРОВА, Л.Я. РОЖИНСКАЯ

Лечение центральной формы несахарного диабета
вследствие нейросаркоидоза

20

Лекции для врачей

В.В. КЛИМОНТОВ, Н.Е. МЯКИНА

Биосимиляры аналогов инсулина: что мы должны о них знать

28

Т.В. НИКОНОВА, А.В. ВОРОНЦОВ, Т.В. БОЛЬШАКОВА

Проблемы неинвазивной визуализации бета-клеток поджелудочной железы

36

Медицинский форум

Инкретиновая терапия: от патофизиологии сахарного диабета 2 типа
к крупнейшим проспективным исследованиям XXI века

42

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

Contents

Pharmacoeconomic Study

- T.V. NIKONOVA, I.S. KRYSANOV
Pharmacoeconomic Analysis of Using Exenatide in Combined Therapy
of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus 4

Clinical Efficacy

- S.V. PODACHINA
Glucophage. Keeping with the Tradition 14

Clinical Practice

- E.A. PIGAROVA, L.Ya. ROZHINSKAYA
Management of Central Diabetes Insipidus Due to Neurosarcoidosis 20

Clinical Lectures

- V.V. KLIMONTOV, N.Ye. MYAKINA
Biosimilar Insulin Analogues: What We Have to Know about Them 28
- T.V. NIKONOVA, A.V. VORONTSOV, T.V. BOLSHAKOVA
Problems of Non-Invasive Visualization of Pancreatic Beta-Cells 36

Medical Forum

- Incretin Therapy: from Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus
to the Largest Prospective Trials of the 21st Century 42



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

3-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА

Гостиница «Рэдиссон Славянская» (пл. Европы, д.2, ст. метро «Киевская»)

15-17 Апреля,
> Москва
2015

РОССИЯ

При
поддержке



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

> **Сопредседатели:**

Michel Komajda (Франция), Евгений Шляхто (Россия)

> **Члены научного комитета:**

Michael Bohm (Германия), John Camm (Великобритания),
Альберт Галявич (Россия), Александра Конради (Россия),
Юрий Карпов (Россия), Gabriel Steg (Франция)

> **Оргкомитет**

121087, Москва, Багратионовский проезд, д. 12А, оф. 10
congress@scardio.ru
www.scardio.ru

www.scardio.ru



¹ Эндокринологический научный центр

² Московский государственный университет пищевых производств, Медицинский институт усовершенствования врачей

Фармакоэкономический анализ применения эксенатида в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2 типа

Т.В. Никонова¹, И.С. Крысанов²

Адрес для переписки: Иван Сергеевич Крысанов, krysanov-ivan@mail.ru

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) – заболевание, характеризующееся высокими прямыми и косвенными затратами. Новые группы лекарственных препаратов позволяют достичь высокой степени контроля над уровнем гликированного гемоглобина и снизить частоту развития осложнений. Как следствие, снижаются затраты на лечение. Для оценки целесообразности назначения эксенатида было проведено сравнительное фармакоэкономическое исследование. Сравнивалась терапия эксенатидом в комбинации с инсулином гларгином, инсулином гларгином и лираглутидом в комбинации с инсулином детемиром у больных СД 2 типа при недостаточном контроле гликемии на предыдущих этапах лечения. В статье представлены анализ доказательной базы, расчет затрат на год лечения исследуемыми препаратами, терапии осложнений, возникающих вследствие СД 2 типа, показателя «затраты – эффективность» и инкрементального показателя «затраты – эффективность», анализ чувствительности полученных результатов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, комплексная терапия, эксенатид, эффективность, экономическая целесообразность

Введение

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сахарный диабет (СД) – хроническое эпидемическое заболевание неинфекционной

этиологии. В настоящее время наблюдается беспрецедентный рост заболеваемости. К 2035 г. предполагается увеличение числа пациентов с СД 2 типа с 387 млн (конец 2014 г.) до 592 млн [1].

В Российской Федерации также отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД. По данным Государственного регистра больных СД, на январь 2014 г. численность пациентов составила 3,964 млн. Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проводившихся с 2002 по 2010 г., показали, что больных СД приблизительно в три-четыре раза больше – 9–10 млн. Это составляет около 7% населения [2]. На долю СД 2 типа приходится 85–90% случаев.

К основным патофизиологическим механизмам СД 2 типа относят инсулинорезистентность и дисфункцию бета-клеток поджелудочной железы. На начальных стадиях заболевания инсулинорезистентность вызывает повышение уровня инсулина. Однако по мере ее прогрессирования, развития гипергликемии уровень инсулина в плазме крови снижается. По данным исследования UKPDS, уже через шесть лет после дебюта заболевания практически 50% пациентов находят-



ся в состоянии декомпенсации и нуждаются в инсулинотерапии, которая во многих случаях запаздывает [3].

Самыми опасными последствиями СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения становятся причиной инвалидизации и смертности больных СД. Все это ведет к тяжелым социальным и экономическим последствиям [2, 4].

В патогенезе развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД 2 типа главным фактором является хроническая гипергликемия, что было подтверждено исследованиями UKPDS и Kumamoto. Их результаты свидетельствуют, что даже пограничное повышение глюкозы в крови достоверно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [5]. Выраженная гипергликемия может ускорить атерогенный процесс путем гликирования белков сосудистой стенки, коллагена, активации перекисного окисления липидов, гемореологических нарушений [4].

Современный подход к управлению СД предполагает индивидуализацию терапии: учет возраста пациента, длительности заболевания, сопутствующих заболеваний, побочных действий препарата, его влияния на сердечно-сосудистую систему, риск развития гипогликемии.

Несмотря на большой прогресс, достигнутый в лечении СД 2 типа, до сих пор существует ряд нерешенных проблем, которые требуют применения новых, эффективных стратегий [6]. Традиционные пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), такие как метформин, производные сульфонилмочевины и тиазолидиноны, обладают ограниченными возможностями. Следовательно, необходима разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов (ЛП), обеспечиваю-

щих всестороннее управление заболеванием – воздействие не только на параметры гликемического контроля, но и на другие факторы риска [6].

В последнее десятилетие развивается еще одно направление в лечении СД 2 типа – терапия инкретинами. Инкретины, секретирующиеся в кишечнике, отвечают за 60–70% инсулиновой секреции. Применение препаратов этих групп (агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы 4) является физиологическим подходом к терапии СД 2 типа, обеспечивает глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина и подавление секреции глюкагона [7].

В многочисленных проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) агонисты рецепторов ГПП-1, к которым относятся эксенатид и лираглутид, продемонстрировали клинически значимое дозозависимое долгосрочное улучшение основных параметров гликемического контроля при низком риске развития гипогликемии [3, 6].

В соответствии с объединенным консенсусом Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) и Российскими алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД агонисты ГПП-1 могут рассматриваться в качестве препаратов первой и второй линий терапии и использоваться как в начале терапии СД 2 типа, так и при ее интенсификации в комбинации с одним-двумя ПССП у пациентов, не достигших целей гликемического контроля на фоне предшествовавшей терапии [2, 6, 8].

В ряде случаев пациентам с СД 2 типа назначают инсулин. Согласно российским стандартам показаниями к инсулинотерапии у больных СД 2 типа при впервые выявленном заболевании являются уровень гликированного ге-

моглобина (HbA1c) > 9% при наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации, недостижение индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов, развитие кетоацидоза, противопоказания к ПССП. Временный перевод на инсулинотерапию показан при оперативном вмешательстве, острых интеркуррентных заболеваниях [2].

Необходимо отметить, что своевременное начало инсулинотерапии при СД 2 типа обеспечивает лучший гликемический контроль, снижает негативные последствия хронической глюкозотоксичности и липотоксичности, уменьшает нагрузку на секреторную функцию бета-клеток, увеличивает продолжительность эндогенной секреции инсулина.

Зарегистрированное в России показание – комбинация агониста ГПП-1 (Баета) и базального инсулина открывает дополнительные возможности для пациентов в достижении целей терапии. Эксенатид обеспечивает снижение уровня HbA1c, воздействуя на постпрандиальную гипергликемию. При сравнении с двухфазным инсулином аспартом в группе эксенатида было достигнуто более выраженное снижение показателей постпрандиальной гликемии [9]. Помимо эффективного контроля постпрандиальной гликемии комбинация Баеты и базального инсулина обладает такими преимуществами, как более низкий риск развития гипогликемии и отсутствие негативного влияния на массу тела у пациентов с СД 2 типа и сопутствующим ожирением [10].

Несомненно, эффективность и безопасность являются ключевыми параметрами при выборе схемы лечения. Однако следует учитывать и стоимость терапии. Необходимо отметить, что стоимость сахароснижающих препаратов представляет лишь малую часть стоимости лечения СД. Наибольшая доля расходов связана с ле-

эндокринология



чением осложнений СД, развитие которых практически неизбежно при отсутствии адекватного гликемического контроля [6].

Цель исследования

Оценить фармакоэкономическую целесообразность лечения больных СД 2 типа (при недостаточном гликемическом контроле на инсулинотерапии) комбинацией инсулина гларгина и эксенатида по сравнению с интенсификацией инсулинотерапии (инсулин гларгин) или комбинацией лираглутида и инсулина детемира.

Задачи исследования

1. Провести поиск и проанализировать научные публикации по оценке эффективности и безопасности комбинации эксенатида с инсулином гларгином по сравнению с эффективностью комбинаций инсулина гларгина с плацебо и лираглутида с инсулином детемиром.
2. Рассчитать прямые затраты на фармакотерапию больных СД 2 типа эксенатидом в комплексе с инсулином гларгином, инсулином гларгином, лираглутидом в комплексе с инсулином детемиром.
3. Рассчитать стоимость лечения осложнений СД 2 типа, возникающих на фоне терапии исследуемыми препаратами.
4. Провести фармакоэкономический анализ показателя «затраты – эффективность» комбинированной терапии СД 2 типа эксенатидом и инсулином гларгином в сравнении с монотерапией инсулином гларгином и лираглутидом в комбинации с инсулином детемиром.

5. Провести анализ чувствительности полученных результатов.

Гипотеза исследования

Применение эксенатида в комбинации с инсулином гларгином для лечения больных СД 2 типа при недостаточном гликемическом контроле по сравнению с применением инсулина гларгина является более эффективным и экономически приемлемым с точки зрения «порога готовности платить». Применение эксенатида в комбинации с инсулином гларгином по сравнению с применением лираглутида в комбинации с инсулином детемиром является экономически целесообразным.

Методы исследования

Сначала в доступных источниках был проведен поиск публикаций по сравнению эффективности и безопасности лечения эксенатидом на фоне инсулинотерапии и эффективности и безопасности монотерапии инсулином и лираглутидом (в дозе 1,2 и 1,8 мг) на фоне инсулинотерапии. Затем – адаптация экономической модели Exenatide Cost-effectiveness Model к условиям российской системы здравоохранения.

Формулы, используемые в модели для расчета показателей «затраты – эффективность», представлены в табл. 1.

В связи с невозможностью прямой экстраполяции экономических данных зарубежной модели на условия российской клинической практики были изучены и проанализированы нормативные документы, регламентирующие оказание медицинской помощи больным СД 2 типа [2], а так-

же программа государственных гарантий (ПГГ) оказания медицинской помощи гражданам РФ на 2014 г. На их основании произведены экономические расчеты затрат на лечение СД 2 типа и возникающих впоследствии осложнений.

Первый этап экономических расчетов включал определение средневзвешенной стоимости лечения больного СД 2 типа исследуемыми препаратами за курс продолжительностью один год. Для этого была рассчитана стоимость лечения больного в сутки: учитывалась стоимость одной упаковки исследуемых ЛП, их дозировки и стандартные схемы лечения. Средневзвешенная стоимость одной упаковки ЛП рассчитывалась по данным об объемах оптовых продаж (аукционы) в натуральном и денежном выражении за I–III кварталы 2014 г. (данные аналитического агентства IMS). Экономические расчеты проводились на основании режимов терапии, представленных в РКИ [10], которые использовались для оценки эффективности и безопасности лечения: эксенатид 10 мкг/сут × 4 недели – для лекарственной формы (ЛФ) 300 мкг в шприц-ручке, далее 20 мкг/сут – для ЛФ 600 мкг.

При определении затрат на инсулин гларгин была рассчитана среднесуточная доза, которую больные получали во время РКИ. При этом допускалось, что изменение дозы инсулина гларгина в ходе РКИ имело линейную зависимость. Для оценки затрат на эксенатид в сочетании с инсулином гларгином и на лираглутид в сочетании с инсулином детемиром был использован другой подход рас-

Таблица 1. Основные показатели метода фармакоэкономического анализа «затраты – эффективность»

Метод фармакоэкономического анализа	Коэффициент	Формула расчета	Расшифровка значений
Анализ показателя «затраты – эффективность»	CER – показатель «затраты – эффективность»	$CER = C / Ef$	C – затраты на ведение одного пациента Ef – эффективность лечения
	ICER – инкрементальный показатель «затраты – эффективность»	$ICER = (C_2 - C_1) / (Ef_2 - Ef_1)$	C ₁ – затраты на ЛП для 1-го метода C ₂ – затраты на ЛП для 2-го метода Ef ₁ , Ef ₂ – эффективность лечения при применении 1-го и 2-го методов соответственно



чета затрат на сопутствующую терапию различными видами инсулинов. Нами было проанализировано фармакоэкономическое исследование аналогов базального инсулина [11]. На основании информации о средних суточных дозах, полученной из разных РКИ, с учетом веса каждого исследования [11] была рассчитана средневзвешенная суточная доза для каждого вида инсулина. Расчет затрат на лираглутид проводился для типичной схемы лечения СД 2 типа в России: 0,6 мг/сут – одна неделя, далее 1,2 (лираглутид 1,2 мг) или 0,6 мг/сут – одна неделя, 1,2 мг/сут – две недели, далее 1,8 мг/сут (лираглутид 1,8 мг). Для расчета стоимости лечения осложнений были использованы тарифы ПГГ на 2014 г.: тариф обязательного медицинского страхования (ОМС) и финансирования из территориального бюджета в расчете на одно амбулаторное посещение и за один законченный случай госпитализации – 1977 и 80 919 руб. соответственно; тариф ОМС за вызов скорой медицинской помощи (СМП) – 1507,4 руб. Расчет затрат для лечения каждого осложнения (инфаркт миокарда (ИМ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), застойная сердечная недостаточность (ЗСН), ампутация, слепота, терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН)) в условиях стационара проводился с учетом поправочного коэффициента затратоёмкости (КЗ) для соответствующих клиничко-статистических групп (КСГ). Затраты на пребывание пациента в реанимации оценивались на основе тарифов ОМС по Москве и Санкт-Петербургу ввиду отсутствия отдельно прописанных федеральных тарифов. Средняя стоимость пребывания в реанимации зависит от количества койко-дней: 13 913,40 руб. (один-два дня), 27 997,42 руб. (два-три дня) и 43 215,84 руб. (четыре-пять дней). В случае смерти пациента на этапе оказания специализированной

помощи рассматривалась частота смертности на разных этапах ее оказания и длительность пребывания пациента в стационаре. В связи с тем что около 65–80% пациентов, страдающих СД 2 типа, умирают вследствие сердечно-сосудистых осложнений, структура смертности схожа с таковой при проведении антитромбоцитарной терапии. Актуальные для России данные были получены при экспертном опросе, проведенном в рамках научно-исследовательской работы по изучению антитромбоцитарной терапии [12]. В случае смерти пациента дома или на этапе оказания СМП, а также в случае внезапной смерти или если причина смерти неизвестна стоимость оказанной медицинской помощи принималась равной стоимости одного вызова скорой помощи (федеральный тариф ПГГ на 2014 г.). В остальных случаях стоимость вызова скорой помощи добавлялась к стоимости стационарного лечения (федеральные тарифы ПГГ на 2014 г.). Средневзвешенные затраты на медицинскую помощь паци-

енту, умершему от осложнений, обусловленных сердечно-сосудистыми причинами, определялись путем расчета по тарифам ПГГ на 2014 г. с учетом КЗ для каждой из КСГ вероятности наступления события. Согласно принятым в модели допущениям такие осложнения, как ИБС, слепота и терминальная стадия ХПН, не предполагают смертельных исходов (затраты – 0,00 руб.). Для несмертельных осложнений, повлекших госпитализацию пациента в стационар, затраты были рассчитаны исходя из тарифов ПГГ за один законченный случай с учетом КЗ по КСГ. Расчет затрат на поддерживающую терапию включал определение стоимости амбулаторного лечения исходя из нормативного количества посещений специалиста в год (с учетом коэффициента по профилю). Второй этап включал проведение математического моделирования на основе рассчитанных данных для типичной практики ведения пациентов с СД 2 типа в России (рисунок). В модель были заложены

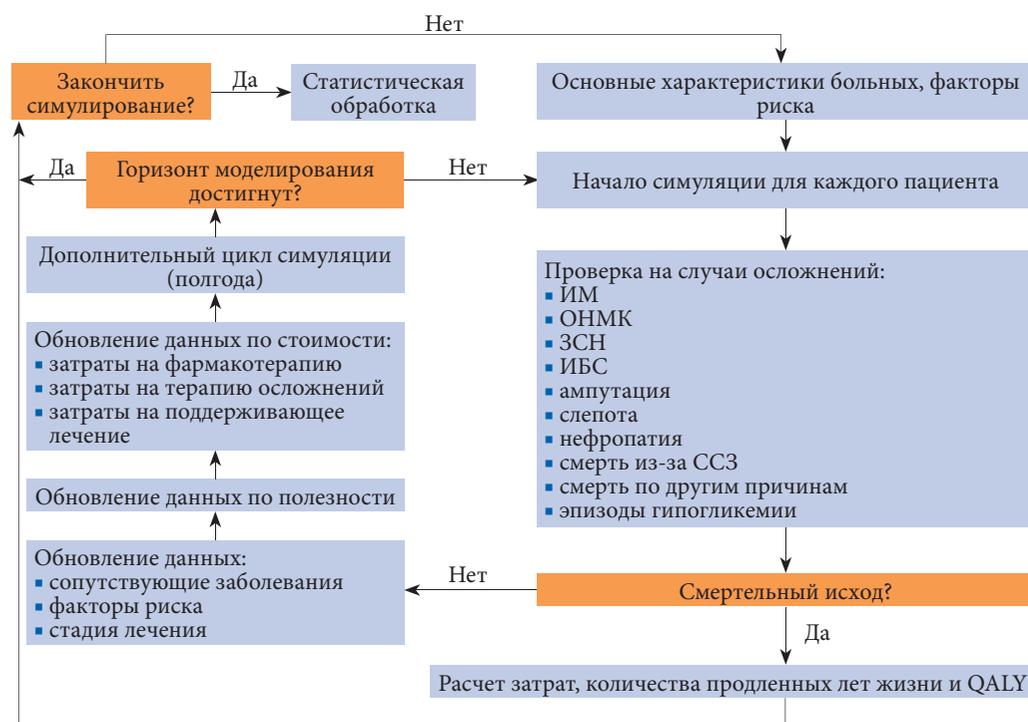


Рисунок. Модель фармакоэкономического анализа показателя «затраты – эффективность» эксенатида



ны следующие базовые показатели: объем выборки – 1000 человек, горизонт прогнозирования – 10 лет, количество раундов симуляции – 1000, продолжительность лекарственной терапии первой линии (исследуемые ЛП) – один год. Коэффициент дисконтирования для затрат и эффективности в модели составил 3,5%. Фармакотерапия второй и третьей линий не моделировалась. Результаты моделирования показателя «затраты – эффективность» демонстрируют соотношение затрат на добавленные годы жизни, соотнесенные с ее качеством (qualit-adjusted life year – QALY), при лечении больного СД 2 типа и терапии возникающих осложнений.

Для определения чувствительности полученных результатов был проведен однофакторный анализ чувствительности по следующим характеристикам:

- а) изменение объема выборки: 100 – 10 000 чел.;
- б) изменение количества раундов симуляции: 100 – 10 000 раз;
- в) изменение горизонта исследования: от 3 до 40 лет;
- г) изменение продолжительности лечения;
- д) изменение стоимости эксенатида, эксенатида и инсулина одновременно – +20%;
- е) изменение стоимости лечения осложнений – +20%;
- ж) изменение ставки дисконтирования цен – 0–5%;
- з) изменение ставки дисконтирования показателей эффективности – 0–5%.

Результаты

В основе математической модели лежат данные прямого многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с плацебоконтролем [10], которое было посвящено сравнению эксенатида в дозе 20 мкг/сут на фоне инсулинотерапии с плацебо (монотерапия инсулином). Период наблюдения – 30 недель. В исследовании был включен 261 пациент (взрослые). Все участники ранее получали инсулин гларгин в монотерапии или в комбинации

с метформином или пиоглитазоном. Исходный уровень HbA1c – 7,1–10,5%. Исследование проводилось в 59 центрах пяти стран. В группе эксенатида (n = 138) завершили исследование 112 пациентов, в группе плацебо (n = 123) – 101 пациент.

В отношении первичного критерия эффективности – снижения HbA1c было показано превосходство эксенатида – -1,74% против -1,04% в группе плацебо (разница между препаратами сравнения – -0,69% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -0,93... -0,46%, p < 0,001). В группе эксенатида было отмечено снижение массы тела на 1,8 кг, в то время как в группе плацебо наблюдалось ее увеличение в среднем на 1,0 кг (различие между группами составило -2,7 кг (ДИ -3,7... -1,7)). Среднее увеличение дозы вводимого инсулина в сутки – +13 ед/сут в группе эксенатида, +20 ед/сут в группе плацебо. Частота эпизодов легкой гипогликемии в двух группах была сопоставимой. 13 пациентов в группе эксенатида и один пациент в группе плацебо были исключены из исследования из-за нежелательных реакций (p < 0,010) [10]. Моделирование QALY при условии лечения пациента изучаемыми ЛП в течение одного года в перспективе на 10 лет показало, что добавление эксенатида в дозе 20 мкг/сут имеет преимущество перед монотерапией инсулином. Инкрементальный показатель QALY составил 0,209 (ДИ 0,205–0,213).

Анализ доказательной базы по эксенатиду и лираглутиду выявил, что прямых сравнительных исследований эксенатида в дозе 20 мкг/сут с лираглутидом в комплексе с инсулинотерапией у целевой популяции не проводилось. При этом существует не прямое сравнительное исследование по методике Бушера, которое показало, что статистически значимые различия между эксенатидом и лираглутидом в дозе 1,2 мг в отношении снижения уровня HbA1c отсутствуют [13].

Математическое моделирование исходов и осложнений осуществлялось на основании непрямого

сравнения, проводимого по данным РКИ [14]. В рассматриваемый метаанализ были включены исследования лираглутида и эксенатида в качестве монотерапии. Однако имеются данные, что результаты метаанализа являются устойчивыми и при добавлении сопутствующей терапии. Это дало основание использовать данные по эффективности для комбинации лираглутида с инсулином детемиром [14].

Инкрементальный показатель QALY эксенатида в сравнении с лираглутидом в дозе 1,2 мг на 10 лет составил 0,012 (ДИ 0,008–0,015), а в сравнении с лираглутидом в дозе 1,8 мг – 0,015 (ДИ -0,018... -0,011).

На следующем этапе были рассчитаны прямые медицинские затраты на исследуемые препараты. Результаты расчета средневзвешенной суточной дозы инсулина гларгина (по сравнению с плацебо) представлены в табл. 2.

