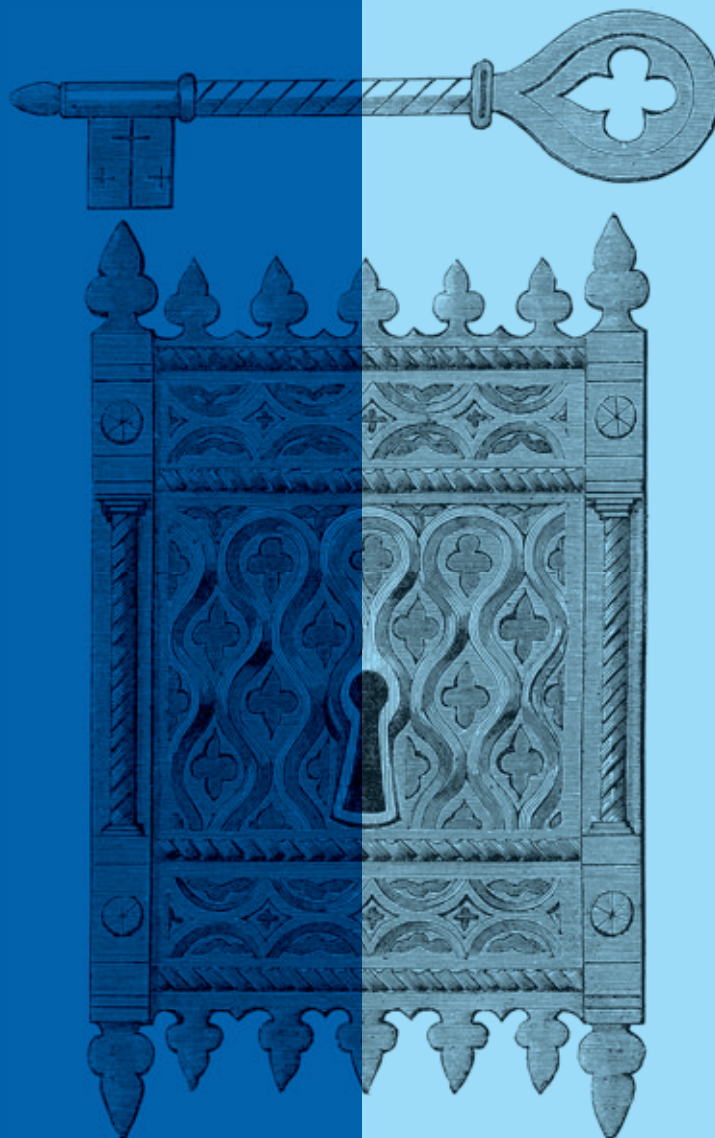


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология №1, 2018



№

8

Лечение  
сахарного диабета  
в 2018 году:  
взгляд эндокринолога

6

Новый агонист  
рецепторов  
глюкагоноподобного  
пептида 1

20

Помповая  
инсулинотерапия:  
от первых разработок  
и исследований  
до современных  
возможностей

40



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала



Евразийская ассоциация кардиологов

# VI ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

г. Москва

18–20 апреля 2018 года

Тезисы принимаются до 15 января 2018 года

[www.eurasian.cardioweb.ru](http://www.eurasian.cardioweb.ru)

[congress@cardio-eur.asia](mailto:congress@cardio-eur.asia)



# VIII

(XXV) ВСЕРОССИЙСКИЙ  
ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ  
«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ –  
ПАНДЕМИЯ XXI ВЕКА»

**ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:** 28 февраля – 3 марта 2018 года

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:** г. Москва, Ленинский проспект, д. 32А,  
здание президиума Российской академии наук

**ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ:** до 29 января 2018 года

**ПРИЁМ ТЕЗИСОВ:** до 15 января 2018 года

**ОРГАНИЗАТОРЫ:** Министерство здравоохранения Российской Федерации, общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конгресс – это уникальная информационно-коммуникационная площадка для обсуждения новых перспективных научных проектов, ориентированных на фундаментальные исследования, и реализации мультимедицинского подхода в лечении пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями.

Приоритетами при формировании научной программы конгресса являются персонализация диагностической и лечебной тактики, выбор оптимальных методов лечения на основе принципов доказательной медицины, с учетом актуальных потребностей современной клинической практики и междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей, а также анализа данных об изменении качества жизни в процессе лечения. Особое внимание уделяется реализации научно-образовательных тематических мероприятий, предложенных региональными специалистами.

В рамках конгресса состоится заседание профильной комиссии по эндокринологии при Экспертном совете Министерства здравоохранения Российской Федерации, где будут рассмотрены вопросы организации диабетологической службы, подготовки кадров, рассмотрение проектов клинических рекомендаций и конкретных задач по улучшению ранней диагностики сахарного диабета и его осложнений, повышению эффективности лечения в целом и вопрос доступности оказания специализированной диабетологической помощи населению регионов Российской Федерации.

Формат организации включает проведение пленарных лекций, научных заседаний и симпозиумов, круглых столов, научно-практических школ с разбором клинических случаев и мастер-классов, ведущих отечественных и зарубежных экспертов, демонстрацию новейших информационных технологий, выставку ведущих фирм, выпускающих продукцию медицинского назначения.

Конгресс представляет интерес для врачей в области эндокринологии и детской эндокринологии, кардиологии и терапии, бариатрии, генетики и геронтологии, педиатрии и репродуктологии, травматологии и ортопедии, ревматологии, нефрологии, хирургии.

Программа аккредитована в соответствии с требованиями НМО Минздрава России. Слушатели получат свидетельство НМО установленного образца с указанием индивидуального кода подтверждения.

## ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

1. Эпидемиология и Федеральный регистр сахарного диабета и его осложнений
2. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета
3. Сахарный диабет у детей и подростков
4. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт
5. Специализированная медицинская помощь детям и подросткам с сахарным диабетом в Российской Федерации. Структурированные программы обучения
6. Сердечно-сосудистые риски: эффективность и безопасность сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом. Эндovasкулярные технологии в диагностике и лечении сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Эндovasкулярные вмешательства на периферических артериях, принципы сахароснижающей и кардиотропной терапии у больных в периоперационном периоде, выбор тактики обследования и лечения больных
7. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной патологией почек, сопутствующей соматической патологией
8. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета
9. Рассмотрение и обсуждение проектов национальных клинических рекомендаций
10. Молекулярно-генетические технологии как основа персонализированной диабетологии
11. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии
12. Инновационные технологии диагностики и лечения хирургической инфекции у больных сахарным диабетом в практическом здравоохранении. Оптимизация протоколов терапевтического ведения пациентов с сахарным диабетом и гнойно-некротическими поражениями
13. Морфологические и иммунологические особенности течения раневого процесса у пациентов с сахарным диабетом. Персонализированный подход к выбору перевязочных материалов для лечения хронических ран у пациентов с сахарным диабетом
14. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета
15. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы к лечению осложнений сахарного диабета:
  - диабетическая ретинопатия;
  - диабетическая нефропатия;
  - артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые осложнения;
  - диабетическая нейропатия и нейроостеоартропатия;
  - синдром диабетической стопы;
  - острые осложнения сахарного диабета
16. Ожирение и метаболический синдром. Распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа в РФ и мире. Бариатрические методы в лечении сахарного диабета 2 типа и ожирения
17. Профилактика сахарного диабета и его осложнений. Своевременное выявление, проблемы диагностики, лечения, профилактика осложнений. Компенсация и самоконтроль
18. Иммунология и иммуногенетика сахарного диабета
19. Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета и её зависимость от способа введения экзогенных гормонов
20. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет
21. Климактерий у больных с нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом. Сохранение качества жизни пациенток
22. Программы обучения больных сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом. Информационные технологии и мониторинг больных сахарным диабетом. Трансляционные методы обучения самоконтролю и в контроле СД
23. Сочетанная эндокринная и репродуктивная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов сахарным диабетом
24. Нарушения кальций-фосфорного обмена у пациентов с сахарным диабетом
25. Сахарный диабет и онкология
26. Редкие формы сахарного диабета, синдромальный (вторичный сахарный диабет)
27. Амбулаторно-поликлинический этап реабилитации в современной диабетологии и детской диабетологии
28. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом в рамках концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

**WWW.RAE-ORG.RU**

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации;  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента Российской Федерации

# Ежегодная научно-практическая конференция Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта и эндокринолога

2 апреля 2018, Москва

## Председатели

Петунина Нина Александровна - профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава Российской Федерации Центрального Федерального округа.

Мкртумян Ашот Мусаелович - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации.

## В программе конференции:

- Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта. Вопросы эпидемиологии и диагностики заболевания.
- Невозможное – возможно: роль ранней комбинированной терапии в лечении больных сахарным диабетом 2 типа.
- Эффективные и безопасные подходы в лечении сахарного диабета 2 типа.
- Пациент с диабетической нефропатией: выбор оптимальной терапии.
- Новые возможности терапии коморбидных пациентов с СД и ХСН.
- Остеопороз – не замеченное осложнение сахарного диабета 2 типа с высоким риском переломов.
- Лечение болевых диабетических невропатий.
- Депрессии при сахарном диабете.

## Место проведения

ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Большой конференц-зал (вход через проходную с Калошина пер., д.3, стр.2). Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Начало регистрации и работа выставки с 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

## Регистрация и подробная информация

на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru), по эл. почте: [info@eecmedical.ru](mailto:info@eecmedical.ru), или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

**EEC Medical**  
Educational Event Coordinator

Эффективная  
фармакотерапия. 8/2018.  
Эндокринология. № 1

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

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

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

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

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

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. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

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.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

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

Тираж 23 500 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

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.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

# Содержание

## Люди. События. Даты

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

6

## Клинические исследования

А.М. МКРТУМЯН, Т.Н. МАРКОВА, А.Р. ДАНИЕЛЯН, А.В. ГОРШКОВА, А.В. ПЕЧЕНКИНА, Т.С. КОЗЛОВА

Опыт применения инсулина гларгин 300 Ед/мл у пациентов с сахарным диабетом в условиях стационара

12

## Клиническая эффективность

А.М. МКРТУМЯН

Баета Лонг – новый агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

20

И.И. ДУБИНИНА, С.В. БЕРСТНЕВА

Заместительная терапия левотироксином при сахарном диабете и гипотиреозе

28

## Лекции для врачей

А.М. МКРТУМЯН

Янумет Лонг: повышение приверженности терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа

34

Л.И. ИБРАГИМОВА, Т.В. НИКОНОВА, О.С. ДЕРЕВЯНКО, А.Ю. МАЙОРОВ

История помповой инсулинотерапии

40

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

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

A.I. SINOPALNIKOV, 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, O.M. SMIRNOVA,

V.A. TERESCHENKO, V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

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

## People. Events. Dates

Advantages, Disadvantages of Modern Antidiabetic Drugs and the Possibility of Diabetes Treatment in 2018: the Endocrinologist's Point of View 6

## Clinical Studies

A.M. MKRTUMYAN, T.N. MARKOVA, A.R. DANIELYAN, A.V. GORSHKOVA, A.V. PECHENKINA, T.S. KOZLOVA  
Experience of Insulin Glargin 300 in Patients with Diabetes Mellitus in a Hospital 12

## Clinical Efficacy

A.M. MKRTUMYAN  
Byetta Long as New Agonist of Glucagon-Like Peptide 1 Receptors 20

I.I. DUBININA, S.V. BERSTNYOVA  
Levothyroxine Replacement Therapy at Diabetes Mellitus and Hypothyroidism 28

## Clinical Lectures

A.M. MKRTUMYAN  
Janumet Long: Increase of Patients with Diabetes Mellitus Type 2 Adherence to Therapy 34

L.I. IBRAGIMOVA, T.V. NIKONOVA, O.S. DEREVYANKO, A.Yu. MAYOROV  
Insulin Pump Therapy History 40



# 16–17 МАРТА 2018 МОСКВА КИНК2018

## V КУРС по лечению критической ишемии нижних конечностей

### Ключевые тематики

- Эндovasкулярные, открытые и гибридные реваскуляризирующие вмешательства у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК)
- Эндovasкулярные вмешательства у пациентов с КИНК и синдромом диабетической стопы (СДС)
- Лечение ран у пациентов с КИНК и СДС
- Лечение сопутствующих заболеваний у пациентов с КИНК – ишемической болезни сердца, сахарного диабета
- Диагностика поражений сосудистого русла у пациентов с КИНК
- Антитромботическая терапия у пациентов с КИНК
- Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с КИНК

### Организаторы



25 ЦВКГ РВСН  
Минобороны  
России



Хирургическое общество  
«Раны и раневые  
инфекции»



ГБУ Санкт-Петербургский  
НИИ скорой помощи  
им. И.И. Джanelидзе



Многопрофильная  
клиника «Центр  
эндохирургии и  
литотрипсии»



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова  
Минздрава России



Центр лечения  
критической ишемии

### При поддержке



Института  
хирургии имени  
А.В. Вишневского



Российского научного  
общества интервенционных  
кардиоангиологов



Российского общества  
ангиологов и сосудистых  
хирургов



Российской  
ассоциации  
эндокринологов



Общества специалистов  
по лучевой диагностике



Ассоциации молодых  
интервенционных  
радиологов и  
эндovasкулярных  
специалистов



ФГБУ  
Эндокринологический  
научный центр  
Минздрава России



ФГБУЗ НИИ скорой помощи  
им. Н.В. Склифосовского  
ДЗ г. Москвы



ФГБУ Сибирский  
федеральный  
биомедицинский  
исследовательский  
центр имени  
академика  
Е.Н. Мешалкина



ФГБУ 3 ЦВКГ  
им. А.А. Вишневского  
Минобороны России

### Контакты

Дарья Старикова, тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 187, e-mail: [dstarikova@ctogroup.ru](mailto:dstarikova@ctogroup.ru)

[kink-conference.ru](http://kink-conference.ru)



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



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

**?** Чем объясняется столь пристальное внимание к сахарному диабету последние десятилетия

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

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

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





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

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

### ❓ Как предотвратить дальнейший рост заболеваемости СД и развитие его осложнений

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

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

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

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

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

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

### ❓ Какие проблемы в лечении СД наиболее острые

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

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

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

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

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

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

Эндокринология



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

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

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

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

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

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

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

### ❓ **Какие типичные ошибки в терапии СД встречаются в амбулаторной практике**

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

### ❓ **Каковы сильные и слабые стороны современных антидиабетических препаратов**

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

накопление молочной кислоты при наличии гипоксии, приема алкоголя. Прием препарата ограничен скоростью клубочковой фильтрации – менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

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

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

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

### ❓ **Какие направления в медикаментозной терапии СД Вы считаете наиболее перспективными**



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

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

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

### ❓ **Какие достижения в диабетологии можно назвать передовыми**

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

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

По словам разработчика релиз-активных препаратов профессо-

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

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

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

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

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

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

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

применяемые дозы и снизить риск развития побочных эффектов.

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

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

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

Длительность наблюдения составила 36 недель.

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

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

Эндокринология



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**?** Какие рекомендации Вы могли бы дать эндокринологу, выбирающему антидиабетическую терапию

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

# Резистентность к инсулину? Новое решение известной проблемы!

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

Работает на уровне  
рецепторов инсулина<sup>1</sup>



Оказывает  
эндотелиопротективное  
действие<sup>1</sup>



Повышает эффективность<sup>1</sup>  
гипогликемической терапии



Снижает риск развития  
побочных эффектов  
инсулинотерапии<sup>1</sup>



ЛСР-007376/10



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

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

Реклама



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Городская  
клиническая  
больница № 52,  
Москва

## Опыт применения инсулина гларгин 300 Ед/мл у пациентов с сахарным диабетом в условиях стационара

А.М. Мкртумян<sup>1</sup>, Т.Н. Маркова<sup>1,2</sup>, А.Р. Даниелян<sup>1</sup>, А.В. Горшкова<sup>1</sup>,  
А.В. Печенкина<sup>1</sup>, Т.С. Козлова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

*Появление инсулина гларгин 300 Ед/мл открывает новые возможности в управлении гликемией при сахарном диабете (СД). Данный инсулин обладает более продолжительным и равномерным профилем действия по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл, предоставляет возможность гибкой схемы введения и титрации дозы один раз в три дня за счет формирования депо в подкожной клетчатке и достижения равновесной концентрации на четвертый день. Проведено сравнительное исследование эффективности инсулина гларгин 300 Ед/мл и других базальных инсулинов у пациентов с СД 1 и 2 типов, которым оказывалась специализированная помощь в условиях городского стационара.*

*За относительно короткий период пребывания в стационаре у всей когорты пациентов наблюдалось снижение гликемии натощак без изменения дозы базального инсулина при переводе с других инсулинов на инсулин гларгин 300 Ед/мл.*

*Эффективность препарата с первого дня введения подтверждена результатами непрерывного мониторингования глюкозы.*

*Учитывая короткий срок пребывания пациентов в стационаре (семь – десять дней) и уверенность врача в точном ежедневном многократном контроле гликемии, алгоритм ежедневной титрации, особенно при выраженной декомпенсации СД, можно считать более предпочтительным для госпитальных учреждений.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, вариабельность, инсулин гларгин

### Введение

По данным Международной диабетической федерации, в 2017 г. в мире насчитывалось 424,9 млн больных в возрасте от 20 до 79 лет. К 2045 г. их число может увеличиться в полтора раза и достигнет 628,6 млн. Сред-

ди заболевших 78% составляют лица трудоспособного возраста [1]. Сказанное обуславливает актуальность подбора оптимальной схемы терапии, которая бы обеспечила безопасную и долгосрочную компенсацию сахарного диабета (СД).

Инсулиноterapia считается одним из самых эффективных методов достижения целей гликемического контроля не только при СД 1 типа, но и при СД 2 типа. В последнем случае современные стандарты уже в момент установления диагноза рекомендуют осведомлять пациентов о возможном назначении инсулина с учетом прогрессирующего течения заболевания [2]. К сожалению, своевременность назначения инсулинотерапии при СД 2 типа и достижение целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1c) при СД 1 типа в большинстве случаев ограничивает страх развития гипогликемии [3]. Появление новых препаратов инсулина с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками позволяет решить данную проблему. В 2016 г. в Российской Федерации зарегистрирован инсулин гларгин 300 Ед/мл. Данный препарат доказал преимущество перед другими базальными инсулинами в отношении риска развития гипогликемии не только в рамках программы клинических исследований [4–9], но и в условиях клинической практики [10, 11]. Опубликованный недавно предварительный анализ данных более 9 тыс. электронных медицинских карт пациентов с СД 2 типа свидетельствует, что применение инсулина гларгин 300 Ед/мл ассоциируется с меньшим риском тяжелых гипогликемий по срав-



нению с использованием инсулинов гларгин 100 Ед/мл и детемир – почти в три ( $p = 0,009$ ) и четыре раза ( $p = 0,002$ ) соответственно. Риск тяжелых гипогликемий на фоне терапии инсулинами гларгин 300 Ед/мл и деглудек оказался сопоставимым ( $p = 0,370$ ) [12].

Следующим по значимости показателем эффективной и безопасной инсулинотерапии, на наш взгляд, является низкая вариабельность гликемии. Результаты клэмп-теста демонстрируют низкую интра- и межиндивидуальную вариабельность действия инсулина гларгин 300 Ед/мл [13, 14]. Однако в настоящее время это в недостаточной степени подтверждено результатами клинической практики. Причины – отсутствие критериев верификации вариабельности гликемии по результатам самоконтроля гликемии, трудоемкость и дороговизна проведения непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ).

Появление инсулина гларгин 300 Ед/мл (Туджео СолоСтар®) открывает новые возможности в управлении СД. Данный инсулин обладает более продолжительным и равномерным профилем действия по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл, что предоставляет возможность гибкой схемы введения (за три часа до или через три часа после обычного времени введения, в результате чего интервалы между введениями укорачивались до 18 часов и удлинялись до 30 часов) и титрации дозы один раз в три дня за счет формирования депо инсулина в подкожной клетчатке и достижения равновесной концентрации на четвертый день [15].

Учитывая сказанное выше, представляется актуальным изучить эффективность и целесообразность использования данного препарата в условиях стационара.

### Цель исследования

Цель исследования – сравнить эффективность инсулина гларгин 300 Ед/мл с эффективностью других базальных инсулинов у пациентов с СД 1 и 2 типов, которым

оказывалась специализированная помощь в условиях городского стационара.

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения городской клинической больницы (ГКБ) № 52 г. Москвы.

Ретроспективно проанализированы истории болезни 59 пациентов. Среди них 15 с СД 1 типа (10 женщин и 5 мужчин) и 44 с СД 2 типа (34 женщины и 10 мужчин).

Медиана возраста больных СД 1 типа составила 37 [29; 53] лет, уровень HbA1c при поступлении – 9,1 [7,3; 11,4]%, длительность заболевания – 12 [6,5; 21,0] лет, индекс массы тела (ИМТ) – 24 [22; 28] кг/м<sup>2</sup>.

Медиана возраста пациентов с СД 2 типа – 64 [57; 71] года, уровень HbA1c – 10,9 [8,0; 12,6]%, стаж заболевания – 14 [9; 2] лет, ИМТ – 32 [28; 37] кг/м<sup>2</sup>.

Пациенты с СД 1 типа находились на базис-болюсной инсулинотерапии. Из них один больной в качестве базального инсулина получал инсулин НПХ, девять – гларгин 100 Ед/мл, четверо – инсулин детемир, один – инсулин деглудек. Причинами перевода на инсулин гларгин 300 Ед/мл стали высокая вариабельность гликемии (амплитуда колебаний уровня глюкозы за неделю составила от 3,6 до 25 ммоль/л) – семь (46%) пациентов, пожелание уменьшить количество инъекций в сутки – пять (33%), частые гипогликемии в анамнезе – три (20%) пациента.

