

10.21518/2079-701X-2018-16-86-92

С.В. ВОРОБЬЕВ, Е.Ю. ПЕТРОВСКАЯ, Н.А. КУЗЬМЕНКО, И.А. ХРИПУН
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го И 2-го ТИПА

В связи с высоким уровнем заболеваемости и распространенности сахарный диабет (СД) представляет актуальную проблему для научного сообщества, которая требует поиска новых способов лечения и профилактики осложнений. Имеющиеся подходы к коррекции гипергликемии не всегда способствуют достижению целевых показателей углеводного обмена. Цель. Изучение практики применения препарата Субетта в амбулаторных условиях у пациентов с СД 1 и СД 2. Материалы и методы. В программе участвовали 71 пациент с СД 1 и 289 пациентов с СД 2, уровнем HbA1c $\geq 7,0\%$, которые принимали Субетту в комплексной терапии диабета. Длительность программы составила 12 недель. Лабораторное обследование включало определение уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак. Результаты. Назначение препарата Субетта в комплексной терапии СД 1 и СД 2 способствовало значимому снижению уровня HbA1c с $9,2 \pm 1,85$ до $8,13 \pm 1,29$ ммоль/л и с $8,62 \pm 1,54$ до $7,49 \pm 1,1$ ммоль/л соответственно ($p < 0,0001$), глюкозы плазмы натощак с $9,33$ до $7,65$ ммоль/л и с $9,25$ до $7,08$ ммоль/л соответственно ($p < 0,0001$). Эффективность терапии высоко оценена пациентами и врачами. Применение Субетты не сопровождалось развитием гипогликемии и других нежелательных явлений. Заключение. В реальных клинических условиях применение нового отечественного антидиабетического препарата Субетта продемонстрировало значимое уменьшение уровня HbA1c и глюкозы плазмы натощак при отсутствии эпизодов гипогликемии у пациентов с СД 1 и СД 2.

Ключевые слова: сахарный диабет, макро- и микрососудистые осложнения, сахароснижающие препараты, Субетта.

S.V. VOROB'YEV, E.U. PETROVSKAYA, N.A. KUZ'MENKO, I.A. KHRIPUN
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don
A NEW DRUG IN THE COMPLEX THERAPY OF DIABETES MELLITUS. POST-REGISTRATION EXPERIENCE IN PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

Diabetes mellitus (DM), due to its high incidence and prevalence, presents an urgent problem for the scientific community, which requires new ways of treating and preventing complications. Existing hypoglycemic treatment approaches do not always contribute to the achievement of glycaemic targets. **Objective.** Study of Subetta-based therapy for patients with DM 1 and DM 2 in real-life clinical practice. **Materials and methods.** The program involved 71 patients with DM 1 and 289 patients with DM 2, HbA1c $\geq 7.0\%$, who took Subetta in combination therapy of diabetes. The duration of the program was 12 weeks. The laboratory examination included the determination of the level of HbA1c, fasting plasma glucose. **Results.** The administration of Subetta in complex therapy of DM 1 and DM 2 led to a significant reduction in HbA1c from 9.2 ± 1.85 to 8.13 ± 1.29 mmol/L and from 8.62 ± 1.54 to 7.49 ± 1.1 mmol/L, respectively ($p < 0.0001$), reduction of fasting blood glucose from 9.33 to 7.65 mmol/L and from 9.25 to 7.08 mmol/L, respectively ($p < 0.0001$). The effectiveness of therapy is highly appreciated by patients and physicians. The use of Subetta was not accompanied by the development of hypoglycemia and other adverse effects. **Conclusion.** In real-life clinical practice, use of new locally developed antidiabetic drug Subetta demonstrated a significant decrease of HbA1c and fasting blood glucose, with no episodes of hypoglycemia in patients with DM 1 and DM 2.

Keywords: diabetes mellitus, macro- and microvascular complications, antidiabetic drugs, Subetta.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – глобальная медицинская проблема [1]. Количество больных диабетом составляет 412 млн, к 2040 г. ожидается увеличение числа до 642 млн, что приближается к численности Европы [2]. Заболевание приводит к значительным экономическим затратам. В настоящее время не менее 12% общемирового бюджета, выделяемого на здравоохранение, расходуется на лечение больных СД [3]. Число заболевших людей прогрессивно увеличивается: на одного пациента, умершего от диабета, приходится двое больных с впервые выявленным СД.

Опасность СД состоит в хронической гипергликемии с развитием макро- и микрососудистых осложнений. При повышении гликированного гемоглобина (HbA1c) до 9,5% поражение микрососудистого русла возрастает в 10 раз, а риск макрососудистого повреждения – в 2 раза.