В обеих группах пациент получал в среднем по 57 ед. инсулина в сутки. Данное значение было использовано в фармакоэкономическом анализе показателя «затраты – эффективность» для расчета затрат на терапию инсулином при сравнении комплексной терапии эксенатидом с инсулином гларгином и монотерапии инсулином.

Результаты расчета средневзвешенной суточной дозы инсулина гларгина и инсулина детемира для сравнительного исследования эксенатида с лираглутидом представлены в табл. 3.

Результаты средневзвешенной суточной дозы инсулинов гларгина и детемира использованы в экономических расчетах затрат на фармакотерапию (табл. 4).

На основании данных табл. 4 были рассчитаны затраты на фармакотерапию в год на одного больного для исследуемых препаратов при непрерывном приеме ЛП. Результаты представлены в табл. 5 и 6.

На следующем этапе определены затраты на лечение различных видов осложнений: смертельных и несмертельных. Данные о структуре смертности пациентов от сер-



Таблица 2. Определение среднесуточной дозы инсулина гларгина на основе данных РКИ [10], ед.

Исследуемая группа	Суточная доза на начало РКИ	Изменение дозы за 30 недель	Суточная доза к 30-й неделе	Средняя доза за время исследования	Среднее значение дозы в двух группах
Эксенатид + инсулин гларгин	49,5	+13,19	62,69	56,095	57
Плацебо + инсулин гларгин	47,4	+19,71	67,11	57,255	

Таблица 3. Средневзвешенная суточная доза инсулина гларгина и инсулина детемира по данным РКИ, ед.

РКИ [11]	Вес РКИ [11]	Средняя суточная доза инсулина [11]		Средневзвешенная суточная доза инсулина	
		гларгина, один раз в сутки	детемира, два раза в сутки	гларгина	детемира
J. Rosenstock	24,28	40,08	71,09	43	75
A.L. Guillermin	13,65	47,2	80,4		
S.G. Swinnen	62,07	43,1	76,3		

Таблица 4. Расчет средней стоимости терапии исследуемыми препаратами в сутки

Торговое наименование (МНН)	Количество препарата в форме выпуска*	Количество ЛФ в упаковке	Стоимость упаковки, руб.	Суточная доза, мкг, мг, ед.*	Стоимость в сутки, руб.	Стоимость терапии за год, руб.	Средневзвешенная стоимость за год, руб.
Лантус (инсулин гларгин)	300	5	3104,00	57**	117,95	43 052,48	43 052,48
				43**	88,98	32 478,19	32 478,19
Левемир Пенфилл (инсулин детемир)	300	5	2076,00	75	103,80	37 887,00	37 467,25
Левемир ФлексПен (инсулин детемир)	300	5	2030,00	75	101,50	37 047,50	
Виктоза (лираглутид)	18	2	6697,00	1,2***	223,23	80 698,85	80 698,85
				1,8****	334,85	119 876,30	119 876,30
Баета (эксенатид)	300	1	6105,00	10*****	203,50	5698,00*****	67 256,67
	600	1	5480,00	20*****	182,67	61 558,67*****	

* Для эксенатида дозировка представлена в мкг, лираглутида – в мг, инсулина – в ед.

** Суточная доза для инсулина гларгина составляет 57 ед. для пары сравнения эксенатид/плацебо и 43 ед. для пары сравнения эксенатид/лираглутид.

*** В 1-ю неделю по 0,6 мг/сут, далее по 1,2 мг/сут.

**** В 1-ю неделю по 0,6 мг/сут, во 2-ю по 1,2 мг/сут, далее по 1,8 мг/сут.

***** В 1–4-ю неделю по 10 мкг/сут (средняя стоимость в сутки 88,53 руб.), далее по 20 мкг/сут.

Таблица 5. Стоимость терапии в год в расчете на одного больного СД 2 типа эксенатидом в комбинации с инсулином и инсулином, руб.

Схема терапии	Затраты на ЛП	Затраты на инсулин	Общая сумма	Разница в затратах
Эксенатид + инсулин гларгин	67 256,67	43 052,48	110 309,15	+ 67 256,67
Плацебо + инсулин гларгин	0,00	43 052,48	43 052,48	

Таблица 6. Стоимость терапии в год в расчете на одного больного СД 2 типа для пары сравнения эксенатид/лираглутид на фоне инсулинотерапии, руб.

Схема терапии	Затраты на ЛП	Затраты на инсулин	Общая сумма	Разница в затратах
Эксенатид + инсулин гларгин	67 256,67	32 478,19	99 734,86	–
Лираглутид в дозе 1,2 мг + инсулин детемир	80 698,85	37 467,25	118 166,10	-18 431,24
Лираглутид в дозе 1,8 мг + инсулин детемир	119 876,30	37 467,25	157 343,55	-57 608,69



дечно-сосудистых осложнений и затраты на ведение таких пациентов представлены в табл. 7.

Стоимость лечения одного случая осложнения в год, включая госпитальный и амбулаторный этапы оказания медицинской помощи, представлена в табл. 8.

Результаты фармакоэкономического моделирования показателя «затраты – эффективность» для

эксенатида в комбинации с инсулином и инсулина гларгина представлены в табл. 9.

Согласно рекомендациям комиссии по макроэкономике ВОЗ медицинское вмешательство признается рентабельным, если показатель ICER ниже, чем утроенный валовый национальный продукт/валовый внутренний продукт (ВВП/ВНП) в расчете на душу населения.

По официальным данным, ВВП на человека в России на 2013 г. составил 1 397 500 руб. Полученные показатели ICER (319 733,44 руб.) существенно ниже порогового значения. Следовательно, применение эксенатида по сравнению с применением плацебо (оба на фоне инсулинотерапии) является экономически целесообразным для лекарственной терапии СД 2 типа.

Таблица 7. Данные о структуре смертности пациентов от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и затратах на терапию (средние значения по итогам экспертного опроса)

Исследуемый показатель	ЗСН	ИМ	ОНМК
Доля пациентов, умирающих дома, %	60	30	40
Средние затраты на СМП, руб.*	904	452	603
Доля пациентов, умирающих на этапе оказания СМП, %	10	20	13
Средние затраты на СМП, руб.*	151	301	196
Доля пациентов, умирающих в реанимации стационара, %	10	40	37
Длительность пребывания пациента в реанимации, дн.	5	3	2
Средние затраты на реанимацию, руб.**	4321,58	11 198,97	5147,96
Доля пациентов, умирающих в отделении стационара, %	20	10	10
Длительность пребывания пациента в стационаре	21	19	18
Длительность пребывания нормативная, если пациент остается жив (медико-экономический стандарт), дн.	30	26	30
Удельный вес времени до смерти, %	70	73	60
Средние затраты на госпитализацию при смертельном исходе, руб.***	12 461,53	12 461,53	9176,21
Суммарные затраты	17 838,29	24 414,19	15 123,09

* Включают вызов СМП, расчет на основе федеральных тарифов ПГГ 2014 г.

** Включают затраты на реанимационные мероприятия, рассчитанные как средняя стоимость реанимации по тарифам ОМС по Москве и Санкт-Петербургу за 2014 г.

*** Включают стоимость пребывания в стационаре по федеральным тарифам ПГГ с учетом коэффициента по профилю заболевания.

Таблица 8. Стоимость лечения одного случая осложнения в год, руб.

Осложнения СД 2 типа	Стационарное лечение				Амбулаторная помощь		
	код КСГ	КЗ	смертельный исход	несмертельный исход	норматив количества посещений	коэффициент по профилю заболевания	поддерживающая терапия
ИБС	39	1,09	0,00	89 709,11	3,1	1,04	6373,20
ИМ	40	1,94	24 414,19	158 490,26	3,1	1,04	6373,20
ЗСН	42	1,1	17 838,29	90 518,30	3,1	1,04	6373,20
ОНМК	54	1,89	15 123,09	154 444,31	2,9	1,02	5847,37
Ампутация	130	1,37	112 366,43	112 366,43	3,0	0,94	5574,58
Слепота	94	0,68	0,00	56 532,32	3,8	0,79	5934,35
Терминальная стадия ХПН	72	2,31	0,00	188 430,29	2,7	0,81	4323,26

Таблица 9. Результаты фармакоэкономического анализа показателя «затраты – эффективность» для эксенатида в комбинации с инсулином гларгином и инсулина гларгина, горизонт моделирования – 10 лет, продолжительность лечения – один год

Показатель	Среднее значение	95% ДИ
Затраты, руб.	66 824,29	66 707,54–66 941,05
Эффективность, добавленные QALY	0,209	0,205–0,213
ICER, руб.	319 733,44	–



Таблица 10. Результаты фармакоэкономического анализа показателя «затраты – эффективность» для эксенатида и лираглутида, горизонт моделирования – 10 лет

Показатель	Среднее значение	95% ДИ
<i>Эксенатид по сравнению с лираглутидом в дозе 1,2 мг</i>		
Затраты, руб.	-18 600,96	-18 718,28... -18 483,65
Эффективность, добавленные QALY	0,012	0,008–0,015
ICER эксенатида, руб.	Не рассчитывается*	–
<i>Эксенатид по сравнению с лираглутидом в дозе 1,8 мг</i>		
Затраты, руб.	-57 649,28	-57 765,07... -57 533,49
Эффективность, добавленные QALY	-0,015	-0,018... -0,011
ICER лираглутида, руб.	3 843 285,33	–

* Показатель ICER для эксенатида не рассчитывался, так как ЛП является более эффективным и экономичным.

Результаты сравнительного фармакоэкономического моделирования «затраты – эффективность» для эксенатида и лираглутида в дозе 1,2 и 1,8 мг представлены в табл. 10. Эксенатид в комбинации с инсулином гларгином превосходит лираглутид в дозе 1,2 мг в комбинации с инсулином детемиром по количеству продленных лет жизни (QALY – 0,012, ДИ 0,008–0,015) и при этом значительно дешевле своего аналога как в моно-, так и в комбинированной терапии. Стоимость лекарственной терапии больного СД 2 типа эксенатидом в комбинации с инсулином гларгином в течение года составляет 99 734,86 руб. По сравнению с лираглутидом в дозе 1,8 мг на фоне инсулинотерапии указанное лечение имеет незначительно меньшую эффективность с точки зрения продленных лет жизни с учетом их качества (QALY – -0,015, ДИ -0,018... -0,011), но при этом является более экономичным. Стоимость одного года продленной жизни, рассчитанная для лираглутида в дозе 1,8 мг, составит 3 843 285,33 руб. Стоимость терапии лираглутидом в дозе 1,8 г с точки зрения экономической приемлемости будет значительно выше «порога готовности платить».

Анализ чувствительности показал, что результаты математического моделирования малочувствительны к изменению объема выборки, количеству раундов симулирования, стоимости лечения осложнений, изменению ставок дисконтирования. Результаты фармакоэкономического

анализа «затраты – эффективность» для эксенатида и плацебо являются также малочувствительными к изменению цен на ЛП, однако зависят от горизонта исследования: при моделировании исходов на три года и менее ICER эксенатида составляет 1 067 678,09 руб. Таким образом, затраты в расчете на QALY возрастают, но при этом укладываются в рассчитанные значения утроенного ВВП. Результаты моделирования эксенатида по сравнению с лираглутидом являются чувствительными к горизонту исследования, а также изменению цены на эксенатид. При моделировании фармакоэкономических показателей для эксенатида и лираглутида в дозе 1,2 и 1,8 мг на три – семь лет показано, что применение эксенатида остается экономически рентабельным с точки зрения «порога готовности платить». При росте цены на 20% эксенатид остается экономически более выгодным по сравнению с лираглутидом в дозе 1,8 мг (ICER лираглутида – 2 975 065,61 руб. значительно превышает «порог готовности платить»).

Обсуждение

Эксенатид в комбинации с инсулином гларгином является более затратной, но и более эффективной схемой лечения по сравнению с монотерапией инсулином гларгином. При этом стоимость QALY составила 319 733,44 руб., что существенно ниже «порога готовности платить». Добавление эксенатида к монотерапии инсулином гларгином является

экономически приемлемым и целесообразным у пациентов с плохим гликемическим контролем с точки зрения предотвращения осложнений СД 2 типа в перспективе на 10 лет. Полученные результаты малочувствительны к изменению условий проведения моделирования и ценам на ЛП. Необходимо отметить, что при моделировании на ближайшую перспективу (три года) стоимость QALY существенно возрастает, но остается приемлемой с точки зрения «порога готовности платить».

По сравнению с лираглутидом в дозе 1,2 мг эксенатид обладает преимуществом как в отношении эффективности, так и в отношении затрат, следовательно, может быть рекомендован в качестве ЛП выбора для лечения больных СД 2 типа. Эксенатид в комбинации с инсулином гларгином является чуть менее эффективным, чем лираглутид в дозе 1,8 мг в комбинации с инсулином детемиром, однако первая схема терапии менее затратна. Стоимость добавленного года качественной жизни (QALY) в случае использования лираглутида в дозе 1,8 мг составила 3 843 285,33 руб., что значительно выше «порога готовности платить». Полученные результаты моделирования высокочувствительны к изменению цены на эксенатид, а также к горизонту моделирования, при этом применение эксенатида остается экономически более целесообразным, чем применение препарата-аналога.



Рассматриваемая модель имеет ряд ограничений: лекарственная терапия второй и третьей линий не моделировалась, представленные результаты фармакоэкономического анализа являются достоверными при лечении исследуемыми препаратами в течение одного года.

Заключение

Терапия эксенатидом в комбинации с инсулином гларгином по сравнению с монотерапией инсулином гларгином и терапией лираглутидом в дозах 1,2 и 1,8 мг в комбинации с инсулином детемиром является экономически

выгодной и обоснованной. Кроме того, применение эксенатида в комбинации с инсулином гларгином по сравнению с применением лираглутида в дозе 1,2 мг в комбинации с инсулином детемиром позволит сэкономить ресурсы здравоохранения.

Литература

1. Атлас Международной федерации диабета. 6-е изд. 2014.
2. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2013.
3. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 11. P. 1249–1258.
4. Hamilton S.J., Watts G.F. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment // *Rev. Diabet. Stud.* 2013. Vol. 10. № 2–3. P. 133–156.
5. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. Suppl. 2. B21–9.
6. Анциферов М.Б. Глюкагоноподобный пептид-1: от физиологии к эффективному управлению сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека*. 2012. № 3. С. 9–15.
7. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1696–1705.
8. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Фармакологические эффекты и результаты клинических исследований первого представителя класса инкретиномиметиков эксенатида // *Сахарный диабет*. 2011. № 3 // dmjournal.ru/ru/articles/catalog/2011_3/2011_3_63
9. Nauck M.A., Duran S., Kim D. et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. № 2. P. 259–267.
10. Buse J.B., Bergenstal R.M., Glass L.C. et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. № 2. P. 103–112.
11. Колбин А.С. Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа: исследование // *Качественная клиническая практика*. 2011. № 1. С. 92–96.
12. Пядушкина Е.А., Герасимова К.В., Омеляновский В.В. и др. Фармакоэкономический анализ применения антитромбоцитарной терапии тикагрелором и клопидогрелом с целью профилактики сосудистых явлений и смерти у пациентов с острым коронарным синдромом // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012. № 4. С. 35–45.
13. Exenatide, 5 or 10 micrograms, solution for injection, pre-filled pen (Byetta®) // www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/exenatide_Byetta_FINAL_February_2011.doc_Revised_24.02.11.doc_for_website.pdf.
14. Scott D.A., Boye K.S., Timlin L. et al. A network meta-analysis to compare glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with exenatide once weekly or liraglutide once daily in comparison with insulin glargine, exenatide twice daily or placebo // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 3. P. 213–223.

Pharmacoeconomic Analysis of Using Exenatide in Combined Therapy of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

T.V. Nikonova¹, I.S. Krysanov²

¹ Endocrinology Research Centre

² Moscow State University of Food Production, Extension Course Medical Institute for Medical Practitioners

Contact person: Ivan Sergeevich Krysanov, krysanov-ivan@mail.ru

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by high direct and indirect expenditures. Novel groups of pharmaceuticals allow to reach a high-level control over a glycated hemoglobin and decrease incidence of occurring complications. As a consequence, it results in lowering treatment expenses. To assess a feasibility of administering exenatide, a comparative pharmacoeconomic study was performed. There was compared therapy containing exenatide combined with insulin glargine, insulin glargine and liraglutide combined with insulin detemir used in patients with T2DM upon insufficient glycemic control provided at previous treatment stages. Here, we present analysis of evidence-based data, calculated expenses per annual treatment with investigational drugs as well as for complications occurring due to T2DM, 'cost / effectiveness' ratio and incremental 'cost / effectiveness' ratio as well as analysis of a sensitivity analysis of the results.

Key words: type 2 diabetes mellitus, combined therapy, exenatide, efficacy, economic feasibility

эндокринология



XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2015 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека
- Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки
- Медицина в XXI в. – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном образовании
- Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей
- Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека
- Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения
- Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов
- Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины
- Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи
- Медицина катастроф. Актуальные вопросы
- Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи
- Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология (тромбозы и антитромботическая терапия)
- Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- Кардиология (артериальная гипертония)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Гастроэнтерология
- Педиатрия (кардиология)
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Эндокринология
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XVI выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Срок
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	до 26.12.2014
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	до 15.12.2014
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов	до 19.01.2015
Регистрационные карты (приложение 4)	до 25.03.2015
Заявки на участие в выставке (приложение 6)	до 07.03.2015

КОНТАКТЫ

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь); тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама). E-mail: publish@medlife.ru (тезисы); reg@medlife.ru (конкурсные работы); kongress-omo@mail.ru (регистрационные карты); trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе); stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке); secretariat@medlife.ru (выставление счетов). **Официальный сайт конгресса:** <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52, секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Глюкофаж. Верность традициям

С.В. Подачина

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

Руководствуясь алгоритмом лечения сахарного диабета 2 типа, при его манифестации врач всегда будет выбирать метформин. Помимо антигипергликемического действия препарат положительно влияет на эндотелиальную функцию, обладает гепатопротекторным действием при неалкогольной жировой болезни печени, снижает риск развития онкологических заболеваний. Уникальность механизма действия метформина заключается в способности влиять на инсулинорезистентность в печени.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, Глюкофаж

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой во всем мире в связи с неуклонным ростом заболеваемости, высокой частотой и тяжестью осложнений, трудностью терапии. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2035 г. число больных СД превысит 600 млн.

Современные представления о патогенезе СД 2 типа подтверждают, что СД – это гетерогенное заболевание. Классическим примером патогенетического механизма СД 2 типа является инсулинорезистентность (ИР). Причины ИР разнообразны и до конца не ясны [1]. Однако установлено, что данный феномен связан с нарушением способности инсулина стимулировать захват глюкозы клетками-мишенями и снижать уровень глюкозы в крови. Ответное повышение секреции инсулина поджелудочной железой и гиперинсулинемия являются компенсаторными реакциями организма. При развитии ИР клетки тканевой мишени перестают адекватно реагировать на инсулин, в результате развивается СД 2 типа или метаболический синдром. Последний объединяет абдоми-

нальное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию, гиперурикемию, нарушения углеводного обмена и др.

Мишенями инсулина являются печень, мышцы и жировые клетки. Необходимо отметить, что изначально ИР развивается именно в печени. В печени инсулин повышает утилизацию глюкозы и превращение ее в гликоген и липиды. Печень не запасает жир, а активно транспортирует его с помощью липопротеиновых молекул в другие органы и ткани [2]. Мышечные клетки запасают глюкозу в виде гликогена. В адипоцитах через гликолитические пути окисления глюкоза превращается в жир и депонируется. Жировая ткань дольше других сохраняет чувствительность к инсулину [3].

В печени инсулин блокирует активность ферментов, участвующих в расщеплении гликогена, активирует ферменты гликолиза и утилизации глюкозы и инактивирует ферменты глюконеогенеза, тормозя синтез глюкозы [4]. Инсулин повышает активность фермента синтеза жирных кислот – ацетил-КоА-карбоксилазы, стимулируя образование малонил-КоА, жирных кислот;

блокирует активность липопротеиновой липазы, расщепляющей триглицериды. Таким образом, инсулин является анаболическим гормоном, способствующим синтезу и накоплению в тканях глюкозы и жира.

Среди факторов, участвующих в развитии ИР, особое значение придается неправильному образу жизни (низкая физическая активность и высококалорийное питание, приводящие к ожирению), гиперлипидемии, стрессу и воспалению [2]. Под их влиянием нарушается связь инсулина и инсулинового рецептора, как следствие, нарушается фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора. В клетках непрерывно происходят процессы анаболизма и катаболизма энергетического субстрата. Высококалорийное питание приводит к повышению содержания аденозинтрифосфата (АТФ) и снижению содержания аденозинмонофосфорной кислоты (АМФ) в клетке. В результате падает активность АМФ-зависимой протеинкиназы – фермента, который играет роль метаболического сенсора и поддерживает энергетический гомеостаз [5]. При физическом нагружении активно расходуется АТФ, в клетке повышается уровень АМФ. В результате ускоряется утилизация энергетического субстрата, активируются процессы анаболизма.

Еще один фактор, влияющий на чувствительность тканей к инсулину, – гиперлипидемия. При гиперлипидемии жир откладывается в клетках печени, мышц, сосудов, внутренних органов. Такой жир называют эктопическим. Наличие его в указанных клетках неестественно [8]. Установлено, что степень выраженности ИР коррелирует



со степенью органного ожирения [1]. Внутриклеточные липиды нарушают передачу сигнала от рецептора инсулина и снижают инсулинозависимый захват глюкозы клетками печени, скелетных мышц, вызывая ИР [7]. ИР клеток печени, возможно, связана с активацией изоформ протеинкиназы С (ПКС) липидами [8]. Это приводит к нарушению передачи сигнала от рецептора к внутриклеточным ферментам. Накопление липидов в клетках печени коррелирует с активностью ПКС и со степенью ИР [9]. В мышечных клетках отмечается повышение уровня диацилглицерина, ухудшение передачи сигнала с инсулинового рецептора в клетку, снижение захвата глюкозы [10]. Инфильтрация мышечных клеток липидами является условием развития ИР [11]. Механизм формирования ИР в адипоцитах изучен не до конца. Возможно, она развивается в результате гиперинсулинемии по принципу снижения чувствительности тканей к гормону при его высоком уровне.

Лечение инсулинорезистентного синдрома – непростая задача. Золотым стандартом терапии СД 2 типа и метаболического синдрома является метформин. Так, в 2005 г. Международная диабетическая федерация признала метформин препаратом первого выбора для лечения СД 2 типа [4]. В 2006 г. Американская диабетическая ассоциация и Европейская ассоциация по изучению диабета рекомендовали метформин для лечения впервые диагностированного СД 2 типа в комплексе с такими немедикаментозными методами, как изменение образа жизни и питания [12].

Точкой приложения метформина является печень, в меньшей степени мышцы и жировая ткань. Повышая чувствительность печени к эндогенному инсулину, метформин не влияет на функции бета-клеток [13]. Повышение чувствительности тканей к инсулину способствует улучшению инсулин-опосредованной утилизации глюкозы и соответственно снижению глюкозотоксичности в отношении бета-клеток. На фоне уменьшения ИР снижается

базальный уровень инсулина в сыроворотке крови, нормализуется соотношение инсулин/проинсулин.

