



Место Субетты в комплексном лечении СД 2 типа

С.В. Подачина, к.м.н.

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, spodachina@mail.ru

Для цитирования: Подачина С.В. Место Субетты в комплексном лечении СД 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 20. С. 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-20-20-24

Сахарный диабет (СД) является серьезной медико-социальной проблемой. Так, распространенность СД неуклонно растет во всех странах. При этом 90% случаев приходится на СД 2 типа.

Сахарный диабет 2 типа часто развивается на фоне ожирения, инсулинорезистентности (ИР). Поэтому основу терапии должны составлять препараты, влияющие на ИР. Метформин является практически единственным лекарственным средством, улучшающим чувствительность тканей к инсулину. В связи с этим поиск новых способов лечения, воздействующих на ожирение и ИР, по-прежнему остается актуальным. Появление на фармацевтическом рынке препаратов, влияющих на рецепторы инсулина, повышение их чувствительности к инсулину, в частности препарата Субетта, вызывает закономерный интерес у диабетологов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, инсулинорезистентность, инсулиновый рецептор, Субетта

Несмотря на определенные успехи в клинической и экспериментальной диабетологии, отмечается возрастание распространенности сахарного диабета (СД). Так, согласно данным экспертов Международной федерации диабета, в настоящее время в мире насчитывается около 500 млн больных [1, 2]. При этом на СД 2 типа приходится большая доля случаев. И когда говорят об эпидемии СД, имеют в виду прежде всего СД 2 типа.

На сегодняшний день перечень препаратов для коррекции гликемии при СД 2 типа достаточно большой, что позволяет учитывать особенности каждого пациента при выборе терапии. Тем не менее уровень инвалидизации и смертности вследствие развития осложнений СД остается очень высоким.

Основной причиной такой ситуации является неудовлетворительный контроль гликемии. С одной стороны, рекомендации по здоровому образу жизни, соблюдению правил питания часто не выполняются пациентами. С другой – для назначения оптимальной патогенетической терапии требуется определенное мастерство врача.

Целевые значения гликемии определяются с учетом возраста пациента, длительности диабета, сопутствующих заболеваний (таблица). Больному необходимо объяснить метод лечения и важность активного участия в данном процессе [2]. Это повысит приверженность лечению и, как следствие, улучшит контроль заболевания.

Связь гликемического контроля с развитием и тяжестью осложнений СД продемонстрирована во многих исследованиях, в частности в исследованиях DCCT [3]

и UKPDS [4]. Установлено, что чем лучше показатели гликемии, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), тем более значимо снижается частота сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Сахарный диабет 2 типа – гетерогенное и полигенное заболевание. В его развитии участвуют как внутренние (в том числе генетические), так и внешние факторы. Среди механизмов его развития указывают инсулинорезистентность (ИР), дисфункцию β -клеток, влияние глюкагона (бигормональная теория развития), инкретиновые нарушения, центральные механизмы влияния на углеводный обмен и др. [5, 6]. Определить конкретный механизм достаточно трудно. Необходимы большие диагностические возможности, включая лабораторные и инструментальные, и, что самое главное, широкие знания и опыт врача.

В клинической практике чаще встречаются больные СД 2 типа, развившимся на фоне ожирения.

Ожирение признано фактором риска возникновения многих заболеваний, ассоциированных с нарушением метаболизма, в том числе СД 2 типа.

Метаболические нарушения в свою очередь являются результатом ИР.

Инсулинорезистентность по своей природе гетерогенна. Понятие «инсулинорезистентность» напрямую связано с клетками и тканями, чувствительными к инсулину и получающими глюкозу посредством взаимодействия рецепторов с инсулином. Так, ИР отмечается в печени, мышцах и жировой ткани. Жировая ткань сохраняет чувствительность к инсулину достаточно долго, даже тогда, когда в печени и мышцах уже имеет место ИР [7].



Целевые значения HbA1c в зависимости от клинической ситуации*

Клиническая характеристика	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			функционально независимые	функционально зависимые		
			без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни	
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний**/или риска тяжелой гипогликемии***	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания/или риск тяжелой гипогликемии****	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее пяти лет) цели лечения могут быть менее строгими

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT до 6%.

*** Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

**** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются наличие тяжелой гипогликемии в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность сахарного диабета, хроническая болезнь почек 3–5-й стадий, деменция.

Необходимо подчеркнуть, что в той или иной степени все органы и системы, включая центральную нервную систему, страдают от ИР.