Ведение пациентов с диабетом заключается в улучшении гликемического контроля, который уменьшает риск развития осложнений. Снижение HbA1c на 1% ассоциировано с уменьшением риска микрососудистых осложнений на 37%, инфаркта миокарда – на 14% [4, 5].

Индивидуальный подход к достижению целевого значения HbA1c без риска гипогликемии и без ущерба

для качества жизни больного – главная цель терапии диабета. Несмотря на большой арсенал препаратов для медикаментозного лечения, только 37–40% больных СД 2 типа достигают целевых показателей углеводного обмена.

Последние обновления рекомендаций Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association (ADA)) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Foundation for the Study of Diabetes (EASD)) считают основой лечения СД 2 типа коррекцию образа жизни (диетотерапия в сочетании с физической активностью) и применение метформина [6]. При неэффективности мероприятий коррекция гипергликемии происходит благодаря комбинации с другими группами сахароснижающих препаратов.

По данным Московского регистра больных СД 2 типа за 2015–2017 гг., на монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) находятся 54,0% пациентов, комбинацию из двух препаратов получают 40,8%, из трех – 3,2%. Более половины пациентов из обозначенных групп не достигают целевого уровня HbA_{1c}, что связано с опасениями врача и пациента в отношении риска развития гипогликемии, неадекватной оценкой антигипергликемического потенциала терапии, нарушением комплаентности и т. д. [7, 8].

Для достижения эффективного гликемического контроля используются рациональные комбинации сахароснижающих препаратов. При этом только каждый десятый пациент получает препарат нового класса [7].

В 2010 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился препарат Субетта (ООО «Научно-производственная фирма «Материя Медика Холдинг»). Активными компонентами Субетты являются аффинно очищенные антитела в релиз-активной форме (технологически обработанные сверхвысокие разведения) к С-концевому фрагменту бета-субъединицы инсулинового рецептора и эндотелиальной NO-синтазе. Релиз-активные формы антител не блокируют активность своих мишеней, а модифицируют ее, оказывая непосредственное воздействие на конформационные характеристики молекул-мишеней, и изменяют, в итоге, базовые характеристики лиганд-рецепторного взаимодействия [9, 10].

Опасность СД состоит в хронической гипергликемии с развитием макро- и микрососудистых осложнений. При повышении гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до 9,5% поражение микрососудистого русла возрастает в 10 раз, а риск макрососудистого повреждения – в 2 раза

В серии доклинических экспериментов показано, что Субетта активирует рецептор инсулина, как в присутствии, так и в отсутствии инсулина, активирует метаболизм инсулин-зависимой глюкозы, что проявляется антигипергликемическим эффектом без развития таких побочных эффектов как гипогликемия, ацидоз, повы-

шение массы тела, нарушения гемостаза, кроветворения [11–15].

Антитела в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе повышают активность эндотелиальной NO-синтазы, способствуя увеличению уровня оксида азота (NO), обеспечивающего эндотелиопротективное действие, уменьшают сосудистый спазм, нормализуют уровень артериального давления и улучшают периферическую микроциркуляцию [16].

Количество больных диабетом составляет 412 млн, к 2040 г. ожидается увеличение числа до 642 млн, что приближается к численности Европы

Совместное применение компонентов в составе препарата Субетта приводит к синергическому влиянию на чувствительность соматических клеток к инсулину за счет неспецифической NO-зависимой активации внутриклеточной трансдукции сигнала от инсулинового рецептора, что повышает эффективность инсулинотерапии, стабилизирует применяемые дозы и снижает риск развития побочных эффектов [15].

В рамках изучения свойств лекарственных препаратов, назначаемых при диабете, действуют ограничения клинических исследований с «традиционным» дизайном. Основное из них – это терапевтическая интервенция, т. е. вмешательство в клиническую практику врача-исследователя путем регламентирования обследований, процедур и режимов лечения, которые зачастую далеки от реальных условий работы клинициста. Кроме того, интервенционные исследования предполагают отбор достаточно узкой популяции пациентов, лимитированной по возрасту, наличию сопутствующей патологии и другим признакам, что сужает возможности оценки эффективности и безопасности в общей популяции. Таким образом, нарушение гликемического контроля у пациентов с СД 1 и 2 типа, являющееся самой частой причиной обращения к эндокринологам и участковым терапевтам и характеризующееся назначением многокомпонентных схем терапии с недостаточно изученными лекарственными взаимодействиями, в том числе при самолечении пациентами, требует изучения лекарственных препаратов не только в рамках интервенционных исследований, но и в максимальном приближении к условиям реальной клинической практики. Такую возможность предоставляют наблюдательные программы – неинтервенционные исследования, вовлекающие значительное количество пациентов и оценивающие свойства какого-либо препарата при назначении его в условиях повседневной практики врача-клинициста.