Таким образом, метформин не влияет на секрецию инсулина, сохраняя функциональные возможности бета-клетки. В настоящее время известны и другие положительные свойства препарата [4]:

- ✓ снижение всасывания углеводов в кишечнике;
- ✓ ускорение процесса превращения углеводов в молочную кислоту в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ);
- ✓ повышение экспрессии гена ГЛЮТ-4;
- ✓ угнетение гликогенолиза и глюконеогенеза;
- ✓ снижение уровня липопротеинов очень низкой плотности;
- ✓ подавление аппетита.

Метформин всасывается в верхних отделах ЖКТ. Биодоступность составляет 50–60%. Всасывание препарата в тонком кишечнике регулируется концентрацией препарата в кишечной стенке.

Прием метформина два-три раза в день исключает возможность передозировки [14]. Среднеэффективной дозой считается 2000 мг в сутки при максимальной дозе 3000 мг.

Механизм действия метформина изучен недостаточно, однако установлено, что при его приеме повышается активность АМФ-зависимой протеинкиназы (АМФК) – фермента печени, который играет важную роль в анаболических процессах печеночных клеток и утилизации энергетического субстрата [15]. Активация АМФК необходима для ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза в печени [16]. Y.D. Kim и соавт. показали, что активация АМФК увеличивает экспрессию белка SHP, который подавляет экспрессию фосфоэндопируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы, участвующих в глюконеогенезе [17]. Механизм, посредством которого метформин активирует АМФК, остается неясным, однако исследования показывают, что препарат увеличивает количество цитозольного АМФ, заставляя клетку переключаться с катаболизма на анаболизм.

В 2008 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США выдвинуло требования в отношении всех лекарственных препаратов для лечения СД [7]. Так, назначение сахароснижающего препарата должно осуществляться с учетом сердечно-сосудистого риска.

Следует отметить, что метформин обладает кардиопротективными свойствами. На фоне приема препарата отмечается более низкая частота развития инфаркта миокарда, стенокардии и других сердечно-сосудистых осложнений. Так, в Британском проспективном исследовании сахарного диабета (UK Prospective Diabetes Study – UKPDS) было показано, что прием Глюкофажа снижает риск развития инфаркта миокарда на 39% [18], при этом не происходит развития гипогликемии и увеличения массы тела.

В 2005 г. опубликованы данные лечения пациентов с СД 2 типа и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследовании участвовали 12 272 человека, 1833 из них страдали ХСН. Длительность наблюдения составила 9 лет. Результаты показали, что в группе метформина (в составе моно- и комбинированной терапии) заболеваемость и смертность были более низкими по сравнению с таковыми в других группах [19]. Еще одно наблюдение за пациентами с СД 2 типа и сердечной недостаточностью (n = 8404), продолжавшееся почти 16 лет, также подтвердило влияние метформина на показатели смертности. Количество смертей в группе метформина было ниже, чем в группах других сахароснижающих препаратов [15].

Важным направлением исследовательской работы стала оценка противоопухолевого эффекта метформина. На фоне приема препарата отмечалось снижение риска развития онкологических заболеваний [16]. Авторы сделали вывод: метформин уменьшает риск развития рака. У пациентов на инсулинотерапии (без метформина) риск развития колоректаль-

эндокринология



ного рака и рака поджелудочной железы был повышен.

Одним из последних опубликованных исследований стало исследование ZODIAC-16 [20], изучавшее связь между приемом сахароснижающих препаратов и смертностью от рака. В исследовании участвовали 1353 больных СД 2 типа. Через 9 лет в группе метформина относительный риск смерти от рака любой локализации составил 0,43. При увеличении дозы этот риск снижался.

Противопоказаниями к применению метформина являются сердечная или легочная недостаточность, осложненный инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), алкоголизм, диабетический кетоацидоз, период лактации, повышенная чувствительность к препарату. Наиболее серьезным осложнением при назначении бигуанидов считается лактоацидоз. При лечении метформином его частота составляет три случая на 100 тыс. пациентов.

Чтобы устранить проблемы, связанные с желудочно-кишечной непереносимостью, был разработан метформин пролонгированного высвобождения (Глюкофаж Лонг). Замедленное высвобождение позволило увеличить время достижения пиковой концентрации при снижении ее максимального уровня [21, 22].

Пролонгированный эффект Глюкофажа Лонг обусловлен оригинальной структурой таблетки. Метформин находится внутри двухслойного гидрофильного полимерного матрикса. Наружный, закрытый полимерный матрикс (без метформина) окружает внутренний полимер, содержащий действующее вещество. При проглатывании таблетка впитывает влагу и набухает. В результате образуется гелевый барьер, который и обеспечивает дозированное высвобождение метформина. Важно отметить, что скорость высвобождения не зависит от перистальтики, уровня pH, что помогает свести к минимуму ва-

риабельность поступления метформина в ЖКТ.

При этом метформин из таблетки с пролонгированным высвобождением всасывается медленнее, чем из обычной таблетки.

Фармакокинетика метформина с пролонгированным высвобождением (2000 мг один раз в сутки) и обычного метформина (1000 мг два раза в сутки) изучалась после достижения равновесной концентрации. Время достижения максимальной концентрации в плазме после приема первого препарата – 7 часов, второго – 3–4 часа. Кроме того, максимальная концентрация вещества в плазме в результате приема метформина пролонгированного высвобождения была на 25% меньше. Суммарное воздействие препаратов было сходным. Анализ площади под кривой зависимости «концентрация – время» свидетельствовал о биоэквивалентности данных препаратов.

Таким образом, фармакокинетический профиль метформина пролонгированного высвобождения позволяет избежать быстрого подъема концентрации метформина в плазме, а равномерное поступление – нежелательных явлений со стороны ЖКТ и, как следствие, улучшить переносимость препарата.

Для сравнения частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ при приеме метформина пролонгированного высвобождения и метформина быстрого высвобождения в четырех центрах США был проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с СД 2 типа. Выявлено, что на фоне приема Глюкофажа Лонг количество нежелательных явлений со стороны ЖКТ сокращается [23].

Снижение нежелательных явлений является важным достоинством препарата, однако первостепенное значение имеет влияние на показатели гликемии у больных СД 2 типа. Полученные данные подтверждают, что сахароснижающий эффект метформина с пролонгированным высвобождением при приеме один раз в сутки сравним с сахаросни-

жающим эффектом обычного метформина, назначаемого в несколько приемов в течение дня [24].

В исследовании по определению оптимальной дозы Глюкофажа Лонг была показана дозозависимость эффекта при приеме препарата один раз в сутки. Максимальное действие достигнуто при дозе 1500–2000 мг/сут. В проведенном исследовании изучалась также эффективность Глюкофажа Лонг в дозе 1000 мг, назначенного два раза в сутки, по сравнению с однократным приемом в дозе 2000 мг. Динамика уровня гликированного гемоглобина была сопоставимой: в первом случае составила -1,2%, во втором – -1%.

Большое количество клинических исследований, проведенных более чем за 50 лет применения метформина, позволили оценить его терапевтическую значимость и спектр показаний, который постоянно расширяется. Метформин действует как антигипергликемический препарат с минимальным риском гипогликемий. Прием препарата уменьшает ИР, гиперинсулинемию и глюкозотоксичность, снижает уровень липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов и незначительно холестерина, одновременно повышая концентрацию липопротеинов высокой плотности. Он способствует увеличению фибринолитической активности крови, улучшая тем самым микроциркуляцию, уменьшает сердечно-сосудистые риски. Метформин снижает активность окислительного стресса и апоптоза, нейтрализует конечные продукты гликирования [25]. Кроме того, на фоне приема препарата отмечается уменьшение массы тела.

Согласно Консенсусу Российской ассоциации эндокринологов (2011) подбор сахароснижающей терапии должен быть индивидуальным (учитывать возраст больного, длительность заболевания, степень нарушения функции почек, возможность развития гипогликемических состояний) и безопасным. Метформин отвечает этим требованиям.

эндокринолог



УНИКАЛЬНАЯ ФОРМА МЕТФОРМИНА
ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ¹

ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ

метформин пролонгированного действия



**ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

**ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ уровня
глюкозы в крови в течение суток²**

**ЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ в сравнении
с обычной формой метформина²**

УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ один раз в сутки^{3,4}

**ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ
пациентов терапии⁵**



Информация для специалистов здравоохранения. Сокращённая инструкция по медицинскому применению ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ (Метформин). Регистрационное удостоверение: для дозировки 500 мг ЛСР-002098/10, для дозировки 750 мг ЛП-000509. ФАРМГРУППА(Ы): гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. Таблетки пролонгированного действия, 500 мг, 750 мг. ПОКАЗАНИЯ: сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (С_к креатинина <60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), шок; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность; лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе); применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. «Взаимодействие»); соблюдение гипokalорийной диеты (1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет. С осторожностью: лица старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; период грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж[®] Лонг в форме таблеток пролонгированного действия подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы крови. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина в сыворотке: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2-4 раза в году у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Никомед Дистрибушн Сентр», 159048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933-5511; факс: (495) 502-16-25. www.nycomed.ru; russia@takea.com.

Ссылки: 1. GelShield Diffusion System. Патент W099/47128. 2. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565-72. 3. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44(7): 721-729. 4. Инструкция по применению 5. Donnelly L.A., Diabetes, obesity and Metabolism 2009; 11: 338-342.



Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М.: Медицина, 2002.
2. Ткачук В.А., Воронников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // Сахарный диабет. 2014. № 2. С. 29–40.
3. Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2267–2277.
4. Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation. 2005.
5. Ghillebert R., Swinnen E., Wen J. et al. The AMPK/SNF1/SnRK1 fuel gauge and energy regulator: structure, function and regulation // FEBS J. 2011. Vol. 278. № 21. P. 3978–3990.
6. Snel M., Jonker J.T., Schoones J. et al. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions // Int. J. Endocrinol. 2012. 2012:983814.
7. Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Center for Drug Evaluation and Research, 2008 // www.dagor/dawnloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ист071627.
8. Steinberg S.F. Structural basis of protein kinase C isoform function // Physiol. Rev. 2008. Vol. 88. № 4. P. 1341–1378.
9. Kumashiro N., Erion D.M., Zhang D. et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. № 39. P. 16381–16385.
10. Dresner A., Laurent D., Marcucci M. et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity // J. Clin. Invest. 1999. Vol. 103. № 2. P. 253–259.
11. Krssak M., Falk Petersen K., Dresner A. et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study // Diabetologia. 1999. Vol. 42. № 1. P. 113–116.
12. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
13. Boden G., Cheung P., Stein T.P. et al. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 283. № 1. P. E12–E19.
14. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
15. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 6. P. 1213–1218.
16. Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 9. P. 1766–1777.
17. Kim Y.D., Park K.G., Lee Y.S. et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP // Diabetes. 2008. Vol. 57. № 2. P. 306–314.
18. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
19. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A. et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 10. P. 2345–2351.
20. Landman G.W., Kleefstra N., van Hateren K.J. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16 // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 2. P. 322–326.
21. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // Clin. Pharmacokinet. 2005. Vol. 44. № 7. P. 721–729.
22. Vissers F.L. Vascular consequences of metabolic syndrome in early life // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. № 6. P. 693–694.
23. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A. et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 4. P. 565–572.
24. Fujioka K., Pans M., Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation // Clin. Ther. 2003. Vol. 25. № 2. P. 515–529.
25. Wiernsperger N.F. Metformin: intrinsic vasculoprotective properties // Diabetes Technol. Ther. 2000. Vol. 2. № 2. P. 259–272.

Glucophage. Keeping with the Tradition

S.V. Podachina

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

According to treatment algorithms, metformin is a therapy of choice for new onset type 2 diabetes mellitus. Apart from its hypoglycemic activity, metformin positively effects endothelial function, produces hepatoprotection in patients with non-alcoholic fatty liver disease and reduces the risk of oncologic diseases. Distinct mechanism of action of metformin involves modifying insulin resistance in hepatic cells.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, Glucophage

**Календарный план мероприятий
непрерывного повышения квалификации медицинских работников
на март-апрель 2015 год**



11 марта

Эксклюзивное образование: Амбулаторный прием. Сессия №5:
«В поликлинику пришла проверка: спасайся кто может или деловая встреча коллег?!»
Руководитель сессии: Профессор **А.Л.Верткин**, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ, заслуженный деятель науки РФ
Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9



12 марта

IV Научно-практическая конференция
«Здоровье иммунной системы. Онкологические заболевания»
Председатель и научный руководитель: Профессор **Ю.П.Резников**, главный внештатный специалист по клинической иммунологии ГМУ УДП РФ, научный руководитель по иммунологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ
Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



25 марта

XX Юбилейная научно-практическая конференция
«Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»
Председатели и научные руководители: Профессор **А.С.Лопатин**, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Президент Российского общества врачей ринологов; Профессор **В.С.Козлов**, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ; чл.-корр. РАН; Профессор **Г.З.Пискунов**, главный специалист по оториноларингологии ГМУ УДП РФ, кафедра оториноларингологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ
Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



31 марта

Научно-практическая конференция
«Эндоскопия и гастроэнтерология»
Председатель и научный руководитель: Профессор **О.Н.Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Научный секретарь: **Г.А.Елизаветина**, к.м.н., кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



9 апреля

XVIII Научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы неврологии в современном мире»
Председатель и научный руководитель: Профессор **В.И.Шмырев**, главный невролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Научный секретарь: **А.С.Васильев**, доцент кафедры неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9



15 апреля

VI Научно-практическая конференция
«Сахарный диабет 2 типа, сопутствующие заболевания и осложнения»
Председатели и научные руководители: Профессор **А.М.Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГБОУ ВПО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ; к.м.н. **И.И.Захарьян**, ведущий советник ГМУ УДП РФ
Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9



23 апреля

XVI Научно-практическая конференция
«Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»
Председатель и научный руководитель: Профессор **Л.А.Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УДП РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ
Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



28 апреля

XIX Научно-практическая конференция
«Фармакотерапия болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины»
Председатель и научный руководитель: Профессор **О.Н.Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Научный секретарь: **Г.А.Елизаветина**, к.м.н., кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16

Координатор **МЕДЗНАНИЯ⁺**

☎ +7(495) 614 40 61, 614 43 63
✉ info@medq.ru, www.medq.ru



Лечение центральной формы несахарного диабета вследствие нейросаркоидоза

Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская

Адрес для переписки: Екатерина Александровна Пигарова, kpigarova@gmail.com

В статье рассмотрен клинический случай пациентки с центральным несахарным диабетом (ЦНД) на фоне саркоидоза: методы диагностики и лечения ЦНД. Показано, что на фоне применения десмопрессина (препарата Вазомирин) эффективно купируются такие симптомы заболевания, как избыточная жажда и полиурия.

Ключевые слова: центральный несахарный диабет, нейросаркоидоз, жажда, полиурия, десмопрессин

Введение

Патогенез центрального несахарного диабета (ЦНД) связан с абсолютным дефицитом гормона вазопрессина (нарушение синтеза и/или секреции) и невозможностью реабсорбции воды в почках, вследствие чего развиваются выраженная жажда и экскреция большого количества разведенной мочи [1]. Популяционная распространенность данного заболевания в России составляет 0,004%, однако в последнее время отмечается тенденция к его росту из-за повышения числа оперативных вмешательств на головном мозге, а также черепно-мозговых травм, в результате которых развитие ЦНД наблюдается практически в 30% случаев [2].

Нейросаркоидоз – редкий агрессивный вариант системного саркоидоза, который может поражать гипоталамо-гипофизарную область и вызывать вторичные эн-

докринные нарушения. Причиной саркоидоза является хроническое воспалительное заболевание с локализацией процесса в различных органах и тканях, однако наиболее часто поражаются легкие [3]. В последнее десятилетие улучшилось понимание иммунопатогенеза заболевания. Его развитие связывают с инфекционными заболеваниями, иммунологическими механизмами и полигенной генетической предрасположенностью [4]. Заболевание чаще встречается у женщин в возрасте от 20 до 40 лет. Распространенность его составляет 8–10 человек на 100 тыс. населения [3].

Неврологическое повреждение при саркоидозе отмечается у 5–15% пациентов, в то время как результаты аутопсии показывают, что субклиническое повреждение наблюдается примерно в 25% случаев. Прогноз при нейросаркоидозе

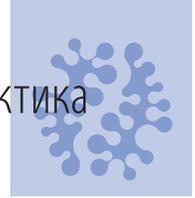
дозе неблагоприятный и в 10–18% случаев ассоциирован со смертью [5].

При нейросаркоидозе может быть поражена любая область головного мозга, но чаще страдают черепно-мозговые нервы, гипоталамус и гипофиз [5, 6].

Гипоталамо-гипофизарные проявления саркоидоза достаточно редки и составляют менее 1% интраселлярных объемных образований [7]. Как правило, пульмонологи и неврологи, которые наблюдают пациентов с нейросаркоидозом, мало внимания уделяют эндокринным осложнениям, недооценка которых может привести к фатальному исходу. Необходимо отметить, что только некоторые немногочисленные исследования по саркоидозу включали оценку состояния гипоталамо-гипофизарной системы [8–10].

Самыми частыми эндокринными проявлениями нейросаркоидоза считаются ЦНД (17–90% случаев) и гиперпролактинемия (3–32% случаев), недостаточность секреции гормонов аденогипофиза встречается крайне редко [5].

К сожалению, при инфильтративных заболеваниях гипофиза, к которым относится саркоидоз, диагностика проводится несвоевременно. Пациенты длительное время, нередко годами, не получают необходимого лечения ЦНД, что резко снижает качество их жизни из-за постоянной и мучи-



тельной жажды и необходимости приема большого количества жидкости и ее выведения (табл. 1) [11]. Рассмотрим клинический случай ЦНД на фоне саркоидоза.

Клинический случай

Пациентка А. 64 лет обратилась в Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) с жалобами на выраженную жажду (объем потребляемой жидкости до 6–8 л в сутки), обильное и учащенное мочеиспускание (цвет мочи светлый), необходимость вставать ночью для мочеиспускания и питья (в среднем два-три раза), сухость кожи, периодически возникающие головокружения, умеренную головную боль, сухой кашель, одышку при физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что четыре года назад на основании гистологического исследования верифицирован диагноз «саркоидоз легких». Пациентка получала лечение преднизолоном в дозе 30 мг в сутки в течение двух недель, далее – циклофосфаном, к которому при обострении заболевания добавляли плазмаферез (всего три сеанса), по необходимости также проводились ингаляции

Беродуалом с помощью небулайзера. На данной терапии больная чувствовала себя удовлетворительно. Через два года с момента диагностики саркоидоза легких пациентка отметила ухудшение состояния: ежедневный озноб в вечернее время без значимого повышения температуры и потливости в течение двух-трех недель, купировавшийся самостоятельно. Еще через шесть месяцев к описанной симптоматике добавились жажда и полиурия, но к врачу по их поводу она обратилась только через год. При обследовании в клиническом анализе мочи отмечено только снижение относительной плотности – до 1010 г/л. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга в проекции теменной, височной и затылочных костей определялись гиподенсивные зоны плотностью от -50 до -36 НУ размером от 5 до 10 мм, в проекции шишковидной железы и задних рогов боковых желудочков – петрификаты неправильной формы средних размеров с четкими контурами. Состояние расценено как нейросаркоидоз, в связи с чем

проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение пяти дней. В дальнейшем пациентка была переведена на поддерживающую терапию: метилпреднизолон в дозе 4 мг по четыре таблетки в сутки, аспаркам по три таблетки в сутки, циклофосфан в дозе 0,2 г два раза в неделю, омепразол в дозе 20 мг на ночь. Аллергический и наследственный анамнезы у пациентки отягощены не были.

При поступлении в ЭНЦ общее состояние больной охарактеризовано как относительно удовлетворительное. Конституция гипертеническая. Кожные покровы нормальной окраски, выражена сухость кожи. Видимые слизистые розовые, сухие. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена на абдоминальному типу. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Щитовидная железа расположена в типичном месте, не увеличена, мягко-эластической консистенции, узловые образования не пальпировались. Рост – 164 см. Масса тела – 77 кг. Индекс массы тела – 28,6 кг/м². Сердечно-сосудистая система:

Таблица 1. Клинические проявления ЦНД

Клинические проявления	Описание
<i>Первичные – вследствие несахарного диабета</i>	
Жажда	Полидипсия, количество выпиваемой жидкости составляет от 3 до 20 л
Полиурия	Обильное, учащенное мочеиспускание, соответствующее объему выпитой жидкости
Никтурия	Ночное мочеиспускание
Общая дегидратация	Сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения; при неадекватности восполнения потерь жидкости наступает резко выраженная дегидратация, проявляющаяся общей слабостью, головными болями, тошнотой, рвотой, лихорадкой, судорогами, тахикардией, сгущением крови, коллаптоидными состояниями или психомоторным возбуждением
Желудочно-кишечные проявления	Постоянная перегрузка водой приводит к растяжению желудка, снижению секреторной функции желудочно-кишечного тракта, запорам
<i>Вторичные – вследствие объемного процесса в области гипофиза</i>	
Эндокринные нарушения	Недостаток/избыток гормонов передней доли гипофиза
Нарушение зрения	Сужение полей зрения, атрофия зрительного нерва, диплопия и др.
Неврологическая симптоматика	Головные боли, птоз, косоглазие, анизокория и др.

Эндокринология



артериальное давление справа – 130/90 мм рт. ст., частота пульса – 60 в минуту, область сердца визуально не изменена, тоны приглушены, ритмичны, перкуторно границы сердца в пределах нормы. Органы дыхания: дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, легочный звук притуплен, частота дыхательных движений – 16 в минуту. Органы пищеварения: язык чистый, живот мягкий и безболезненный, печень не выступает из-под реберной дуги, склонность к запорам. Мочевыделительная система: мочеиспускание свободное, учащенное, обильное, симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Нервная система и органы чувств: сознание ясное, правильно ориентирована в пространстве

и собственной личности. Костно-мышечная система: визуально не изменена.

При обследовании выявлено обезвоживание: в общем анализе крови на фоне восьмичасового ограничения жидкости отмечено повышение гематокрита до 46% и гемоглобина до 148 г/л, в биохимическом анализе крови – гипернатриемия и гиперосмоляльность (табл. 2 и 3). В клиническом анализе мочи отмечено снижение относительной плотности до 1004 г/л и осмоляльности до 0,134 Осм/кг. Данные изменения позволили лабораторно подтвердить диагноз несахарного диабета [12]. Для дифференциальной диагностики нефрогенной и центральной форм заболевания проведен тест, оценивающий чувствительность

к десмопрессину. Он показал повышение осмоляльности мочи до 0,316 (+235%) через 2 часа и до 0,492 (+367%) через 4 часа после интраназального приема 10 мкг десмопрессина в форме спрея, что свидетельствовало о ЦНД (рис. 1) [11]. Применение десмопрессина также способствовало значительному снижению жажды и полиурии. Данный эффект длился 10–11 часов [13].

Пациентке с учетом выявления ЦНД и анамнестических данных за неврологические проявления саркоидоза проведено МРТ головного мозга с контрастированием. Исследование не выявило дополнительных образований в гипоталамо-гипофизарной области и не подтвердило описанных ранее по результатам МСКТ

Таблица 2. Общий анализ крови пациентки А.