Механизмы возникновения ИР изучены недостаточно. Исследователи единодушны в том, что ее причинами являются неправильное, высококалорийное питание, низкая физическая активность, воспаление, стресс [8]. Полагают, что при наличии указанных факторов нарушается фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора. Феномен ИР обусловлен выраженным дефектом захвата глюкозы. Уровень глюкозы в крови всегда отражает степень чувствительности клеток-мишеней к инсулину. На начальных этапах нарушения углеводного обмена чувствительность тканей к инсулину снижается незначительно. Компенсаторно увеличивается секреция инсулина β -клетками. На стадии нарушения толерантности к глюкозе чувствительность тканей к инсулину еще больше снижается. При показателях гликемии, соответствующих СД, ИР становится критической и вызывает каскад патологических состояний, включая ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию, эндотелиальную дисфункцию.

Повышение секреции инсулина усиливает ИР, увеличивается продукция глюкозы печенью и соответственно гликемия натощак. В условиях хронической гипергликемии развивается дисфункция β -клеток, которая влияет на постпрандиальную гликемию. Инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия обуславливают развитие артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушение обмена мочевой кислоты и другие метаболические нарушения [9]. Все это в сочетании с изменением метаболизма глюкозы приводит к дисфункции эндотелия и атеросклерозу. Для оценки уровня ИР у пациентов с абдоминальным ожирением (с нормальным уровнем гликемии) используется НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance). Данный индекс можно рассчитать в лабораторных условиях либо с помощью

калькуляторов, умножив значение глюкозы натощак (ммоль/л) на концентрацию инсулина натощак (мкЕД/л) и разделив полученное число на 22,510.

При нарушении углеводного обмена отмечается патологическое изменение состава липидов крови. Помимо повышения уровня триглицеридов увеличивается концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности, который характеризуется высокой атерогенностью. Кроме того, уменьшается уровень холестерина липопротеинов высокой плотности.

Инсулинорезистентность приводит к липотоксичности и другим метаболическим нарушениям, в частности изменению утилизации инсулина, что существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время установлена связь между ИР и риском развития ишемической болезни сердца, а также сердечной недостаточности. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью прогрессирует ИР и клетки сердца хуже воспринимают сигналы инсулина [10].

Чем опасна неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) у пациентов с СД? Очаговые варианты НАЖБП ассоциируются с риском развития фиброза печени, а также онкологических заболеваний. Кроме того, НАЖБП способна усилить печеночную ИР. НАЖБП также обуславливает развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве возможных механизмов рассматривают резистентность клеток печени к инсулину, накопление в ней свободных жирных кислот, повышенное образование глюкозы и снижение передачи сигналов инсулина.

В связи со сказанным выше очень важна ранняя диагностика и раннее начало лечения нарушений углеводного обмена [11].

Метформин признан препаратом первой линии на старте лечения СД 2 типа [11]. Для пациентов с СД, развившимся на фоне ожирения, лиц с ИР он считается препаратом выбора.



Метформин является практически единственным лекарственным средством, улучшающим чувствительность тканей к инсулину.

В отсутствие истинных инсулиносенситайзеров необходимо разрабатывать и внедрять новые классы сахароснижающих препаратов, позволяющих влиять на ИР [12]. К таковым следует отнести препарат Субетта (Научно-производственная фирма «Материя Медика Холдинг»). Субетта – комплексный препарат, в состав которого входят аффинно очищенные антитела (высокое разведение) к С-концевому фрагменту β -субъединицы рецептора инсулина и эндотелиальной NO-синтазе (eNOS) [13]. Эффективность и безопасность препарата Субетта доказаны в серии экспериментальных и клинических исследований, разных по дизайну.

Доклинические исследования продемонстрировали, что однократное введение препарата приводило к увеличению активности eNOS в 2 раза ($p < 0,05$) и содержания производных NO в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с введением дистиллированной воды (контроль). В то же время курсовое применение компонента препарата Субетта способствовало статистически значимому увеличению активности eNOS в 2,4 раза, содержания производных NO – в 1,4 раза [14].

Установлено также влияние препарата Субетта на уровень адипокинов, в частности адипонектина. Добавление препарата к зрелым адипоцитам значимо увеличивало продукцию адипонектина в отличие от добавления дистиллированной воды (в 5,1 раза; $p < 0,05$) и росиглитазона (в 2 раза; $p < 0,05$) [15]. Это крайне важно в связи с плейотропными эффектами адипонектина на жировую, мышечную ткани, печень, эндотелий и т.д. [16].

В рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании эффективности и безопасности препарата Субетта продемонстрировано значимое снижение HbA1c к 12-й неделе, сохранявшееся до 36 недель [17].

Согласно результатам клинического исследования, в котором сравнивали разные схемы терапии СД 2 типа у пациентов с впервые выявленным заболеванием, комбинация препарата Субетта и метформина снижала уровень не только глюкозы, но и инсулинорезистентности (по НОМА) – на 18,8% [18].

В 2018–2019 гг. проведена Всероссийская неИнтервенционная наблюдательная программа оценки эффективности и безопасности препарата Субетта в составе комплексной терапии СД 2 типа у амбулаторных пациентов (ВИТА) [19, 20]. Целью программы было получить дополнительные данные об эффективности и безопасности препарата Субетта при добавлении к метформину, другим пероральным сахароснижающим препаратам, инсулину. В программе ВИТА приняло участие 3365 пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии из 161 медицинского центра 16 городов Российской Федерации.

Решение о добавлении в схему лечения препарата Субетта принимал врач. Схема приема – по одной таблетке четыре раза в день в соответствии с инструкцией по применению.

Терапия препаратом Субетта в наблюдательной программе ВИТА проводилась в течение трех месяцев.

При оценке эффективности в качестве первичной конечной точки выбрана динамика уровня HbA1c через три месяца. В наблюдательной программе анализировали:

- ✓ динамику HbA1c у пациентов с СД 2 типа в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии;
- ✓ динамику HbA1c в зависимости от наличия макросудистых осложнений;
- ✓ динамику HbA1c в зависимости от исходных значений;
- ✓ динамику креатинина и микроальбуминурии через три месяца терапии;
- ✓ впечатление пациентов от проводимого лечения;
- ✓ удовлетворенность пациентов лечением.

У получавших в составе комплексной терапии препарат Субетта уровень HbA1c в среднем снизился на 0,64% (с 8,32 до 7,68%) ($p < 0,05$). Доля пациентов, у которых значения HbA1c уменьшились на 0,50% и более, составила 57,32% ($p < 0,05$). Через 12 недель лечения у 71,37% больных значения HbA1c снизились более чем на 0,30% ($p < 0,05$). Снижение уровня HbA1c отмечалось независимо от исходной сахароснижающей терапии.

К 12-й неделе лечения у 2118 пациентов уровень креатинина уменьшился на 1,71 мкмоль/л ($p < 0,001$). Показатели альбуминурии также улучшились. Микроальбуминурия оценена у 1050 пациентов. Добавление препарата Субетта к комплексной терапии привело к статистически значимому ее снижению – на 3,18 мг/л ($p < 0,001$).

Через три месяца проведено анкетирование по шкале Ликерта 2788 пациентов, 1409 из них были полностью удовлетворены лечением (пять баллов), 972 – весьма удовлетворены (четыре балла), 279 – затруднились ответить (три балла), 74 – не удовлетворены лечением (два балла), 54 пациента – совершенно не удовлетворены (один балл). По мнению большинства больных, эффективность препарата Субетта оценена как высокая – в среднем 4,29 балла.

Случаев отмены препарата Субетта не зарегистрировано. Среди нежелательных явлений указывали такие, как головная боль, головокружение, невыраженные нарушения функции желудочно-кишечного тракта. По мнению врачей, таковые могли быть связаны с сопутствующими заболеваниями.

Нежелательные явления были преимущественно легкой (50,00%) и средней степени (41,03%). Только в 1,28% случаев они классифицированы как тяжелые. Для 7,69% степень тяжести не была установлена.

За период наблюдения было зафиксировано 115 эпизодов гипогликемии у 100 больных. В структуре эпизодов гипогликемии на долю тяжелых приходилось 0,9%.

Был сделан вывод, что добавление к комплексной терапии препарата Субетта приводит к снижению инсулинорезистентности и может потребоваться коррекция сахароснижающей терапии [20].

Таким образом, применение в комплексной терапии больных сахарным диабетом принципиально новой субстанции, способной влиять на рецепторы инсулина и ИР, а именно препарата Субетта, обеспечит лучший и безопасный контроль гликемии, что особенно важно у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями.

Препарат Субетта в составе комплексной терапии можно использовать как у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, так и с большим стажем заболевания. 🌐



В терапии сахарного диабета с **Субеттой** возможно больше!