Группу пациентов с СД 2 типа составили преимущественно получавшие базис-болюсную инсулинотерапию в комбинации с метформинном ( $n = 42$ ). Пероральные сахароснижающие препараты в комбинации с базальным инсулином получали только двое. Инсулин НПХ в качестве базального инсулина применяли девять пациентов, гларгин 100 Ед/мл – 29, инсулин детемир – трое, инсулин деглудек – один, лизпро двухфазный 25 – двое пациентов. Основные причины перевода на инсулин гларгин 300 Ед/мл – высокая

вариабельность гликемии – девять (20%) больных, возможность гибкой схемы введения инсулина – семь (16%), гипогликемии в анамнезе – восемь (18%), желание использовать инсулин с улучшенными свойствами – 20 (45%) больных.

НМГ проведено трем пациентам с СД 1 типа и двум пациентам с СД 2 типа.

Период наблюдения составил семь [6; 9] дней для пациентов с СД 1 типа и восемь [7; 9] дней для пациентов с СД 2 типа.

Проанализирована динамика дозы базального инсулина и суточной дозы инсулина, показателей глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ) – при поступлении и выписке.

Для статистической обработки полученных результатов использовались программы STATISTICA 8.0.550 и Excel. Данные представлены в виде показателей описательной статистики с использованием медианы (Me), интерквартильного размаха (Q25; Q75) и расчета относительных величин ( $M \pm m$ ).

Статистически значимым считался критерий достоверности  $p < 0,05$ .

### Результаты

При переводе больных СД 1 типа на инсулин гларгин 300 Ед/мл уровень ГПН снизился с 8,8 [7,1; 11,2] до 6,8 [4,6; 9,2] ммоль/л,  $p = 0,037$  (рис. 1), уровень ППГ достоверно не изменился – 9,6 [5,52; 12,10] против 8,2 [6,1; 9,6] ммоль/л.

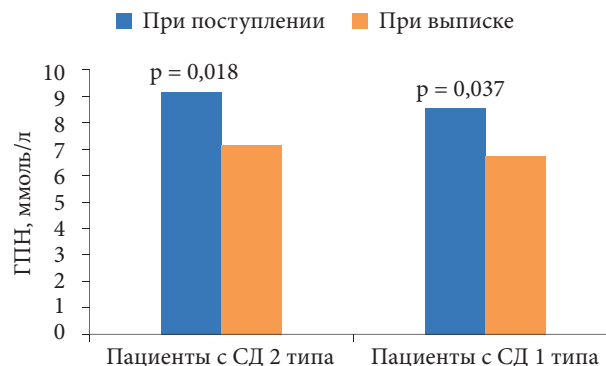


Рис. 1. Динамика уровня ГПН на фоне терапии инсулином гларгин 300 Ед/мл



При поступлении ГПН варьировалась от 3,2 до 32 ммоль/л ( $\Delta$  28,8 ммоль/л), при выписке – от 4,0 до 11,8 ммоль/л ( $\Delta$  7,8 ммоль/л). Если при поступлении 33,3 (33,3  $\pm$  12,2)% лиц имели ГПН от 3,9 до 10,0 ммоль/л, то при выписке – 80 (80,4  $\pm$  10,30)% ( $p = 0,012$ ).

При этом в данной группе за время лечения практически не изменилась доза базального инсулина (рис. 2). Исходно она составляла 19,5 [14,4; 27,0] Ед, 0,3 [0,21; 0,40] Ед/кг, в конце лечения – 18 [15; 28] Ед, 0,27 [0,24; 0,39] Ед/кг, суточная доза инсулина соответственно 40 [37,0; 54,5] Ед, 0,59 [0,53; 0,82] Ед/кг исходно и 40 [34; 58] Ед, 0,63 [0,6; 0,79] Ед/кг на момент выписки.

Анализ показателей углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа продемонстрировал, что уровень ГПН на фоне лечения инсулином гларгин 300 Ед/мл достоверно снизился – с 9,3 [6,3; 11,0] до 7,2 [6,2; 9,3] ммоль/л ( $p = 0,018$ ) (рис. 1), ППГ уменьшилась с 10,7 [7,0; 14,5] до 8,6 [7,95; 11,70] ммоль/л ( $p = 0,041$ ). Вариабельность гликемии натощак при поступлении ва-

рировалась от 2,4 до 15,5 ммоль/л ( $\Delta$  13,1 ммоль/л), а при выписке – от 4,1 до 10,9 ммоль/л ( $\Delta$  6,8 ммоль/л) соответственно. ГПН от 3,9 до 10,0 ммоль/л в начале лечения отмечена у 41 (40,9  $\pm$  7,4)% больных, в конце лечения – у 88 (88,4  $\pm$  4,7)% ( $p = 0,001$ ).

Дозы базального инсулина и суточного инсулина также не изменились (рис. 2). При поступлении в стационар доза базального инсулина составляла 30 [20; 38] Ед, 0,34 [0,25; 0,42] Ед/кг, при выписке – 30 [20; 42] Ед, 0,34 [0,27; 0,47] Ед/кг. Суточная доза инсулина на старте терапии – 50 [34; 68] Ед, 0,57 [0,40; 0,84] Ед/кг, в конце – 47 [32; 62] Ед, 0,57 [0,37; 0,85] Ед/кг. Таким образом, перевод пациентов как с СД 1 типа, так и с СД 2 типа в условиях стационара на инсулин гларгин 300 Ед/мл способствовал снижению глюкозы плазмы натощак без изменения базальной и суточной доз инсулина.

Далее рассмотрим клинические случаи перевода больных на инсулин гларгин 300 Ед/мл с других базальных инсулинов.

**Клинический случай 1.** Пациентка Л., 67 лет, поступила в эндокринологическое отделение ГКБ № 52 с жалобами на нестабильные значения гликемии, жажду, сухость во рту, общую слабость.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает СД 2 типа в течение 11 лет. В дебюте заболевания принимала пероральные сахароснижающие препараты. В настоящее время пациентка находится на базис-болюсной инсулинотерапии в комбинации с метформинем. Получает инсулин аспарт в среднем по 8 Ед перед основными приемами пищи и инсулин гларгин 100 Ед/мл по 20 Ед один раз в сутки в 22.00. На фоне терапии уровень глюкозы натощак по данным самоконтроля варьировался от 4 до 12 ммоль/л, ППГ – от 8 до 13 ммоль/л.

Уровень HbA1c при поступлении – 9,8%.

В условиях стационара пациентка была переведена с инсулина гларгин 100 Ед/мл на инсулин гларгин

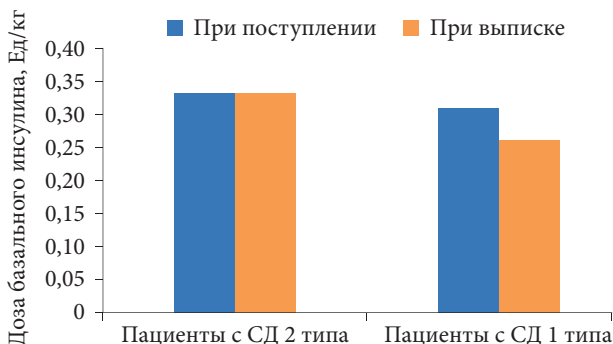


Рис. 2. Динамика дозы базального инсулина при применении гларгина 300 Ед/мл

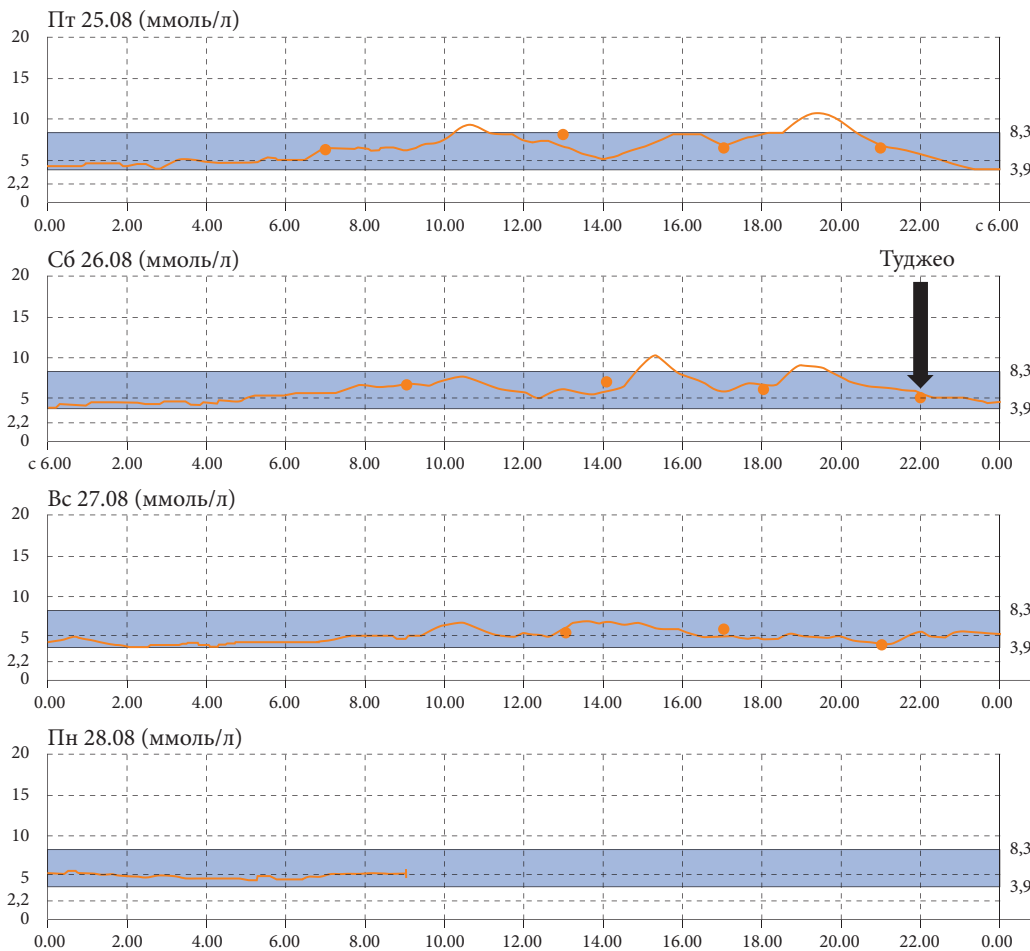


Рис. 3. Результаты НМГ пациентки Л.





300 Ед/мл в дозе 18 Ед. Последний применялся один раз в сутки в 22.00. Причиной перевода послужила высокая вариабельность показателей гликемии натощак по результатам самоконтроля. На рисунке 3 представлены данные НМГ. Поскольку для достижения равновесной концентрации препарата требуется не менее четырех дней, предполагалось, что на второй-третий день возможно повышение гликемии. Однако у пациентки с первого дня назначения инсулина гларгин 300 Ед/мл уровень глюкозы находился в пределах 4,0–8,3 ммоль/л. Вероятно, что при переводе с инсулина гларгин 100 Ед/мл на инсулин гларгин 300 Ед/мл не всегда требуется время для достижения равновесной концентрации с учетом фармакокинетики гларгина 100 Ед/мл.

**Клинический случай 2.** Пациент И., 23 года, поступил в эндокринологическое отделение ГКБ № 52 с жалобами на нестабильные показатели гликемии, частые гипогликемические состояния (один-два раза в месяц), общую слабость. Из анамнеза известно, что у пациент страдает СД 1 типа в течение пяти лет, получает базис-болюсную инсулинотерапию: инсулин Актрапид по 8 Ед перед основными приемами пищи, инсулин НПХ 12 Ед утром и 12 Ед в 22.00. Гликемия в течение суток по данным самоконтроля варьируется от 3,2 до 18 ммоль/л. Имеются осложнения СД: диабетическая непролиферативная ретинопатия и сенсорная нейропатия нижних конечностей. Уровень HbA1c при поступлении составлял 10,2%.

В условиях стационара пациент был переведен с инсулина НПХ на инсулин гларгин 300 Ед/мл в дозе 16 Ед. Режим применения – один раз в сутки в 22.00. Доза при переводе была снижена в связи с риском гипогликемических состояний. Результаты НМГ свидетельствуют (рис. 4), что, несмотря на снижение дозы, показатели гликемии сохранялись достаточно стабильными, без гипогликемических сдвигов и пред-

полагаемого повышения гликемии в связи с достижением равновесной концентрации, что, вероятно, связано с передозировкой инсулина НПХ при поступлении.

### Обсуждение результатов

Достоверное снижение гликемии натощак при переводе пациентов на инсулин гларгин 300 Ед/мл с других базальных инсулинов подтверждает эффективность такой терапии, что соответствует опубликованным международным данным реальной клинической практики [11, 16, 17]. Важным для пациентов и врачей фактором, не влияющим отрицательно на эффективность нового препарата, стала возможность гибкого режима введения (в пределах трех часов до или трех часов после обычного

для больного СД времени проведения инъекции), на что указано в инструкции по применению Туджео СолоСтар® [15].

На наш взгляд, улучшение контроля углеводного обмена обусловлено снижением вариабельности гликемии при применении Туджео СолоСтар®. Безусловно, оптимальный контроль гликемии влияет на долгосрочный прогноз [18]. Так, Y. Hirakawa и соавт. [19] доказали прямую связь между вариабельностью гликемии натощак и макро- и микрососудистыми событиями ( $p = 0,005$  и  $p < 0,001$  соответственно), а увеличение вариабельности HbA1c ассоциировалось с увеличением риска сосудистых событий ( $p = 0,01$ ) и смерти ( $p < 0,001$ ). M. Mugge и соавт. [20] установили, что вариабельность ГПН ассоциирует-

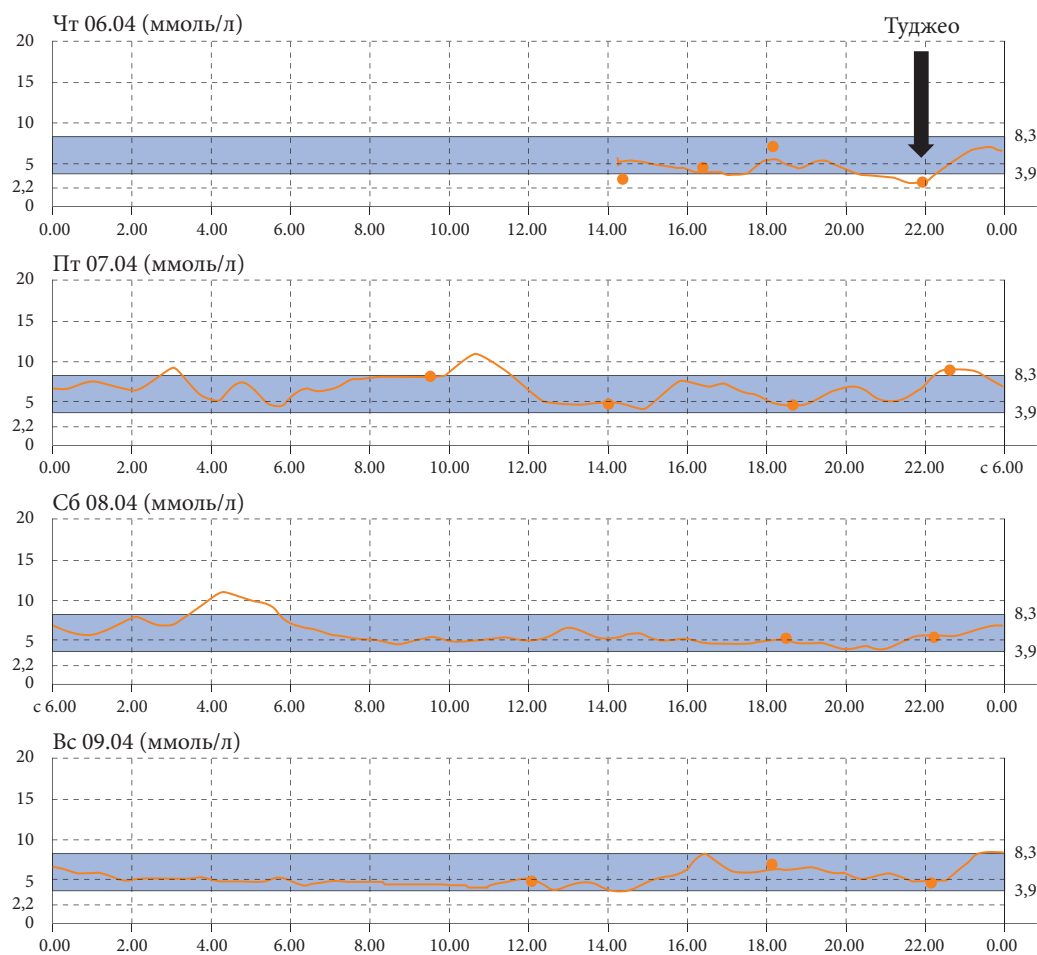


Рис. 4. Результаты НМГ пациента И.



ся с риском смерти от сердечно-сосудистых причин ( $p = 0,007$ ), независимо от наличия других факторов риска. При этом у пациентов с наибольшей вариабельностью гликемии риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний был в 2,4 раза выше.

Как отмечалось ранее, в российской практике любое увеличение дозы препарата является сложным вопросом как для врачей, так и для пациентов. Согласно инструкции по медицинскому применению Туджео СолоСтар® при переходе с инсулина гларгин 100 Ед/мл расчет дозы может быть проведен 1:1, но для достижения целевого диапазона концентрации глюкозы может потребоваться более высокая доза препарата. При переводе пациентов с двукратного введения базальных инсулинов на однократное рекомендуемая доза инсулина гларгин 300 Ед/мл составляет 80% от общей суточной дозы ранее применявшегося инсулина [15].

Результаты клинических исследований в рамках программы EDITION свидетельствуют о необходимости увеличения в дальнейшем дозы базального инсулина на 10–17% [15] для достижения контроля СД согласно критериям, утвержденным в протоколе исследований. Данные

реальной клинической практики указывают на возможность как повышения (исследование TOP-2) [18], так и снижения дозы Туджео СолоСтар® [10] при переводе с инсулина гларгин 100 Ед/мл и других базальных инсулинов. Приведенные данные еще раз доказывают необходимость тщательного медицинского наблюдения при переводе пациентов с одного препарата на другой и титрации дозы в каждом конкретном случае. Полученные нами результаты продемонстрировали достоверное снижение ГПН без изменения дозы инсулина при назначении Туджео СолоСтар®.

На основании накопленного опыта считаем, что схема титрации дозы крайне важна для эффективного использования препарата. В рамках программы исследований EDITION 3 титрация осуществлялась по 2 Ед каждые три дня [21]. В то же время канадские исследователи доказали сопоставимую эффективность и хорошую переносимость другой схемы титрации Туджео СолоСтар® у пациентов с СД 2 типа: по 1 Ед ежедневно до достижения целевых значений гликемии [22]. Учитывая короткий срок пребывания пациентов в стационаре (семь – десять дней) и уверенность врачей в точном

ежедневном многократном контроле уровня глюкозы, алгоритм ежедневной титрации, особенно при выраженной декомпенсации СД, можно рассматривать как более предпочтительный для госпитальных учреждений.

### Заключение

Перевод с других базальных инсулинов на инсулин гларгин 300 Ед/мл позволяет снизить ГПН без изменения дозы базального инсулина у всей когорты пациентов за относительно короткий период пребывания в стационаре. Эффективность инсулина гларгин 300 ЕД/мл отмечается уже после первого дня введения.

Вариабельность гликемии и сопровождающие ее гипогликемии у пациентов, получающих инсулин, как правило, выше, чем у пациентов, принимающих пероральные сахароснижающие препараты. Именно поэтому перевод больных СД на аналоги инсулинов с более медленным высвобождением и стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой, такие как инсулин гларгин 300 Ед/мл, позволяет безопасно и эффективно достигать целевых показателей гликемии как в амбулаторной практике, так и при оказании специализированной помощи в условиях стационара. ☺

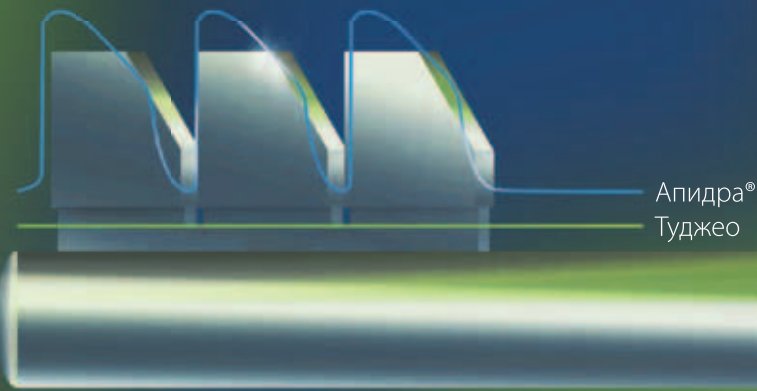
### Литература

1. IDF Diabetes Atlas, 8<sup>th</sup> ed., 2017.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-й вып. 2017.
3. *Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M.* Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study // *Diabet. Med.* 2012. Vol. 29. № 5. P. 682–689.
4. *Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemann M. et al.* New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 10. P. 2755–2762.
5. *Yki-Järvinen H., Bergenstal R., Ziemann M. et al.* New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 12. P. 3235–3243.
6. *Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al.* New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3) // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 4. P. 386–394.
7. *Terauchi Y., Koyama M., Cheng X. et al.* New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2) // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. № 4. P. 366–374.
8. *Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al.* New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4) // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 12. P. 2217–2225.



# Туджео + Апидра®

## Ключ к новым горизонтам управления сахарным диабетом



Апидра®  
Туджео

Физиологическая комбинация\*  
для уверенного управления сахарным диабетом<sup>1-6</sup>

Реклама



\* Под физиологической комбинацией подразумевается совместное назначение пациенту инсулинов Туджео и Апидра®, фармакокинетические профили которых схожи с базальной и прандиальной составляющими физиологической секреции инсулина в организме человека<sup>5, 6, 8</sup>.