Показатель	Значение	Норма	Показатель	Значение	Норма
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,2	3,6–10,0	Моноциты (абс.), $\times 10^9/\text{л}$	0,9	0,0–0,6
Нейтрофилы, %	70,3	43–75	Эозинофилы (абс.), $\times 10^9/\text{л}$	0,1	0,0–0,3
Лимфоциты, %	19,2	20–51	Базофилы (абс.), $\times 10^9/\text{л}$	0,02	0,000–0,065
Моноциты, %	9,4	1,7–11	Гемоглобин, г/л	148	120–140
Эозинофилы, %	0,9	1–5	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,2	4,3–5,7
Базофилы, %	0,2	0–1,0	Гематокрит, %	46	36–42
Нейтрофилы (абс.), $\times 10^9/\text{л}$	6,5	2,2–4,8	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	335	180–320
Лимфоциты (абс.), $\times 10^9/\text{л}$	1,8	1,2–3,0	СОЭ, мм/ч	28	2–30

Таблица 3. Биохимический анализ крови пациентки А.

Показатель	Значение	Норма	Показатель	Значение	Норма
Глюкоза, ммоль/л	4,3	3,1–6,1	АЛТ, Ед/л	34,9	7,0–35,0
Билирубин общий, мкмоль/л	5,8	5,0–18,8	Кальций ионизированный, ммоль/л	1,13	1,03–1,29
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,0	0,0–5,1	Кальций общий, ммоль/л	2,34	2,15–2,55
Холестерин общий, ммоль/л	8,3	3,3–5,1	Калий, ммоль/л	4,7	3,6–5,3
Триглицериды, ммоль/л	2,3	0,1–2,2	Натрий, ммоль/л	147	135,0–145,0
Мочевина, ммоль/л	4,5	1,7–8,3	Хлориды, ммоль/л	108	97,0–108,0
Белок общий, г/л	69,2	60,0–87,0	Альфа-амилаза, Ед/л	61,1	28–100
Креатинин, мкмоль/л	77	44–80	Осмолярность*, Осм/л	0,314	0,280–0,300
АСТ, Ед/л	27,8	4,0–32,0	Мочевая кислота, мкмоль/л	308,6	250–500

*Осмолярность рассчитывалась по формуле: $2 \times (\text{натрий (ммоль/л)} + \text{калий (ммоль/л)}) + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,033 \times \text{общий белок (г/л)}$.

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

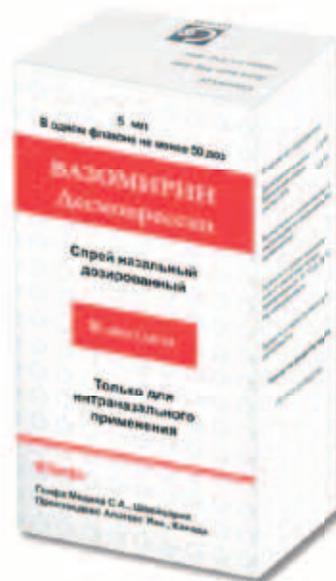
ВАЗОМИРИН



МНН (Десмопрессин)

ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Спрей назальный дозированный.
10 мкг/доза, 50 доз во флаконе
с дозирующим устройством, 5 мл



Основная цель – подбор минимально эффективной дозы десмопрессина.

Начальная доза – 10 мкг

Биодоступность десмопрессина при использовании в виде назального спрея в 2 раза выше, чем при приеме внутрь, что обеспечивает снижение дозы активного вещества и, как следствие этого, уменьшение лекарственной нагрузки на организм пациента.

**РЕКОМЕНДУЕМАЯ СХЕМА
ПЕРЕСЧЕТА ДОЗЫ:**

0,2 мг = 10 мкг

десмопрессин
таблетированный

десмопрессин спрей
назальный дозированный

Представительство в России:
Генфа Медика С.А., Швейцария,
119421, Москва, Ленинский пр-т, д. 99.
Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61.
www.vazomirin.ru



GENFA MEDICA S.A.
High Quality Essential Medicinal Products



изменений вещества головного мозга. Но отсутствовала специфическая гиперинтенсивность («свечение») задней доли гипофиза, что является косвенным диагностическим критерием наличия ЦНД [1]. Заключение МРТ: диффузная неоднородность структуры аденогипофиза; признаки дисфункции задней доли гипофиза; МР-признаки дисциркуляторной энцефалопатии, умеренной сообщающейся (наружной) гидроцефалии; МР-признаки воспалительных изменений в придаточных пазухах носа. Проведено также исследование на предмет гипофункции гормонов передней доли гипофиза, не выявившее какой-либо патологии (табл. 4). Снижение уровня кортизола в крови не является доказательством надпочечниковой недостаточности с учетом приема супрафизиологических доз глюкокортикостероидов (метилпреднизолон в дозе 16 мг

в сутки) и нормального уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ).

Для лечения ЦНД пациентке назначен десмопрессин в форме спрея назального дозированного (по 10 мкг в одной дозе) – препарат Вазомирин (компания-производитель GENFA MEDICA, S.A., Швейцария). Доза препарата подбиралась по схеме «по потребности» и составила по 10 мкг утром и вечером. На фоне терапии диурез снизился до 1400 мл, прекратились ночные мочеиспускания, перестала беспокоить жажда. Нормализовался сон и прошло головокружение.

По поводу гиперхолестеринемии назначен розувастатин в дозе 10 мг на ночь. С целью оценки возможного снижения минеральной плотности кости на фоне приема глюкокортикостероидов проведена рентгеновская денситометрия, которая показала наличие выраженной остеопении в поясничном отделе позвоночника, отсутствие изменений исследуемого показателя в проксимальном отделе бедренной кости и лучевой кости.

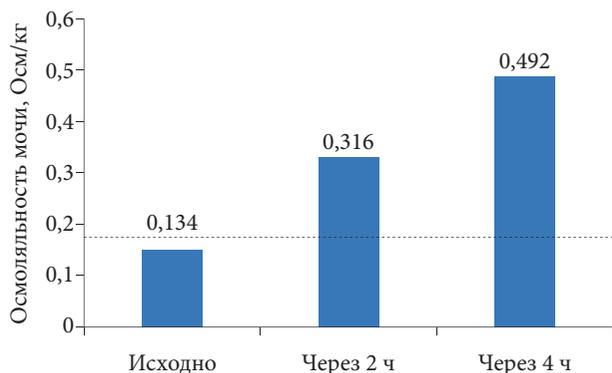
Обсуждение

Нейросаркоидоз может поражать любой отдел центральной нервной системы, и, как в рассмотренном случае, поражение может быть мультифокальным [10, 14]. Как правило, гранулематозные изменения при саркоидозе в гипоталамо-гипофизарной области наблюдаются на стебле (ножке) гипофиза. В результате нарушается транспорт везикул с вазопрессином из места его

секреции в гипоталамусе (супраоптические и паравентрикулярные ядра) в заднюю долю гипофиза, где он секретируется в кровь. Это и приводит к развитию ЦНД, проявляющемуся отсутствием характерного гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза и патологическими инфильтративными изменениями ножки гипофиза (локальное или диффузное расширение), интенсивно накапливающей контрастное вещество [1, 10]. К сожалению, МСКТ, особенно без контрастирования, не способна четко дифференцировать структуры гипоталамо-гипофизарной области. Поэтому в ходе ее проведения патологических изменений данной области у пациентки не выявлено.

Кортикостероиды являются препаратами первой линии терапии саркоидоза и могут комбинироваться с иммунодепрессантами [10]. В случае рецидива саркоидоза глюкокортикостероиды могут применяться в очень высоких дозах короткими курсами (пульс-терапия) [12], что и было применено в приведенном клиническом случае при выявлении в ходе МСКТ данных, подтверждающих нейросаркоидоз. При проведении МРТ в ЭНЦ данных, подтверждающих поражение мозга, не получено, и, возможно, имело место исчезновение гранулемы гипоталамо-гипофизарной области, которая была причиной ЦНД.

Диагностика несахарного диабета у пациентки не представляла трудностей, так как были выявлены высокий гематокрит, гипернатриемия и гиперосмоляльность крови при одновременно низкой осмоляльности и относительной плотности мочи в утренних анализах. Проведенный десмопрессиновый тест показал высокую чувствительность к интраназально введенному десмопрессину, лечение которым было продолжено по принципу «по потребности», то есть в первые два-три дня пациентка получала очередную дозу препарата после окончания действия предыдущей, что опре-



Примечание. Пунктирная линия обозначает диагностический уровень прироста осмоляльности мочи после приема десмопрессина для ЦНД (+50% после приема десмопрессина).

Рис. 1. Данные теста пациентки А. после применения 10 мкг десмопрессина интраназально

Таблица 4. Гормональный анализ крови пациентки А.

Показатель	Значение	Норма
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,315	0,250–3,500
Свободный тироксин, пмоль/л	12,5	9,0–20,0
Пролактин, мЕд/л	266,1	92–540
Кортизол (утро), нмоль/л	114	123–626
АКТГ (утро), пг/мл	15,3	7–66
Инсулиноподобный фактор роста 1 (соматомедин С), нг/мл	154	84–220



однако у некоторых пациентов она достигает 24 часов. Для препарата не требуется особых условий хранения, поэтому пациенты могут брать Вазомирин с собой, не беспокоясь о снижении его эффективности [13, 16, 17]. Более подробно сравнительные характеристики препаратов десмопрессина приведены в табл. 5. Как указывалось ранее, основным критерием адекватности дозы де-

сморпрессина является отсутствие чувства избыточной жажды, ночных мочеиспусканий, снижение диуреза до комфортного уровня для конкретного индивидуума. В результате применения Вазомирин нам удалось достичь всех целей лечения ЦНД, что значительно улучшило самочувствие и качество жизни пациентки. По прошествии года с момента диагностики и лечения ЦНД пациентка остав-

ся полностью компенсированной на подобранной терапии Вазомирином.

Заключение

Сочетание саркоидоза и ЦНД является редкой патологией. Однако своевременная диагностика ЦНД и лечение современными лекарственными препаратами могут значительно улучшить самочувствие и качество жизни больных. ☼

Литература

1. *Пигарова Е.А.* Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
2. *Пигарова Е.А., Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К. и др.* Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области // Лечение и профилактика. 2014. № 2. С. 68–75.
3. *Визель А.А.* Саркоидоз: реалии текущего момента // Практическая медицина. 2008. № 8 (32). С. 53–56.
4. *Hwang J.K., Cho J.H., Park S.Y. et al.* A case of possible neurosarcoidosis presenting as intractable headache and panhypopituitarism // Case Rep. Endocrinol. 2013. 2013:816236.
5. *Langrand C., Bihan H., Raverot G. et al.* Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients // QJM. 2012. Vol. 105. № 10. P. 981–995.
6. *Мозолевский Ю.В., Ахмеджанова Л.Т., Сулова Е.Ю., Яхно Н.Н.* Изолированный нейросаркоидоз // Неврологический журнал. 2013. Т. 18. № 6. С. 33–39.
7. *Freda P.U., Post K.D.* Differential diagnosis of sellar masses // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1999. Vol. 28. № 1. P. 81–117.
8. *Bullmann C., Faust M., Hoffmann A. et al.* Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis // Eur. J. Endocrinol. 2000. Vol. 142. № 4. P. 365–372.
9. *Tabuena R.P., Nagai S., Handa T. et al.* Diabetes insipidus from neurosarcoidosis: long-term follow-up for more than eight years // Intern. Med. 2004. Vol. 43. № 10. P. 960–966.
10. *Bihan H., Christozova V., Dumas J.L. et al.* Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature // Medicine (Baltimore). 2007. Vol. 86. № 5. P. 259–268.
11. *Пигарова Е.А.* Десмопрессин в диагностике и лечении центрального несахарного диабета // Ожирение и метаболизм. 2013. № 1 (34). С. 50–51.
12. *Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А.* Алгоритм диагностики несахарного диабета // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 26. С. 1925.
13. *Дедов И.И., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я.* Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным несахарным диабетом // Лечащий врач. 2010. № 9. С. 108.
14. *O'Reilly M.W., Sexton D.J., Denny M.C. et al.* Radiological remission and recovery of thirst appreciation after infliximab therapy in adipsic diabetes insipidus secondary to neurosarcoidosis // QJM. 2013.
15. *Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я.* Эффективность и сравнительный анализ потребительских качеств препарата десмопрессин, интраназальные капли, в лечении пациентов с центральным несахарным диабетом // Ожирение и метаболизм. 2014. № 3. С. 31–36.
16. *Мазеркина Н.А.* Препарат вазомирин в терапии центрального несахарного диабета у детей // Фарматека. 2014. № 16 (289). С. 86–90.
17. *Бирюкова Е.В.* Центральный несахарный диабет: в чем секрет эффективного лечения? // Фарматека. 2014. № 5 (278). С. 40–46.

Management of Central Diabetes Insipidus Due to Neurosarcoidosis

E.A. Pigarova, L.Ya. Rozhinskaya

Federal State Budgetary Institution Endocrinology Research Center

Contact person: Ekaterina Aleksandrovna Pigarova, kpigarova@gmail.com

The article gives an example of diagnosis and management of central diabetes insipidus in a woman with sarcoidosis. We discuss in detail the treatment goals and selection of an adequate dose of desmopressin for the effective control of polydipsia and polyuria in patients with central diabetes insipidus.

Key words: central diabetes insipidus, neurosarcoidosis, polydipsia, polyuria, desmopressin

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

30 марта – 1 апреля 2015 г., г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация
на официальном сайте Форума
www.cardioprogress.ru





Биосимиляры аналогов инсулина: что мы должны о них знать

В.В. Климонтов, Н.Е. Мякина

Адрес для переписки: Вадим Валерьевич Климонтов, klimontov@mail.ru

Использование биотехнологических препаратов в разных отраслях медицины значительно изменило прогноз многих тяжелых заболеваний. Инсулин гларгин – первый и наиболее изученный аналог инсулина длительного действия. В связи с тем что срок патентной защиты многих аналогов инсулина, в том числе инсулина гларгина, близится к окончанию, открываются возможности для создания их версий, или биосимиляров. Однако высокая сложность молекулярного строения и особые технические требования к производству биопрепаратов не позволяют относиться к биосимилярам как к воспроизведенным копиям химических лекарственных средств. В данной статье рассматриваются существующие и потенциальные проблемы, связанные с производством, регистрацией и использованием биосимиляров инсулина гларгина: современные европейские требования к подтверждению биоэквивалентности препаратов, вариабельность действия гларгина и его биосимиляров, особенности их фармакокинетики и фармакодинамики, а также иммуногенные и онкогенные свойства.

Ключевые слова: инсулин гларгин, биосимиляры, фармакокинетика, фармакодинамика, вариабельность гликемии

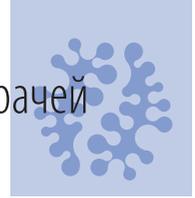
Особенности синтеза биотехнологических препаратов

Технический прогресс в области биологии и медицины, ускоряющийся с каждым десятилетием, радикально изменил прогноз многих тяжелых заболеваний. Так, в начале прошлого столетия совершенно новые возможности в лечении сахарного диабета (СД) дало открытие инсулина. В 1974 г. был осуществлен полный химический синтез человеческого инсулина [1], а чуть позже появился генно-инженерный человеческий инсулин, который стал первым патентованным препаратом, синтезированным с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

В 1982 г. он был одобрен для клинического использования [2]. Все современные препараты инсулина относятся к классу лекарственных средств, производимых с помощью биотехнологий. Медицинской биотехнологией называют методы получения лекарств из живых клеток – бактерий, вирусов, дрожжевых грибов, культур клеток различных тканей. В отличие от химического синтеза препаратов процесс создания биоинженерных препаратов гораздо более чувствителен к деталям технологии: требуются тщательный выбор и очистка субстрата, точнейшее соблюдение температурного режима, использование строго

определенных концентраций растворов и т.д.

Препараты, синтезируемые химическим путем, имеют сравнительно простую химическую структуру и способ производства. Воспроизведенная копия такого препарата (дженерик) должна содержать активное вещество с той же молекулярной структурой и физико-химическими, фармакокинетическими свойствами, иметь такую же активность, лекарственную форму и путь введения, что и оригинальный препарат. Из-за хорошей воспроизводимости технологии получения химических лекарств доказательство биоэквивалентности достаточно, чтобы считать дженерик идентичным оригинальному препарату, дополнительных клинических испытаний не требуется [3]. Поэтому для дженериков предусмотрена сокращенная процедура регистрации, что приводит к снижению их себестоимости. Иначе обстоит дело с биотехнологическими препаратами. Воспроизвести точную копию молекулы такого препарата практически невозможно, так как биоинженерные препараты представляют собой белки. Белки имеют высокую молекулярную массу (в 100–1000 раз больше, чем у обычных химических препаратов) и крайне сложную структуру молекулы, включающую первичный, вторичный, третичный и иногда четвертичный уровни. В процессе формирования пространственной структуры, отвечающей за биологические свойства, молекула белка значительно модифицируется за счет



внутримолекулярных сшивок, вырезаний частей молекулы, присоединения различных химических групп. Именно поэтому даже очищенный оригинальный препарат неоднороден и представлен целым рядом белковых молекул, незначительно различающихся между собой [4], а малейшие изменения технологии синтеза могут существенно изменить биологические свойства конечного продукта [5].

Кроме того, культуры клеток, в которых происходит биосинтез, высоко изменчивы. Внедрение в клетку нужного фрагмента ДНК каждый раз приводит к получению несколько отличной рекомбинантной ДНК. Однажды созданная линия рекомбинантных клеток уникальна. Эта линия дает начало оригинальному банку клеток, к характеристикам которого приспособляется весь дальнейший процесс производства препарата [5, 6]. Следовательно, получить точную копию биопрепарата, используя другой банк клеток, принципиально невозможно.

Биосимиляры

Истечение срока патентной защиты оригинального биопрепарата открывает возможность для создания его версии, или биосимиляра (англ. *biological drug* – биологический препарат и *similar* – похожий). Биосимиляр – это воспроизведенное при помощи биотехнологий лекарственное средство, схожее с оригинальным биотехнологическим лекарственным средством и представленное на регистрацию по истечении срока действия патента оригинального лекарственного средства.

Это различие важно понимать, назначая неоригинальные синтетические и биотехнологические препараты.

Биосимиляры – это не дженерики. Та степень сходства, которая существует между оригинальным химическим препаратом и его дженериком, недостижима в области биотехнологических продуктов. Введение отдельного термина для версий биопрепаратов

жестко разграничивает группы воспроизводимых препаратов.

Последствия, к которым может привести отличие структуры биосимиляра от структуры соответствующего оригинального препарата, непредсказуемы. Имеются данные о развитии смертельно опасного осложнения после небольшого изменения технологии производства рекомбинантного эритропоэтина [7]. Именно поэтому европейские специалисты отмечают, что сокращенная процедура регистрации, принятая для дженериков, неприемлема для биосимиляров [8, 9].

Впервые термин «биосимиляр» и его определение появились в 2003 г. в директиве Европейского союза, где подчеркивалась важность отличий биосимиляров от дженериков [10]. Впоследствии Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) разработало ряд руководств, касающихся биопрепаратов и биосимиляров, которые регулярно пересматриваются и обновляются [11–13]. Данные руководства содержат требования к проведению доклинических и клинических исследований биосимиляров [12], оценке иммуногенности [13] и др. Согласно требованиям EMA биосимиляр прежде всего должен обладать высокой степенью сходства с оригинальным препаратом как по физико-химическим, так и по биологическим свойствам. Рекомендуется ступенчатый подход к сравнению оригинальных препаратов и биосимиляров, включающий доклинические и клинические этапы. При этом объем исследований на каждом следующем этапе зависит от результатов предыдущего [12]. Принципы, заложенные в этих документах, отразились в законодательстве некоторых стран. Российская законодательная база по биосимилярам в настоящее время находится на стадии разработки. В 2013 г. была опубликована позиция Российской ассоциации эндокринологов в отношении биологических препаратов [14]. Проект федерального закона «О вне-

сении изменений в Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств»», касающийся создания нормативно-правовой базы по регистрации лекарственных препаратов, сначала обсуждался в рамках экспертной сессии, посвященной проблеме биосимиляров (2014) [15], а затем публично. После этого в Федеральном законе № 61 были сделаны соответствующие поправки и изменения. Так, в ст. 4 появились термины «биологический лекарственный препарат», «биоаналоговый лекарственный препарат (биоаналог)», «препарат сравнения», «взаимозаменяемые лекарственные препараты». В ноябре 2014 г. законопроект был принят Госдумой во втором чтении, в декабре подписан Президентом РФ. Предполагается, что большинство норм закона вступят в силу с 2016 г. [16, 17].

Биосимиляры человеческого инсулина и его аналогов: подтверждение соответствия

В настоящее время проблемы создания и оценки эффективности биосимиляров особенно актуальны для аналогов человеческого инсулина.

С начала 2000-х гг. целый ряд компаний начал производство неоригинальных препаратов рекомбинантного человеческого инсулина в странах, где регулирующие правовые нормы в отношении биопрепаратов не были развиты или отсутствовали. Так, в Польше был выведен на рынок Генсулин, в Индии – Инсуген, Восулин, Биосулин N, Биосулин R и Биосулин 30/70 [2].

В России также используются препараты рекомбинантного инсулина человека различных производителей. Сравнительный анализ их фармакокинетических характеристик показал, что разные препараты инсулина с одинаковым международным непатентованным наименованием имеют колоссальные различия по времени начала действия, пику и продолжительности действия, а также составу дополнительных ингредиентов [18], что, несомненно, вли-

эндокринология



яет на эффективность инсулинотерапии.

Именно поэтому для биосимиляров инсулина ЕМА рекомендует проведение следующего минимума клинических исследований [19]:

- ✓ фармакокинетики – не менее одного однодозового перекрестного исследования с подкожным введением, предпочтительно у пациентов с СД 1 типа;
- ✓ фармакодинамики. Проведение тестов, демонстрирующих эквивалентность инсулинов, в частности двойных слепых перекрестных исследований с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмпа, отражающих соотношение «время – эффект», с предоставлением данных о скорости инфузии глюкозы и концентрации инсулина, а также обоснованием выбора популяции;
- ✓ эффективности биосимиляра и оригинального инсулина (достаточно сравнить уровень гликированного гемоглобина (HbA1c));
- ✓ иммуногенности инсулина (продолжительность исследования не менее шести месяцев).

В настоящее время биосимиляры аналогов инсулина, в том числе инсулина гларгина, получили доступ на рынок в таких странах, как Китай, Индия, Пакистан, Перу, Таиланд, Мексика и Кения [2, 6]. В большинстве из них версии инсулина зарегистрированы без соблюдения требований к демонстрации идентичности оригинальному препарату Лантус (компания «Санофи») [6].

Так, в Китае эффективность Базалина (препарата, позиционируемого как «отечественный» гларгин) и его биоэквивалентность Лантусу были установлены только на основании результатов эугликемического клэмпа у здоровых добровольцев. В другом исследовании биоэквивалентность воспроизведенного в Китае препарата и оригинального гларгина была установлена на основании показателей тощаковой и постпрандиальной гликемии у пациентов с СД 2 типа при применении инсулина

в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами. В 2006 г. производство Базалина начато китайско-корейской корпорацией. В 2009 г. в Колумбии заявка местного производителя на регистрацию Базалина была отклонена в связи с отсутствием иммуногенетических исследований [2].