В 2016–2017 гг. на территории Российской Федерации была проведена неинтервенционная ретроспективная наблюдательная программа изучения применения препарата Субетта в комплексном лечении пациентов с СД 1 и 2 типов в амбулаторных условиях, основные результаты которой изложены в настоящей статье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование представляло собой неинтервенционную ретроспективную наблюдательную программу.

Целью программы являлось изучение практики применения препарата Субетта в амбулаторных условиях у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа, получение дополнительных данных по эффективности и безопасности применения Субетты у пациентов с данными заболеваниями. Научную поддержку программы оказывала «Научно-производственная фирма «Материя Медика Холдинг».

Ретроспективный дизайн программы предполагал, что данные пациентов, наблюдавшихся у врача-исследователя до начала исследования и соответствующих критериям включения, переносились в индивидуальные регистрационные карты пациента, на основании которых в дальнейшем производился статистический анализ. В программу включались амбулаторные пациенты в возрасте от 18 лет и старше с диагнозом СД 1 или СД 2 типа (согласно критериям ВОЗ, 1999–2006)¹ и уровнем HbA_{1c} \geq 7,0%, которые принимали препарат Субетта по 1 таблетке (за 30 минут до еды или через 30 минут после еды) 3 раза в день: пациенты с СД 1 типа – в составе комплексной терапии (инсулинотерапия + препарат Субетта), с СД 2 типа – также в составе комплексной терапии (сахароснижающий препарат \pm инсулинотерапия + препарат Субетта).

Индивидуальный подход к достижению целевого значения HbA_{1c} без риска гипогликемии и без ущерба для качества жизни больного – главная цель терапии диабета

Пациенты принимали препарат Субетта в течение 12 недель. В индивидуальную регистрационную карту (ИРК) вносились данные, которые включали уровень глюкозы плазмы натощак и HbA_{1c}; оценивали эффективность терапии препаратом Субетта по 5-балльной шкале Ликерта. Пациенты отвечали на вопрос: Субетта эффективна в комплексной терапии пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа? Интерпретация результатов: 1 балл – «сильно не согласен», 2 балла – «в какой-то мере не согласен», 3 балла – «отношусь нейтрально», 4 балла – «в какой-то мере согласен», 5 баллов – «сильно согласен».

Условия проведения. Проведение наблюдательной программы было реализовано на базе медицинских организаций (клинических центров), осуществляющих амбулаторно-поликлиническую помощь и расположенных в Ростове-на-Дону и Ростовской области.

Продолжительность программы. Наблюдательная программа проводилась в период с ноября 2016 г. по февраль 2017 г.

¹ Оформление диагноза соответствовало «Требованиям к формулировке диагноза при сахарном диабете», указанным в рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5-й выпуск». Сахарный диабет, 2011 (Приложение к журналу), №3; 2011:7-7.

Критериями эффективности являлись абсолютные значения и изменение уровня HbA_{1c} у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа через 12 недель терапии, абсолютные значения и изменение глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа в процессе 12 недель лечения, эффективность применения препарата Субетта в терапии СД 1 типа и СД 2 типа по мнению врача и по мнению пациента (по данным 5-балльной шкалы Ликерта).

Оценка безопасности. Всем пациентам регистрировали частоту нежелательных явлений (НЯ), оценивали их характеристики, связь с приемом препарата. Самоконтроль глюкозы крови с регистрацией эпизодов гипогликемии проводился индивидуально каждым больным.

Этическая экспертиза. Программа получила одобрение Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований.

Методы статистического анализа. Обработка данных и все статистические расчеты по данной программе проводились с использованием статистического пакета SAS-9.4. Анализ эффективности и безопасности терапии включал следующие статистические методы: 1) двухфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями (факторы: Группа – 2 уровня; Визит – 3 или 2 уровня), включающий сравнение данных между исходным состоянием и через 2 недели, 6 недель и 12 недель; 2) построение 95% доверительных интервалов, что позволило доказать эффективность терапии, т. е. значимость положительных изменений, полученных на фоне лечения (по сравнению с исходным состоянием).

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ

Характеристика участников программы

Всего в наблюдательную программу включено 360 пациентов: в группу с СД 1 типа – 71, в группу с СД 2 типа – 289, на основании данных которых проводили анализ эффективности и безопасности. Средний возраст пациентов составил $35,1 \pm 11,6$ лет в группе СД 1 типа, $58,0 \pm 9,7$ лет в группе СД 2 типа.

Основные результаты программы

Оценка эффективности

Лечение препаратом Субетта в комплексе с инсулинотерапией пациентов с СД 1 типа значительно изменяло уровень HbA_{1c} ($p < 0,0001$) (табл. 1). Медиана изменения, свидетельствующая о наиболее часто встречающемся снижении HbA_{1c}, составила -1,5%.