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АПИДРА® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007048/09. Торговое название препарата: Апидра® СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин глужин. Лекарственная форма и состав: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. 1 мл раствора содержит инсулин глужин 100 МЕ (3,49 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного, бесцветного стекла. Картридж смонтирован в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®, 5 x 3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше шести лет. Способ применения и дозы: препарат Апидра® СолоСтар® следует вводить незадолго (за 0–15 минут) до приема пищи или вскоре после него. Апидра® СолоСтар® должен использоваться в схемах лечения, включающих в себя или инсулин средней продолжительности действия или длительно действующий инсулин или аналог инсулина длительного действия. Кроме этого, препарат Апидра® СолоСтар® может использоваться в сочетании с пероральными гипогликемическими средствами. Режим дозирования Апидра® СолоСтар® подбирается индивидуально. Апидра® СолоСтар® вводится или путем подкожной инъекции или путем непрерывной инфузии в подкожно-жировую клетчатку с помощью помповой системы. Препарат Апидра® СолоСтар® не должен смешиваться ни с каким другим препаратом, кроме человеческого инсулина – изофана. При использовании Апидра® СолоСтар® с помповой системой для инфузии инсулина его нельзя смешивать с другими лекарственными средствами. Противопоказания: гиперчувствительность к инсулину глужину или к какому-либо из компонентов препарата. Гипогликемия. Особые указания: перевод пациента на новый тип инсулина или инсулин другого производителя должен осуществляться под строгим медицинским наблюдением. Кроме того, может потребоваться коррекция сопутствующей пероральной гипогликемической терапии. Использование неадекватных доз инсулина или прекращение лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза – состояний, которые являются потенциально опасными для жизни. Беременность и кормление грудью: отсутствует достаточное количество информации по использованию инсулина глужина у беременных женщин. Назначение препарата Апидра® СолоСтар® 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. Побочные действия: гипогликемия, наиболее частый нежелательный эффект инсулинотерапии, может возникать в случае применения слишком высоких доз инсулина, превышающих потребность в нем. Во время лечения инсулином могут возникать местные реакции гиперчувствительности (гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции). Эти реакции обычно являются преходящими, и в норме при продолжении лечения они исчезают. Несчастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Перезидировка: отсутствуют специальные данные относительно перезидировки инсулина глужина. Однако при его перезидировке возможно развитие гипогликемии. Эпизоды легкой гипогликемии могут быть купированы с помощью приема глюкозы или продуктов, содержащих сахар. Эпизоды тяжелой гипогликемии, во время которых пациент теряет сознание, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением 0,5–1 мг глюкагона, которое производится лицом, получившим соответствующие инструкции, или внутривенным введением декстрозы (глюкозы) медицинским работником. Если пациент не реагирует на введение глюкагона в течение 10–15 минут, необходимо также вводить декстрозу внутривенно. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство, аналог инсулина короткого действия. Код АТХ: А10АВ06. Срок годности: 2 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТУДЖЕО СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K12), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео СолоСтар® – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг (соответствует 0,09 мг цинка), глицерол (85%) – 20 мг, натрия гидроксид – до pH 4,0, хлористоводородная кислота – до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. Показания к применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы. Препарат Туджео СолоСтар® следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедра, чередуя места инъекции. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео СолоСтар® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео СолоСтар® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 18 лет. Особые указания. У пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственные средства, которые могут усилить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССЛ, ингибиторы АПФ, салцилаты, дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропранолол, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики; глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протеаз и тилпичные нейролептики. При применении глюкагона в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. Беременность и период грудного вскармливания. Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео СолоСтар® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео СолоСтар® при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие несчастные, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Перезидировка: перезидировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни тяжелой гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: А10АВ04. Срок годности: 2,5 года.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Апидра® СолоСтар®. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар®. 3. Riddle M. C. et al. Diabetes Care. 2014; 37: 2755–2762.

4. Home P. B. et al. Diabetes Care. 2015; 38 (12): 2217–2225. 5. Bolli G. V. et al. Diabetologia. 1999; 42: 1151–1167. 6. Becker R. H. et al. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2005; 13: 435–443. 7. Dreyer M. et al. Horm. Metab. Res. 2005; 37: 702–707. 8. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2005; 38: 637–643.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru. Для специалистов здравоохранения. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

SARU.GLU.17.04.0095

SANOFI DIABETES



9. Matsuhisa M., Koyama M., Cheng X. et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1) // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. № 4. P. 375–383.
10. Tong L., Wang H., Gupta S. et al. Effect of switching to insulin glargine 300 U/mL on clinical outcomes in patients with type 2 diabetes: a medical chart-review study in the US // 14<sup>th</sup> Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease (WCIRDC), 2016. Poster presentation // [www.kantarhealth.com](http://www.kantarhealth.com).
11. Hongwei W., Shaloo G., Liyue T. et al. Effect of insulin glargine 300 units/ml and glargine 100 units/ml on clinical outcomes among insulin-naive patients with type 2 diabetes: a medical chart review study in the US // [www.kantarhealth.com](http://www.kantarhealth.com).
12. Meneghini L., Zhou F.L., Bosnyak Z. et al. Hypoglycemia risk associated with basal insulin use in type 2 diabetes (T2DM): the LIGHTNING study // WCIRDC, 2017. Abstr. ATTD8-0420/ [online.liebertpub.com/doi/full/10.1089/dia.2018.2525.abstracts](http://online.liebertpub.com/doi/full/10.1089/dia.2018.2525.abstracts).
13. Becker R.H., Nowotny I., Teichert L. et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 3. P. 261–267.
14. Bergenstal R.M., Bailey T.S., Rodbard D. et al. Comparison of insulin glargine 300 units/ mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 4. P. 554–560.
15. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар® // [grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru).
16. Zhou F.L., Ye F., Gupta V. et al. Lower risk of hypoglycemia after switch to insulin glargine 300 U/ML (Gla-300) vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes (T2D) on basal insulin in real-world clinical settings (DELIVER 2 study) // [www.endocrine.org/meetings/endo-annual-meetings/abstract-details?ID=33277](http://www.endocrine.org/meetings/endo-annual-meetings/abstract-details?ID=33277).
17. Suefert, ADA-2017. Poster session 1023-P // [ada.scientificposters.com](http://ada.scientificposters.com).
18. Yang F., Ye J., Pomerantz K., Stewart M. Potential modification of the UKPDS risk engine and evaluation of macrovascular event rates in controlled clinical trials // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013. Vol. 6. P. 247–256.
19. Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S. et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 2359–2365.
20. Muggeo M., Verlato G., Bonora E. et al. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study // *Circulation.* 1997. Vol. 96. № 6. P. 1750–1754.
21. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.
22. Aronson R., Goldenberg R., Boras D. et al. The Canadian hypoglycemia assessment tool program: insights into rates and implications of hypoglycemia from an observational study // *Can. J. Diabetes.* 2018. Vol. 42. № 1. P. 11–17.

### Experience of Insulin Glargine 300 in Patients with Diabetes Mellitus in a Hospital

A.M. Mkrtumyan<sup>1</sup>, T.N. Markova<sup>1,2</sup>, A.R. Daniyelyan<sup>1</sup>, A.V. Gorshkova<sup>1</sup>, A.V. Pechenkina<sup>1</sup>, T.S. Kozlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> City Clinical Hospital № 52, Moscow

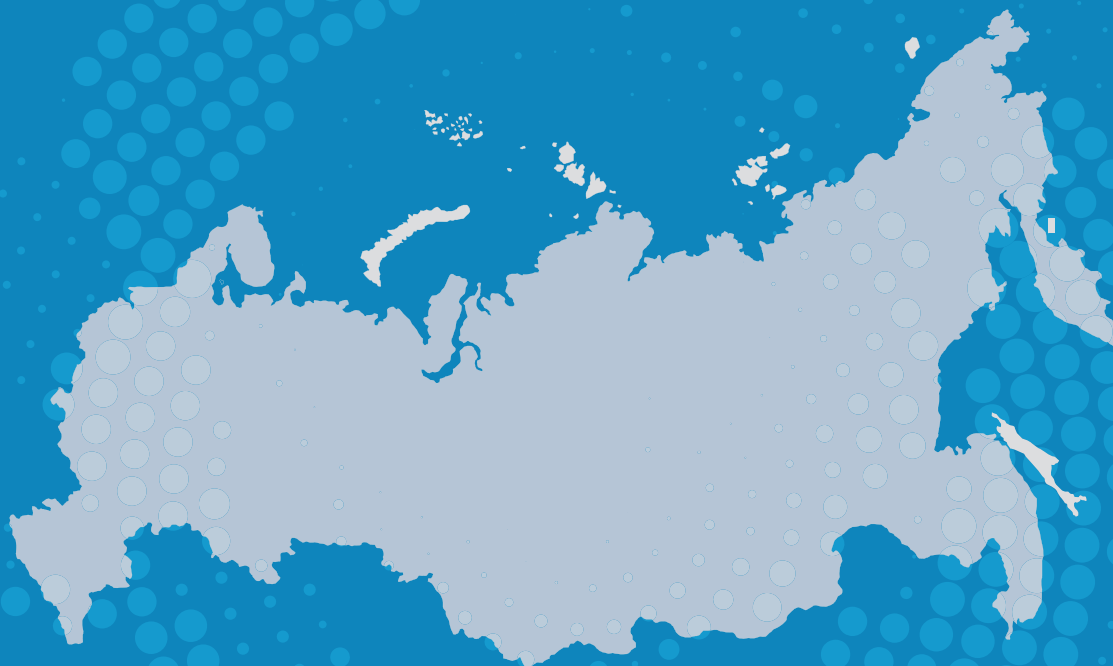
Contact person: Ashot Musayelovich Mkrtumyan, [vagrashot@mail.ru](mailto:vagrashot@mail.ru)

*The appearance of insulin glargine 300 U/ml (Toujeo®) opens up new possibilities in the management of glycemia in diabetes mellitus. This insulin has a longer and more evenly distributed profile of glucose-lowering activity in comparison with insulin glargine 100 U/ml, suggests the possibility of a flexible scheme of insulin administration and titration once every 3 days by forming an insulin depot in the subcutaneous tissue and reaching an equilibrium concentration on day 4. The purpose of this study was to assess the effectiveness of insulin glargin 300 U/ml in comparison with other basal insulins in patients with type 1 and 2 diabetes in the provision of specialized care in a city hospital.*

*The study reliably revealed a decrease in the fasting glucose level in the entire cohort of patients for a relatively short period of inpatient stay, without changing the dose of basal insulin when transferred from other insulins to insulin glargin 300 U/ml.*

*It was demonstrated on the clinical examples using continuous glucose monitoring the effectiveness of the drug from the first day of insulin administration. Given the short stay of the patient in the hospital (7–10 days) and the doctor's confidence in the precise daily monitoring of the glucose level, the algorithm for daily titration, especially with severe de-symptomatology, is more preferable for hospital facilities.*

**Key words:** diabetes mellitus, variability, insulin glargine



**ВСЕРОССИЙСКАЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
СОВРЕМЕННОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ:  
ФОКУС НА РЕГИОНЫ»**

**25–26 МАЯ 2018 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**



**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:**

**ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2**

**[WWW.ALMAZOVCENTRE.RU](http://WWW.ALMAZOVCENTRE.RU)**



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

Московский  
клинический  
научный центр  
им. А.С. Логинова

# Баета Лонг – новый агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

А.М. Мкртумян

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

*Открытие инсулинотропных гормонов (инкретинов) – глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП) способствовало изменению взглядов ученых и клиницистов на стратегию лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. Установлено, что практически 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц обусловлено именно эффектом инкретинов, который значительно снижен у пациентов с СД 2 типа, и нарушением толерантности к глюкозе. Данное открытие послужило толчком для создания новых лекарственных препаратов, в основе которых лежит инкретиновый эффект: ингибиторов дипептидилпептидазы 4 и агонистов рецепторов ГПП-1.*

*Результаты международных контролируемых многоцентровых исследований агониста рецепторов ГПП-1 эксенатида продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность у больных СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением. Клинически значимым является и то, что терапия эксенатидом не приводит к развитию выраженных гипогликемий, поскольку эффекты ГПП-1 зависят от уровня глюкозы в крови.*

*Несмотря на высокую эффективность эксенатида в отношении достижения целевых показателей углеводного обмена, снижения аппетита и массы тела, приверженность лечению пациентов остается невысокой. В целях увеличения приверженности терапии разработан препарат эксенатида с режимом применения один раз в неделю. Это первый зарегистрированный в мире агонист рецепторов ГПП-1 пролонгированного действия. Более 18 000 пациентов приняли участие в клинических исследованиях данного препарата.*

*В июне 2011 г. препарат эксенатид пролонгированного действия одобрен Европейским медицинским агентством под торговым наименованием *Vudireon*, в 2012 г. – Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США под тем же наименованием. В марте 2017 г. этот препарат одобрен и зарегистрирован Минздравом России под торговым наименованием *Баета Лонг*.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инкретин, глюкагоноподобный пептид 1, эксенатид, Баета, эксендин 4, Баета Лонг

Гомеостаз глюкозы в организме в течение суток регулируется многочисленными эндокринными и нейрорегуляторными механизмами. Ведущая роль принадлежит гормонам поджелудочной железы (инсулину, глюкагону), инкретинам и автономной нервной системе [1].

Значимость сигналов желудочно-кишечного тракта в гормональной регуляции гомеостаза глюкозы подтверждает эффект инкретинов (рис. 1) [2]. Установлено, что после перорального приема глюкозы наблюдается более выраженное увеличение секреции инсулина, чем после внутривенной ее инфузии, сопровождающейся аналогичным повышением гликемии. Это обусловлено высвобождением инкретинов в разных отделах пищеварительного тракта в ответ на пероральную нагрузку.

Инкретины относятся к семейству гормонов, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. До 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц объясняется именно эффектом инкретинов. Последний значительно снижен при СД 2 типа и нарушении толерантности к глюкозе.

Наиболее важными инкретинами признаны глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), известный как желудочный ингибиторный полипептид, и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1).



### Глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид

ГИП принадлежит к семейству пептидов «глюкагон – секретин». Гормон секретируют К-клетки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и проксимальной части тонкой кишки. Секретция полипептида стимулируется углеводами и жирами. В ответ на прием пищи его концентрация в плазме крови, как правило, повышается в 10–20 раз [3].

### Глюкагоноподобный пептид 1

ГПП-1 принадлежит к суперсемейству пептидных гормонов «глюкагон – секретин», объединенных схожестью аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью глюкагона на 21–48%. Несмотря на то что эти пептиды образуются из проглюкагона, они по-разному влияют на основные метаболические процессы.

В L-клетках (преимущественно представлены в подвздошной и толстой кишках) проглюкагон расщепляется не с образованием глюкагона, как в бета-клетках, а с отсоединением от C-конца ГПП-1 и ГПП-2. Эти пептиды практически на 50% гомологичны глюкагону.

ГПП-1 имеет короткий период полураспада – от 60 до 90 секунд. Именно поэтому он очень быстро метаболизируется и инактивируется дипептидилпептидазой 4 (ДПП-4). Таким образом, вероятность, что действие ГПП-1 передастся через сенсорные нейроны в кишечнике и печени, экспрессирующие ГПП-1 рецептор, повышается. В связи с этим важно различать измерения интактного гормона (ответственного за эндокринные действия) и сумму интактного гормона и его метаболитов, отражающую полную секрецию L-клеток и, следовательно, возможные нейронные действия.

Доказано, что снижение секреции ГПП-1 может способствовать развитию ожирения [4].

### Физиологические эффекты глюкагоноподобного пептида 1

Физиологические эффекты ГПП-1 реализуются после взаимодействия со специфическими рецепторами, которые экспрессируются во многих органах и тканях, включая поджелудочную железу, желудок, тонкую кишку, мозг, гипофиз, легкие, почки, сердце.

Основной орган-мишень ГПП-1 – островки Лангерганса. Инсулиноподобная активность ГПП-1, которая зависит от уровня глюкозы в крови, реализуется через взаимодействие со специфическими рецепторами, расположенными на мембране бета-клетки. Необходимо отметить, что ГПП-1 активирует ген глюкокиназы и ген, кодирующий глюкозный транспортер 2-го типа, которые ответственны за внутриклеточный механизм секреции инсулина. Инфузия ГПП-1 приводит к снижению концентрации глюкозы в крови. Как только ее уровень приближается к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина прекращается [5]. Это имеет важное клиническое значение – ГПП-1 не может вызывать выраженную гипогликемию.

ГПП-1 способствует адекватному секреторному ответу бета-клеток на глюкозу.

Существует обратная зависимость между секрецией ГПП-1 в ответ на прием пищи и ростом инсулинорезистентности.

Еще один важный эффект ГПП-1 – влияние на секрецию глюкагона. Пептид подавляет секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. При этом данный эффект также обусловлен уровнем глюкозы в крови.

Таким образом, ГПП-1 регулирует концентрацию глюкозы плазмы через модулирование секреции как инсулина, так и глюкагона. Он необходим для поддержания нормальной толерантности к глюкозе и адекватной постпрандиальной секреции инсулина.

На данный момент известны следующие эффекты ГПП-1:

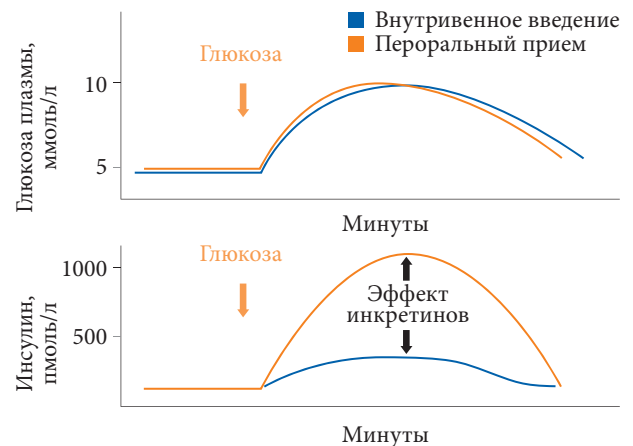


Рис. 1. Влияние способа введения глюкозы на уровень глюкозы плазмы и инсулина

- потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина;
- усиливает биосинтез инсулина;
- повышает экспрессию гена инсулина;
- повышает экспрессию генов, важных для функционирования бета-клеток поджелудочной железы (глюкокиназы, глюкозного транспортера 2-го типа и др.);
- оказывает митотическое действие на бета-клетки и способствует дифференцировке клетко-предшественников протокока;
- подавляет апоптоз бета-клеток;
- подавляет секрецию глюкагона.

Кроме того, ГПП-1 связывается с рецепторами в мозге и стимулирует парасимпатические нервы, что приводит к замедлению опорожнения желудка, снижению желудочной (стимулированной пентагастрином и пищей) и панкреатической секреции. Как следствие, уменьшается экскурсия глюкозы в постпрандиальном периоде [6].

Согласно последним данным, ГПП-1 является сильным анорексигенным гормоном (его действие аналогично действию лептина) и антагонистом орексигенных гормонов, таких как нейропептид гамма и кортиколиберин. Действуя через центральные механизмы, он регулирует пищевое поведение и способствует развитию чувства насыщения [7].

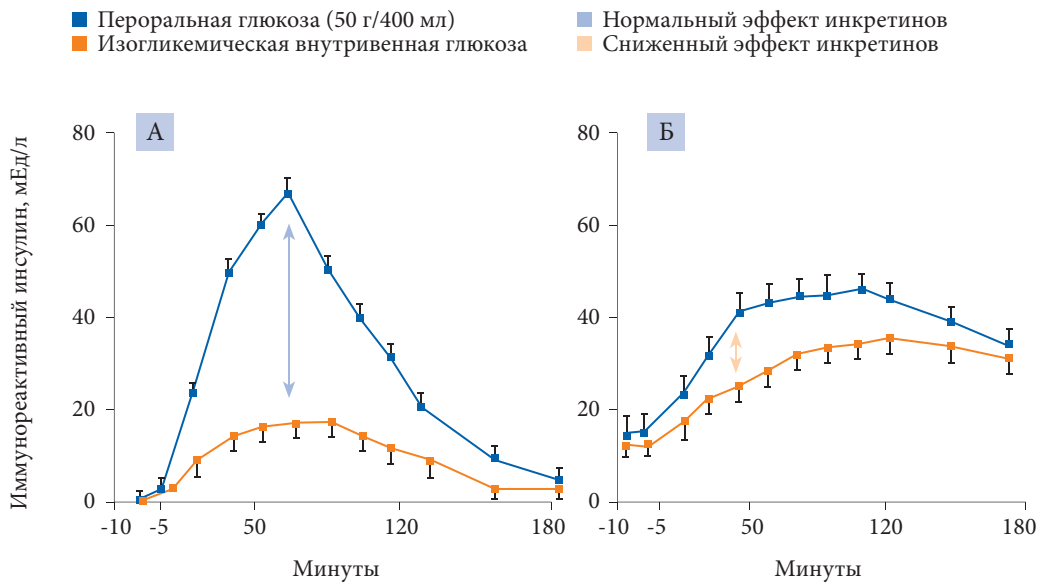


Рис. 2. Эффект инкретинов у здоровых лиц (А) и пациентов с СД 2 типа (Б)

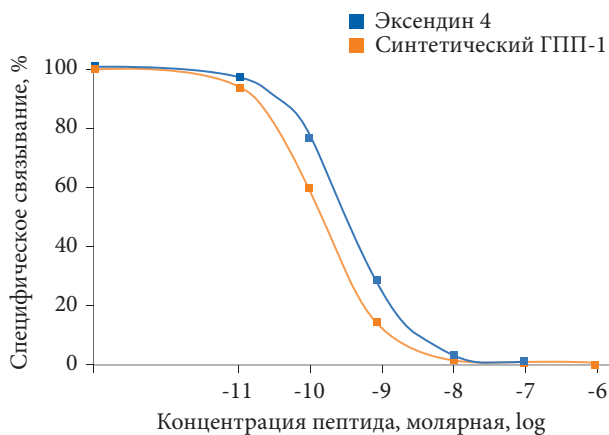


Рис. 3. Способность эксендина 4 связываться с рецептором ГПП-1

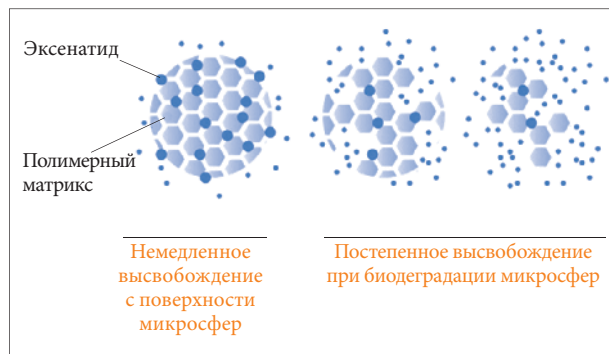


Рис. 4. Система доставки эксенатида для постепенного высвобождения

## Инкретины в терапии сахарного диабета 2 типа

При СД 2 типа отмечается дефицит инкретинов (рис. 2) [8], поэтому усиление инкреторного эффекта можно считать новым принципом в лечении диабета.