Гларитус, один из первых биосимиляров гларгина, был зарегистрирован в Индии (компания «Вокхард») в 2009 г. [20]. В настоящее время его иммуногенность и безопасность по сравнению с Лантусом еще оцениваются в рандомизированном открытом исследовании фазы III с участием пациентов с СД 1 типа (NCT01352663). Завершение работы планируется не раньше января 2016 г. [21]. Для демонстрации биоэквивалентности Гларитуса Лантусу проводилось сравнительное исследование фазы I с использованием клэмп-методов (NCT01357603). Исследование завершено в августе 2012 г., однако его результаты пока не опубликованы [22].

Еще одна неоригинальная версия гларгина, которая производится в Индии с 2009 г. компанией «Биокон», – препарат Базалог. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании фазы III с участием 215 пациентов с СД 1 типа было показано, что применение Базалога и Лантуса позволяет достичь сравнимого гликемического контроля. Такое заключение сделано на основании уровня HbA1c, частоты эпизодов гипогликемии, тощаковой и постпрандиальной гликемии. Однако в протоколе исследования не предусматривалось проведения эугликемического клэмпа [23].

Из аналогов инсулина длительно-го действия потенциальным образом для создания биосимиляров являются гларгин и детемир. Однако данные о разработке версий последнего пока отсутствуют. При этом имеются сведения о попытках создать версии аналогов инсулина ультракороткого действия, таких как лизпро и аспарт [6].

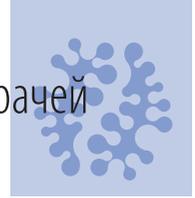
Вариабельность действия аналогов инсулина и биосимиляров

Известно, что метаболические эффекты, индуцированные одной и той же дозой инсулина, существенно различаются у разных людей (межиндивидуальная вариабельность действия) и даже у одного человека (интраиндивидуальная вариабельность действия). Данные различия могут быть связаны с особенностями скорости абсорбции и метаболизма инсулина (фармакокинетический аспект вариабельности), а также действия инсулина на чувствительные клетки (фармакодинамический аспект). Для оценки фармакокинетической вариабельности определяют концентрацию инсулина в плазме крови, для оценки фармакодинамической вариабельности применяют клэмп-методы.

Высокая вариабельность кинетики и действия инсулина затрудняет подбор дозы и повышает риск развития гипогликемий [24]. Именно поэтому ЕМА требует при сравнении биосимиляра с оригинальным инсулином приводить результаты эугликемического гиперинсулинемического клэмпа, в том числе временной профиль введения раствора глюкозы [19].

В исследованиях с использованием клэмп-методов у гларгина по сравнению с НПХ-инсулинами было показано более раннее начало и более равномерный профиль действия с достижением стабильного плато [25]. У больных СД 1 типа межиндивидуальная фармакокинетическая и фармакодинамическая вариабельность гларгина в дозе 0,3 ЕД/кг была достоверно ниже таковой НПХ-инсулина ($p < 0,05$) и оказалась сравнима с вариабельностью эффекта подачи инсулина в режиме непрерывной подкожной инфузии [26].

С вариабельностью действия инсулина связана вариабельность гликемии (ее колебания в течение суток), для оценки которой сегодня существует около 30 различных методов [27]. Так, в многоцентровом исследовании, включавшем 116 больных СД 2 типа (уровень



HbA1c 4,5–8%), оценивалось влияние перевода с НПХ-инсулина на гларгин на показатели вариабельности гликемии, рассчитанные по данным непрерывного мониторинга. После перевода на гларгин наблюдалось значительное увеличение площади под кривой гликемии (AUC), ограниченной нормальными значениями, уменьшение AUC в зоне гипергликемии, а также снижение суточных колебаний уровня глюкозы [28]. При оценке действия пролонгированных аналогов инсулина наиболее показательны данные по вариабельности гликемии в ночные часы и натошак. Так, анализ показателей ночной вариабельности гликемии, в частности высокочувствительного индекса риска гипогликемии (low blood glucose index – LBG1), у пациентов с СД 2 типа, получавших гларгин (n = 27) и НПХ-инсулин (n = 22), продемонстрировал значительное снижение LBG1 на фоне применения гларгина по сравнению с НПХ-инсулином (p = 0,04) (рисунок) [29].

Таким образом, снижение вариабельности гликемии, достигаемое за счет снижения вариабельности действия препарата, – одно из главных преимуществ гларгина перед пролонгированными человеческими инсулинами. Это служит основанием для перевода на гларгин тех пациентов, у которых отмечаются резкие колебания гликемии. Однако можно ли утверждать, что описанный эффект будет выражен в той же степени у биосимиляров гларгина?

Феномен вариабельности действия разных препаратов одного и того же инсулина обусловлен рядом факторов. Первый – особенности производства и хранения инсулина. Производство инсулина – сложный многостадийный процесс, включающий [6, 18]:

- 1) подготовку отрезка ДНК, кодирующей молекулу инсулина (вектора);
- 2) выбор платформы или «хозяина», то есть тех клеток, в ДНК которых будет интегрирован вектор и которые затем будут производить инсулин. Обычно это бактерии (*Es-*

cherichia coli) или грибы (*Saccharomyces cerevisiae* или *Pichia pastoris*);

- 3) трансфекцию, то есть перенос векторной ДНК в генетический аппарат «хозяина»;

- 4) отбор клеток и выделение чистой линии, содержащих рекомбинантную ДНК;

- 5) культивирование клеток в питательной среде, в которой нарабатываются продукты их жизнедеятельности, в том числе белок, закодированный векторной ДНК;
- 6) извлечение и очистку продукта от С-пептида (при использовании *E. coli*);

- 7) формирование вторичной структуры инсулина путем образования дисульфидных мостиков и отщепления ненужных аминокислотных последовательностей (при использовании *E. coli*, при использовании грибов белок секретируется в питательную среду уже сформированным в нужную пространственную структуру);

- 8) очистку и концентрацию с использованием кристаллизации и хроматографии, лиофилизацию, изготовление лекарственной формы.

На любой стадии производства белкового препарата могут появиться различия, затрагивающие как первичную структуру молекулы, так и ее финальную пространственную упаковку, определяющую биологические свойства. Кроме того, возможно образование побочных продуктов, связанных с экспрессией вектора и ведущих к различиям в процессинге белка (например, окисление и гликозилирование). Так, для производства Лантуса, оригинального гларгина, в качестве платформы используется *E. coli*, а для синтеза Базалога – грибы *Pichia pastoris*. Это приводит к прикреплению трех дополнительных полисахаридных остатков к молекуле Базалога.

Известно, что другие различия в используемых материалах и методах биосинтеза и хранения продукта (условия культивации, состав питательной среды, дизайн оборудования) также вносят вклад в вариабельность свойств конечного продукта [6].

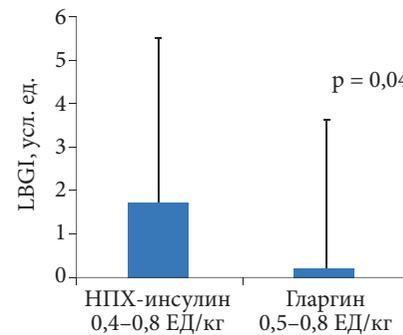


Рисунок. Значения LBG1 в ночные часы на разных видах базального инсулина (показаны медианы и квартили)

Еще одна важная задача – сохранить неизменность препарата. Данные кристаллографии свидетельствуют, что позиция A21 в молекуле инсулина аргинин-V31-аргинин-V32 вовлекается в несколько межгексамерных контактов. Замена аспарагина в позиции A21 на глицин (глицин A21) привела к уменьшению количества межгексамерных связей, то есть меньшей кристаллизации, что обеспечило стабильность при длительном хранении [1].

Проводилось сравнение уровня белков с высокой молекулярной массой (high molecular weight proteins – HMWP) до и после хранения при температуре +25 °C в оригинальном и неоригинальных препаратах гларгина. Оказалось, что уровень HMWP исходно находился в пределах допустимых значений во всех образцах, через 28 дней хранения он значительно превышал норму в образцах Гларитуса и Базалина, оставаясь практически неизменным в образце Лантуса [6]. Второй фактор вариабельности действия – техника инъекции инсулина. Биосимиляры аналогов инсулина, как правило, поставляются на рынок с собственными устройствами для введения (инъекторами, или шприц-ручками). Согласно руководству ЕМА устройства для введения инсулина также подлежат жесткому контролю качества [30].

Не так давно проведены испытания инъекторов Pen Royale и DispoPen, предназначенных для введения



Гларитуса, инъектора GanLee Pen для Базалина, инъекторов ClikSTAR и SoloSTAR для Лантуса. Показано, что неоригинальные устройства имеют более высокий коэффициент вариации при введении определенных доз инсулина. Сила, необходимая для инъекции инсулина, оказалась выше у инъекторов, предназначенных для введения биосимиляров [31].

Иммуногенная и митогенная активность аналогов инсулина и биосимиляров

Инсулин, как и любой биопрепарат, может вызывать реакцию иммунной системы. Среди возможных причин выделяют измененную структуру белка действующего вещества и наличие примесей (например, фрагментов клеток-продуцентов или продуктов реакции с вспомогательными веществами). Иммунная реакция может проявляться по-разному – от выработки антител, не снижающих эффективность терапии, до полной нейтрализации и инактивации инсулина антителами.

Есть предположение, что основная причина выработки антител на рекомбинантный человеческий инсулин – его способность к агрегации в мультимеры. Возможной причиной агрегации считается взаимодействие инсулина с покрытиями, встречающимися в процессе производства, хранения и введения. Агрегаты усиливают иммуногенность экзогенного инсулина, изменяя толерантность В-лимфоцитов, так как представляют повторяющиеся эпитопы, «напоминающие» бактериальные антигены и вызывающие образование специфических антител [6, 32].

ЕМА предписывает тщательно изучать иммуногенность биопрепаратов [13]. При этом первичной конечной точкой является формирование антител к биопрепарату. В настоящее время иммуногенные свойства большинства биосимиляров изучены недостаточно.

Как и человеческий инсулин, гларгин оказывает метаболический и рост-стимулирующий (митогенный) эффекты в клетках-ми-

шенях. Митогенный эффект реализуется главным образом через рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Известно, что в условиях *in vitro* способность гларгина вызывать активацию (аутофосфорилирование) рецептора ИФР-1 в пять – восемь раз выше, чем у нативного инсулина. Однако в условиях *in vivo* избыточной стимуляции рецептора ИФР-1 не происходит. Дело в том, что в организме гларгин трансформируется с образованием двух основных метаболитов – М1 и М2, а также промежуточного продукта ИМ. Сначала с карбоксильного конца В-цепи удаляется остаток аспарагина (образуется промежуточный метаболит ИМ), далее – еще один аспарагиновый остаток с того же конца, при этом В-цепь становится идентичной таковой в молекуле инсулина человека (метаболит М1). Биотрансформация начинается уже в месте инъекции и значительно ускоряется в плазме [24]. В итоге основным метаболитом гларгина является М1: он быстро попадает в кровоток и его концентрация в течение 24 часов преобладает над концентрацией интактного гларгина и всех других метаболитов [33, 34]. Отщепление дополнительных аргининовых остатков в процессе биотрансформации нивелирует повышенную способность гларгина к стимуляции рецептора ИФР-1 [33, 35].

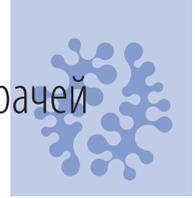
Последние эксперименты на двух линиях клеток рака молочной железы человека (MCF-7), в различной степени экспрессирующих рецептор ИФР-1 и инсулиновый рецептор, показали, что пролиферативный эффект гларгина не отличается от эффекта человеческого инсулина и других инсулиновых аналогов. Митогенные свойства, связанные с активацией сигнального пути ИФР-1, не сопровождались усилением пролиферативного ответа из-за быстрого превращения гларгина в метаболиты М1 и М2 [36]. Анализ результатов экспериментальных исследований, посвященных митогенным свойствам инсулиновых аналогов, продемонстрировал, что пролифе-

ративный и онкогенный потенциал гларгина не отличается от потенциала инсулина человека [37]. Согласно требованиям ЕМА в обязательные доклинические тесты в ходе испытаний препаратов инсулина должны включаться биоанализ аффинности в условиях *in vitro*, анализ содержания инсулина и связывания с рецепторами ИФР-1, а также влияния на пролиферацию клеток [18]. Для известных в настоящее время биосимиляров гларгина результаты подобных исследований еще не получены [20, 21, 38].

Данные последних клинических исследований свидетельствуют о сходном риске развития онкологических заболеваний при лечении гларгином и другими инсулинами. Метаанализ 29 рандомизированных клинических исследований фаз II–IV, включавших в общей сложности 10 880 больных СД 1 и 2 типа, из которых 5657 получали гларгин, показал, что терапия данным аналогом не ассоциирована с увеличением частоты злокачественных новообразований [39]. Исследование ORIGIN, наиболее масштабное по количеству участников (12 537 человек) и длительности наблюдения (6,2 года), также не выявило каких-либо изменений в частоте развития рака и смертей от онкологических заболеваний у лиц с дислипемией, получавших гларгин (по сравнению со стандартным лечением) [40]. Онкогенный потенциал биосимиляров гларгина еще необходимо изучать.

Заключение

Анализ приведенных данных свидетельствует о возможности существенных различий фармакокинетических и фармакодинамических свойств пролонгированных аналогов инсулина и их биосимиляров. Биосимилляр аналога инсулина может безопасно заменить оригинальный препарат только в том случае, если он имеет сопоставимую вариабельность действия, а его онкогенные и иммуногенные свойства изучены в клинических исследованиях.



Между тем в системах здравоохранения ряда стран, включая Россию, практикуется автоматическая замена оригинальных препаратов инсулина на биосимиляры, априори считающиеся эквивалентами. Подобная практика, по выражению L. Heinemann, напоминает огромный эксперимент, в котором участники не давали согласия на участие и не были информированы о возможных последствиях [8].

Гларгин – первый и наиболее изученный длительно действующий аналог инсулина, способный удовлетворять потребность

в базальном инсулине на протяжении 24 часов. Эффективность и безопасность оригинального препарата гларгина (Лантуса) доказана многочисленными клиническими исследованиями. Однако варибельность эффекта, иммуногенные и митогенные свойства биосимиляров гларгина изучены недостаточно.

В настоящее время очевидна необходимость введения специального регулирования обращения биосимиляров в Российской Федерации, установления комплексных требований к определению их эффектив-

ности и безопасности по каждому показанию, осуществления специальных мер по фармаконадзору, особенно в отношении отслеживания иммуногенности в долгосрочном периоде, формирования базы данных по безопасности уже обращающихся и вновь регистрируемых препаратов. Такой подход, зафиксированный в позиции экспертов Российской ассоциации эндокринологов [14], может служить основой для принятия решения о возможности применения и взаимозаменяемости тех или иных биосимиляров аналогов инсулина. ❁

Литература

- Hilgenfeld R., Seipke G., Berchtold H., Owens D.R. The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care // *Drugs*. 2014. Vol. 74. № 8. P. 911–927.
- Owens D.R., Landgraf W., Schmidt A. et al. The emergence of biosimilar insulin preparations – a cause for concern? // *Diabetes Technol. Ther.* 2012. Vol. 14. № 11. P. 989–996.
- Facts about generic drugs. U.S. Food and Drug Administration, 2012 // www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/understandinggenericdrugs/ucm167991.htm.
- Jenkins N., Murphy L., Tyther R. Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals // *Mol. Biotechnol.* 2008. Vol. 39. № 2. P. 113–118.
- Schellekens H. Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? // *NDT Plus*. 2009. Vol. 2. Suppl. 1. P. i27–i36.
- Kuhlmann M.K., Schmidt A. Production and manufacturing of biosimilar insulins: implications for patients, physicians, and health care systems // *Biosimilars*. 2014. Vol. 4. P. 45–58.
- Casadevall N., Nataf J., Viron B. et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 7. P. 469–475.
- Heinemann L., Owens D. Biosimilar insulin and insulin antibodies // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2013. Vol. 7. № 4. P. 806–807.
- Gough S. Biosimilar insulins: opportunities and challenges // *Practical Diabetes*. 2013. Vol. 30. № 4. P. 146–148.
- COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community // *Official Journal of the European Union*. 2003. L159. P. 46–94 // eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:L159:0046:0094:en:PDF
- Guideline on similar biological medicinal products. European Medicines Agency, 2014 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. European Medicines Agency, 2006 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf.
- Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. European Medicines Agency, 2007 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003947.pdf.
- Биологические препараты. Позиция Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет*. 2013. № 3. С. 121–122.
- Биопрепараты и биосимиляры – регуляторные и клинические аспекты применения. Современные вызовы регуляторной системе. Резолюция экспертной сессии. М., 2014 // mda-cro.com/rus/Resolution.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации // www.rosminzdrav.ru/news/2014/11/24/2142-proekt-federalnogo-zakona-o-vnesenii-izmeneniy-v-federalnyy-zakon-ob-obraschenii-lekarstvennyh-sredstv-edinoglasno-podderzhan-deputatami-gosudarstvennoy-dumy-rf-i-prinyat-vo-vtorom-chtenii.
- Паспорт проекта федерального закона № 555485-6 «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”» // base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=PRJ;n=120259.
- Шестакова М.В., Викулова О.К. Биосимиляры: презумпция «виновности» // *Сахарный диабет*. 2011. № 4. С. 92–99.
- Guideline on non-clinical and clinical development of 5 similar biological medicinal products containing 6 recombinant human insulin and insulin analogues. European Medicines Agency, 2014 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165988.pdf.
- www.wockhardt.com/how-we-touch-lives/biopharmaceuticals.aspx.
- Immunogenicity safety study of wockhardt's recombinant insulin analogue in type 1 diabetic patients. U.S. National Institutes of Health, 2011 // clinicaltrials.gov/show/NCT01352663.

Эндокринология



22. Comparative glucose clamp study of wockhardt's recombinant insulin analog glargine (Glaritus) with Lantus in T1DM. U.S. National Institutes of Health, 2011 // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01357603.
23. Verma M., Hazra P., Iyer H. et al. Basalog is similar to Lantus in producing glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple daily insulin regimens // *Int. J. Diabetes Dev. Countries*. 2011. Vol. 31. № 1. P. 26–31.
24. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Инсулин гларгин: фармакокинетические и фармакодинамические основы клинического эффекта // *Сахарный диабет*. 2014. № 4. С. 99–107.
25. Heinemann L., Linkeschova R., Rave K. et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 5. P. 644–649.
26. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 12. P. 2142–2148.
27. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // *Сахарный диабет*. 2014. № 2. P. 77–83.
28. Zdarska D.J., Kvapil M., Rusavy Z. et al. Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: the COBIN2 study // *Wien. Klin. Wochenschr*. 2014. Vol. 126. № 7–8. P. 228–237.
29. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Предикторы эпизодов ночной гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин // II Всероссийский конгресс с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии». М., 2014.
30. Guideline on the suitability of the graduation of delivery devices for liquid dosage form. European Medicines Agency, 2005 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003660.pdf.
31. Friedrichs A., Bohnet J., Korger V. et al. Dose accuracy and injection force of different insulin glargine pens // *J. Diabetes. Sci. Technol*. 2013. Vol. 7. № 5. P. 1346–1353.
32. Heinemann L., Hompesch M. Biosimilar insulins: how similar is similar? // *J. Diabetes Sci. Technol*. 2011. Vol. 5. № 3. P. 741–754.
33. Sommerfeld M.R., Müller G., Tschank G. et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites // *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5. № 3. P. e9540.
34. Lucidi P., Porcellati F., Candeloro P. et al. Glargine metabolism over 24 h following its subcutaneous injection in patients with type 2 diabetes mellitus: adose-response study // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2014. Vol. 24. № 7. P. 709–716.
35. Varendijk A.J., Janssen J.A., Vahatalo M. et al. Addition of insulin glargine or NPH insulin to metformin monotherapy in poorly controlled type 2 diabetic patients decreases IGF-I bioactivity similarly // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. № 4. P. 1186–1194.
36. Ter Braak B., Siezen C.L., Kannegieter N. et al. Classifying the adverse mitogenic mode of action of insulin analogues using a novel mechanism-based genetically engineered human breast cancer cell panel // *Arch. Toxicol*. 2014. Vol. 88. № 4. P. 953–966.
37. Tennagels N., Werner U. The metabolic and mitogenic properties of basal insulin analogues // *Arch. Physiol. Biochem*. 2013. Vol. 119. № 1. P. 1–14.
38. The Safety and Efficacy of MK-1293 Versus Lantus™ in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-1293-006). U.S. National Institutes of Health, 2014 // clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02059187.
39. Home P.D., Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. № 12. P. 2499–2506.
40. Bordeleau L., Yakubovich N., Dagenais G.R. et al. The association of basal insulin glargine and/or n-3 fatty acids with incident cancers in patients with dysglycemia // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 5. P. 1360–1366.

Biosimilar Insulin Analogues: What We Have to Know about Them

V.V. Klimontov, N.Ye. Myakina

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology

Contact person: Vadim Valeryevich Klimontov, klimontov@mail.ru

Use of biotechnological products in many areas of medicine was shown to substantially affect prognosis of various severe diseases. Insulin glargine is the first and most studied long acting insulin analogue. Due to the fact that the term of patent protection for many insulin analogues including insulin glargine is nearing expiration, novel opportunities for manufacturing their follow-on biologics, or biosimilars. However, high complexity of molecular structure and special technological requirements to manufacture of biopreparations do not allow to consider biosimilars as reproduced replicas of chemical medicinal agents. Here, we discuss occurring and potential problems related to manufacture, registration and use of insulin biosimilar such as glargine: contemporary European requirements to confirm drug bioequivalence, variability of action for glargine and its biosimilar, features of their pharmacokinetics and pharmacodynamics as well as immunogenic and oncogenic properties.

Key words: insulin glargine, biosimilars, pharmacokinetics, pharmacodynamics, glycemic variability

ФЕВРАЛЬ 2015

24 ФЕВРАЛЯ

ЮБИЛЕЙНЫЕ ЧТЕНИЯ,

ПОСВЯЩЕННЫЕ:

- 90-летию со дня основания общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»
- 90-летию ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
- 60-летию журнала «Проблемы эндокринологии»
- 25-летию со дня открытия Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

25-27 ФЕВРАЛЯ



VII ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

1. Эпидемиология и государственные регистры сахарного диабета и его осложнений.
2. Молекулярно-генетические технологии как основа персонализированной диабетологии.
3. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии.
4. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета.
5. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы в лечении осложнений сахарного диабета.
6. Сахарный диабет у детей и подростков.
7. Помповая инсулинотерапия, непрерывное мониторирование гликемии.
8. Ожирение и метаболический синдром. Профилактика сахарного диабета и его осложнений.
9. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет.
10. Программы обучения больных сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом.
11. Сочетанная эндокринная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом.
12. Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом.
13. Сахарный диабет и онкология.
14. Редкие формы сахарного диабета.
15. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

28 ФЕВРАЛЯ

НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
- Медуллярный рак щитовидной железы.
- Опухоли околощитовидных желез. Гиперпаратиреоз.
- Инциденталомы надпочечников.
- Кортикостерома. Синдром Кушинга (гиперкортицизма).
- Аденокарцинома гипофиза.
- Инсулинома.
- Нейроэндокринные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны (карциноидные опухоли).
- Синдромы множественных эндокринных неоплазий.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, Ленинский пр-т, 32А
здание Российской
академии наук.