Реклама

Добавление Субетты в комбинированную терапию сахарного диабета 2 типа способствует:

- повышению чувствительности тканей к инсулину (активирует рецептор инсулина, увеличивает захват глюкозы миоцитами) [1,2]
- дополнительному снижению HbA1c от 0,4% до 1,1 % в зависимости от исходного уровня гликемии [2]
- улучшению контроля гликемии: доля пациентов, достигших ответа на терапию по международным критериям, составляет 71,37%* [2]

Субетта – комбинированный лекарственный препарат гипогликемического действия с эндотелиопротективными свойствами [1]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата – ЛП-Н (000028) – (РГ – RU) – от 18.12.2019

2. Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. No 2. С. 12–17. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-2-12-17

*Доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился на 0,3% и более через три месяца комплексной терапии (с добавлением препарата Субетта), составила 71,37%. Согласно международным данным, снижение HbA1c на 0,3% и более свидетельствует о положительном ответе на терапию. Исследования: 1)Kim H.J., Jung T.S., Jung J.H. et al. Improvement of glycemic control after re-emphasis of lifestyle modification in type 2 diabetic patients reluctant to additional medication // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. No 2. P. 345–351. 2)Bloomgarden Z. Beyond HbA1c // J. Diabetes. 2017. Vol. 9. No 12. P. 1052–1053. 3)Chehregosha H., Khamseh M.E., Malek M. et al. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring // Diabetes Ther. 2019. Vol. 10. No 3. P. 853–863

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33
Информация для специалистов здравоохранения



www.materiamedica.ru



Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.
3. DCCT/EDIC Research Group, Nathan D.M., Bebu I. et al. Frequency of evidence-based screening for retinopathy in type 1 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376. № 16. P. 1507–1516.
4. Hayes J., Leal J., Gray A.M. et al. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82 // Diabetologia. 2013. Vol. 56. № 9. P. 1925–1933.
5. Stevens R.J., Kothari V., Adler A.I. et al. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56) // Clin. Sci. (Lond.). 2001. Vol. 101. № 6. P. 671–679.
6. Аметов А.С., Богданова Л.Н. Гипергликемия и глюкозотоксичность – ключевые факторы прогрессирования сахарного диабета 2-го типа // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. № 23. С. 1416–1418.
7. Ткачук В.А., Воронников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // Сахарный диабет. 2014. Т. 17. № 2. С. 29–40.
8. Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link // Atherosclerosis. 2000. Vol. 148. № 2. P. 209–214.
9. Edelman S., Polonsky W.H. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 11. P. 1425–1432.
10. Инсулинорезистентность как связующее звено между сахарным диабетом, ожирением, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 5. С. 6–8.
11. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевтический архив. 2007. № 79 (8). С. 1–4.
12. Эштитейн О.И. Релиз-активность. Современный взгляд на гомеопатию и негомеепатию. М.: РАМН, 2017.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b7a7b4b3-da1c-4c2d-9511-c1c319841ba8&t=.
14. Рогова Н.В., Куликова И.В., Стаценко В.И. и др. Сравнительная эффективность антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина у больных сахарным диабетом // Вестник ВолгГМУ. 2011. № 1 (37). С. 26–28.
15. Мкртумян А.М., Воробьев С.В., Волкова А.Р., Ворохобина Н.В. Влияние препарата Субетта на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // Фарматека. 2020. Т. 27. № 12. С. 38–48.
16. Аметов А.С., Доскина Е.В. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию // Современные возможности коррекции инсулинорезистентности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 198–214.
17. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 4. С. 454–456.
18. Воробьев С.В., Петровская Е.Ю., Кузьменко Н.А., Хрипун И.А. Новый препарат в комплексной терапии сахарного диабета. Пострегистрационный опыт применения у пациентов с СД 1-го и 2-го типа // Медицинский совет. 2018. № 16. С. 86–92.
19. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Субетта – новый активатор рецептора инсулина // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 12–17.
20. Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 2. С. 12–17.

The Place of Subetta in the Complex Treatment of Type 2 Diabetes

S.V. Podachina, PhD

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Svetlana V. Podachina, spodachina@mail.ru

Diabetes mellitus (DM) is a serious medical and social problem. Thus, the prevalence of diabetes is steadily increasing in all countries. At the same time, 90% of cases are accounted for by type 2 diabetes. Type 2 diabetes often develops against the background of obesity, insulin resistance (IR). Therefore, the basis of therapy should be drugs that affect IR. Metformin is practically the only drug that improves the sensitivity of tissues to insulin. In this regard, the search for new treatments that affect obesity and IR is still relevant. The appearance on the pharmacological market of drugs affecting insulin receptors, increasing their sensitivity to insulin, in particular the drug Subetta, evokes well-deserved interest among diabetologists.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, insulin receptor, Subetta