Установлено, что введение ГПП-1 пациентам с СД 2 типа способствует нормализации чувствительности бета-клеток поджелудочной железы к глюкозе, а также частичному восстановлению первой фазы секреции инсулина и полному восстановлению второй фазы в условиях гипергликемического клэмп-теста.

В настоящее время препаратами, влияющими на модуляцию активности и уровень ГПП-1, являются аналоги и миметики ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, СJS-1131). Наиболее изученный препарат этой группы – эксенатид [9, 10]. Эксенатид (Баета) – миметик ГПП-1, синтетическая форма эксендина 4.

Эксендин 4 – пептид, выделенный из слюнных желез ящерицы семейства ядозубов (лат. *Heloderma suspectum*), на 53% гомологичный с человеческим ГПП-1.

В условиях *in vitro* синтетический ГПП-1 продемонстрировал такую

же способность связываться с рецептором ГПП-1, что и эксендин 4, что особенно важно для эффективной постпрандиальной стимуляции секреции инсулина (рис. 3) [11].

Из-за особенностей аминокислотной последовательности (глицин во второй позиции) синтезированный препарат в отличие от ГПП-1 устойчив к DPP-4 [12–14].

Опыт применения препарата Баета в России насчитывает 11 лет. За эти годы получено достаточное количество данных о высокой эффективности и безопасности такой терапии у больных СД 2 типа. Подкожное введение препарата Баета позволяет достичь метаболического контроля, увеличить чувствительность клеток к инсулину, уменьшить аппетит, массу тела, уровень глюкозы и свободных жирных кислот [7].

Несмотря на высокую эффективность эксенатида в отношении достижения целевых показателей углеводного обмена, регулирования аппетита и снижения массы тела, приверженность пациентов лечению остается невысокой.

Один из способов повышения приверженности лечению – снижение кратности приема препарата, тем более инъекционного. Так, в исследовании G. Derosa и соавт. (2017) таковая достоверно увеличилась при переводе пациентов с метформина быстрого высвобождения на метформин медленного высвобождения. Режим применения первого – два-три раза в день, второго – один раз в сутки [15].

Для создания пролонгированной формы эксенатида была разработана уникальная система доставки – с помощью микросфер Medisorb. Микросферы состоят из полимера D,L-молочной и гликолевой кислот с биodeградируемым полимером, распадающимся до воды и углекислого газа (рис. 4) [16–19].

Эксенатид пролонгированного действия позволяет уменьшить кратность применения до одного раза в неделю.





Более 18 000 пациентов приняли участие в клинических исследованиях эксенатида пролонгированного действия [20].

В июне 2011 г. препарат одобрен к применению Европейским медицинским агентством и получил торговое наименование Vydureon, в 2012 г. под тем же наименованием одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Минздравом России он был одобрен и зарегистрирован под торговым наименованием Баета Лонг в марте 2017 г.

На данный момент клинический опыт применения эксенатида пролонгированного действия насчитывает семь лет.

Минимально эффективная концентрация составляет 50 пг/мл и достигается на второй неделе терапии эксенатидом в дозе 2 мг. Такая концентрация способна оказывать влияние на тощаковую гликемию [18].

Чтобы оценить возможность назначения эксенатида пролонгированного действия в дозе 2 мг пациентам с СД 2 типа на разных этапах его развития, была инициирована программа клинических исследований DURATION. Длительность терапии составила 24–30 недель, после чего следовал период наблюдения.

Первичной конечной точкой исследования стала динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), вторичными – изменение массы тела, артериального давления, маркеров сердечно-сосудистого риска, безопасность и переносимость.

В исследование включали пациентов с уровнем HbA1c от 7,1 до 11,0%.

В качестве препаратов сравнения использовали препарат Баета, ситаглиптин, пиоглитазон, лираглутид, инсулин гларгин.

На фоне терапии препаратом Баета Лонг отмечено стойкое снижение значений HbA1c – в течение семи лет (рис. 5). При этом 53% пациентов не потребовалось интенсификации терапии [21].

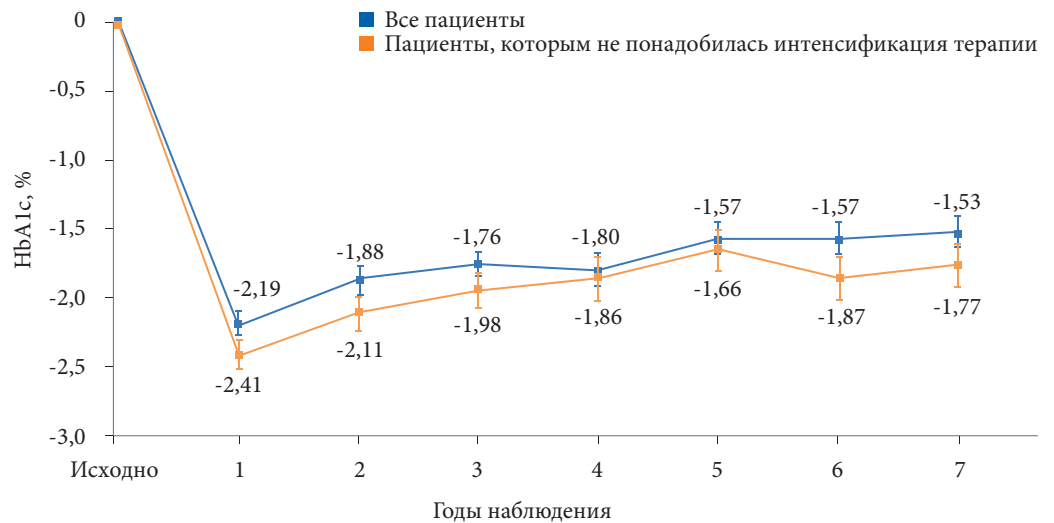


Рис. 5. Изменение HbA1c на фоне терапии препаратом Баета Лонг

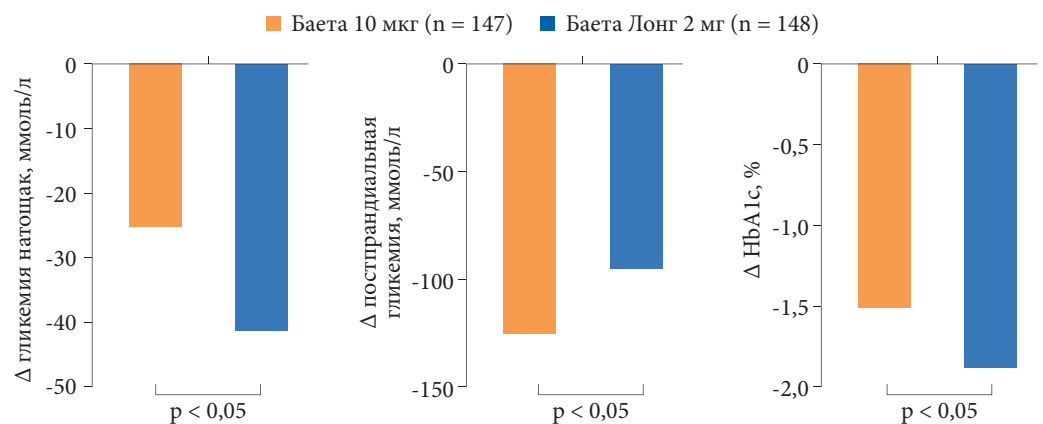


Рис. 6. Гликемический контроль на фоне 30 недель терапии препаратами Баета и Баета Лонг

DURATION-1 – международное многоцентровое рандомизированное открытое исследование эффективности и безопасности препарата Баета Лонг и эксенатида короткого действия, применявшихся в дополнение к пероральным сахароснижающим препаратам. Это уникальное по длительности исследование агонистов рецепторов ГПП-1. Пациенты с СД 2 типа были рандомизированы на две группы в зависимости от вида терапии: применявшие эксенатид короткого действия 10 мкг два раза в сутки и эксенатид пролонгированного действия 2 мг один раз в неделю. Через 30 недель терапии

получавшие эксенатид короткого действия были переведены на эксенатид пролонгированного действия. 148 человек составили группу эксенатида 2 мг/нед, 147 человек – группу эксенатида 10 мкг два раза в день. 30-недельное наблюдение завершили 129 получавших препарат Баета Лонг и 130 применявших препарат Баета. Первый препарат превзошел второй в отношении контроля уровня глюкозы плазмы натощак, глюкогона и HbA1c (рис. 6 и 7) [19]. Эксенатид короткого действия оказывал лучшее влияние на постпрандиальную гликемию.

В группе пациентов, получавших эксенатид короткого действия



и перешедших на препарат Баета Лонг, отмечалось дальнейшее снижение HbA1c, и в течение пяти лет наблюдения 88% больных не потребовалось назначения базального инсулина [22].

Кроме того, у пациентов, которым не потребовалось интенсификации сахароснижающей терапии, за семь лет наблюдения зафиксировано снижение массы тела на 6,45 кг ( $p < 0,05$ ) [19].

Многие пациенты с СД 2 типа не достигают целевых значений на терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Средний период времени до интенсификации терапии у получающих один, два или три пероральных сахароснижающих препарата составляет около семи лет. Установлено, что у пациентов с HbA1c  $> 7\%$  в течение двух

лет после установления диагноза при отсрочке интенсификации терапии на год риск развития сердечно-сосудистых заболеваний значимо выше, чем у пациентов с HbA1c  $< 7\%$  [23].

Наиболее частая опция для интенсификации терапии – базальный инсулин. Однако барьером для его назначения являются риск развития гипогликемических состояний и увеличение массы тела.

Проведено трехлетнее открытое рандомизированное контролируемое исследование DURATION-3, в котором сравнивалась терапия эксенатидом пролонгированного действия и инсулином гларгин [24].

В 26-недельное исследование включено 456 пациентов с СД 2 типа в возрасте старше 18 лет с неадекватным гликемическим

контролем на фоне монотерапии метформином или комбинированной терапии метформином и производными сульфонилмочевины не менее трех месяцев.

Критериями включения в исследование стали уровень HbA1c от 7,1 до 11,0%, индекс массы тела от 25 до 45 кг/м<sup>2</sup>, стабильная масса тела три месяца и более, прием метформина  $\geq 1500$  мг не менее восьми недель до скрининга.

В зависимости от способа интенсификации терапии участники исследования были рандомизированы на две группы: группа Баета Лонг 2 мг/нед и группа инсулина гларгин в стартовой дозе 10 Ед с титрацией до целевых значений гликемии натощак от 4,0 до 5,5 ммоль/л.

Терапия препаратом Баета Лонг ассоциировалась с достоверным снижением уровня HbA1c по сравнению с терапией инсулином гларгин (рис. 8). В группе Баета Лонг по сравнению с группой инсулина гларгин значимо больше пациентов достигли целевых значений HbA1c:  $< 7,0\%$  – 60 и 48% ( $p < 0,01$ ),  $< 6,5\%$  – 35 и 23% соответственно. В группе Баета Лонг также отмечались менее выраженные подъемы постпрандиальной гликемии в течение суток. Преимуществом терапии препаратом Баета Лонг оказалось достоверное снижение массы тела (рис. 9). У получавших инсулин гларгин указанный показатель увеличился. По окончании 26 недель было принято решение продлить исследование DURATION-3 еще на три года.

Через три года в группе Баета Лонг по сравнению с группой инсулина гларгин зафиксировано значимое снижение HbA1c ( $p = 0,03$ ). В группе Баета Лонг также отмечались менее выраженные подъемы постпрандиальной гликемии в течение суток ( $p = 0,001$ ) и достоверно меньшие значения гликемии после завтрака и ужина ( $p = 0,033$ ).

Терапия препаратом Баета Лонг сопровождалась более низкой частотой гипогликемий по срав-

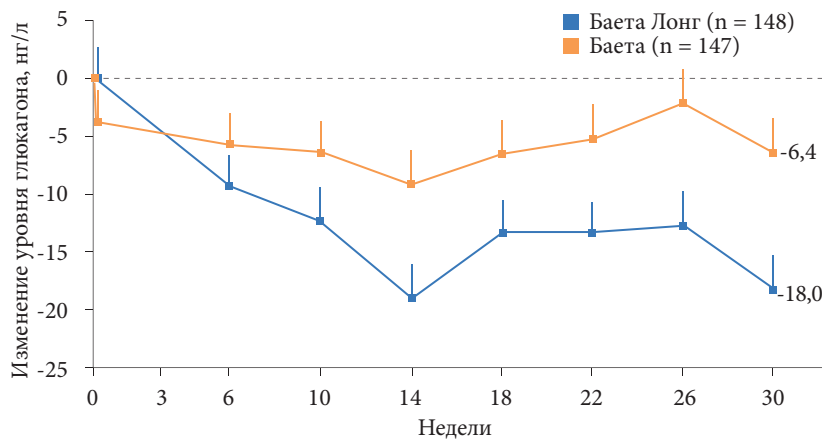


Рис. 7. Влияние терапии препаратами Баета и Баета Лонг на уровень глюкозы

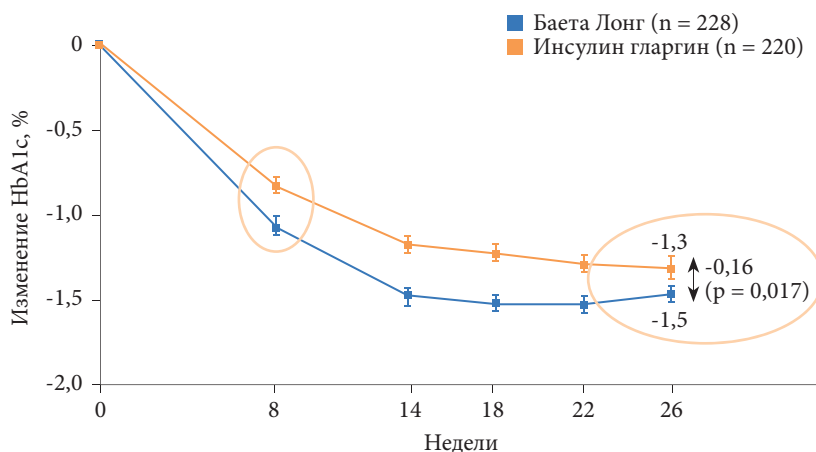


Рис. 8. Динамика HbA1c у пациентов в исследовании DURATION-3



нению с терапией инсулином гларгин. Самая частая нежелательная реакция – тошнота, которая была связана с началом терапии, а не с повышением концентрации эксенатида. Большинство таких случаев были транзиторными, редко приводили к отмене терапии [19].

Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смертельных исходов у больных СД 2 типа. Самым крупномасштабным исследованием по оценке сердечно-сосудистой безопасности агонистов рецепторов ГПП-1 стало исследование EXSCEL. Его длительность составила 7,5 года, медиана наблюдения – 3,2 года.

В исследование были включены 14 752 пациента с сердечно-сосудистыми рисками, включая сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, атеросклероз периферических артерий).

Прагматический дизайн и широкие критерии включения в исследование свидетельствуют о высокой репрезентативности изученной популяции к реальной практике [25].

Результаты исследования сердечно-сосудистой безопасности эксенатида пролонгированного действия продемонстрировали

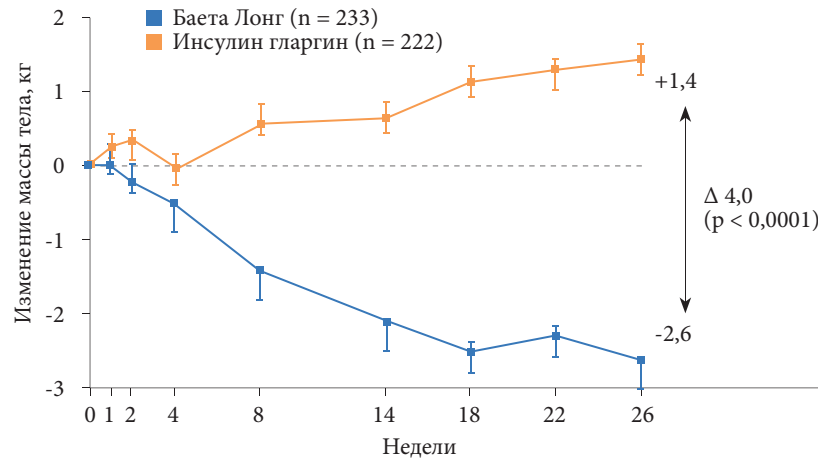


Рис. 9. Динамика массы тела у пациентов в исследовании DURATION-3

сопоставимую с плацебо частоту развития крупных сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, инсульт, смерть вследствие сердечно-сосудистых причин.

На сегодняшний день Баета Лонг является единственным зарегистрированным агонистом рецепторов ГПП-1 с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью.

Кроме того, данные метаанализа четырех клинических исследований (n = 675) свидетельствуют о снижении артериального давления на 3,6/1,2 мм рт. ст. через 52 недели терапии препаратом Баета Лонг.

Еще одно преимущество Баета Лонг – уменьшение кратности

применения. В месяц требуется от четырех до пяти инъекций Баета Лонг, в год – 52. Для сравнения – лираглутид необходимо вводить ежедневно, в месяц количество инъекций достигнет 30, в год – 365. В связи с низкой частотой использования Баета Лонг следует ожидать повышения приверженности пациентов лечению.

Таким образом, Баета Лонг – это эффективное антидиабетическое средство для пациентов с СД 2 типа, имеющих высокий индекс массы тела (более 35 кг/м<sup>2</sup>) и не достигающих целевых показателей гликемии на терапии метформином или комбинации метформина с препаратами сульфонилмочевины. ☺

## Литература

- Ahrén B. Beta- and alpha-cell dysfunction in subjects developing impaired glucose tolerance: outcome of a 12-year prospective study in postmenopausal Caucasian women // *Diabete*. 2009. Vol. 58. № 3. P. 726–731.
- McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. New interpretation of oral glucose tolerance // *Lancet*. 1964. Vol. 2. № 7349. P. 20–21.
- Efendic S., Portwood N. Overview of incretin hormones // *Horm. Metab. Res*. 2004. Vol. 36. № 11–12. P. 742–746.
- Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1 // *Physiol. Rev*. 2007. Vol. 87. № 4. P. 1409–1439.
- Мкртумян А.М. Патофизиологический подход в лечении сахарного диабета 2 типа // *Лечащий врач*. 2008. № 3. С. 14–21.
- Drucker D.J. Biological action and therapeutic potential of the glucagon-like peptides // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. № 2. P. 531–544.
- D'Alessio D.A., Vahl T.P. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2004. Vol. 286. № 6. P. E882–E890.
- Nauck M., Stockmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes // *Diabetologia*. 1986. Vol. 29. № 1. P. 46–52.
- Egan J.M., Meneilly G.S., Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exendin-4 in type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2003. Vol. 284. № 6. P. E1072–E1079.
- Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D. et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial // *Ann. Intern. Med*. 2005. Vol. 143. № 8. P. 559–569.
- Fehmann H.C., Jiang J., Schweinfurth J. et al. Stable expression of the rat GLP-I receptor in CHO cells: activation and binding characteristics utilizing GLP-I(7-36)-amide, oxyntomodulin, exendin-4, and exendin(9-39) // *Peptides*. 1994. Vol. 15. № 3. P. 453–456.

Эндокринология



12. Nauck M.A. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes // *Horm. Metab. Res.* 2004. Vol. 36. № 11–12. P. 852–858.
13. Nauck M.A., Meier J.J. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes // *Regul. Pept.* 2005. Vol. 128. № 2. P. 135–148.
14. Takei I., Kasatani T. Future therapy of diabetes mellitus // *Biomed. Pharmacother.* 2004. Vol. 58. № 10. P. 578–581.
15. Derosa G., D'Angelo A., Romano D., Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes // *Drug. Des. Devel. Ther.* 2017. Vol. 11. P. 1481–1488.
16. DeYoung M.B., MacConell L., Sarin V. et al. Encapsulation of exenatide in poly-(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* 2011. Vol. 13. № 11. P. 1145–1154.
17. Kim D., MacConell L., Zhuang D. et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 6. P. 1487–1493.
18. Fineman M.S., Shen L.Z., Taylor K. et al. Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide (exendin-4) in reducing dose-limiting side effects in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004. Vol. 20. № 5. P. 411–417.
19. Drucker D.J., Buse J.B., Taylor K. et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9645. P. 1240–1250.
20. Exenatide study of cardiovascular event lowering trial (EXSCEL): a trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes mellitus // [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01144338?term=exenatide+once+weekly](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01144338?term=exenatide+once+weekly).
21. Wysham C., Bhargava A., Chaykin L. et al. SWITCH 2: reduced hypoglycemia with insulin degludec (IDeg) vs. insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T2D at high risk of hypoglycemia: a randomized, double-blind, crossover trial // 76<sup>th</sup> Scientific Session of the American Diabetes Association, 2016. Poster 90-LB.
22. Wysham C.H., MacConell L.A., Maggs D.G. et al. Five-year efficacy and safety data of exenatide once weekly: long-term results from the DURATION-1 randomized clinical trial // *Mayo Clin. Proc.* 2015. Vol. 90. № 3. P. 356–365.
23. Khunti K., Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review // *Prim. Care Diabetes.* 2017. Vol. 11. № 1. P. 3–12.
24. Diamant M., Van Gaal L., Stranks S. et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2234–2243.
25. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J. et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. № 13. P. 1228–1239.