ОРГАНИЗАТОРЫ:



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЙ:

WWW.RUSENDO.COM



¹ Эндокринологический научный центр

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Проблемы неинвазивной визуализации бета-клеток поджелудочной железы

Т.В. Никонова¹, А.В. Воронцов¹, Т.В. Большакова²

Адрес для переписки: Татьяна Васильевна Никонова, tatiana_nikonova@mail.ru

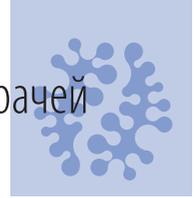
В настоящее время оценить дебют сахарного диабета, его прогрессирование и эффективность проводимой терапии возможно только по результатам непрямых методов диагностики – измерения уровня гликемии, орального глюкозотолерантного теста, определения уровня гликированного гемоглобина, С-пептида. Они позволяют определить функциональную способность бета-клеток, но не их массу. Методы неинвазивной визуализации имеют большой потенциал для количественной оценки массы бета-клеток, выявления их распределения, определения микрососудистых изменений, характерных для инсулита, оценки эффективности проведенной трансплантации островков поджелудочной железы. Они будут способствовать пониманию патогенеза сахарного диабета, поиску оптимальных способов терапии, направленных на восстановление островковых клеток. В данной статье рассматриваются возможные методы неинвазивной визуализации бета-клеток поджелудочной железы, а также препятствия на пути к их применению на практике.

Ключевые слова: визуализация бета-клеток, масса бета-клеток, позитронная эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, магнитные наночастицы, дигидротетрабенезин

Сахарный диабет (СД) 1 типа является аутоиммунным заболеванием, для которого характерна лимфоцитарная инфильтрация островков Лан-

герганса поджелудочной железы с постепенным уменьшением количества функционирующих бета-клеток, приводящим к абсолютному дефициту инсулина.

Лучшее понимание патогенеза СД возможно при контроле динамики состояния бета-клеток в течение болезни и на фоне терапии. Появление неинвазивных методов диагностики, которые позволяют визуализировать начало заболевания, его прогрессирование в период скрытой фазы, во многом способствовало бы как дальнейшему развитию фундаментальных клинических исследований, так и разработке методов терапии диабета, направленных на предотвращение деструкции островковых клеток. Применение методов магнитного резонанса, биолюминесценции, позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), возможно, позволит визуализировать островковые клетки, выявить их распределение, жизнеспособность и функциональную активность. Сцинтиграфия – метод визуализации, основанный на специфическом накоплении и последующем обнаружении гамма-излучения в результате распада введенного в организм радиоактивного изотопа. ПЭТ и ОФЭКТ позволяют получить более или менее точные изображения распределения препарата, а также количественную



оценку его концентрации и информацию о фармакокинетике маркера.

M.D. Normandin и соавт., исследовав группу больных СД с различной длительностью заболевания, показали, что использование радиоактивного индикатора 18F-FP-(1)-DTBVZ, известного как 18F-AV-133, при проведении ПЭТ позволяет достаточно точно измерить клинически значимые изменения массы бета-клеток в поджелудочной железе [1]. Концентрация радиоактивного препарата была на 37,7% ниже в поджелудочной железе больных СД 1 типа, чем в контрольной группе, но не отличалась от концентрации в почках. Общее поглощение радиофармпрепарата в единице объема поджелудочной железы было также снижено на 19,8% у пациентов с СД 1 типа (по сравнению с контрольной группой). Относительное поглощение радиоизотопа в почках по отношению к плазме было слегка повышено у пациентов с СД 1 типа по сравнению с контрольной группой, но существенно не различалось между группами. Таким образом, путем количественной визуализации – с помощью 18F-FP-(1)-DTBVZ ПЭТ – было подтверждено, что у пациентов с длительным анамнезом СД 1 типа заметно снижается накопление 18F-FP-(1)-DTBVZ в поджелудочной железе по сравнению со здоровыми лицами. Эти исследования показали, что ПЭТ с 18F-FP-(1)-DTBVZ может быть использована как для количественной оценки массы бета-клеток, так и для оценки функциональной клеточной активности [1].

R. McGirr и соавт. на животных моделях показали, что с помощью ПЭТ можно обнаружить изменения в бета-клеточной массе, которые предшествуют диабету [2].

Учитывая, что рецептор глюкагоноподобного пептида 1 (glucagon-like peptide-1 – GLP-1R) играет важную роль в синтезе инсулина бета-клетками поджелудочной железы, S.T. Lo и соавт. на животных моделях с СД 1 типа, индуцированным стрептозотоцином,

применили ПЭТ как неинвазивный метод мониторинга массы бета-клеток, используя рецептор GLP-1R как мишень радиофармпрепарата (68Ga-NOTA-EM2198). Результаты проведенной работы показали значительное снижение поглощения изотопа поджелудочной железой животных с СД. Гистологические исследования продемонстрировали корреляцию между уровнем поглощения радиофармпрепарата и количеством бета-клеток островков. Таким образом было показано, что применение радиоизотопа (68Ga), тропного к рецепторам GLP-1, имеет большой потенциал для неинвазивной оценки изменения бета-клеточной массы с помощью ПЭТ [3].

Приняв во внимание результаты последних исследований, подтвердивших экспрессию везикулярных (синаптических) транспортеров моноаминов 2-го типа (vesicular monoamine transporter – VMAT) в островках поджелудочной железы, M.P. Kung и соавт. на животных моделях смогли показать высокую специфичность VMAT 2, меченного производным дегидротетрабенназина (ДТБН), при проведении ПЭТ. Это может быть использовано для количественной оценки массы бета-клеток и стать еще одним шагом к пониманию связи между потерей инсулин-секретирующих бета-клеток и началом СД [4].

Однако ПЭТ и ОФЭКТ имеют ограниченное пространственное разрешение (для ПЭТ от 3 мм), что не позволяет с помощью сцинтиграфии визуализировать отдельные островки поджелудочной железы, а определение массы бета-клеток требует высокого накопления маркера, который специфично связывается с бета-клетками.

Еще одной проблемой на пути к успешному применению этого метода является отсутствие идеально го маркера. В некоторых работах с целью определения массы бета-клеток предлагалось в качестве мишени использовать допаминовый рецептор D2 [5] и визуализи-

На животных моделях была показана высокая специфичность VMAT 2, меченного производным дегидротетрабенназина, при проведении ПЭТ. Это может быть использовано для количественной оценки массы бета-клеток и стать еще одним шагом к пониманию связи между потерей инсулин-секретирующих бета-клеток и началом СД

ровать его с помощью 18F-ДОФА ПЭТ. Однако из-за высокого накопления меченой молекулы в экзокринной части органа попытки использовать меченые молекулы провалились. Как альтернатива проводилось тестирование возможности использования радио-маркированного дегидротетрабенназина VMAT 2. У людей VMAT 2 присутствует в бета-клетках [6, 7], в симпатических нервах в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и поджелудочной железе [8]. Несмотря на специфичность связывания с VMAT 2 в условиях *in vitro*, в экзокринной части поджелудочной железы наблюдалось высокое и неспецифическое накопление маркированного ДТБЗ [9, 10]. В идеальной ситуации накопление маркера другими эндокринными клетками островка должно быть минимальным. Указанные биологические ограничения, а также низкое пространственное разрешение и артефакты, присущие ПЭТ, делают сомнительным реальное использование данного метода для точной количественной оценки массы бета-клеток у пациентов. Кроме того, для визуализации массы бета-клеток рассматривалось использование рецепторов к сульфонилмочевине (SUR1) [11, 12]. Однако экспрессия этих рецепторов всеми типами островковых клеток повлияла на точность результатов и ограничила их применение [13, 14]. Радиофармпрепараты с высокой специфичностью должны привести к высо-



МРТ имеет несколько преимуществ перед сцинтиграфией: отсутствие необходимости в использовании радиоактивных изотопов и возможность многократного проведения. МРТ обладает высоким пространственным разрешением, позволяющим визуализировать даже отдельные островки, что было показано на животных моделях

кому коэффициенту соотношения бета-клетки/среда. Однако, даже когда радиофармпрепарат обладает высокой специфичностью, это автоматически не приводит к успешной визуализации мишени на сцинтиграфических сканерах. Например, когда клиренс препарата из крови низок, неспецифический сигнал от маркера, циркулирующего в сосудистом русле, может затруднять определение и количественный расчет специфического сигнала от бета-клеток. Таким образом, требуется как высокий уровень поглощения радиофармпрепарата эндокринной частью поджелудочной железы по сравнению с экзокринной, так и высокий уровень поглощения препарата поджелудочной железой по сравнению с окружающими органами и кровью. Например, в исследованиях с участием животных моноклональные поверхностные антитела островковых клеток IC2 специфически направлялись к бета-клеткам, и поглощение меченных ^{125}I IC2 линейно коррелировало с массой бета-клеток [15]. Однако из-за низкого клиренса данного моноклонального антитела из крови, большого размера молекулы его применение у людей ограничено.

F(ab)-2-фрагменты, отдельные цепи антител, наночастицы и белки-миметики антител могут быть интересной альтернативой, если они обладают специфичностью и аффинностью к мишеням, которые соответствуют мишеням

естественных антител, но у них более быстрый клиренс из-за значительно меньшего размера.

Пути выделения также влияют на соотношение мишень/среда. Гидрофильные молекулы, как правило, выделяются через почки, тогда как гидрофобные и крупные молекулы – посредством гепатобилиарной системы. Почечный клиренс может вызвать неспецифическую канальцевую абсорбцию радиомаркированных пептидов, а анатомическая близость к поджелудочной железе – нарушить визуализацию бета-клеток [16]. Клиренс при помощи гепатобилиарной системы приводит к высокому накоплению маркера в печени и, как следствие, к экскреции маркера в органы пищеварения и увеличению концентрации радиоактивного вещества в ЖКТ. В свою очередь высокое накопление радиофармпрепарата в ЖКТ снижает соотношение поджелудочная железа/среда. Это является аргументом в пользу ^{11}C - и ^{18}F -меченного ДТБЗ, который остается объектом исследований. Использование эпоксидного производного изменяет путь выведения маркера на почечный, благодаря чему снижается накопление препарата в других органах [17].

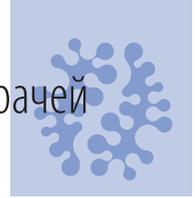
Другим важным аспектом идеального маркера для визуализации бета-клеток является их удельная активность, то есть количество радиоактивного излучения (как правило, выраженное в Бк) на введенное количество маркера (обычно выраженное в молях). Высокие дозы, требующиеся для визуализации островков малого размера, могут временно блокировать мишень и снижать накопление маркера [18]. Более того, маркеры, которые требуют введения в больших дозах, могут вызвать побочные эффекты, особенно при использовании биологически активных веществ или их производных (например, аналогов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) или агонистов SUR1).

Стабильность маркера также играет важную роль в успешной диагностике, так как химически

нестабильные молекулы мало или вообще не накапливаются в клетках-мишенях. Например, ^{125}I -меченный дитизон, хелатор тяжелых металлов, который окрашивает бета-клетки в условия *in vivo* по причине высокого содержания в них цинка, быстро расщепляется, высвобождая ^{125}I в биологические жидкости. Одновременное введение гистамина увеличивает стабильность радиодифференцированного дитизона, но эта модификация увеличивает его накопление в печени и экзокринной части поджелудочной железы, что делает этот подход бесполезным для визуализации бета-клеток. Большинство пептидов подвергаются деградации эндогенными пептидазами, что снижает их аффинность к рецепторам и/или биологическую активность. Предотвращение деградации пептида может быть достигнуто благодаря связыванию его с крупными белками, например альбумином. Так, ГПП-1, конъюгированный с альбумином, удлиняет сигнал от рецептора ГПП-1. Однако это приводит к снижению клиренса из-за крупного размера комплекса и снижает коэффициент соотношения поджелудочная железа/среда [19].

Еще одним перспективным методом визуализации бета-клеток поджелудочной железы является магнитно-резонансная томография (МРТ). Она проводится для получения высококачественных изображений органов. МРТ основана на принципах ядерного магнитного резонанса, а также методе спектроскопии, который используется для получения данных о химических и физических свойствах молекул [20].

МРТ имеет несколько преимуществ перед сцинтиграфией: более простое применение, отсутствие необходимости в использовании радиоактивных изотопов и возможность многократного проведения. МРТ обладает высоким пространственным разрешением, позволяющим визуализировать даже отдельные островки. Это было показано в исследовании



с участием животных, где использовался томограф с напряженностью поля более 14 Тл [21].

L. Jason и соавт. предложили использовать МРТ с магнитными наночастицами (МНЧ) – ферумокстраном-10 с целью повысить визуализацию поджелудочной железы у пациентов с СД 1 типа в дебюте [22]. Выбор данного метода был обусловлен его эффективностью, продемонстрированной в многочисленных исследованиях на животных моделях с СД 1 типа. Проводилось исследование и у пациентов с инсулитом. При этом использовались фаготропные наночастицы, длительно циркулирующие в крови, проникающие через стенку сосуда в окружающие ткани и поглощаемые макрофагами. Измерение накопления наночастиц с помощью МРТ позволяет оценить основные маркеры и факторы прогрессирования заболевания. Хотя в этом исследовании основное внимание уделялось определению состояния сосудистой стенки и лейкоцитарной инфильтрации, был измерен также объем поджелудочной железы. Это имеет значение у пациентов с СД, учитывая атрофию железы как характерную черту длительного СД 1 типа. Об атрофии свидетельствует изменение объема поджелудочной железы, наблюдаемое при проведении ультразвукового исследования, компьютерной томографии или МРТ, а также аутопсии. С этой целью был рассчитан индекс панкреатического объема (ИПО) – отношение объема поджелудочной железы к площади поверхности тела пациентов. ИПО в группе пациентов, страдающих СД 1 типа, был на 21% ниже, чем в контрольной группе.

С целью индикации сосудистой проницаемости и лейкоцитарной инфильтрации как основного маркера инсулита были использованы данные о локальных изменениях в T2-режиме.

Обследование пациентов было проведено до и через 48 часов после введения ферумокстрана с зависимым от концентрации сни-

жением интенсивности сигнала, основанным на T2-взвешенных последовательностях (рисунок). Более низкая T2 (ярко-красный цвет) внутри поджелудочной железы после 48 часов предполагает более высокое накопление МНЧ у пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов на T2-взвешенных изображениях также наблюдалась большая неоднородность внутри поджелудочной железы со значительными изменениями в T2 (и потенциально более активным инсулитом) [22].

L. Leoni и соавт. [23] предложили использовать марганец, который давно применялся как контрастный агент для МРТ в диагностике функционирования тканей сердца у животных, изображении мозга и исследовании нейронных путей. Авторы предприняли попытку расширить его использование в исследовании бета-клеток поджелудочной железы и показали, что в присутствии MnCl₂ активированные глюкозой островки Лангерганса дают значительное увеличение сигнала на T1-взвешенных МРТ-изображениях. В этих исследованиях была применена рентгеновская флуоресцентная микроскопия для визуализации и подсчета количества металла в бета-клетках на клеточном и субклеточном уровнях. Анализируя результаты, авторы пришли к выводу, что МРТ с применением марганца может быть использована для оценки функциональной активности бета-клеток [23, 24].

К недостаткам МРТ относится прежде всего меньшая чувствительность, чем у сцинтиграфии. Именно поэтому МРТ в настоящее время используется для визуализации предварительно меченных островков, а не нативных островков *in situ*. Предварительное введение метки позволяет достичь более высоких ее концентраций в соответствующих клетках с более низкой концентрацией в окружающих тканях вследствие низкого уровня неспецифического поглощения.

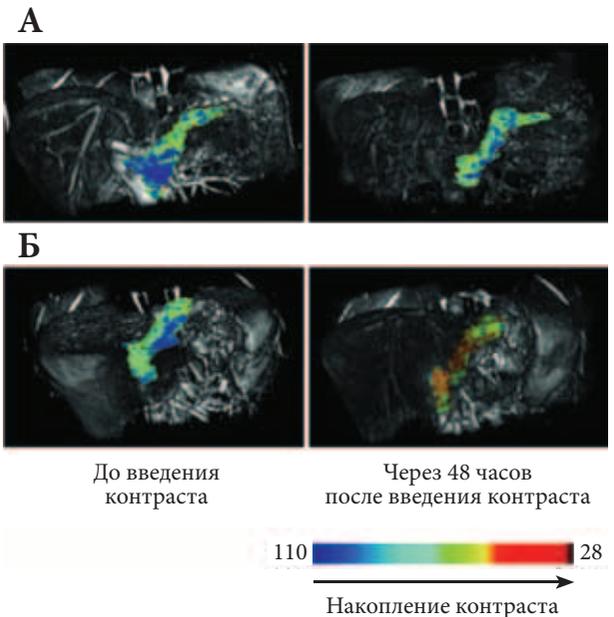


Рисунок. Визуализация островков поджелудочной железы в группе контроля (А) и группе больных с дебютом СД 1 типа (Б) [22]

Чувствительность МРТ зависит от нескольких факторов: особенности оборудования для анализа, однородности образца, количества контрастного вещества, проникшего в клетку, используемых последовательностей импульсов, плотности клеток и в некоторых случаях межклеточного распределения контрастного вещества. Используемая концентрация контрастного вещества может вследствие этого варьироваться, хотя для суперпарамагнитных частиц оксида железа, как правило, требуются наномолярные концентрации [25].

Прямая визуализация немаркированных островков у людей при использовании стандартных клинических подходов пока невозможна из-за ограниченного разрешения (за пределами размера среднего островка) и слабого дифференциального контрастирования островков в сравнении с окружающей тканью поджелудочной железы. Исходя из сказанного, основной принцип – использование непрямых методов для оценки массы бета-клеток и функции островков. Например, функциональная МРТ, оценива-



ющая уровень кислорода, не требует использования экзогенного контрастного вещества и подлежит количественной оценке [26]. До сих пор, однако, успех преclinical испытаний не был воспроизведен в условиях клиники [27]. Поэтому сейчас разрабатываются другие подходы для маркирования островковых клеток *in situ* перед проведением МРТ. Сложной задачей остается оценка жизнеспособности и функциональной активности трансплантированных в печень островков поджелудочной железы. К. Andralojs и соавт. выделили ряд препятствий на пути к визуализации пересаженных бета-клеток при применении МРТ [28]. Во-первых, для визуализации изолированных островков необходимо применение предварительной маркировки, которая в ряде случаев затруднена по причине низкой фагоцитарной активности этих клеток. Во-вторых, природа (например, частицы металла) и крупный размер некоторых МРТ-маркеров (например, липосома – более 300 нм в диаметре) могут еще больше затруднить их поглощение и повлиять

на функцию и жизнеспособность островковых клеток. В-третьих, применение прямого маркирования с использованием гадолиния или хелатных соединений оксида железа ограничено по причине токсического воздействия на организм человека. Дальнейшие подходы, используемые для увеличения поглощения маркера, – это инкапсуляция островков в проницаемые капсулы вместе с МРТ-контрастом. Однако состояние островков внутри капсулы, их выживание и функционирование остаются неизвестными. Препятствием на пути к визуализации трансплантата являются также воспаление, кровотечение или отек, которые могут изменять локальный контраст изображения и давать ложноположительный результат. Другой проблемой является количественная оценка МРТ-изображений, полученных при помощи контрастных веществ. Накопление контрастных веществ плохо поддается количественному определению, а участки контрастирования на изображениях могут отражать скопления островков, а не отдель-

ные островки [29]. Таким образом, интерпретация данных от пересаженных в печень меченых островков сложна из-за возможных ложноположительных результатов. В заключение необходимо отметить, что некоторые подходы, уже доступные для фундаментальных исследований на животных моделях, позволяют прямую визуализацию отдельных островков. Это методы, не нуждающиеся в предварительном маркировании [30] или позволяющие провести количественную оценку массы бета-клеток практически полностью неинвазивно [31]. Ни один из этих подходов не является простым в использовании и не обладает свойствами, необходимыми для рутинной визуализации массы бета-клеток. Их использование в клинической практике затруднено из-за многих технологических и связанных с вопросами безопасности факторов, специфических гистологических и анатомических особенностей поджелудочной железы человека. Между тем они могли бы способствовать лучшему пониманию патогенеза СД 1 и 2 типа. ❁

Литература

1. Normandin M.D., Petersen K.F., Ding Y.S. et al. In vivo imaging of endogenous pancreatic β -cell mass in healthy and type 1 diabetic subjects using 18F-fluoropropyl-dihydro-tetabenazine and PET // J. Nucl. Med. 2012. Vol. 53. № 6. P. 908–916.
2. McGirr R., Hu S., Yee S.P. et al. Towards PET imaging of intact pancreatic beta cell mass: a transgenic strategy // Mol. Imaging. Biol. 2011. Vol. 13. № 5. P. 962–972.
3. Lo S.T., Murage E., Ahn J.M., Sun X. PET imaging of pancreatic β -cell mass changes in a mouse model // J. Nucl. Med. 2011. Vol. 52. Suppl. 1. P. 86.
4. Kung M.P., Hou C., Lieberman B.P. et al. In vivo imaging of beta-cell mass in rats using 18F-FP-(+)-DTBZ: a potential PET ligand for studying diabetes mellitus // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. № 7. P. 1171–1176.
5. Rubi B., Ljubicic S., Pournourmohammadi S. et al. Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. № 44. P. 36824–36832.
6. De Lonlay P., Simon-Carre A., Ribeiro M.J. et al. Congenital hyperinsulinism: pancreatic [18F]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine (DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. № 3. P. 933–940.
7. Otonkoski T., Nanto-Salonen K., Seppanen M. et al. Non-invasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography // Diabetes. 2006. Vol. 55. № 1. P. 13–18.
8. Mei Q., Mundinger T.O., Lernmark A., Taborsky G.J. Jr. Early, selective, and marked loss of sympathetic nerves from the islets of BioBreeder diabetic rats // Diabetes. 2002. Vol. 51. № 10. P. 2997–3002.
9. Fagerholm V., Mikkola K.K., Ishizu T. et al. Assessment of islet specificity of dihydro-tetabenazine radiotracer binding in rat pancreas and human pancreas // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51. № 9. P. 1439–1446.
10. Saisho Y., Harris P.E., Butler A.E. et al. Relationship between pancreatic vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and insulin expression in human pancreas // J. Mol. Histol. 2008. Vol. 39. № 5. P. 543–551.
11. Bernardi H., Fosset M., Lazdunski M. Characterization, purification, and affinity labeling of the brain [3H]glibenclamide-binding protein, a putative neuronal ATP-regulated K⁺ channel // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. № 24. P. 9816–9820.
12. Wangler B., Beck C., Shiue C.Y. et al. Synthesis and in vitro evaluation of (S)-2-([11C]methoxy)-4-[3-methyl-1-(2-piperidine-1-yl-phenyl)-butyl-carbamoyl]-benzoic acid ([11C]