### Byetta Long as New Agonist of Glucagon-Like Peptide 1 Receptors

A.M. Mkrtumyan

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

*The discovery of insulinotropic hormones (incretins) – glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) contributed to the change in the scientists and clinicians views on the strategy for the treatment of diabetes mellitus type 2 (DM). It has been found that almost 70% of postprandial insulin secretion in healthy individuals happens namely due to the effect of incretins, which is significantly decreased in patients with DM type 2 and glucose tolerance disorders. This discovery became the impetus for the creation of new drugs based on incretin effect: inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 and agonists of GLP-1 receptors.*

*The results of international controlled multicenter studies of GLP-1 receptors agonist exenatide demonstrated its high efficiency and safety in patients with DM type 2 with overweight and obesity. Clinically significant is the fact that therapy with exenatide does not lead to the development of pronounced hypoglycemia, as the effects of GLP-1 depend on blood glucose levels.*

*Despite the high effectiveness of exenatide in achieving of the target levels of carbohydrate metabolism and reducing appetite and body weight, adherence to the treatment of patients remains low. In order to increase adherence to treatment, the drug exenatide was developed with a regimen of application once a week. This is the first registered in the world GLP-1 receptor agonist of prolonged action. More than 18,000 patients have participated in clinical studies of this drug.*

*In June 2011, the drug exenatide of prolonged action was approved by the European Medical Agency under the trade name Bydureon; in 2012 by US Food and Drug Administration under the same trade name. In March 2017, this drug was approved and registered by the Russian Ministry of Health under the trade name Byetta Long.*

**Key words:** diabetes mellitus type 2, incretin, glucagon-like peptide-1, exenatide, Byetta, exendin 4, Byetta Long

Эндокринология

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ  
Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ



**17**  
**АПР'18**

XII Научно-практическая конференция  
**Сахарный диабет 2 типа  
и метаболический синдром**

Здание правительства Москвы,  
Новый Арбат, 36

**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84  
info@medq.ru; www.medQ.ru

Реклама

## Интернет-магазин медицинской книги [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**



Рязанский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. акад. И.П. Павлова

# Заместительная терапия левотироксином при сахарном диабете и гипотиреозе

И.И. Дубинина, С.В. Берстнева

Адрес для переписки: Инесса Ивановна Дубинина, inessa.dubinina@mail.ru

*Сочетание двух заболеваний – сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза негативно влияет на показатели углеводного обмена, инсулинорезистентности и диастолического артериального давления, атерогенность липидов крови. L-Тироксин – препарат левотироксина для лечения гипотиреоза, который не содержит лактозы. В статье представлены свойства препарата, даны рекомендации по применению, приведены данные о его влиянии на показатели углеводного и липидного обмена, а также артериального давления у пациентов с комбинированной эндокринной патологией.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, сердечно-сосудистые заболевания, углеводный и липидный обмен, заместительная терапия левотироксином

## Сахарный диабет

Распространенность, механизмы развития и осложнения Сахарный диабет (СД) – одна из важных проблем современности по причине высокой распространенности, неуклонного роста заболеваемости и частоты микро- и макрососудистых осложнений, определяющих течение и прогноз болезни. Согласно данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), в мире зарегистрировано 371 млн больных СД, а к 2025 г. их количество может увеличиться до 552 млн. По данным государственного регистра, СД в Российской Федерации отмечен более чем

у 3,7 млн человек, причем 85–90% этого количества приходится на СД 2 типа. Однако фактически больных СД в три-четыре раза больше [1].

Сахарный диабет 2 типа является гетерогенным заболеванием, в развитии которого участвуют как модифицируемые факторы – ожирение, гиподинамия, избыточное питание, так и немодифицируемые – пожилой возраст, наследственная предрасположенность (о чем свидетельствует высокая степень конкордантности у однояйцевых близнецов – 90–100%) [2].

Патофизиологической основой СД 2 типа является инсулиноре-

зистентность и дисфункция бета-клеток. В свою очередь повышенная продукция глюкозы печенью, глюкозотоксичность, липотоксичность участвуют в поддержании и усилении инсулинорезистентности и секреторной недостаточности бета-клеток [3].

Иницирующим фактором развития микро- и макрососудистых осложнений СД является гипергликемия, которая приводит к метаболическим и структурным изменениям в органах и тканях: активации полиолового пути обмена глюкозы в нервных волокнах, сосудах сетчатки, почках, повышению активности протеинкиназы C, утолщению базальной мембраны и повышению проницаемости сосудистой стенки, неферментативному гликозилированию белков. Это ведет к гемодинамическим нарушениям: усилению кровотока и повышению давления в сосудах микроциркуляторного русла, повышению агрегации тромбоцитов и риска тромбообразования в просвете сосудов. Гипергликемия способствует активации процессов перекисного окисления липидов. Взаимодействие супероксидного радикала с оксидом азота приводит к образованию пероксинитрита, который оказывает токсическое действие на эндотелий сосудов, а снижение уровня оксида азота – к вазоконстрикции



и эндотелиальной дисфункции [4]. Именно поэтому у 60–80% больных СД 2 типа развивается артериальная гипертензия (АГ), частота которой в два раза выше общепопуляционных значений. Однако АГ при СД 2 типа лишь одно из проявлений заболевания, в основе которого лежит инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [5].

При СД 2 типа изменяется липидный обмен. При исследовании липидного спектра можно отметить повышение уровня атерогенных фракций: липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) – одновременно со снижением содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Эта липидная триада обуславливает ускоренное развитие атеросклероза, ишемической болезни сердца и является прогностическим маркером высокого сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа.

Проведенные проспективные исследования доказали ведущую роль гипергликемии (особенно постпрандиальной) в развитии ишемической болезни сердца и, следовательно, в повышении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [3].

#### Основные направления лечения СД

Главная цель лечения СД – достижение оптимального метаболического контроля для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений. При этом лекарственная терапия направлена на достижение индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) (в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и риска развития гипогликемических состояний), а также на достижение целевого уровня липидного обмена и артериального давления (АД).

На основании обобщенных данных доказательной медицины советом экспертов Российской ассоциации эндокринологов был

разработан Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. Приоритетными принципами являются безопасность и эффективность [6].

#### Гипотиреоз

Причины развития, влияние на разные системы организма и диагностика

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный продолжительным и стойким дефицитом тиреоидных гормонов. Распространенность клинически выраженного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2,0%, субклинического 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин [7]. Основными причинами первичного гипотиреоза являются аутоиммунный тиреоидит, тиреоидэктомия, лечение радиоактивным йодом, дефекты развития щитовидной железы.

Клиническая картина гипотиреоза зависит от возраста пациента, скорости развития тиреоидной недостаточности, наличия сопутствующих заболеваний.

Для синдрома гипотиреоза характерно нарушение многих систем организма. Так, со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается брадикардия, диастолическая артериальная гипертензия, рефрактерная к гипотензивной терапии, но поддающаяся коррекции при заместительной терапии левотироксином. В случае недостаточности кровообращения, анемии у пожилых пациентов гипотиреоз может протекать с тахикардией. Существует риск изолированного накопления жидкости в полости перикарда или развития гипотиреоидного полисерозита – гидроперикарда, гидроторакса, асцита.

Со стороны дыхательной системы у больных гипотиреозом отмечается синдром обструктивного апноэ во сне по причине отека и инфильтрации слизистой оболочки верхних дыхательных путей. К гастроэнтерологическим маскам гипотиреоза можно отнести гипомоторную дисфункцию желчевыводящих путей, желчно-

каменную болезнь, хронические запоры.

При субклиническом и манифестном гипотиреозе есть вероятность нарушения менструальной функции и/или развития гиперпролактинемического гипогонадизма. Повышение секреции пролактина передней долей гипофиза обусловлено стимуляцией тиреотропин-рилизинг-гормоном по механизму отрицательной обратной связи при первичном гипотиреозе. Длительно существующий недиагностированный гипотиреоз может привести к образованию вторичной аденомы гипофиза.

Гипотиреоз иногда является причиной депрессивных состояний и когнитивных нарушений. Для него также характерны нарушение липидного обмена, повышение уровня атерогенных фракций липидного спектра и индекса атерогенности (ИА) [8, 9].

В 23–67% случаев больным первичным гипотиреозом ставят диагноз «артериальная гипертензия». Особенности патогенеза АГ при гипотиреозе являются задержка натрия и воды вследствие избытка гликозаминогликанов и вазопрессина в тканях, увеличение периферического сосудистого сопротивления, снижение эластичности стенок сосудов, дислипидемия [10].

Гормональными маркерами заболеваний щитовидной железы служат тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (св. Т<sub>4</sub>). Подтверждением субклинического гипотиреоза – умеренное повышение уровня ТТГ при референсном интервале 0,4–4,0 мЕд/л на фоне нормального уровня св. Т<sub>4</sub>. При манифестации гипотиреоза уровень ТТГ повышается, а значения св. Т<sub>4</sub> снижаются.

Для выявления причин развития первичного гипотиреоза проводят ультразвуковое исследование щитовидной железы, определяют антитела к тиреопероксидазе, а также при необходимости назначают радиоизотопную скинтиграфию и тонкоигольную аспирационную биопсию ткани щитовидной железы.

эндокринология



## Заместительная терапия левотироксином

Лечение гипотиреоза заключается в назначении заместительной терапии синтетическими препаратами левотироксина. Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям абсолютным показанием к назначению заместительной терапии является манифестный гипотиреоз при сниженном уровне св. Т4 и субклинический гипотиреоз с повышенным уровнем ТТГ (более 10 мЕд/л) [11].

Вопрос о назначении левотироксина при субклиническом гипотиреозе, если уровень ТТГ – 4–10 мЕд/л, а уровень св. Т4 в норме, решается индивидуально.

Левотироксин показан лицам молодого возраста, при планировании беременности, наличии антител к тиреопероксидазе, а также при дислипидемии, диастолической артериальной гипертензии, депрессии [12].

Л-Тироксин компании «Берлин-Хеми» (50 и 100 мкг) не содержит лактозы, что является одним из главных преимуществ препарата. Проведенные исследования доказали, что лактоза в качестве вспомогательного вещества в пероральной лекарственной форме существенно влияет на биодоступность препарата, качество и эффективность лечения, поскольку способствует более быстрому разрушению препарата, снижает его активность и безопасность. Так, в исследовании о влиянии вспомогательных веществ на стабильность таблетированной формы левотироксина натрия пентагидрата установлено, что в препарате, содержащем лактозу, в отличие от препарата левотироксина натрия, содержащего двухосновный фосфат кальция, за шесть месяцев активность действующего вещества снижается на 30% и накапливается значительное количество влаги.

Следует отметить, что у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы нередко отмечается недостаточность лактазы. Дефицит

данного фермента, участвующего в расщеплении лактозы в тонкой кишке, может вызывать метеоризм, боли в животе, диарею [13], что свидетельствует о непереносимости лактозы. Этот факт ограничивает возможность применения препаратов левотироксина, содержащих лактозу, у таких пациентов. В качестве альтернативы им может быть назначен L-Тироксин.

Степень всасывания препарата L-Тироксин достигает практически 80%. Однако есть данные, что с возрастом всасывание препарата ухудшается. Нарушению всасывания L-Тироксина может способствовать и прием препаратов кальция, солей железа, ципрофлоксацина, рифампицина, фенобарбитала.

Длительный период биологического полураспада L-Тироксина – шесть – восемь дней, а также время действия – 10–12 дней являются еще одним преимуществом препарата.

L-Тироксин следует принимать утром за 30 минут до еды.

Доза препарата устанавливается индивидуально и корректируется врачом. Например, пациентам, не имеющим сердечно-сосудистых заболеваний, L-Тироксин назначается исходя из их массы тела – 1,5 мкг/кг в день (около 75–100 мкг в сутки для женщин и 100–125 мкг для мужчин). Поскольку суточный ритм секреции тиреоидных гормонов практически отсутствует, ежедневный прием L-Тироксина в подобранной дозе хорошо имитирует эндогенную продукцию гормона.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и лиц пожилого и старческого возраста терапию L-Тироксином в дозе 0,9–1 мкг/кг в сутки следует начинать с 12,5–25 мкг в сутки с медленным титрованием дозы на 12,5–25 мкг через 14–21 день. При этом необходимо ежедневно контролировать пульс, АД и регулярно проводить электрокардиографическое исследование. Однако в случае лечения нарушений сердечного ритма амиодароном доза L-Тироксина, как правило, увели-

чивается, поскольку амиодарон блокирует конверсию Т4 в Т3.

Время года также оказывает влияние на режим дозирования. Например, летом подобранная доза L-Тироксина обычно снижается. Поскольку подбор правильной дозы препарата очень важен, необходимо обучить больных самоконтролю пульса, АД, массы тела, ведению дневника наблюдений [8, 11, 14].

Основным критерием адекватности дозы левотироксина является уровень ТТГ. Определение уровня ТТГ показано через четыре – восемь недель от начала терапии или после изменения дозы левотироксина. При наблюдении в динамике рекомендуется определять уровень ТТГ через шесть месяцев подобранной терапии левотироксином, а в последующем – один раз в год при условии адекватной заместительной дозы препарата.

Референсный интервал ТТГ у лиц репродуктивного возраста – 0,5–1,5 мЕд/л. У лиц пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями при невозможности назначения полной дозы заместительной терапии допускается уровень ТТГ в пределах 10 мЕд/л. В регионах с нормальным потреблением йода уровень ТТГ не должен превышать 4,12 мЕд/л [11].

## Особенности сочетанной патологии

Сахарный диабет и аутоиммунные заболевания щитовидной железы занимают лидирующие позиции в структуре эндокринной патологии. Сочетание СД 2 типа и первичного гипотиреоза на сегодняшний день отмечено в 5,0–6,9% случаев.

Гипотиреоз может предшествовать СД, развиваться с ним одновременно или появиться на фоне уже существующего СД. Гипофункция щитовидной железы при наличии СД усугубляет нарушения углеводного обмена. С одной стороны, при гипотиреозе замедляется всасывание углеводов в кишечнике, подавляется глюконеогенез в печени и, следовательно, снижается продукция глюкозы,





а с другой – в исследованиях с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмпа отмечены снижение утилизации глюкозы в мышечной и жировой тканях, обусловленное инсулинорезистентностью, и гиперинсулинемия как признак нарушения метаболизма глюкозы. Однако для подтверждения инсулинорезистентности при гипотиреозе необходимо рассчитать индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности). Сочетание СД 2 типа и первичного гипотиреоза приводит к серьезным нарушениям липидного обмена. Существенные изменения происходят в липидном спектре – усугубляется атерогенная дислипидемия.

У пациентов с СД 2 типа и гипотиреозом повышен риск развития как микрососудистых осложнений, так и сердечно-сосудистых заболеваний – АГ, ишемической болезни сердца [15].

Сочетание СД 2 типа, субклинического и декомпенсированного гипотиреоза сопряжено с такими негативными процессами, как тромботическая гиперактивность и снижение дезагрегационных свойств крови, а также с гипертриглицеридемией [16].

### Клиническое исследование эффективности заместительной терапии L-Тироксином при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза

В эндокринологическом отделении Рязанской областной клинической больницы для оценки переносимости, эффективности и безопасности препарата у пациентов с комбинированной патологией было проведено наблюдение, длившееся три недели. В исследовании участвовало 49 больных СД 2 типа, которых разделили на две группы. Первая группа – 38 пациентов с СД 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом (аутоиммунный тиреоидит – 21 человек, послеоперационный гипотиреоз – 17 человек),

возраст  $57,6 \pm 1,7$  года, длительность СД 2 типа –  $9,6 \pm 0,9$  года, гипотиреоза –  $8,6 \pm 0,9$  года. Вторая группа – 11 больных СД 2 типа без нарушений функции щитовидной железы. Возраст пациентов –  $57,8 \pm 2,9$  года, длительность СД 2 типа –  $9,4 \pm 1,3$  года. Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1. Артериальная гипертензия второй и третьей степени имела место у всех пациентов первой группы и у 90,9% пациентов второй.

В качестве сахароснижающей терапии всем больным были назначены пероральные препараты метформин, гликлазид с модифицированным высвобождением, вилдаглиптин (моно- и комбинированная терапия) в сочетании

с инсулинотерапией в базально-болюсном режиме (инсулин гларгин, детемир, аспарт, глулизин, Инсуман Базал ГТ). Лечение гипотиреоза проводилось левотиroxином (препарат L-Тироксин, компания «Берлин-Хеми»). Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не наблюдалось.

Поскольку большинство пациентов страдали АГ, они получали два-три гипотензивных препарата (лизиноприл, валсартан, небиволлол, амлодипин или моксонидин). Проведено исследование углеводного обмена (гликемия натощак, постпрандиальная и HbA1c), липидного обмена (общий холестерин крови (ОХС), ЛПНП, ЛПВП, ТГ), сделан расчет ИА, индекса НОМА-IR.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Значение p
Средний возраст, лет	$57,6 \pm 1,7$	$57,8 \pm 2,9$	$> 0,05$
Длительность СД, лет	$9,6 \pm 0,9$	$9,4 \pm 1,3$	$> 0,05$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$31,8 \pm 1,2$	$34,4 \pm 1,4$	$> 0,05$
ТТГ, мкМЕ/мл	$4,1 \pm 0,9^*$	$1,3 \pm 0,1$	$< 0,01$
св. Т4, пмоль/л	$15,4 \pm 0,2$	$14,1 \pm 0,9$	$> 0,05$

\* Уровень ТТГ на фоне заместительной терапии L-Тироксином в дозе 50–150 мкг/сут.

Таблица 2. Сравнительная характеристика метаболических показателей в группах

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Значение p
Гликемия натощак, ммоль/л:			
■ при поступлении	$10,6 \pm 0,4$	$8,4 \pm 0,9$	$< 0,05$
■ при выписке	$8,7 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3$	$< 0,001$
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л:			
■ при поступлении	$13,5 \pm 0,4$	$10,7 \pm 0,6$	$< 0,001$
■ при выписке	$11,2 \pm 0,3$	$8,6 \pm 0,5$	$< 0,001$
HbA1c, %	$8,9 \pm 0,2$	$7,6 \pm 0,4$	$< 0,05$
ОХС, ммоль/л	$6,7 \pm 0,17$	$6,1 \pm 0,2$	$> 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$4,3 \pm 0,04$	$3,4 \pm 0,2$	$< 0,01$
ЛПВП, ммоль/л	$1,19 \pm 0,13$	$1,44 \pm 0,05$	$< 0,05$
ТГ, ммоль/л	$4,2 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	$< 0,01$
ИА	$5,1 \pm 0,08$	$3,8 \pm 0,2$	$< 0,01$
ИРИ, мМЕ/л	$16,9 \pm 1,8$	$6,6 \pm 0,8$	$< 0,001$
Индекс НОМА-IR	$6,63 \pm 0,9$	$1,94 \pm 0,3$	$< 0,001$



Таблица 3. Показатели суточного мониторинга АД

Показатель		Первая группа	Вторая группа	Значение p
Среднее САД, мм рт. ст.	День	124,8 ± 5,3	126,9 ± 9,4	> 0,05
	Ночь	114,4 ± 4,7	122,3 ± 8,8	> 0,05
	24 ч	121,7 ± 5,0	125,8 ± 9,1	> 0,05
Среднее ДАД, мм рт. ст.	День	76,1 ± 5,2	79,0 ± 6,1	> 0,05
	Ночь	67,7 ± 4,7	71,6 ± 5,3	> 0,05
	24 ч	72,8 ± 4,9	77,1 ± 5,9	> 0,05
Индекс времени САД, %	День	17,8 ± 0,9	16,6 ± 1,2	> 0,05
	Ночь	19,0 ± 1,2	30,3 ± 2,8	< 0,01
	24 ч	18,1 ± 1,1	26,5 ± 2,6	< 0,05
Индекс времени ДАД, %	День	86,9 ± 7,3	68,5 ± 5,6	< 0,05
	Ночь	87,2 ± 7,1	69,8 ± 5,8	< 0,05
	24 ч	87,1 ± 7,0	68,6 ± 6,2	< 0,05
Вариабельность САД, мм рт. ст.	День	14,2 ± 1,1	12,7 ± 0,9	> 0,05
	Ночь	10,7 ± 0,7	10,7 ± 0,5	> 0,05
	24 ч	13,6 ± 0,9	12,4 ± 0,8	> 0,05
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	День	10,9 ± 0,8	11,7 ± 1,0	> 0,05
	Ночь	7,8 ± 0,7	10,5 ± 0,9	< 0,05
	24 ч	9,9 ± 0,8	11,3 ± 1,0	> 0,05
Суточный индекс САД, %		6,7 ± 0,8	4,9 ± 0,6	> 0,05
Суточный индекс ДАД, %		8,5 ± 0,9	6,3 ± 0,8	> 0,05
СУП САД, мм рт. ст.		6,8 ± 0,5	11,2 ± 1,2	< 0,01
СУП ДАД, мм рт. ст.		6,3 ± 0,4	11,2 ± 1,1	< 0,01

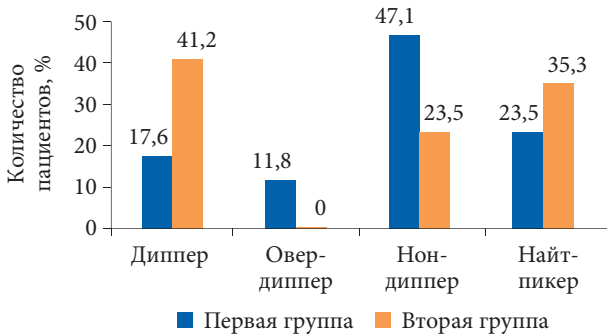


Рис. 1. Сравнение суточных профилей САД

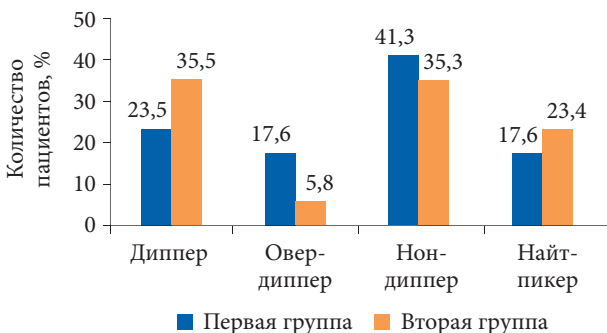


Рис. 2. Сравнение суточных профилей ДАД

первой группы отмечено достоверное повышение уровня ЛПНП, ТГ и ИА, а также умеренная тенденция к повышению ОХС (табл. 2).