- methoxy-repaglinide): a potential beta-cell imaging agent // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. Vol. 14. № 20. P. 5205–5209.
13. Schmitz A., Shiue C.Y., Feng Q. et al. Synthesis and evaluation of fluorine-18 labeled glyburide analogs as beta-cell imaging agents // Nucl. Med. Biol. 2004. Vol. 31. № 4. P. 483–491.
 14. Wangler B., Schneider S., Thews O. et al. Synthesis and evaluation of (S)-2-(2-[18F]fluoroethoxy)-4-([3-methyl-1-(2-piperidin-1-yl-phenyl)-butyl-carbamoyl]-methyl)-benzoic acid ([18F]repaglinide): a promising radioligand for quantification of pancreatic beta-cell mass with positron emission tomography (PET) // Nucl. Med. Biol. 2004. Vol. 31. № 5. P. 639–647.
 15. Moore A., Bonner-Weir S., Weissleder R. Noninvasive in vivo measurement of beta-cell mass in mouse model of diabetes // Diabetes. 2001. Vol. 50. № 10. P. 2231–2236.
 16. Gotthardt M., van Eerd-Vismale J., Oyen W.J. et al. Indication for different mechanisms of kidney uptake of radiolabeled peptides // J. Nucl. Med. 2007. Vol. 48. № 4. P. 596–601.
 17. Kung H.F., Lieberman B.P., Zhuang Z.P. et al. In vivo imaging of vesicular monoamine transporter 2 in pancreas using an (18)F epoxide derivative of tetrabenazine // Nucl. Med. Biol. 2008. Vol. 35. № 8. P. 825–837.
 18. Brom M., Oyen W.J., Joosten L. et al. 68Ga-labelled exendin-3, a new agent for the detection of insulinomas with PET // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. Vol. 37. № 7. P. 1345–1355.
 19. Mukai E., Toyoda K., Kimura H. et al. GLP-1 receptor antagonist as a potential probe for pancreatic beta-cell imaging // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009. Vol. 389. № 3. P. 523–526.
 20. Хорнак Дж.П. Основы МРТ. 1996–1999.
 21. Lamprianou S., Immonen R., Nabuurs C. et al. High-resolution magnetic resonance imaging quantitatively detects individual pancreatic islets // Diabetes. 2011. Vol. 60. № 11. P. 2853–2860.
 22. Gaglia J.L., Guimaraes A.R., Harisinghani M. et al. Noninvasive imaging of pancreatic islet inflammation in type 1A diabetes patients // J. Clin. Invest. 2011. Vol. 121. № 1. P. 442–445.
 23. Leoni L., Dhyani A., La Riviere P. et al. β -Cell subcellular localization of glucose-stimulated Mn uptake by X-ray fluorescence microscopy: implications for pancreatic MRI // Contrast Media Mol. Imaging. 2011. Vol. 6. № 6. P. 474–481.
 24. Lamprianou S., Immonen R., Nabuurs C. et al. High-resolution magnetic resonance imaging quantitatively detects individual pancreatic islets // Diabetes. 2011. Vol. 60. № 11. P. 2853–2860.
 25. Sakata N., Hayes P., Tan A. et al. MRI assessment of ischemic liver after intraportal islet transplantation // Transplantation. 2009. Vol. 87. № 6. P. 825–830.
 26. Pollock J.M., Tan H., Kraft R.A. et al. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. 2009. Vol. 17. № 2. P. 315–338.
 27. Hirshberg B., Qiu M., Cali A.M. et al. Pancreatic perfusion of healthy individuals and type 1 diabetic patients as assessed by magnetic resonance perfusion imaging // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 8. P. 1561–1565.
 28. Andralojc K., Srinivas M., Brom M. et al. Obstacles on the way to the clinical visualisation of beta cells: looking for the Aeneas of molecular imaging to navigate between Scylla and Charybdis // Diabetologia. 2012. Vol. 55. № 5. P. 1247–1257.
 29. Marzola P., Longoni B., Szilagyi E. et al. In vivo visualization of transplanted pancreatic islets by MRI: comparison between in vivo, histological and electron microscopy findings // Contrast Media Mol. Imaging. 2009. Vol. 4. № 3. P. 135–142.
 30. Villiger M., Goulley J., Friedrich M. et al. In vivo imaging of murine endocrine islets of Langerhans with extended-focus optical coherence microscopy // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 8. P. 1599–1607.
 31. Virostko J., Henske J., Vinet L. et al. Multimodal image coregistration and inducible selective cell ablation to evaluate imaging ligands // Proc. Natl. Acad. 2011. Vol. 108. № 51. P. 20719–20724.

Problems of Non-Invasive Visualization of Pancreatic Beta-Cells

T.V. Nikonova¹, A.V. Vorontsov¹, T.V. Bolshakova²

¹ Endocrinology Research Center

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Tatyana Vasilyevna Nikonova, tatiana_nikonova@mail.ru

Currently, to diagnose the onset of diabetes mellitus, estimate disease progression and treatment efficacy, only indirect methods are available (testing for blood glucose, oral glucose tolerance, glycated hemoglobin, C-peptide). Those methods are useful in the assessment of functional capacity of beta-cells instead of their mass. Potentially, methods of non-invasive visualization may play an important role in measuring beta-cells mass and distribution, diagnosing characteristic microvascular changes due to insulinitis and evaluating efficacy of transplantation of pancreatic islets. Using of these methods may promote understanding of the pathogenesis of diabetes and finding solutions for islet cells restoration. The review discusses existing methods of non-invasive visualization of pancreatic beta-cells and key barriers to their implementation into clinical practice.

Key words: beta-cells visualization, beta-cells mass, positron emission tomography, single-photon emission tomography, magnetic resonance tomography, magnetic nanoparticles, dihydrotetrabenazine

Эндокринология



Инкретиновая терапия: от патофизиологии сахарного диабета 2 типа к крупнейшим проспективным исследованиям XXI века

С 14 по 15 ноября 2014 г. в Санкт-Петербурге проходила работа Ежегодной школы эндокринологов. В рамках данного мероприятия были сделаны доклады, организованы интерактивные семинары, круглые столы, проведены клинические разборы, на которых обсуждались инновационные технологии в эндокринологии, оптимальные подходы к ведению больных с эндокринными нарушениями, в том числе с сахарным диабетом. Большой интерес вызвал симпозиум компании MSD. На симпозиуме ведущие российские эксперты определили место ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа, рассмотрели их преимущества перед другими классами пероральных сахароснижающих препаратов, на примере ситаглиптина показали их способность обеспечивать эффективный и долгосрочный контроль сахарного диабета 2 типа.



Профессор
А.С. Аметов

Сегодня в эндокринологии происходят большие изменения. По словам заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии Российской медицинской академии последип-

Вклад современных научных исследований в развитие клинической эндокринологии

ломного образования (РМАПО), заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора Александра Сергеевича АМЕТОВА, огромную роль в этом сыграло признание того, что эндокринная, иммунная, нервная и другие системы организма представляют мощный комплекс, управляющий работой органов.

Успехи в клеточной, молекулярной биологии, генетике позволили объяснить многие механизмы развития эндокринных заболеваний, в частности сахарного диабета (СД). В настоящее время генетическая основа СД 1 и 2 типа не вызывает сомнений, причем генетические детерминанты при СД 2 типа носят еще более значимый характер, чем при

СД 1 типа. А дальше начинают работать факторы окружающей среды.

Наиболее изученными патогенетическими механизмами развития СД 2 типа являются инсулинорезистентность и изменение секреторной активности островкового аппарата поджелудочной железы. Островки состоят из альфа-, бета-, дельта-, ПП- и эпсилон-клеток с преобладанием вторых. Между альфа- и бета-клетками происходит постоянный обмен информацией.

Бета-клетки поджелудочной железы предназначены не просто для секреции инсулина, это еще и энергетический сенсор. Они способны реагировать на изменение уровня основных энерге-



Сателлитный симпозиум компании MSD

тических субстратов циркуляции крови: усилить секреторную активность с целью адаптации к возросшим потребностям организма в инсулине, в том числе на фоне инсулинорезистентности.

Нарушение работы бета-клеток происходит в первую очередь вследствие липотоксичности и глюкотоксичности.

Особую роль играют стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение функций ремоделирования островков Лангерганса, нарушение регуляции инкретиновых гормонов.

В последнее время появились работы, в которых бета-клетка рассматривается как белковая фабрика. Их авторы предполагают, что высокая секреторная активность, требующаяся от бета-клеток у больных с выраженной гипогликемией или ожирением, запускает окислительную реакцию, окислительный стресс, способствует неправильной за-

грузке целого ряда белков, что ведет к стимуляции апоптоза бета-клеток.

Не исключается также возможность перепрограммирования одного типа клеток островков в другой, например бета-клеток в альфа-клетки. Значит, вслед за регулированием гомеостаза глюкозы появляется необходимость нейтрализации глюкагона.

Так или иначе, но наряду с повышением уровня гликемии увеличивается количество альфа-клеток и уменьшается количество бета-клеток. Гипергликемия обратимо снижает секреторную функцию бета-клеток, значительно уменьшает способность оставшихся бета-клеток отвечать на стимуляцию секреции инсулина.

Профессор А.С. Аметов отметил, что объектом пристального внимания ученых сегодня является поверхность бета-клеток. Она состоит из белков разной структуры, взаимодействующих с молекулами окружающей среды.

Это мощная система приема и передачи информации, влияющая на эндокринную функцию бета-клеток. Именно поверхностным белкам приписывается важная роль в реализации адаптивного поведения бета-клеток в ответ на острые или хронические изменения окружающей среды. Специфическое истощение белков препятствует передаче информации в нужных количествах и в нужное время.

«Когда мы говорим о препаратах, действие которых основано на инкретиновом эффекте, мы полагаем, что они помогут восстановить нормальные функциональные отношения между альфа- и бета-клетками», – отметил профессор А.С. Аметов. В заключение докладчик порекомендовал коллегам преодолевать клиническую инерцию и применять современные научные достижения в реальной практике, ведь от этого зависит качество жизни больных СД.

Взгляд исследователя. Физиология и патофизиология инкретиновой системы

Инкретины – это гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые в ответ на поступление глюкозы увеличивают секрецию инсулина. Основными игроками на этом поле являются глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). По словам научного сотрудника Эндокринологического научного центра (ЭНЦ), к.м.н. Екатерины Алексеевны ШЕСТАКОВОЙ, активное изучение и внедрение в практику терапии, основанной на действии этих гормонов, изменило представление о ЖКТ, заставив рассматривать его как комплекс органов с активной эндокринной функцией. «Мы решили выяснить, могут ли дру-

гие представители семейства проглюкагона, помимо ГПП-1, участвовать в регуляции углеводного обмена», – пояснила докладчик.

Ген, кодирующий проглюкагон, состоит из нескольких функциональных частей, при его трансляции на первом этапе синтезируются глюкагон, ГПП-1, ГПП-2. Далее в ходе процессинга из глюкагона могут синтезироваться глицентин, оксинтомодулин, октапептид и мини-глюкагон¹. Таким образом, из одного предшественника – проглюкагона образуется несколько гормонов с различными функциями. Все ли они принимают участие в регуляции углеводного обмена?

Как мы знаем, трансляция гена проглюкагона в разных органах



К.м.н.
Е.А. Шестакова

происходит по разным путям. В альфа-клетках поджелудочной железы с помощью фермента прогормон-конвертазы 2 типа синтезируется глюкагон – известный антагонист инсулина. В клетках тонкой кишки из проглюкагона с помощью другого фермента –

¹ Bataille D., Dalle S. The forgotten members of the glucagon family // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014. Vol. 106. № 1. P. 1–10.



прогормон-конвертазы 1 типа синтезируется несколько веществ: ГПП-1 – стимулятор инсулина; ГПП-2 и глицентин, обладающие интестинотропным действием; оксинтомодулин, подавляющий аппетит.

Во многих исследованиях доказано, что ГПП-1 увеличивает секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона. В то же время ГИП обладает разнонаправленным действием у больных СД и у здоровых лиц: у пациентов с диабетом ГИП увеличивает секрецию инсулина и не влияет на секрецию глюкагона, тогда как у здоровых лиц ГИП не влияет на уровень инсулина, а секрецию глюкагона даже увеличивает. Именно поэтому роль ГИП в контроле гликемии у пациентов с разным состоянием углеводного обмена не до конца ясна.

Еще один глюкагоноподобный пептид, а именно ГПП-2, обладает доказанным свойством стимулировать регенерацию эпителия тонкой кишки и по классическим представлениям никакого отношения к углеводному обмену не имеет. Однако данные литературы за последние десять лет свидетельствуют о том, что ГПП-2 на секрецию инсулина действительно не влияет, но может усиливать секрецию глюкагона.

Имеющиеся в литературе противоречия относительно роли гормонов инкретинового ряда у здоровых лиц и лиц с различными нарушениями углеводного обмена послужили поводом для проведения в ЭНЦ исследования по оценке секреции ряда гормонов ЖКТ (а именно ГПП-1, ГИП, ГПП-2) у лиц с высокими факторами риска развития СД 2 типа²,

такими как избыточная масса тела, пожилой возраст, семейный анамнез СД и др.

Были обследованы 127 пациентов в возрасте от 35 до 85 лет, в том числе проведен стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). До включения в исследование никто из участников не принимал сахароснижающих препаратов.

В зависимости от показателей ПГТТ, индекса массы тела (ИМТ) и возраста участники были разделены на несколько групп.

Секреция инсулина, глюкагона и гормонов инкретинового ряда анализировалась в нулевой, 30-й (для оценки пиковой секреции гормонов) и 120-й точка ПГТТ. По результатам ПГТТ были выделены группа без нарушений углеводного обмена, группа предиабета (нарушена толерантность к глюкозе и/или выявлена гликемия натощак) и группа с впервые выявленным СД 2 типа. В группе без нарушений углеводного обмена после приема глюкозы отмечалось снижение секреции глюкагона, в группе с впервые выявленным СД 2 типа – увеличение. Тенденция к повышению секреции глюкагона наблюдалась и в группе с предиабетическими изменениями. Секреция ГПП-1 в группе больных СД 2 типа была минимальной, в то время как секреция ГПП-2 и ГИП – максимальной³.

Полученные результаты позволяют предположить, что ГПП-1, ГИП и ГПП-2 разнонаправленно действуют на углеводный обмен и противостоят друг другу в регуляции гомеостаза глюкозы.

Фактором, который в наибольшей степени влиял на увеличение секреции глюкагона, в нашем исследовании оказался

ГПП-2: чем выше уровень ГПП-2 натощак, тем более выраженной была секреция глюкагона в ответ на прием пищи. Следовательно, ГПП-2 является стимулятором секреции глюкагона и может быть потенциальной мишенью новых препаратов для лечения СД 2 типа.

Результаты исследования также продемонстрировали, что в группах пациентов, сформированных в зависимости от ИМТ, достоверно различаются уровни ГИП: у пациентов с максимальным ИМТ уровень ГИП был самым высоким. Это свидетельствует об участии ГИП в развитии ожирения.

Существуют предпосылки для изучения роли ГИП в жировом обмене. В частности, рецепторы к ГИП есть в жировой ткани⁴. Кроме того, вакцинация против ГИП предотвращает развитие ожирения у животных, а применение антагониста рецепторов к ГИП препятствует увеличению массы тела. Если эта теория подтвердится, возможен поиск препаратов, направленных против ГИП-ассоциированного ожирения.

Наконец, оценка секреции ГПП-1 в разных возрастных группах продемонстрировала тенденцию к снижению уровня ГПП-1 при увеличении возраста пациентов. По словам Е.А. Шестаковой, это, во-первых, объясняет, почему в старшей возрастной группе увеличивается количество больных СД 2 типа, во-вторых, подтверждает, что препараты, которые увеличивают секрецию ГПП-1, в частности ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), могут оказывать более выраженный эффект у пациентов пожилого возраста.

² Шестакова Е.А., Ильин А.В., Деев А.Д. и др. Регуляция секреции глюкагона гормонами инкретинового ряда у лиц с факторами риска сахарного диабета 2-го типа // Проблемы эндокринологии. 2014. № 1. С. 32–35.

³ Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Секреция гормонов инкретинового ряда у лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа // Терапевтический архив. 2014. № 10. С. 10–14.

⁴ Qi Q., Bray G.A., Hu F.B. et al. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 95. № 2. P. 506–513.



Сателлитный симпозиум компании MSD

Взгляд эксперта. Современные рекомендации по ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Когда говорят о СД 2 типа, ни у кого не вызывает сомнений, что это масштабное, тяжелое, прогрессирующее заболевание, поражающее все большее количество людей, которым требуется своевременное лечение. Между тем реальность такова, что в стране довольно много недиагностированных пациентов, а также тех, кто не достигает целей терапии. Поэтому в своем втором выступлении профессор А.С. Аметов сделал акцент на персонализированном подходе к лечению больных СД 2 типа. Оптимальное лечение СД 2 типа означает терапию гипергликемии и дисметаболического синдрома. Для этого надо использовать сахароснижающие средства, которые не только снижают уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), но и позволяют стабильно контролировать этот параметр, учитывая вариабельность гликемии даже в пределах одинаковых значений HbA1c. Приоритетом в выборе препаратов должны стать их эффективность и безопасность в отношении развития гипогликемии, микроальбуминурии, хронического воспаления, атеротромботических факторов, показателей липидного спектра и др. По мнению профессора А.С. Аметова, выбрать наиболее правильный подход к управлению СД

2 типа специалисту помогают руководства, основанные на серьезной доказательной базе. Международные и национальные алгоритмы сахароснижающей терапии СД 2 типа регулярно обновляются в связи с получением новых результатов крупномасштабных исследований, меняющих представление о целевых значениях показателей и способах их достижения (как в связи с появлением новых групп сахароснижающих препаратов, так и в связи с появлением ограничений в отношении ранее используемых). Одним из наиболее признанных международных алгоритмов лечения СД 2 типа был Консенсус Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) 2009 г.⁵ Согласно документу существует два ряда терапии: с более доказанным и менее доказанным уровнем эффективности. Терапия первого ряда предполагает модификацию образа жизни плюс прием метформина, после трех месяцев при неэффективности лечения следует добавить препарат сульфонилмочевины или инсулин. Терапия второго ряда – дополнительно к модификации образа жизни

и метформину назначение пиоглитазона или агонистов ГПП-1. Однако некоторые положения Консенсуса оказались дискуссионными. По мнению оппонентов, представленный алгоритм не позволяет повысить качество лечения, учитывая многофакторную патофизиологию СД. В документе отсутствует персонализированный подход к лечению, не учитывается исходный контроль углеводного обмена, ограничен выбор сахароснижающей терапии в дебюте, не определено место препаратов инкретинового ряда и т.д. «Для себя я сделал вывод, что современным принципом стало новое чувство срочности», – констатировал докладчик. Руководство Всемирной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) было уже в большей степени ориентировано на пациента. В качестве первой линии терапии помимо изменения образа жизни предусматривалось назначение метформина или препарата сульфонилмочевины, в качестве второй линии – использование ингибиторов ДПП-4 как альтернативы давно существующим, проверенным методам контроля гликемии. В руководстве IDF нашли отражение такие положения, как лечение в соответствии с гликемическими показателями крови, стоимость и наличие препаратов, промежуточный результат с определением уровня HbA1c, учет нежелательных эффектов (гипогликемия, увеличение массы тела), клинические исходы и перспективы. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) в 2011 г. предложил дифференцированный алгоритм инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, ранее не получавших медикаментозной терапии⁶.

Индивидуализация лечения является основополагающим вектором развития современной медицины, а в отношении СД это означает раннее, эффективное, безопасное и долгосрочное управление этим тяжелым заболеванием

⁵ Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.

⁶ Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 6–17.

Эндокринология



В документе сформулированы принципы определения индивидуальных терапевтических целей, учитывающие имеющиеся осложнения, возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни и риск развития гипогликемий. «Алгоритм РАЭ сразу взял курс на индивидуализацию, эффективность, безопасность, которые, по мнению совета экспертов, являются гораздо более важными, чем более высокая стоимость препарата или длительность его использования в реальной практике», – уточнил профессор А.С. Аметов. Так, приоритет при выборе препарата для старта терапии должен быть отдан препаратам с минимальным риском развития гипогликемий. Именно

поэтому к препаратам первого ряда для старта терапии относятся метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1.

В 2013 г. был опубликован алгоритм гликемического контроля Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), в котором ингибиторы ДПП-4 стали занимать позицию, более близкую к метформину (в зависимости от уровня HbA1c), в составе монотерапии, а также и в комбинации с инсулином.

Подобная тенденция нашла отражение и в алгоритме по управлению СД 2 типа Латиноамериканской ассоциации диабета, в алгоритме сахароснижающей терапии для пожилых людей IDF за 2013 г.

В алгоритме IDF ингибиторы ДПП-4 занимают третью позицию после метформина и препаратов сульфонилмочевины в первой линии терапии, поскольку не только эффективны, но и имеют заметные преимущества в плане безопасного достижения гликемического контроля и хорошей переносимости пожилыми пациентами.

«Индивидуализация лечения является основополагающим вектором развития современной медицины, а в отношении СД это означает раннее, эффективное, безопасное и долгосрочное управление этим тяжелым заболеванием», – констатировал профессор А.С. Аметов в заключение.



Профессор
А.М. Мкртыян

Как отметил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, в настоящее время персонализированный подход, при котором препараты проходят испытание эмпирическим путем (методом проб и ошибок), может стать значимой стратегией для достижения терапевтических целей. А появление ингибиторов

Взгляд реалиста. Ингибиторы ДПП-4 – доказанная эффективность и дополнительные преимущества

ДПП-4 в арсенале врачей-эндокринологов можно рассматривать как инновационный этап в достижении надежного и долговременного контроля диабета.

В 2014 г. был опубликован мета-анализ, в котором сравниваются эффективность и безопасность ингибиторов ДПП-4 и препаратов сульфонилмочевины в качестве стартовой монотерапии при неудовлетворительном гликемическом контроле на фоне терапии метформин⁷. В него был включен обзор 12 рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью от 18 до 104 недель. Общее количество пациентов с СД 2 типа (длительность заболевания – от двух до 15 лет) – 10 982. Одна половина участников принимала ингибиторы ДПП-4, вторая – препараты сульфонилмочевины второго и третьего поколения. Контрольные точки мета-анализа предусматривали оценку динамики уровня HbA1c и процента пациентов, достигших показателей HbA1c < 7%, динамики массы

тела, частоты эпизодов гипогликемии, нежелательных явлений (НЯ). В самом начале терапии ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали несколько меньший потенциал, нежели препараты сульфонилмочевины, однако при длительном приеме ингибиторы ДПП-4 снижали уровень HbA1c в той же степени, что и препараты сульфонилмочевины (0,105% в пользу последних). При этом ингибиторы ДПП-4 в отличие от препаратов сульфонилмочевины положительно влияли на динамику массы тела, снижали риск развития гипогликемии и НЯ, а также положительно влияли на функцию бета-клеток.

Результаты наблюдательного исследования HUROCRAS по оценке эффективности и безопасности ингибиторов ДПП-4 по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПС-СП) показали, что при добавлении к монотерапии метформин у больных СД 2 типа старше 65 лет ингибиторы ДПП-4 риск разви-

⁷ Zhang Y, Hong J, Chi J, et al. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas – a meta-analysis from randomized clinical trials // Diabetes Metab. Res. Rev. 2014. Vol. 30. № 3. P. 241–256.



Сателлитный симпозиум компании MSD

Согласно полученным данным, наиболее высокая эффективность комбинации ситаглиптина и метформина наблюдалась у пациентов с выраженной декомпенсацией СД 2 типа – на фоне проводимой терапии у пациентов с исходным показателем HbA1c > 10% отмечалось снижение указанного показателя на 4,1%

тия гипогликемий снижается в три раза⁸.