При оценке уровня ИРИ выявлено достоверное повышение данного показателя у больных первой группы по сравнению с пациентами второй группы (16,9 ± 1,8 и 6,6 ± 0,8, p < 0,001), а также индекса НОМА-IR (6,63 ± 0,9 и 1,94 ± 0,3 мМЕ/л, p < 0,001). Установлена прямая корреляционная зависимость показателей ЛПНП (r = 0,78), ТГ (r = 0,82) и ИА (r = 0,68) от уровня ТТГ в группе больных СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

При анализе результатов суточного мониторинга АД средние показатели систолического и диастолического давления (САД и ДАД) в дневное и ночное время у пациентов первой и второй групп существенно не различались и на фоне гипотензивной терапии находились в пределах нормы. Однако у пациентов обеих групп индекс времени ДАД был значительно повышен (более 50%) и составил соответственно днем 86,9 ± 7,3 и 68,5 ± 5,6% (p < 0,05), ночью – 87,2 ± 7,1 и 69,8 ± 5,8% (p < 0,05), в течение 24 часов – 87,1 ± 7,0 и 68,6 ± 6,2% (p < 0,05).

Скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД была умеренно повышена у пациентов обеих групп. Это, скорее всего, связано с недостаточным снижением АД в ночные часы. Вариабельность САД и ДАД на фоне проводимой антигипертензивной терапии не превышала нормальных значений (15 мм рт. ст.) у всех пациентов (табл. 3).

У всех больных отмечено нарушение циркадного ритма АД: недостаточное снижение САД и ДАД в ночные часы, что, по-видимому, обусловлено развитием диабетической автономной кардиоваскулярной невропатии. Такое изменение суточного ритма АД сопряжено с максимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Уровень инсулина (иммунореактивный инсулин, ИРИ) определяли иммуноферментным методом. Суточное мониторирование АД проводилось по стандартной методике на аппарате диагностической системы «Валента». Обработка данных проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Коэффициент корреляции (r) определялся методом Пирсона.

К концу третьей недели уровень HbA1c в первой группе составил 8,9 ± 0,2%, во второй – 7,6 ± 0,4% (p < 0,05), уровень глюкозы крови натощак снизился в первой группе с 10,6 ± 0,4 до 8,7 ± 0,3 ммоль/л (p < 0,01), во второй – с 8,4 ± 0,9 до 6,2 ± 0,3 ммоль/л (p < 0,05). Показатели постпрандиальной гликемии в первой группе были в пределах 13,5 ± 0,4 – 11,2 ± 0,3 ммоль/л (p < 0,01), во второй – 10,7 ± 0,6 – 8,6 ± 0,5 ммоль/л (p < 0,05).

При сравнении показателей липидного спектра у пациентов



Нормальный профиль САД типа диппер зарегистрирован у пациентов первой группы в 17,6% случаев, у пациентов второй группы – в 41,2% случаев ( $p < 0,05$ ). Профиль нон-диппер в первой группе – у 47,1% больных, во второй группе – у 23,5% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Суточный индекс ДАД: профиль нон-диппер в первой группе отмечен у 41,3% пациентов, во второй – у 35,3% больных, профиль диппер во второй группе зафиксирован

у большего количества больных – 35,5 против 23,5% (рис. 2).

Таким образом, наблюдение показало, что использование в качестве заместительной терапии L-Тироксина при гипотиреозе в сочетании с СД 2 типа и АГ обеспечивает эффективное и безопасное лечение.

### Заключение

При комбинированной эндокринной патологии своевремен-

ная диагностика и коррекция тиреоидной недостаточности, антигипертензивная терапия, достижение целевых уровней глюкозы и липидов крови должны стать обязательными лечебно-профилактическими мероприятиями, которые позволят снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и отсрочить развитие и прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений СД. ❁

### Литература

- Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011. С. 355–360.
- Потемкин В.В. Эндокринология. Руководство для врачей. М.: МИА, 2013. С. 310–324.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 61–63, 93–103.
- Мкртчян А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 80–82.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения. М.: МИА, 2011. С. 204–208.
- 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.
- Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9411. P. 793–803.
- Петунина Н.А. Субклинический гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению // Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 2. С. 30–35.
- Эндокринология. Руководство для врачей / под ред. С.Б. Шустова. СПб.: СпецЛит, 2011. Т. 1. С. 238–254.
- Селиванова Г.Б. Особенности патогенеза, течения и фармакотерапии артериальной гипертензии при гипотиреозе и тиреотоксикозе: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
- Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу европейской тиреоидной ассоциации 2013 года // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. Т. 9. № 4. С. 10–14.
- Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2012. Т. 8. № 3. С. 17–29.
- Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.
- Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза // Клиническая медицина. 2000. Т. 78. № 9. С. 8–12.
- Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality // Arch. Intern. Med. 2012. Vol. 172. № 10. P. 811–817.
- Петрик Г.Г. Показатели метаболизма и гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и гипотиреозом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011. Т. 7. № 3. С. 62–66.

### Levothyroxine Replacement Therapy at Diabetes Mellitus and Hypothyroidism

I.I. Dubinina, S.V. Berstnyova

*Pavlov Ryazan state medical university*

Contact person: Inessa Ivanovna Dubinina, inessa.dubinina@mail.ru

*Association of type 2 diabetes and hypothyroidism adversely affects carbohydrate metabolism, atherogenicity of serum, insulin resistance and diastolic blood pressure. L-Thyroxin Berlin-Chemie is a lactose-free levothyroxine preparation for the correction of hypothyroidism. The article addresses characteristics of L-Thyroxin, indications and recommendations for use, the results of the study of effects of levothyroxine on carbohydrate and lipid metabolism and blood pressure in patients with combination of type 2 diabetes and hypothyroidism.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, cardiovascular disorders, carbohydrate and lipid metabolism, levothyroxine replacement therapy

Эндокринология



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

Московский  
клинический  
научный центр  
им. А.С. Логинова

# Янумет Лонг: повышение приверженности терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа

А.М. Мкртумян

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

*Сахарный диабет 2 типа по распространенности и развитию тяжелых осложнений представляет угрозу жизни в не меньшей степени, чем СПИД/ВИЧ-инфекция. По самым грозным и наиболее частым осложнениям, названным нами САГА (Слепота, Ампутации, Гемодиализ, Аортокоронарное шунтирование), сахарный диабет является лидирующей патологией. Предотвратить их развитие можно с помощью оптимального гликемического контроля. Только назначения эффективных сахароснижающих препаратов бывает недостаточно, необходимо также добиться высокой приверженности пациентов лечению. Повысить таковую позволяет сокращение кратности приема лекарственных средств. В статье рассматриваются возможности фиксированной комбинации метформина медленного высвобождения и ингибитора дипептидилпептидазы 4 ситаглиптин в отношении повышения не только эффективности терапии, но и приверженности ей.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, метформин медленного высвобождения, дипептидилпептидаза 4, ситаглиптин, Янувия, приверженность лечению

Масштабы распространения сахарного диабета (СД), ассоциированные с ним сердечно-сосудистые осложнения, в том числе фатальные, поражения органов и систем, нарушения всех видов обмена веществ позволяют считать его угрозой для человечества. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), на 1 января 2015 г. насчитывалось 415 млн пациентов с СД, при этом ежегодный прирост составляет 9,5 млн. К 2040 г. ожидается увеличение заболеваемости на 55% и количество лиц с СД может достичь 642 млн [1]. Ис-

ходя из анализа прогнозов экспертов IDF за предыдущие десятилетия, можно предположить, что последний прогноз также носит оптимистичный характер. К указанному году число диабетиков превысит 750 млн. В России согласно результатам исследования NATION 5,4% населения от 20 до 79 лет, что приблизительно составляет 6 млн человек, страдают СД 2 типа, 19,26% – находятся в состоянии предиабета [2]. Учитывая скачкообразное повышение заболеваемости, можно прогнозировать увеличение общих расходов здравоохранения [3] на лечение не только СД, но и

его осложнений. Самыми частыми и грозными из них признаны слепота, ампутация, гемодиализ, аортокоронарное шунтирование – сокращенно САГА.

Основная причина развития осложнений СД 2 типа – хроническая гипергликемия.

При манифестации СД 2 типа секреция инсулина снижается практически на 50%, чувствительность к нему – на 70% [4]. Инсулинорезистентность приводит к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. Развитию инсулинорезистентности также способствуют стресс, инфекции, уменьшение физической активности, пожилой возраст, прием алкоголя, ожирение и другие состояния [5].

Длительная инсулинорезистентность компенсируется нефизиологической гиперинсулинемией. В дальнейшем этот механизм утрачивается, и повышается продукция глюкозы печенью. Как следствие, повышение гликемии натощак. При СД 2 типа, несмотря на пищевую нагрузку, продукция эндогенной глюкозы печенью продолжается, что в сочетании с относительной недостаточностью выброса инсулина приводит к постпрандиальной гипергликемии.

На этапе установления диагноза СД 2 типа основными терапевтическими мероприятиями считаются модификация образа жизни и назначение метформина как препарата первой линии (в отсутствие противопоказаний).



Метформин – единственный препарат из группы бигуанидов, разрешенный к применению [6]. Он способствует инсулин-индуцированному подавлению глюконеогенеза из лактата, пирувата, глицерола, некоторых аминокислот и препятствует глюконеогенетическому действию глюкагона [7]. Ночная продукция глюкозы печенью подавляется, как следствие, снижается гликемия натощак. Для адекватного гликемического контроля помимо целевых значений гликемии натощак необходимо достичь целевых показателей постпрандиальной гликемии. Если контроль постпрандиального уровня глюкозы не связан с увеличением риска гипогликемических состояний, то контроль значений глюкозы плазмы натощак, напротив, ассоциируется с таковым [8].

После открытия инкретинов (глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП)) – эндогенных стимуляторов секреции инсулина в ответ на прием пищи были разработаны препараты, регулирующие гликемию с помощью модулирования секреции ГПП-1. Последний стимулирует глюкозозависимое высвобождение инсулина, подавляет продукцию глюкагона, замедляет эвакуацию пищи из желудка, снижает аппетит и может способствовать сохранению функции бета-клеток у пациентов с СД 2 типа [9]. Ингибирование дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) замедляет деградацию эндогенного ГПП-1. В результате действие инсулиноотропного гормона усиливается и пролонгируется [10].

Выявление физиологической роли инкретинов (ГПП-1 и ГИП) в регуляции углеводного обмена позволило рассматривать их в качестве терапевтических мишеней [11].

В настоящее время доказано, что для успешного управления СД 2 типа, в том числе на старте терапии, необходимо комбинировать антигипергликемические препараты, которые дополняли бы действие друг друга. В то же время установлено, что одновременный прием

нескольких препаратов затрудняет соблюдение предписанного режима. Несоблюдение схемы приема лекарственных препаратов при комбинированной терапии объясняется необходимостью принимать большое количество таблеток (рис. 1), а также развитием побочных эффектов. Это приводит к снижению приверженности лечению или его отмене, субоптимальным клиническим результатам.

Результаты исследования, проведенного А.Н. Раес и соавт. (1997) [12], продемонстрировали, что при назначении лекарственного препарата два раза в день приверженность пациентов лечению составляет 66%.

Установлено, что приверженность терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) варьируется от 30 до 90% [13, 14]. Низкая приверженность терапии (участники исследования получали ПССП, статины и гипотензивные препараты) увеличивала частоту неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа. Общая смертность в группе с высокой приверженностью лечению ( $n = 9076$ ) составила 4%, с низкой ( $n = 2456$ ) – 5,9% ( $p < 0,001$ ). Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в первой группе – 7,7%, во второй – 8,1% ( $p < 0,001$ ) [13].

Y. Rozenfeld и соавт. (2008) установили, что приверженность лечению ПССП обратно пропорциональна уровню HbA1c [14]. Так, увеличение приверженности терапии на 10% приводит к снижению значений HbA1c на 0,1% ( $p = 0,0004$ ).

Одним из возможных путей решения проблемы низкой приверженности лечению может стать применение фиксированных комбинаций ПССП. Это в свою очередь приведет к более выраженному клиническому эффекту (рис. 2 и 3).

Первый метаанализ, в котором сравнивалась эффективность контроля гликемии при использовании фиксированной и свободной комбинаций, выполнен по результатам десяти клинических исследований с участием 70 573 пациентов с СД 2 типа.

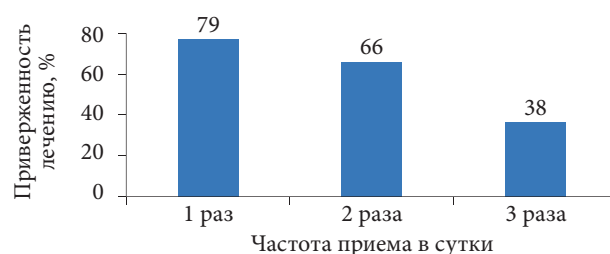


Рис. 1. Влияние кратности приема препарата на приверженность пациентов лечению

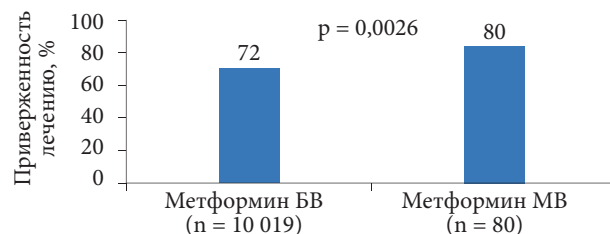


Рис. 2. Приверженность лечению при переходе с метформина БВ на метформин МВ

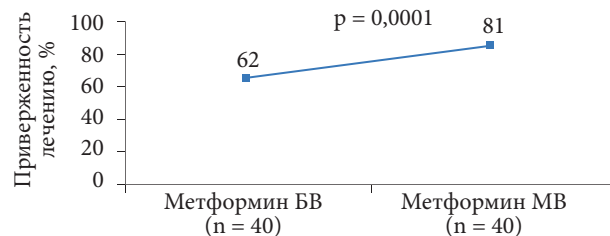


Рис. 3. Приверженность пациентов лечению до и после перехода на метформин МВ

Применение фиксированной комбинации ассоциировалось с более низким уровнем HbA1c. Средняя разница по данному показателю между группами составила -0,53% (95%-ный доверительный интервал -0,78--0,28,  $p < 0,0001$ ) [15]. Какие группы препаратов возможно комбинировать?

В ряде клинических исследований изучены преимущества и недостатки бигуанидов, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндионов и инсулина. Возможность комбинации лекарственных средств трех последних групп ограничена из-за риска увеличения массы тела (производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы и инсулин), гипогликемии (производные сульфонилмочевины и инсулин), истощения бета-клеток (производные сульфонилмочевины) [16]. Предпочтительной может



оказаться комбинация с агонистами рецепторов ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4. Обе группы препаратов увеличивают концентрацию ГПП-1 и таким образом влияют на многие патогенетические механизмы СД 2 типа [17].

Когда следует назначать комбинированную терапию?

Учитывая сложный патогенез СД 2 типа, двухкомпонентная сахароснижающая терапия показана пациентам с уровнем HbA1c более 7,6%.

## Метформин

Метформин – сенситайзер инсулина в большей степени в печени и в меньшей – в мышечной и жировой тканях [18]. Как было сказано выше, его действие преимущественно направлено на ингибирование глюконеогенеза в печени [19]. Метформин способен снижать абсорбцию глюкозы в кишечнике и увеличивать эндогенные уровни ГПП-1 [20], что приводит к уменьшению постпрандиальной гликемии.

Молекулярный механизм метформина до конца не изучен. На сегодняшний день установлено, что он влияет на клеточные мембраны, воздействует на окисление дыхательной цепи и активацию аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы [18].

Повышение чувствительности периферических тканей к инсулину под влиянием метформина реализуется через ряд клеточных механизмов. Повышаются количество и аффинность рецепторов инсулина.

Происходит стимуляция тирозинкиназной активности рецепторов инсулина, а также экспрессии и активности транспортеров глюкозы, их транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану. В результате поглощение глюкозы органами – мишенями инсулина (печенью, мышечной и жировой тканями) увеличивается, усиливается синтез гликогена в печени.

Метформин также способен влиять на жировой обмен [21]. Повышение концентрации свободных жирных кислот наблюдается у большинства больных СД 2 типа. На фоне метформина окисление свободных жирных кислот уменьшается на 10–30%, что приводит к улучшению чувствительности тканей к инсулину и коррекции его секреции [22].

Стандартный метформин быстрого высвобождения (БВ) требует двукратного приема в сутки. Такая терапия может плохо переноситься из-за развития неблагоприятных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Метформин медленного высвобождения (МВ), или лонг, принимается один раз в день, поэтому характеризуется меньшей частотой нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Фармакокинетика двух форм метформина представлена на рис. 4.

В когортном исследовании, продолжавшемся 52 недели, проанализированы 310 карт больных, получавших метформин МВ, и 158 карт больных, получавших метформин БВ [23]. Обе группы включали пациентов, принимавших указанный препарат в качестве первой линии не более двух лет до начала исследования.

Предыдущий опыт побочных эффектов на фоне применения метформина БВ не препятствовал включению больных в исследование. Однако из него исключались пациенты с серьезными заболеваниями ЖКТ, умеренной или тяжелой печеночной или почечной недостаточностью.

Первичными конечными точками стали общая частота желудочно-кишечных нежелательных явлений и частота диареи.

С метформина БВ на метформин МВ было переведено 205 пациентов. Общая частота желудочно-кишечных нежелательных реакций при применении метформина БВ составила 26,34%, после перехода на метформин МВ – 11,71%. Частота диареи сократилась с 18,05 до 8,29%. Статистически значимого различия в суточных дозах препаратов в обеих группах не зафиксировано.

В другое исследование было включено 253 пациента европеоидной расы с СД 2 типа, не достигших целевого показателя HbA1c (> 7,0 и < 8,5%) на диетотерапии [24]. Больных рандомизировали на две группы: первая получала метформин БВ, вторая – метформин МВ. Препараты назначались в максимально переносимой дозе: средняя доза метформина БВ – 2000 ± 1000 мг/сут, метформина МВ – 1000 ± 500 мг/сут. Оценивались масса тела, уровень HbA1c, глюкозы плазмы натощак и постпрандиально, инсулина плазмы натощак (ИПН), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), липидный профиль, значения отдельных адипоцитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), висфатина, васпина), а также удовлетворенность лечением. Через шесть месяцев в обеих группах отмечено сопоставимое снижение массы тела и индекса массы тела, однако показатели гликемического контроля, НОМА-IR в группе метформина МВ были достоверно лучше. В группе метформина МВ также зафиксировано достоверное снижение значений общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Кроме того, у принимавших метформин МВ были снижены уровни ФНО-альфа, СРБ, васпина и повышен уровень висфатина.