К ингибиторам ДПП-4 относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, алоглиптин и саксаглиптин. Данные исследований свидетельствуют, что наиболее мощным и полностью обратимым ингибитором ДПП-4 является ситаглиптин⁹, эффективность комбинации ситаглиптина и метформина сопоставима, а порой превышает эффективность комбинации метформина и сульфонилмочевины.

Так, в группе терапии «ситаглиптин + метформин» (n = 1874) доля пациентов, хотя бы один раз достигших уровня HbA1c < 7%, была выше таковой в группе «метформин + сульфонилмочевина» (n = 733) – 64,8 и 58,8% соответственно¹⁰. Кроме того, ситаглиптин в сочетании с метформином показал лучший профиль безопасности в отношении снижения частоты эпизодов гипогликемии и нейтральное влияние на массу тела¹¹.

В группе пациентов, принимавших в течение 36 месяцев ситаглиптин в комбинации с метформином, частота развития гипогликемии была почти в 2,5 раза ниже, чем у пациентов, принимавших суль-

фонилмочевину с метформином (9,7 и 21% соответственно).

Результаты российского наблюдательного исследования ДИА-ДА также продемонстрировали хорошую эффективность комбинации ситаглиптина и метформина.

Согласно полученным данным, наиболее высокая эффективность комбинации ситаглиптина и метформина наблюдалась у пациентов с выраженной декомпенсацией СД 2 типа – на фоне проводимой терапии у пациентов с исходным показателем HbA1c > 10% отмечалось снижение указанного показателя на 4,1%¹¹.

Ситаглиптин можно назначать в комбинации с базальным инсулином. Доказано, что терапия ситаглиптином в дозе 100 мг/сут у пациентов с СД 2 типа и неудовлетворительным гликемическим контролем при использовании схемы «инсулин + метформин» способствует снижению дозы инсулина для достижения целевых значений гликемии, уменьшает количество эпизодов гипогликемии и не приводит к увеличению массы тела¹².

Последние данные свидетельствуют о хорошей переносимости ситаглиптина у пациентов старше 65 лет. В рандомизированном

контролируемом исследовании по оценке безопасности и переносимости ситаглиптина в дозе 100 мг в день у пациентов пожилого возраста приняли участие около 3 тыс. больных СД 2 типа старше 65 лет, которые были рандомизированы на группу ситаглиптина (n = 1261) и группу препарата сравнения (n = 1185)¹³. Результаты двухлетней работы продемонстрировали более высокий профиль безопасности и переносимости ситаглиптина. Так, количество эпизодов гипогликемии на 100 пациенто-лет в группе ситаглиптина составило 7 против 14,3 в группе препарата сравнения, количество смертей – 2 против 8 соответственно. На фоне терапии ситаглиптином у больных СД 2 типа частота развития гипогликемий снизилась в два раза, а смертность – в четыре раза.

Данные исследования позволили сделать следующие выводы:

- ✓ частота развития НЯ у пациентов старше 65 лет в группе сравнения и в группе ситаглиптина сопоставима, за исключением эпизодов гипогликемии, ассоциированных с приемом препаратов сульфонилмочевины;
- ✓ двухлетняя терапия ситаглиптином в дозе 100 мг/сут хорошо переносится;
- ✓ характеризуется низкой частотой развития гипогликемии.

В заключение профессор А.М. Мкртумян подчеркнул: «Ингибиторы ДПП-4 сегодня утверждаются не только в нашем сознании, но и в нашей клинической практике. Поэтому нет недостижимых целей, есть высокий коэффициент лени, недостаток смекалки и запас отговорок».

Эндокринология

⁸ Penforis A., Bourdel-Marchasson I., Quere S., Dejager S. Real-life comparison of DPP4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study // *Diabetes Metab.* 2012. Vol. 38. № 6. P. 550–557.

⁹ Tatosian D.A., Guo Y., Schaeffer A.K. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin // *Diabetes Ther.* 2013. Vol. 4. № 2. P. 431–442.

¹⁰ Leproust S., Dallongeville J., Valensi P. et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes – real-world data from odyssey study // *Value Health.* 2014. Vol. 17. Issue 7. P. A334–A335.

¹¹ Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да» // *Сахарный диабет.* 2010. № 3. С. 57–60.

¹² Katzeff H., Shankar R., Matheiu C. et al. Sitagliptin improved glycemic control with less hypoglycemia and a lower insulin dose in patients who intensify basal insulin therapy // *World Diabetes Congress.* 2013. Abstr. P-1068.

¹³ Round E.M., Engel S.S., Golm G.T. et al. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies // *Drugs Aging.* 2014. Vol. 31. № 3. P. 203–214.



Профессор
Ю.Ш. Халимов

Уникальные свойства и большой терапевтический потенциал инкретиновых препаратов позволили им за достаточно короткий срок завоевать прочные позиции в современных алгоритмах лечения больных СД 2 типа. Начальник кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор Юрий Шавкатович ХАЛИМОВ посвятил свое выступление влиянию ингибиторов ДПП-4 на миокард, головной мозг, сосуды, кости, жировую ткань и почки, то есть плеiotропным эффектам ингибиторов ДПП-4.

По данным исследований, рецепторы ГПП-1 обнаруживаются в островковых клетках, почках, легких, ЖКТ, сердце, эндотелии сосудов. «Мы должны четко представлять, что влияние на тот или иной орган или ткань через ингибирование ДПП-4 – это всегда результирующий вектор многочисленных влияний субстратов ингибиторов ДПП-4 и их метаболитов», – уточнил докладчик. Кардиопротективный эффект при ингибировании ДПП-4 заключает-

Взгляд оптимиста. Негликемические эффекты ингибиторов ДПП-4

ся прежде всего в метаболическом воздействии, прямом и опосредованном. Это активация синтеза оксида азота, уменьшение маркеров воспаления, активация некоторых нейропептидов, которые увеличивают сосудистую протекцию. Основными механизмами антиатерогенного действия ГПП-1 являются замедление всасывания в кишечнике липидов, улучшение эндотелиальной функции, уменьшение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и активности макрофагов и пенистых клеток атеросклеротической бляшки, снижение аппетита и, как следствие, массы тела. Сказанное находит подтверждение в целом ряде клинических исследований.

В одном из них оценивалось влияние ситаглиптина на толщину комплекса «интима – медиа». В работе участвовали 76 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и больных СД, находившихся на диетотерапии¹⁴. Длительность исследования – 12 месяцев. В ходе работы были продемонстрированы возможности ситаглиптина в профилактике атеросклероза.

Японские ученые изучали влияние ситаглиптина на маркеры воспаления и эндотелиальную функцию¹⁵. 40 пациентов с неудовлетворительным контролем СД 2 типа получали ситаглиптин в более низкой дозе – 50 мг/сут в течение шести месяцев. Эндотелиальная функция оценивалась с помощью индекса реактивной гиперемии (ИРГ). Результаты исследования показали положительную динамику на фоне терапии ситаглиптином, что было подтверждено поло-

жительным изменением значения ИРГ (62,4%).

На сегодняшний день уже имеются данные о механизме влияния инкретинов на показатели артериального давления. Он реализуется через уменьшение сосудистого сопротивления посредством NO-пути, увеличение диуреза и натрийуреза посредством ингибирования абсорбции натрия в проксимальных канальцах почек и «защиту» секреции мозгового натрийуретического пептида посредством активации рецепторов ГИП в предсердиях.

Важная информация о кардиопротективных свойствах ситаглиптина была получена после завершения датской многолетней наблюдательной программы (2007–2011), включившей 40 028 больных СД 2 типа без перенесенного ранее инфаркта миокарда, инсульта¹⁶. Пациентам назначалась комбинация метформина с препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4, агонистами ГПП-1 или инсулин. Многолетний ретроспективный анализ показал изменение терапевтических предпочтений: сократилась доля пациентов, использовавших комбинацию «метформин + сульфонилмочевина», при этом увеличилась доля пациентов, принимавших комбинацию «ситаглиптин + метформин» (до 61,9%).

Важный момент: на фоне лечения комбинацией ситаглиптина и метформина относительный риск общей смертности снизился на 35%, сердечно-сосудистой смертности – на 43%, а риск наступления комбинированных конечных точек (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность) – на 30%.

¹⁴ Ishikawa S., Shimano M., Watarai M. et al. Impact of sitagliptin on carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or mild diabetes mellitus // Am. J. Cardiol. 2014. Vol. 114. № 3. P. 384–388.

¹⁵ Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes // Circ. J. 2013. Vol. 77. № 5. P. 1337–1344.

¹⁶ Mogensen U.M., Andersson C., Fosbol E.L. et al. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus – a retrospective nationwide study // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 10. P. 1001–1008.



Сателлитный симпозиум компании MSD

Анализ английской наблюдательной программы UK Clinical Practice Research Datalink (2007–2012), оценивавшей результаты назначения в качестве стартовой терапии комбинаций «метформин + сульфонилмочевина» и «метформин + ингибиторы ДПП-4», показал, что наиболее часто в качестве ингибитора ДПП-4 применялся ситаглиптин – 74,6% случаев¹⁷.

На фоне терапии ситаглиптином и метформином относительный риск общей смертности и кардиальных событий снизился на 36% (по сравнению с терапией метформином и препаратами сульфонилмочевины). Данный эффект чаще наблюдался у женщин, а также у пациентов, которые имели либо одно сопутствующее диабету заболевание, либо хорошо компенсированный СД.

Серьезным осложнением при СД является диабетическая нефропатия, которая может привести к развитию почечной недостаточности. В ряде исследований

изучались нефропротективные свойства ситаглиптина. Так, в японском рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 85 пациентов с СД 2 типа, средний возраст которых составлял 64,2 года¹⁸. Цель исследования – оценить влияние ситаглиптина на микроальбуминурию у больных СД 2 типа. Полученные результаты позволили сделать вывод, что ситаглиптин наряду с улучшением качества гликемического контроля снижает уровень альбуминурии.

В другом японском исследовании оценивался антиостеопоротический эффект метформина и ситаглиптина у 40 пациенток с СД 2 типа и остеопорозом в течение 5–15 лет¹⁹. Возраст больных – 58–66 лет. Участницы были рандомизированы на две группы: первая группа в течение 12 недель принимала метформин в дозе 500 мг два раза в сутки, вторая – ситаглиптин в дозе 100 мг в сутки. Антиостеопоротический эффект

ситаглиптина оказался выше такового метформина.

Даже за столь непродолжительный отрезок времени на фоне терапии ситаглиптином отмечалось снижение показателей костной резорбции и более выраженное по сравнению с метформином повышение минеральной плотности костной ткани (2,5 и 0,5% соответственно). Базовые принципы идеального сахароснижающего препарата – эффективность и безопасность – известны всем. Появление ингибиторов ДПП-4 позволяет говорить о дополнительных критериях идеального препарата: влияние на массу тела, низкий риск развития гипогликемии, удобство приема, доступность, возможность эффективных комбинаций. «Ингибиторы ДПП-4 – это возможность влиять на естественное течение диабета, долгосрочность эффекта и клинические исходы, то, ради чего мы лечим наших пациентов», – пояснил профессор Ю.Ш. Халимов в заключение выступления.

Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа. Новые подходы к профилактике и лечению

Начальник кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии, главный кардиолог Вооруженных Сил РФ, д.м.н., профессор Вадим Витальевич ТЫРЕНКО рассказал о наиболее оптимальных алгоритмах ведения пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Согласно последним рекомендациям всех пациентов с СД следует относить к группе очень высокого и высокого риска ССЗ – в зависимости от наличия сопутствующих факторов риска и степени поражения органов-мишеней.

В настоящее время широко обсуждается взаимосвязь гипергликемии и сердечно-сосудистого риска. Безусловно, повышение глюкозы увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако повышение частоты сердечно-сосудистых событий на каждый повышенный процент уровня HbA1c не столь уж значительно. Анализ результатов исследований ACCORD, ADVANCE и VADT не продемонстрировал снижения риска сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с СД 2 типа на фоне более интенсивного снижения



Профессор
В.В. Тыренко

показателей HbA1c (уровень был приближен к норме).

Между тем полученные данные доказали необходимость инди-

¹⁷ Morgan C.L., Mukherjee J., Jenkins-Jones S. et al. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 10. P. 977–983.

¹⁸ Mori H., Okada Y., Arai T., Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Diab. Invest.* 2014. Vol. 5. № 3. P. 313–319.

¹⁹ Hegazy S.K. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women // *J. Bone Miner. Metab.* 2014.



видуального подхода к больным СД 2 типа. Так, у пациентов с небольшой длительностью заболевания нормализация гликемии снижала частоту развития макроангиопатий и смертности, а у пациентов с большой длительностью заболевания нет. Было доказано, что у лиц с длительным и отягощенным осложнением СД 2 типа вклад нормогликемии в снижение риска развития макроангиопатии может быть существенно ниже, чем лечение артериальной гипертензии, дислипидемии, терапия антиагрегантными средствами. Таким образом, для снижения риска развития сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 типа необходимо не только корректировать гипергликемию, но и проводить антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, назначать малые дозы аспирина, модифицировать их образ жизни. При лечении артериальной гипертензии у больных СД в качестве препаратов первой линии следует использовать блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА)), особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии. Препаратами второй линии считаются блокаторы кальциевых каналов (БКК). Целевые уровни артериального давления (< 140/85 мм рт. ст. или < 130/80 мм рт. ст.) достигаются в результате приема фиксированных комбинаций ингибитора АПФ + БКК (Престанс, Экватор), БРА + БКК (Амзаар, Эксфорж, Твинста). Препаратами первой линии для лечения дислипидемии у больных СД с наличием документально подтвержденных ССЗ, хронического заболевания почек или высоким риском развития ССЗ считаются статины. Терапия статинами предусматривает достижение целевого уровня липопротеинов низкой плотности < 1,8 ммоль/л, при невозможности его достижения

необходимо стремиться хотя бы к уменьшению показателя на 50%. Это достигается с помощью комбинированной гиполипидемической терапии – например, препарата Инеджи (фиксированная комбинация симвастатина с эзетимибом). Многолетний метаанализ показывает, что применение малых доз аспирина у больных СД с низким риском ССЗ не является целесообразным, аспирин в дозе 75–160 мг/сут можно назначать больным СД в качестве вторичной профилактики. Помимо аспирина пациентам с СД и острым коронарным синдромом на протяжении года рекомендуется назначать блокаторы рецепторов P2Y12, а больным, у которых выполняются чрескожные коронарные вмешательства в связи с острым коронарным синдромом, можно использовать Прасугрел или Тикагрелор. Безусловно, следует рассмотреть применение бета-блокаторов для уменьшения смертности и заболеваемости у пациентов с СД и острым коронарным синдромом, а также вопрос о контроле гликемии с помощью гипогликемических препаратов. Больным СД и ИБС для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений показаны ингибиторы АПФ или БРА, статины, аспирин.

Заключение

Успешная сахароснижающая терапия у больных СД 2 типа подразумевает индивидуальный подход к каждому пациенту. Приоритетом в выборе сахароснижающей терапии должны быть эффективность и безопасность. Согласно современным данным, использование одного из новых классов сахароснижающих препаратов – ингибиторов ДПП-4 вследствие оптимального сочетания эффективности и безопасности предпочтительно у большинства пациентов. Представленные докладчиками дан-

В новом руководстве по реваскуляризации миокарда (2013) целый раздел посвящен лечению больных СД. В нем указано, что оптимальная медикаментозная тактика предпочтительна для ведения пациентов с СД и ИБС, кроме случаев ишемии крупных участков миокарда или значительного поражения левой главной коронарной артерии. У пациентов с СД, нуждающихся в чрескожном коронарном вмешательстве, рекомендуется использовать стенты с лекарственным покрытием.

Уменьшить риск смерти и частоту госпитализаций с помощью комбинации ингибиторов АПФ и бета-блокаторов можно у больных СД 2 типа с систолической сердечной недостаточностью. При этом больным СД 2 типа с сердечной недостаточностью не следует назначать тиазолидиндионы, поскольку задержка жидкости способна привести к обострению или прогрессированию сердечной недостаточности.

В конце выступления профессор В.В. Тыренко процитировал великого русского врача и ученого С.С. Боткина: «Клиническая медицина есть связующее звено теории с практикой и имеет главной целью научить лечить больного».

ные многочисленных исследований демонстрируют, что первый препарат группы ингибиторов ДПП-4 ситаглиптин может применяться не только на ранних стадиях СД 2 типа, но и при длительном течении заболевания, в том числе в комбинации с метформином и инсулином. Учитывая хорошую переносимость препарата, потенциальный кардиопротективный, нефропротективный и антиостеопоротический эффекты, ситаглиптин можно рекомендовать большому количеству пациентов. 🌐

Ваши пациенты достойны лечения, которое поможет им улучшить гликемический контроль



Выраженное снижение уровня HbA_{1c} ¹

при применении комбинации ситаглиптин + метформин, сравнимое с комбинацией СМ^а + метформин

стабильный вес и низкий риск гипогликемии^{1,2}

по сравнению с комбинацией СМ^а + метформин

Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУВИЯ® (ситаглиптин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей младше 18 лет. **С осторожностью:** почечная недостаточность, панкреатит. **Основные побочные эффекты:** гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея. В пострегистрационных исследованиях (связь с препаратом не установлена) — реакции гиперчувствительности, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным и без летального исхода.

Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУМЕТ® (метформин + ситаглиптин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, сахарный диабет 1 типа, заболевание почек или снижение функции почек, состояния гипоксии, острый или хронический метаболический ацидоз, проведение инсулинотерапии после хирургических операций и травм, печеночная недостаточность, алкоголизм, беременность, лактоацидоз, период грудного вскармливания, применение в течение не менее чем 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** у пожилых. **Основные побочные эффекты:** диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

^а СМ — сульфонилмочевина, в частности глипизид

Ссылки: 1. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al; for the Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(2):194–205. 2. Data on file, MSD.



Адрес: 000 «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1, БЦ «Павловский»
Тел.: +7 495 916-71-00; факс: +7 495 916-70-94; www.merck.com

DIAB-1132824-0000 10 14

Янумет®
(ситаглиптин/метформин, MSD)

1 раз в сутки
Янувия®
(ситаглиптин, MSD)



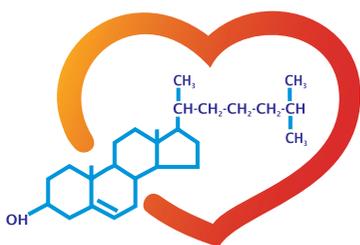
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
Европейское общество по артериальной гипертонии
Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздрава РФ



XI ежегодный Всероссийский конгресс по артериальной гипертонии

**18-20 марта 2015 года
г. Кемерово**

**ПРИЕМ ТЕЗИСОВ ДО 15 ЯНВАРЯ 2015 Г.
WWW.GIPERTONIK.RU**



5-я Санкт-Петербургская школа по диагностике и лечению атеросклероза

Даты проведения: **25–26 февраля 2015 года**

Место проведения:

гостиница «СокоС Олимпия Гарден»,
по адресу: Санкт-Петербург, пер. Батайский, дом 3а,
станция метро «Технологический институт».

ТЕМАТИКА ШКОЛЫ

➤ РАЗДЕЛ 1

Новые фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза с позиций обновленной концепции сердечно-сосудистого риска. Терапевтические мишени первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца.

➤ РАЗДЕЛ 2

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром — рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни.

➤ РАЗДЕЛ 3

Антитромботическая и антиатеросклеротическая терапия в инвазивной кардиологии и сосудистой хирургии. Атеросклероз и нарушения сердечного ритма. Место фармакотерапии в профилактике инсульта.

➤ РАЗДЕЛ 4

Новые направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия. Семейные гиперхолестеринемии.

➤ РАЗДЕЛ 5

Инструментальное структурно-функциональное тестирование прогрессирующего атеросклероза (УЗИ брахиоцефальных артерий, мультисрезовая компьютерная томография, магнитно-резонансная ангиография). Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Современная лабораторная диагностика нарушений липидного обмена.

➤ ТЕМЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ:

- Атеросклероз и остеопороз: есть ли точки соприкосновения? Влияние антигипертензивной и липидснижающей терапии на развитие остеопороза.
- Гендерные и возрастные особенности клинических осложнений атеросклероза
- Атеросклероз периферических артерий. Согласованные и несогласованные позиции.
- Атеросклероз, психоэмоциональный стресс и поведенческие факторы риска.

Адрес
секретариата школы:
ООО «Семинары,
Конференции
и Форумы»

Телефоны:
+7-812-943-36-62,
+7-812-339-89-70;
E-mail:
conference@scaf-spb.ru

Подробную
информацию о школе
Вы можете найти
на сайте:
www.scaf-spb.ru

Участие в работе школы
бесплатное.
По окончании научной
программы школы
все зарегистрированные
участники смогут получить
номерной сертификат
с указанием количества
часов/кредитов.

№1

ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ



Первый выбор врача среди базальных инсулинов¹

Базальный аналог инсулина с опытом применения **более 10 лет**²⁻⁸

Инсулин **№1** в мире⁹

ЛАНТУС® СолоСТАР®
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

Лантус® – единственный беспиковый базальный аналог инсулина с доказанным опытом применения более 10 лет²⁻⁸. Действует 24 часа¹⁰. Назначается один раз в сутки¹⁰. Лантус® – наиболее часто выписываемый инсулин среди всех базальных инсулинов¹. Обеспечивает стойкий контроль гликемии с низкой частотой развития гипогликемий²⁻⁸. Более 10 лет эффективного и безопасного применения, Лантус® – инсулин №1, потому что доверяю²⁻⁸.

1, Данные ATU 2013. 2, Gerstein H.C. et al. Diabet Med., 2006; 23: 736-742. 3, Rosenstock J. et al. Diabetes Care, 2006; 29: 554-559. 4, Aschner P. et al. Lancet, 2012; 379: 2262-2269. 5, Yki-Jarvinen H. et al. Diabetologia, 2006; 49: 442-451. 6, Riddle M.C. et al. Diabetes Care, 2003; 26: 3080-3086. 7, Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol. Ther., 2008; 10(2): 121-127. 8, DeVries J.H. et al. Diabetes, 2012; 61(Suppl. 1): A552-553. 9, Данные IMS MAT Q1 2013. 10, Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус® SoloStar®, рег. удост. ЛСР-007047/09 от 19.02.13.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007047/09 от 19.02.13. Торговое название препарата: Лантус® SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Лекарственная форма и состав: прозрачный раствор для подкожного введения. 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (3.6378 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного бесцветного стекла. Картридж смонтирован в одноразовую шприц-ручку SoloStar®, 5 x 3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 2 лет. Способ применения и дозирование: Лантус® SoloStar® следует применять только подкожно 1 раз в сутки всегда в одно и то же время. Доза препарата и время суток для его введения подбираются индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Лантус® SoloStar® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулинами средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения препаратом Лантус® SoloStar® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнет необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии. Лантус® SoloStar® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину, диабету или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению). Особые указания: Лантус® SoloStar® не является препаратом выбора для лечения диабетического ketoacidosis. У пациентов с нарушением функции почек, с тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может уменьшиться. Беременность и кормление грудью: к настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Назначение препарата Лантус® SoloStar® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. Побочное действие: гипогликемия, наиболее часто встречающееся нежелательное последствие инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия. Местные реакции в области введения включают покраснение, боль, зуд, крапивницу, отек или воспаление. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют внутримышечного или подкожного введения глюкагона, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 3 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411, www.sanofi-aventis.ru

SANOFI DIABETES