Результаты фармакоэкономического анализа свидетельствуют, что с позиций эффективности и безопасности, влияния на качество жизни, затрат на лечение СД 2 типа и его осложнений перевод пациентов с метформина БВ на метформин МВ предпочтителен. Терапия метформином МВ ассоциировалась с лучшим конт-

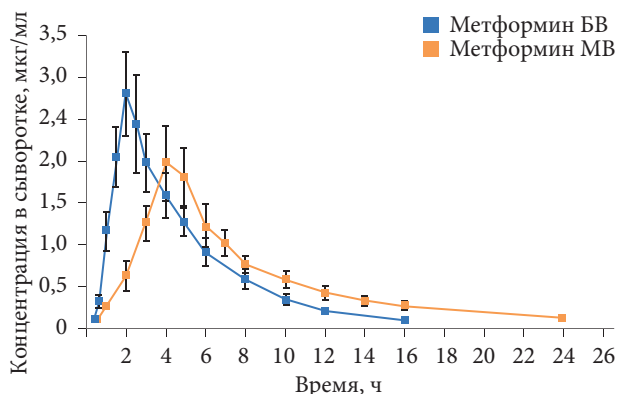


Рис. 4. Особенности фармакокинетики метформина БВ и метформина МВ

# Янумет

✓ Фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, эффективно снижает уровень HbA1c на 3,6%. Ситаглиптин обладает доказанной безопасностью с 10-летним опытом применения.<sup>1,2,7</sup>

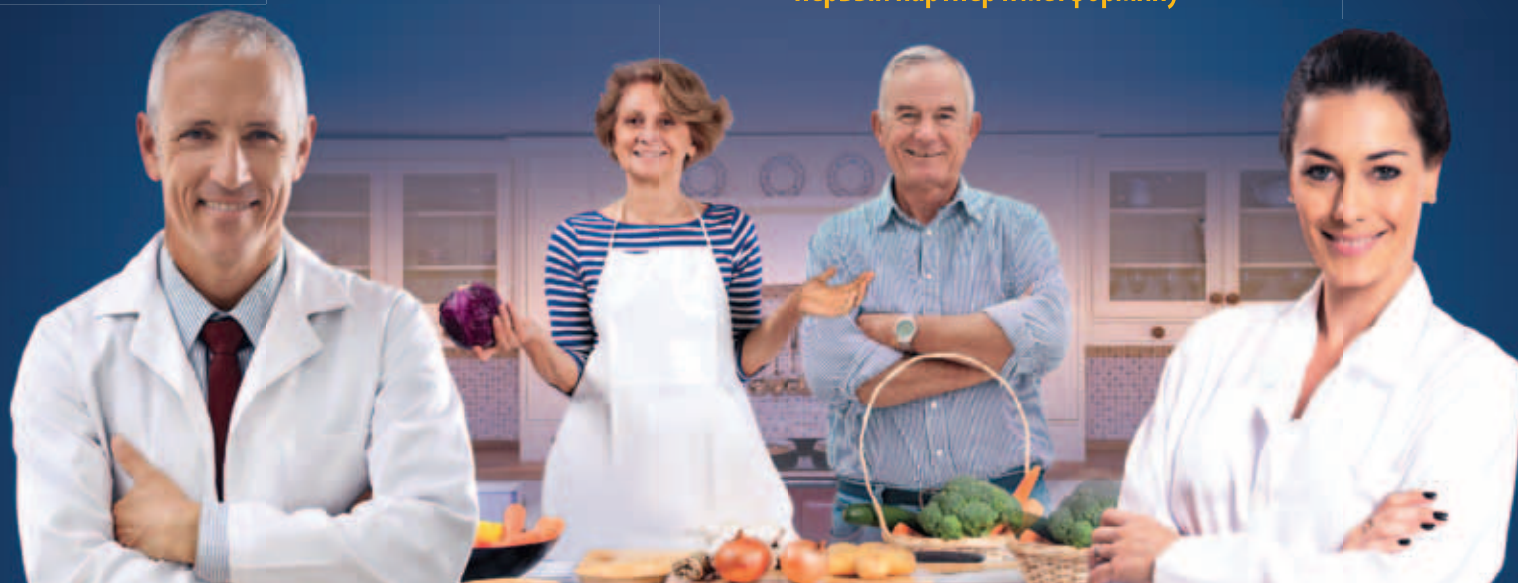
✓ Эффективная фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина. Ситаглиптин в комбинации с метформином не увеличивает риск развития гипогликемий и может приводить к снижению массы тела.<sup>\*3,4,5</sup>

✓ Препарат выбора для стартовой терапии пациентам с СД 2 типа и уровнем HbA1c от 7,6-9,0%.<sup>3</sup>



# Янувия

первый партнер к метформину<sup>3</sup>



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® (ситаглиптин + метформин)

**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 йодосодержащего 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.

\* по сравнению с комбинацией сульфонилмочевина + метформин

1. Engel SS et al. Endocr Pract. 2013;19:751-757

2. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queryai.cfm>

3. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 7-й выпуск, 2015

4. Arechavaleta R et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13:160-168

5. Valensi P et al., Diabetes & Metabolism 41 (2015) 231-238

6. Перечень ЖНВЛП. Распоряжение правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р, г. Москва, приложение № 1

7. <http://clinicaltrials.gov>

8. <http://galienfoundation.org/en/website/hall-of-fame/prix-galien-usa-winners>



В 2007 году Медалью Галена за лучший фармацевтический продукт награждена компания «Merck&Co.» за препарат Янувия (ситаглиптин)<sup>8</sup>



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.msd.ru](http://www.msd.ru) DIAB-1173008-0008 02.2016

**Янумет®**  
(ситаглиптин/метформин, MSD)

1 раз в день  
**Янувия®**  
(ситаглиптин, MSD)

Реклама

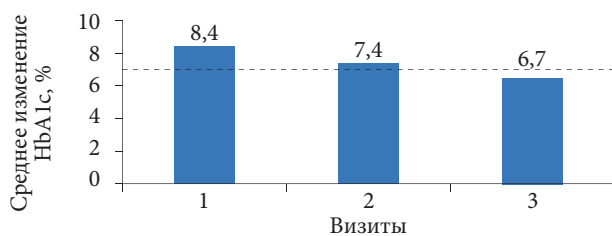


Рис. 5. Снижение среднего показателя HbA1c за шесть месяцев наблюдения

ролем гликемического профиля, что в долгосрочной перспективе позволит сократить частоту осложнений. Кроме того, она характеризовалась меньшей частотой нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Эти факторы опосредованно и в совокупности с лучшим контролем над массой тела были отражены в виде интегрального показателя эффективности [25].

### Ситаглиптин

Ингибиторы ДПП-4, известные как глиптины (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин), представляют собой относительно новую группу ПССП. Первым и наиболее изученным представителем данного класса является ситаглиптин (Янувия®). В отечественной многоцентровой наблюдательной программе «Диа-Да» проанализированы результаты в отношении 923 больных СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c > 7%), исходно не получавших медикаментозную терапию (14%) и получавших метформин в дозе 1000–2000 мг/сут (86%). На момент включения в программу уровень HbA1c составлял 8,4%. При этом у 50% пациентов он достигал 7–8%, у 27% – 8–9%, у 14% – 9–10%, у 9% больных – более 10% [26].

Через шесть месяцев комбинированной терапии ситаглиптином и метформинотом отмечалось достоверное снижение уровня HbA1c – в среднем на 1,7% (с 8,4 до 6,7%) (рис. 5).

В связи с высокой сердечно-сосудистой смертностью среди больных СД 2 типа особенно важна сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающей терапии. Сердечно-сосудистые исходы при применении ситаглиптина оценивались в крупнейшем рандомизированном клиническом исследовании TECOS. Оно было призвано показать, что риск сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших ситаглиптин в дополнение к стандартной терапии, не превышает таковой у пациентов, принимавших стандартную терапию [27].

В исследование включен 14 761 пациент с СД 2 типа. В группу терапии ситаглиптином рандомизированы 7332 больных в возрасте  $65,4 \pm 7,9$  года, среди них женщин – 2134 (29,1%). Группа сравнения была сопоставима по указанным характеристикам.

Анализ результатов по первичной комбинированной конечной точке продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между группами. Кроме того, было отмечено, что добавление ситаглиптина к стандартной терапии не приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Особый интерес представлял анализ результатов исследования TECOS по одной из вторичных конечных точек – частоте госпитализаций по причине сердечной недостаточности, поскольку в исследовании EXAMINE отмечена тенденция к увеличению данного

показателя (на 19%), в исследовании SAVOR-TIMI – достоверное увеличение (на 27%).

В исследовании TECOS как в отношении частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, так и в отношении частоты сердечно-сосудистой смерти различий между группами не зафиксировано. Таким образом, полученные результаты дают основание предположить, что ситаглиптин обладает хорошим профилем сердечно-сосудистой безопасности.

### Фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина МВ

Новый препарат Янумет® Лонг представляет собой фиксированную комбинацию метформина МВ и ингибитора ДПП-4 ситаглиптина. Янумет® Лонг показан пациентам с СД 2 типа в качестве стартовой терапии и для интенсификации моно- или комбинированной терапии. Рекомендуются режим приема – один раз в сутки во время еды вечером.

### Заключение

Учитывая комплементарные механизмы действия ситаглиптина и метформина МВ, применение фиксированной их комбинации (препарат Янумет® Лонг) будет способствовать уменьшению гликемии и достижению целевых показателей HbA1c у пациентов с СД 2 типа. Кроме того, такая комбинация потенциально может снижать частоту побочных реакций со стороны ЖКТ и улучшать приверженность пациентов терапии вследствие удобства режима приема (один раз в сутки). Как следствие, повысятся шансы на более успешное управление заболеванием. ☼

### Литература

1. IDF, 2017.
2. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016. Vol. 115. P. 90–95.
3. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012 // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 4. P. 1033–1046.
4. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Новые представления о нарушении глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2 типа. Клинические последствия // *Сахарный диабет.* 2015. Т. 18. № 3. С. 23–31.
5. Matthaie S., Hamann A., Klein H.H. et al. Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // *Diabetes.* 1991. Vol. 40. № 7. P. 850–857.





6. Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus // Am. J. Med. 1997. Vol. 102. № 1. P. 99–110.
7. Derosa G., D'Angelo A., Romano D., Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes // Drug Des. Devel. Ther. 2017. Vol. 11. P. 1481–1488.
8. Guideline for management of postmeal glucose. IDF, 2007 // www.in.gov/isdh/files/Guideline\_PMG\_final.pdf.
9. 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.
10. Capuano A., Sportiello L., Maiorino M.I. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin // Drug Des. Devel. Ther. 2013. Vol. 7. P. 989–1001.
11. Nauck M.A. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications // Am. J. Med. 2011. Vol. 124. Suppl. 1. P. S3–S18.
12. Paes A.H., Bakker A., Soe-Agnie C.J. Impact of dosage frequency on patient compliance // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 10. P. 1512–1517.
13. Ho P.M., Rumsfeld J.S., Masoudi F.A. et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. № 17. P. 1836–1841.
14. Rozenfeld Y., Hunt J.S., Plauschinat C., Wong K.S. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care // Am. J. Manag. Care. 2008. Vol. 14. № 2. P. 71–75.
15. Han S., Iglay K., Davies M.J. et al. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 6. P. 969–977.
16. Zinman B. Initial combination therapy for type 2 diabetes mellitus: is it ready for prime time? // Am. J. Med. 2011. Vol. 124. № 1. Suppl. P. S19–34.
17. Lovshin J.A., Drucker D.J. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus // Nat. Rev. Endocrinol. 2009. Vol. 5. № 5. P. 262–269.
18. Giannarelli R., Aragona M., Coppelli A., Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today // Diabetes Metab. 2003. Vol. 29. № 4. Pt. 2. P. 6S28–6S35.
19. Hundal R.S., Krssak M., Dufour S. et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes // Diabetes. 2000. Vol. 49. № 12. P. 2063–2069.
20. Mulherin A.J., Oh A.H., Kim H. et al. Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell // Endocrinology. 2011. Vol. 152. № 12. P. 4610–4619.
21. DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. 1999. Vol. 131. № 4. P. 281–303.
22. Kimmel B., Inzucchi S.E. Oral agents for type 2 diabetes: an update // Clin. Diabetes. 2005. Vol. 23. № 2. P. 64–76.
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. Derosa G., D'Angelo A., Romano D., Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes // Drug Des. Devel. Ther. 2017. Vol. 11. P. 1481–1488.
25. Новиков И.В., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ использования метформина замедленного высвобождения в терапии сахарного диабета 2 типа // Фармакоэкономика: теория и практика. 2016. Т. 4. № 1. С. 88–94.
26. 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.
27. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.

## Janumet Long: Increase of Patients with Diabetes Mellitus Type 2 Adherence to Therapy

A.M. Mkrtumyan

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

*Diabetes mellitus type 2 in the prevalence and development of severe complications represents a threat to life in no less degree than AIDS. By developing the most formidable and frequent complications, diabetes mellitus is a leading pathology. Complications of diabetes often lead to blindness, amputation, hemodialysis, and coronary artery bypass grafting. Their development can be prevented by optimal glycemic control. It is not enough to prescribe effective hypoglycemic drugs, the patients should as well have high adherence to treatment. It can be increased by the reduction in the frequency of drugs application.*

*The article discusses the possibility of fixed combination of slow release Metformin and 4-sitagliptin dipeptidyl peptidase inhibitor concerning not only the improvement of the effectiveness of therapy, but as well the adherence to it.*

**Key words:** diabetes mellitus type 2, insulin resistance, metformin slow release, dipeptidyl peptidase 4, sitagliptin, Januvia, adherence to treatment

Эндокринология



<sup>1</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр эндокринологии

<sup>2</sup> ООО «Медицинский  
центр», Москва

# История помповой инсулинотерапии

Л.И. Ибрагимова<sup>1</sup>, Т.В. Никонова<sup>1</sup>, О.С. Деревянко<sup>2</sup>, А.Ю. Майоров<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Людмила Ибрагимова, [ibragimovaludmila@gmail.com](mailto:ibragimovaludmila@gmail.com)

*Более 90 лет в лечении сахарного диабета используются различные технологии. Постоянная подкожная инфузия инсулина, или помповая инсулинотерапия, была разработана как исследовательская процедура в 1970-х гг. Однако она очень быстро вошла в рутинную практику при сахарном диабете 1 типа. Последние годы отмечается значительный прогресс в развитии технологий помповой инсулинотерапии, перспективным направлением является создание искусственной поджелудочной железы, или замкнутого контура регуляции глюкозы. Это система будет автоматически, без вмешательства человека, вводить инсулин в зависимости от уровня глюкозы в крови.*

*В настоящем обзоре представлена история развития помповой инсулинотерапии – от первых разработок и исследований до современных возможностей.*

**Ключевые слова:** инсулиновая помпа, сахарный диабет, искусственная поджелудочная железа

В течение последних 30 лет для достижения строгого гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа используются две схемы интенсификации инсулинотерапии: постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ), или помповая инсулинотерапия, и многократные инъекции инсулина. Обе схемы были введены в практику в конце 1970-х гг. [1–3] и нацелены на достижение максимально близкой к норме гликемии за счет имитации секреции инсулина, которая наблюдается у здоровых лиц: медленное, базальное поступление в течение 24 часов и введение

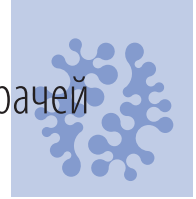
дополнительных доз (болюсов) во время приема пищи. ППИИ подразумевает использование небольшой, портативной электромеханической помпы для введения инсулина короткого (ультракороткого) действия через имплантированный под кожу катетер с целью обеспечения как базальной, так и болюсной дозы инсулина [4, 5]. Внедрению ППИИ в рутинную практику способствуют доступность современных надежных помп, более широкий клинический опыт применения помповой терапии, наличие мощной доказательной базы ее эффективности и разработка национальных руководств, описывающих оптималь-

ное использование и клинические показания [6].

В мире помповая инсулинотерапия применяется довольно широко. До 34% взрослых пациентов с СД 1 типа в США и до 25% – в Европе для введения инсулина используют помпы [7].

Методика ППИИ разработана и применена в 1970-х гг. в качестве процедуры для проведения исследования. Однако в настоящее время этот метод стал традиционной практикой лечения отдельной группы пациентов с СД 1 типа [8].

Тридцать лет назад еще не было известно, являются ли микрососудистые осложнения СД неотъемлемой составляющей патологического процесса (то есть развиваются параллельно с СД), или же прямым следствием длительной гипергликемии, которая поражает мелкие кровеносные сосуды. Однако методы лечения, применявшиеся в тот период, были недостаточно эффективны для поддержания относительно нормального уровня глюкозы в крови в течение времени, достаточно длительного для экспериментальной оценки связи между плохим контролем СД и тканевыми осложнениями. Поэтому ряд организаций был призван начать разработку более физиологичных методов введения инсулина, которые могли бы принципиально улучшить гликемический контроль [9, 10].



Концепция физиологичного введения инсулина возникла из идеи, что имитация секреции инсулина, наблюдаемой у здорового человека, в значительной мере улучшит метаболический контроль при СД. Физиологическая секреция инсулина включает три основных компонента: медленное и постоянное выделение в течение 24 часов (базальный инсулин), усиленное выделение во время приема пищи (прандиальный инсулин) и регулирование этих процессов по принципу обратной связи, когда секреция инсулина изменяется в зависимости от уровня глюкозы в крови для поддержания эугликемии [10].

С 1960-х гг. предпринимались попытки сконструировать искусственную поджелудочную железу (ИПЖ) с введением инсулина в замкнутом контуре (Arnold Kadish, 1963), а в середине 1970-х гг. разработанной большой и достаточно сложный прикроватный аппарат для введения инсулина с обратной связью – Biostator GCIS (Glucose Controlled Insulin Infusion System). Указанный прибор стал воплощением идеи ИПЖ, которая не требует участия пациента в ее работе. Это устройство, которое применяется и в настоящее время при проведении научных исследований, способно измерять концентрацию глюкозы в крови каждую минуту с помощью специального внутрисосудистого катетера и в зависимости от полученных результатов изменять скорость введения инсулина и глюкозы для поддержания гликемии в заданном диапазоне [11, 12].

Очевидно, что данную технологию невозможно было бы применять для ежедневного контроля СД, поэтому была поставлена задача достичь такого же эффективного контроля без замыкания контура – вводя инсулин с базальной скоростью и болюсно в соответствии с потребностями пациента. Это получило название «инфузия инсулина в открытом цикле».

В новаторском исследовании G. Slama и соавт. (1974) [13] семи

пациентам с СД 1 типа проводились внутривенные инфузии обычного (регулярного) инсулина от одного до пяти дней с помощью перистальтической помпы, которую носили в сумке. При использовании системы с открытым циклом был достигнут очень хороший гликемический контроль. Предположив, что более длительные периоды инфузии возможно внедрить без риска развития тромбоза и септицемии путем внутривенного введения препарата, в качестве подхода к достижению тщательного гликемического контроля при СД 1 типа начали исследовать подкожное введение инсулина с разными скоростями. В первой полной статье, опубликованной в 1978 г., описывалось использование ППИИ у 12 пациентов с СД 1 типа в условиях стационара в течение одного дня [1]. Портативная шприцевая помпа весом 159 г, работавшая от батарейки (Mill Hill Infuser) и предназначенная для введения лекарственных препаратов животным, была адаптирована для введения инсулина с двумя скоростями: базальной (фоновой) и в восемь раз более высокой болюсной. В последнем случае инсулин вводился в течение 17 минут перед приемом пищи. Монокомпонентный свиной инсулин короткого действия вводился помпой через тонкий катетер, конец которого был имплантирован в подкожные ткани.

Результаты исследования оказались обнадеживающими: средний уровень глюкозы в крови снизился по прошествии всего одного дня у восьми пациентов из 12 – с  $9,7 \pm 3,8$  ммоль/л при традиционной инъекционной терапии до  $5,2 \pm 1,3$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) при помповой.

Эффективность ППИИ подтверждена другими исследовательскими группами [14, 15]. После этого были инициированы многочисленные исследования, в которых продемонстрированы улучшение и оптимизация контроля СД при использовании

ППИИ. Кроме того, изучены эффективность длительного использования ППИИ в амбулаторных условиях и безопасность метода [16, 17].

В нескольких ранних исследованиях установлено, что хороший гликемический контроль при использовании ППИИ сопровождается нормализацией показателей промежуточных метаболитов, которые обычно нарушаются при множественных инъекциях инсулина, таких как лактат, кетоны, липиды и аминокислоты [14, 16]. Полученные данные продемонстрировали вторичную природу этих метаболических нарушений при субоптимальном замещении инсулина у пациентов с СД.

Со временем инсулиновые помпы совершенствовались, становились более компактными и удобными. К 1987 г. в помпах уже была заложена возможность программировать разные скорости введения инсулина.

Создание генно-инженерных аналогов инсулина ультракороткого действия сыграло значительную роль в развитии помповой терапии. При их использовании в помпах появилось гораздо больше возможностей для управления выраженностью сахароснижающего эффекта, а значит, для интенсификации инсулинотерапии. В конце XX – начале XXI в. помпы стали еще более компактными, многофункциональными и удобными. Появились бескатетерные помпы (помпа крепится непосредственно на кожу и вводит инсулин через маленький прокол), помпы, автоматически рассчитывающие дозы инсулина, помпы, позволяющие запрограммировать разные профили введения инсулина: в базальном режиме, в болюсном – на пищу с разной скоростью всасывания (растянутый и многоволновой болюс).

По мнению экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, на сегодняшний день помпа – самый физиологичный способ введения инсулина.

Эндокринология



В 2000 г. появились системы для непрерывного мониторинга гликемии (Continuous Glucose Monitoring System – CGMS), в 2004 г. – системы мониторинга в режиме реального времени. В 2006 г. разработчики объединили метод непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени с инсулиновой помпой, так появилась первая интегрированная система «помпа + монитор гликемии» (Medtronic Paradigm Real-Time 722).

В помпы последнего поколения заложена функция реагировать на изменение концентрации глюкозы в крови без участия пациента. Подача инсулина уменьшается или останавливается при снижении концентрации глюкозы в крови ниже гипогликемического порога. Это позволит снизить частоту как легких, так и тяжелых гипогликемий [18, 19].

Последние годы отмечается значительный прогресс в развитии помповой инсулинотерапии и систем длительного мониторинга глюкозы. Основной целью совершенствования технологий является создание ИПЖ, или замкнутого контура регуляции глюкозы. Эта система будет вводить инсулин автоматически в зависимости от уровня глюкозы в крови. В 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило инсулиновую помпу MiniMed 670G от Medtronic. Устройство измеряет уровень глюкозы каждые пять минут и при необходимости самостоятельно вводит инсулин.

В настоящее время как минимум 20 научно-исследовательских групп занимаются разработкой ИПЖ.

Чаще ИПЖ представляют как медицинский прибор (на основе

инсулиновой помпы), работающий по принципу замкнутой системы и осуществляющий непрерывное мониторинг гликемии, постоянную инфузию инсулина и регуляцию ее скорости исходя из результатов мониторинга, передаваемых на блок управления. Последний может представлять собой устройство на основе обычного смартфона.

Современные технологические достижения позволяют создать ИПЖ, которую можно было бы применять для лечения пациентов с СД в амбулаторных условиях. Однако существует ряд сложностей: длительный период времени до наступления эффекта (5–15 минут) и большая продолжительность эффекта (4–6 часов) даже у генно-инженерных аналогов инсулина ультракороткого действия, высокая вариабельность абсорбции, обусловленная особенностями тканей, способностью молекул инсулина к агрегации, с образованием депо инсулина [20].

Один из альтернативных способов введения инсулина – интраперитонеальная (ИП) инфузия, по мнению ряда исследователей [20, 21], является наиболее перспективным на данном этапе разработок ИПЖ.

ИП-инфузия инсулина, как вариант помповой инсулинотерапии, постепенно входит в рутинную клиническую практику (активно применяется в Германии, Франции, Норвегии и др.).

Первая, разработанная в конце 1980-х гг. имплантируемая инсулиновая помпа получила развитие, проведен ряд успешных клинических исследований с ее применением. Однако использование имплантируемой инсулиновой помпы по-прежнему

ограниченно, в том числе из-за относительно высокого риска развития нежелательных эффектов, требующих хирургического лечения.

ИП-инфузия инсулина можно осуществлять не только с помощью имплантированной инсулиновой помпы. В 1990-х гг. был разработан лапаропорт для ИП-инфузии инсулина с помощью носимой инсулиновой помпы. В переднюю брюшную стенку имплантируется специальный лапаропорт, который соединяет отходящий в брюшную полость и подшиваемый к серозной оболочке катетер с обычной инсулиновой помпой. При использовании лапаропорта повторные хирургические вмешательства (для заполнения резервуара инсулином и ревизии катетера) практически исключаются.

Проводившиеся с 2009 г. многоцентровые рандомизированные исследования подтвердили эффективность и безопасность как данного метода инсулинотерапии в целом, так и устройства DiaPort в частности [22, 23].

Очевидно, в обозримом будущем будет создан носимый индивидуальный прибор, полностью выполняющий функцию поджелудочной железы и способный без участия пациента поддерживать идеальный уровень углеводного обмена [24].

#### **Информация о финансировании.**

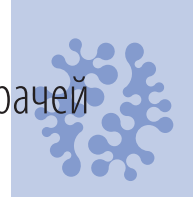
Аналитическая работа по подготовке статьи проведена в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект № 17-75-30035).

#### **Информация о конфликте интересов.**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература

1. Pickup J.C., Keen H., Parsons J.A., Alberti K.G. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia // Br. Med. J. 1978. Vol. 1. № 6107. P. 204–207.
2. Phillips M., Simpson R.W., Holman R.R., Turner R.C. A simple and rational twice daily insulin regime. Distinction between basal and meal insulin requirements // Q. J. Med. 1979. Vol. 48. № 191. P. 493–506.
3. Майоров А.Ю., Никонова Т.В., Смирнова О.М. и др. Лечение сахарного диабета типа 1 // Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / под ред. И.И. Дедова,



- М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. С. 176–251.
4. *Pickup J.C.* Insulin Pump Therapy and Continuous Glucose Monitoring. Oxford: Oxford University Press, 2009.
  5. *Pickup J.C.* Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 17. P. 1616–1624.
  6. *Pickup J.C.* Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. Vol. 8. № 7. P. 425–433.
  7. Филиппов Ю.И., Ибрагимова Л.И., Пекарева Е.В. Расчет доз инсулина с помощью инсулиновой помпы: оптимизация настроек «калькуляторов болюсов» // *Сахарный диабет.* 2012. № 3. С. 74–80.
  8. Филиппов Ю.И., Федорова Е.А., Карпельев В.А и др. На пути к искусственной поджелудочной железе // *Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.* М.: Медицинское информационное агентство, 2016. С. 481–502.
  9. *Cahill G.F. Jr., Etwiler D.D., Freinkel N.* Control and diabetes. *Mass. Medical Soc.*, 1976.
  10. *Pickup J.C.* Banting Memorial Lecture 2014\* Technology and diabetes care: appropriate and personalized // *Diabet. Med.* 2015. Vol. 32. № 1. P. 3–13.
  11. *Albisser A.M., Leibel B.S., Ewart T.G. et al.* An artificial endocrine pancreas // *Diabetes.* 1974. Vol. 23. № 5. P. 389–396.
  12. *Pfeiffer E.F., Thum C., Clemens A.H.* The artificial beta cell – a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system) // *Horm. Metab. Res.* 1974. Vol. 6. № 5. P. 339–342.
  13. *Slama G., Hautecouverture M., Assan R., Tchobroutsky G.* One to five days of continuous intravenous insulin infusion on seven diabetic patients // *Diabetes.* 1974. Vol. 23. № 9. P. 732–738.
  14. *Tamborlane W.V., Sherwin R.S., Genel M., Felig P.* Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump // *N. Engl. J. Med.* 1979. Vol. 300. № 11. P. 573–578.
  15. *Champion M.C., Shepherd G.A., Rodger N.W., Dupre J.* Continuous subcutaneous infusion of insulin in the management of diabetes mellitus // *Diabetes.* 1980. Vol. 29. № 3. P. 206–212.
  16. *Pickup J.C., White M.C., Keen H. et al.* Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetics at home // *Lancet.* 1979. Vol. 314. № 8148. P. 870–873.
  17. *Mecklenburg R.S., Benson J.W. Jr., Becker N.M. et al.* Clinical use of the insulin infusion pump in 100 patients with type I diabetes // *N. Engl. J. Med.* 1982. Vol. 307. № 9. P. 513–518.
  18. *Pickup J.C.* Insulin pumps // *Diabetes Technol. Ther.* 2017. Vol. 19. № S1. P. s19–s26.
  19. *Battelino T., Phillip M., Bratina N. et al.* Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 4. P. 795–800.
  20. Карпельев В.А., Федорова Е.А., Филиппов Ю.И. и др. Интраперитонеальная инфузия инсулина при сахарном диабете: на пути к искусственной поджелудочной железе // *Сахарный диабет.* 2015. № 18 (3). С. 32–45.
  21. *Renard E.* Insulin delivery route for the artificial pancreas: subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous? Pros and cons // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2008. Vol. 2. № 4. P. 735–738.
  22. *Logtenberg S.J., Kleefstra N., Houweling S.T. et al.* Health-related quality of life, treatment satisfaction, and costs associated with intraperitoneal versus subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 6. P. 1169–1172.
  23. *Logtenberg S.J., Kleefstra N., Houweling S.T. et al.* Improved glyemic control with intraperitoneal versus subcutaneous insulin in type 1 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 8. P. 1372–1377.
  24. *Pickup J.C.* Diabetes: insulin pumps after injections and CGM in T1DM // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017. Vol. 13. № 10. P. 568–569.

## Insulin Pump Therapy History

L.I. Ibragimova<sup>1</sup>, T.V. Nikonova<sup>1</sup>, O.S. Derevyanko<sup>2</sup>, A.Yu. Mayorov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center on Endocrinology

<sup>2</sup> JSC 'Medical Center', Moscow

Contact person: Lyudmila Ibragimovna Ibragimova, [ibragimovalyudmila@gmail.com](mailto:ibragimovalyudmila@gmail.com)

*Technology has been an important part of diabetes care for more than 90 years. Continuous subcutaneous insulin infusion or insulin pump therapy was developed as a research procedure in the 1970s, but very quickly entered the routine practice of treating type 1 diabetes. In recent years there has been significant progress in the development of insulin pump therapy and the main goal of the further development of these technologies is the creation of an artificial pancreas or a closed loop system that will automatically introduce insulin, without human intervention, depending on the level of blood glucose.*

*This review is devoted to insulin pump therapy history from the first development and researches to the modern capabilities of insulin pumps.*

**Key words:** insulin pump, diabetes mellitus, artificial pancreas

Эндокринология



КАФЕДРА

КЛД

XXIII Всероссийская  
научно-практическая конференция  
с международным участием

# Традиции и новации клинической лабораторной диагностики

20–22 марта 2018 года

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР  МЕДИ Экспо

Реклама

## СТОИМОСТЬ УЧАСТИЯ

Регистрационный взнос	Стоимость, включая НДС 18%
ПОЗДНИЙ (при оплате с 31.12.2017 по 06.03.2018)	1 000 Р
ПРИ ОПЛАТЕ НА МЕСТЕ	2 000 Р
Для аспирантов, ординаторов, студентов, интернов (при предъявлении удостоверения, без портфеля, без сертификата)	бесплатно

Тезисы принимаются до 10 февраля 2018 г.  
на электронную почту: [kafedra-kdl@list.ru](mailto:kafedra-kdl@list.ru) и [vydolgov@inbox.ru](mailto:vydolgov@inbox.ru)

Заявка по учебному мероприятию представляется в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования (НМО) о соответствии установленным требованиям координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Регистрация участников  
**Мария СИЗОВА**  
[reg@mediexpo.ru](mailto:reg@mediexpo.ru)  
тел. +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)  
моб. +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,  
заказ авиа-и ж/д билетов,  
экскурсии  
[hotel@mediexpo.ru](mailto:hotel@mediexpo.ru)  
тел. +7 (495) 721-88-66 (доб. 119)

Менеджер проекта  
**Анастасия КНЯЗЕВА**  
[knyazeva@mediexpo.ru](mailto:knyazeva@mediexpo.ru)  
тел. +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)  
моб. +7 (926) 611-23-94

Менеджер по работе с клиентами  
**Екатерина ГУДЗЬ**  
[ekaterina@mediexpo.ru](mailto:ekaterina@mediexpo.ru)  
тел. +7 (495) 721-88-66 (доб. 118)  
моб. +7 (926) 912-91-28



## ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ОРГКОМИТЕТА

ДОЛГОВ  
Владимир Владимирович,  
доктор медицинских наук,  
профессор

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас и ваших коллег к участию в XXIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Традиции и новации клинической лабораторной диагностики»!

За последние несколько лет произошли существенные изменения организационных форм, технологических основ, системы подготовки кадров как в медицине в целом, так и в клинической лабораторной диагностике, в частности. Мы являемся свидетелями перехода от бюджетного на хозрасчетное здравоохранение, от структурированного лабораторного исследования – к аутсорсингу; от ручного труда – к автоматизации лабораторных исследований, внедрения высокочувствительных лабораторных исследований и перехода традиционных лабораторных тестов в категорию предварительных или скрининговых. Значительные изменения претерпевает система подготовки и переподготовки врачей с внедрением новых образовательных стандартов, системы непрерывного образования, аккредитации специалистов. Такие серьезные инновации требуют серьезного обсуждения и формирования стратегии развития специальности с учетом традиций, которые наработаны медицинской специальностью «клиническая лабораторная диагностика» и сформированной и активно работающей лабораторной службой страны.



Реклама



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2  
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

**19–21 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА**

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) 

Российское научное медицинское общество терапевтов  
Научное общество гастроэнтерологов России  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова  
Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России



20-й ЮБИЛЕЙНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
СЛАВЯНО-БАЛТИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2018»

19-й СЪЕЗД НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ  
РОССИИ

**16–18 МАЯ 2018 ГОДА**



Конгресс-центр «Московский»  
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»

Санкт-Петербург, Московский пр., 97а

[www.gastroforum.ru](http://www.gastroforum.ru)

ОРГКОМИТЕТ

+7 (812) 644-53-44

[gastroforum@inbox.ru](mailto:gastroforum@inbox.ru)



## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Амбулаторно-поликлиническая служба, новые направления, достижения и перспективы, роль в охране здоровья населения
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи, вопросы внедрения новых медицинских технологий в амбулаторную практику
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Аборты: правовые, социальные, медицинские аспекты, профилактика абортов и их осложнений
- Современные достижения и перспективы в развитии методов контрацепции. Новое в контрацепции
- Контрацепция у женщин с отягощенным соматическим анамнезом
- Генитальные инфекции с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Инфекции, передаваемые половым путем: новые возможности диагностики и лечения
- Папилломавирусная инфекция с позиций гинеколога, иммунолога, вирусолога, онколога
- Заболевания шейки матки у женщин различного возраста: диагностика, лечение, профилактика
- Спорные вопросы акушерства и гинекологии
- Актуальные проблемы гинекологии (ВЗОМТ, миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы, нарушение менструального цикла, нейрообменноэндокринный синдром и др.)
- Репродуктивная хирургия
- Актуальные проблемы акушерства: экстрагенитальные, инфекционные, онкологические заболевания и беременность, успехи и достижения в лечении и профилактике осложнений
- Подготовка к беременности
- Беременность и роды у женщин групп высокого риска: особенности предгравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродового периода
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Невынашивание беременности: современные тенденции, стандарты, протоколы
- Преэклампсия: прогнозирование, ранняя диагностика, тактика ведения
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине, пренатальная диагностика
- Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия
- Вопросы андрологии, урогинекологии, сексологии – рекомендации специалистов на стыке дисциплин
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение – достижения и перспективы
- Амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации в современной гинекологии

XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ  
ЭКСПОЗИЦИЕЙ

### «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья»

3 –5 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА



#### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Москва, Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр  
(площадь Европы, д. 2)

#### ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

#### ПРИ УЧАСТИИ

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской ассоциации по цервикальному раку (ECCA)
- Европейского общества гинекологов

#### По вопросам научной программы проф. Прилепская В.Н.

e-mail: v.prilepская@inbox.ru  
тел. +7 (495) 438-69-34

#### Отели, заказ авиа- и ж/д билетов

e-mail: hotel@mediexpo.ru  
тел. +7 (495) 721-88-66 (105)  
моб. +7 (926) 095-29-02



Подробнее: [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

#### Участие в выставке Терен Виолетта

e-mail: teren@mediexpo.ru  
тел. +7 (495) 721-88-66 (106)  
моб. +7 (926) 611-23-75

#### Регистрация участников Сизова Мария

e-mail: reg@mediexpo.ru  
тел. +7 (495) 721-88-66 (111)  
моб. +7 (926) 095-29-02

МОСКВА,  
ЦЕНТР  
МЕЖДУНАРОДНОЙ  
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская  
набережная,  
д. 12



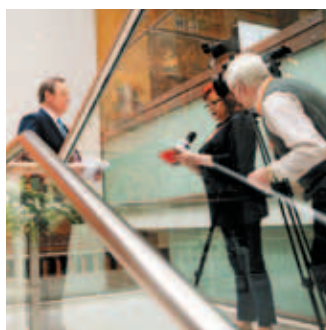
## XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ  
И ЗАЯВКИ  
УЧАСТНИКОВ  
НА САЙТЕ  
[chelovekilekarstvo.ru](http://chelovekilekarstvo.ru)

- ◆ Предварительная регистрация на сайте [chelovekilekarstvo.ru](http://chelovekilekarstvo.ru)
- ◆ Регистрация во время проведения конгресса – в холле первого этажа конгресс-центра
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ  
ПРАКТИКУЮЩИХ  
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 1 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте [chelovekilekarstvo.ru](http://chelovekilekarstvo.ru)

II СЪЕЗД  
МОЛОДЫХ  
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru)  
Участие в съезде молодых терапевтов [smt@chelovekilekarstvo.ru](mailto:smt@chelovekilekarstvo.ru)  
Заявки на участие в выставке [stend@chelovekilekarstvo.ru](mailto:stend@chelovekilekarstvo.ru)  
Информационное партнерство [press@chelovekilekarstvo.ru](mailto:press@chelovekilekarstvo.ru)  
109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, офис 202, тел./факс +7 (499) 584 4516



[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

# Сиофор<sup>®</sup> метформин

500 мг · 850 мг · 1000 мг

**В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет<sup>1</sup>**

**Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии<sup>1\*</sup>**

**Благоприятно воздействует на липидный обмен<sup>1</sup>**

**КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ  
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА<sup>1</sup>**



1. Инструкции по медицинскому применению препарата Сиофор<sup>®</sup>500 №PN013673/01-191015, препарата Сиофор<sup>®</sup>850 №PN013674/01-211015 и препарата Сиофор<sup>®</sup>1000 №ЛС-002180-130412  
2. Russian Pharma Awards 2014 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Препарат выбора при сахарном диабете 2 типа»  
\* В монотерапии

**Краткая информация по медицинскому применению**

**Торговое название:** Сиофор<sup>®</sup>. **Международное непатентованное название:** метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для контроля концентрации глюкозы в плазме крови. У взрослых препарат Сиофор<sup>®</sup> можно применять в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином. У детей старше 10 лет препарат Сиофор<sup>®</sup> можно применять в виде монотерапии или в комбинации с инсулином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома; почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин); печеночная недостаточность; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгеновских исследований с введением йодсодержащих контрастных веществ; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения хирургических вмешательств; острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек, например, дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание; внутрисосудистое введение йодсодержащего контрастного вещества; острые или хронические заболевания, способные вызвать тканевую гипоксию, например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок; печеночная недостаточность; лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **С осторожностью применять:** в период грудного вскармливания; в детском возрасте от 10 до 12 лет и у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 500 мг 1-2 раза в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 1500-2000 мг. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема. Препарат Сиофор<sup>®</sup> можно комбинировать с инсулином для улучшения гликемического контроля. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор<sup>®</sup> подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. Стандартная начальная доза для детей в возрасте 10-18 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время или после еды. Максимальная доза для детей составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема. **Побочное действие.** Со стороны нервной системы: нарушение вкуса. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, «металлический» привкус во рту. Со стороны кожных покровов: кожные реакции, например, гиперемия, зуд, крапивница. Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (требует прекращения лечения). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Одновременное применение не рекомендуется с алкоголем и этанолсодержащими препаратами (особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности). **Условия отпуска:** по рецепту.

Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата Сиофор<sup>®</sup>500 №PN013673/01-191015, препарата Сиофор<sup>®</sup>850 №PN013674/01-211015 и препарата Сиофор<sup>®</sup>1000 №ЛС-002180-130412. Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»,  
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной», блок Б.  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,  
<http://www.berlin-chefmie.ru>

Необходима инъекционная сахароснижающая терапия?

Баета Лонг.  
Свежее решение.  
1 раз в неделю

Раз в неделю   
**БАЕТА® ЛОНГ**  
эксенатид пролонгированного действия 2 мг

свежее  
решение

Реклама

# Баета Лонг. Свежее решение.

Раз в неделю 

**БАЕТА® ЛОНГ**  
эксенатид пролонгированного действия 2 мг

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ** по применению лекарственного препарата для медицинского применения Баета® Лонг. Регистрационный номер: ЛП-004205. Торговое наименование: Баета® Лонг. Международное непатентованное наименование (МНН): эксенатид. Лекарственная форма: порошок для приготовления суспензии для подкожного введения пролонгированного действия. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа у взрослых в качестве дополнительной терапии к метформину, производному сульфонилмочевины, тиазолидину, комбинации метформина и производного сульфонилмочевины или метформина и тиазолидину. В случае отсутствия адекватного гликемического контроля (на фоне применения этих препаратов в максимальных переносимых дозах). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к эксенатиду или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Сахарный диабет 1 типа или наличие диабетического кетоацидоза. Нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Наличие тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта с сопутствующим парезом желудка. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата Баета® Лонг не установлена). Острый панкреатит или наличие панкреатита в анамнезе. Совместное применение с инсулином. Медулярный рак щитовидной железы в личном или семейном анамнезе. Синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) II типа. Применение препарата Баета® Лонг у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести не рекомендуется (ввиду очень ограниченного опыта применения препарата у данной категории пациентов). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Рекомендуемая доза составляет 2 мг эксенатида один раз в неделю. Препарат Баета® Лонг можно применять в любое время суток независимо от приема пищи. В случае комбинации препарата Баета® Лонг с производным сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии (см. раздел «Особые указания» в полном варианте инструкции). Применение препарата Баета® Лонг не требует дополнительного самостоятельного контроля концентрации глюкозы в крови. Полную версию раздела «Способ применения и дозы» смотрите в полном варианте инструкции. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми побочными эффектами, отмеченными при применении препарата Баета® Лонг, были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и диарея). К другим явлениям относятся реакции в месте введения (зуд, образование уплотнений, эритема), гипогликемия (при совместном применении с препаратом сульфонилмочевины) и головная боль. Большинство побочных эффектов, возникающих на фоне применения препарата Баета® Лонг, были легкими или средней степени тяжести. Ниже представлены данные о побочных эффектах препарата Баета® Лонг, которые возникали в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении. Частота возникновения явлений представлена в следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/100), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (≥1/10000), неутонченной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Со стороны иммунной системы: редко – анафилактическая реакция. Со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (в случае комбинации с препаратом сульфонилмочевины); часто – снижение аппетита, нечасто – обезвоживание. Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, нечасто – дисгезия, сонливость. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, диарея; часто – рвота, диспепсия, боль в животе, диспропорциональная редукционная боль, вздутие живота, запор, метеоризм; нечасто – кишечная непроходимость, отрыжка; неутонченной частоты – острый панкреатит (см. раздел «Особые указания» в полном варианте инструкции). Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – зуд и/или крапивница; нечасто – алопеция; неутонченной частоты – макулярная и папулярная сыпь, ангионевротический отек, абсцессы в месте инъекции и целлюлит. Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, усиление хронической почечной недостаточности, почечную недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке (см. раздел «Особые указания» в полном варианте инструкции). Общие нарушения и осложнения в месте введения: часто – зуд в месте введения, утомляемость, эритема в месте введения, астеня; нечасто – сыпь в месте введения; редко – ощущение беспокойства. Изменения лабораторных показателей: неутонченной частоты – увеличение международного нормализованного отношения (МНО) (см. раздел «Особые указания» в полном варианте инструкции). Полную версию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Дата утверждения – 21.03.2017.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Баета® Лонг (порошок для приготовления суспензии для подкожного введения пролонгированного действия, 2 мг). Регистрационное удостоверение ЛП 004205 от 21.03.2017.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников).  
Имеется противопоказание. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.  
ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», 125294, Москва, ул. Бесовая, д.3, стр.1. Тел.: +7 495 7995699, факс: +7 495 7995698 www.astrazeneca.ru  
BYE-RU-2564-09-08.2017

AstraZeneca 