Назначение препарата Субетта, совместно с комплексной терапией пациентам с СД 2 типа, способствовало значимому изменению уровня HbA_{1c} ($p < 0,0001$) (табл. 2). Медиана изменения составила -1,75%.

Глюкоза плазмы натощак у пациентов с СД 1 типа снизилась от исходных 9,33 ммоль/л до 8,51 ммоль/л через 2 недели, до 7,95 ммоль/л через 6 недель и до 7,65 ммоль/л через 12 недель терапии Субеттой.

Таблица 1. Абсолютные значения HbA1c у пациентов с СД 1 типа исходно и через 12 недель терапии

Неделя лечения	HbA1c у пациентов с СД 1 типа			p
	M	SE	SD	
Неделя 0	9,20	0,19	1,85	<0,0001
Неделя 12	8,13	0,198	1,29	

Примечание (здесь и далее): M – среднее значение, SE – стандартная ошибка, SD – стандартное отклонение.

Таблица 2. Абсолютные значения HbA1c у пациентов с СД 2 типа исходно и через 12 недель терапии

Неделя лечения	HbA1c у пациентов с СД 2 типа			p
	M	SE	SD	
Неделя 0	8,62	0,06	1,54	<0,0001
Неделя 12	7,49	0,07	1,1	

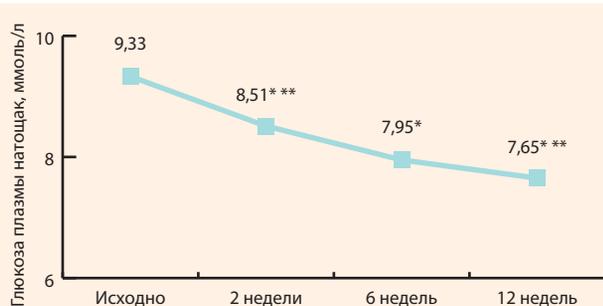
Таблица 3. Изменения глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 1 типа на различных этапах обследования

Этап лечения	Глюкоза плазмы натощак		p
	M	SE	
Неделя 6 vs Неделя 2	-0,56	0,34	0,09
Неделя 12 vs Неделя 2	-0,91	0,34	0,01
Неделя 12 vs Неделя 6	-0,30	0,34	0,34

В результате 12 недель лечения препаратом Субетта глюкоза плазмы натощак уменьшилась на 1,72 ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 1).

Попарные сравнения уровня глюкозы натощак на различных этапах лечения показали значимые различия между 12 и 2 неделями (табл. 3).

У пациентов с СД 2 типа произошло снижение глюкозы плазмы натощак от исходных 9,25 ммоль/л до

Рисунок 1. Динамика абсолютных значений глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 1 типа (ммоль/л)

Примечание: * $p < 0,0001$ по сравнению с исходом; ** $p < 0,05$ «6 недель» vs «2 недели», «12 недель» vs «2 недели».

8,10 ммоль/л через 2 недели до 7,44 ммоль/л через 6 недель и до 7,08 ммоль/л через 12 недель лечения. Таким образом, глюкоза плазмы натощак через 12 недель терапии Субеттой снизилась на 1,99 ммоль/л ($p < 0,00001$) (рис. 2).

Снижение гликемии у пациентов с СД 1 и 2 типа происходило в течение всего периода лечения начиная с первых недель и продолжалось до окончания терапии. Попарные последовательные сравнения уровня глюкозы натощак на различных этапах лечения показали значимые различия между предыдущим и последующим визитами (табл. 4).

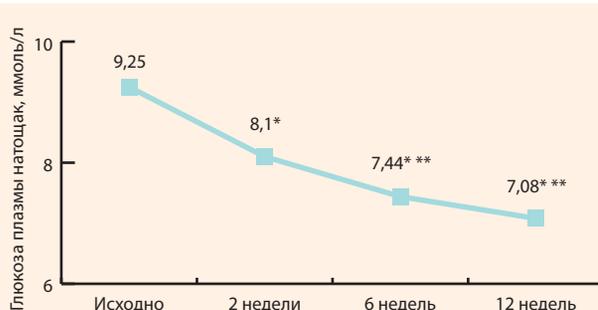
В соответствии с дизайном наблюдательной программы, по окончании 12 недель терапии Субеттой врачи и пациенты оценивали эффективность препарата в комплексной терапии СД 1 типа и СД 2 типа с помощью 5-балльной шкалы Ликерта. Во всех случаях оценки врачей составили от 4 до 5 баллов (табл. 5).

Таблица 4. Изменения глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 2 типа на различных этапах обследования

Этап лечения	Глюкоза плазмы натощак		p
	M	SE	
Неделя 6 vs Неделя 2	-0,58	0,14	<0,0001
Неделя 12 vs Неделя 2	-0,91	0,14	<0,0001
Неделя 12 vs Неделя 6	-0,33	0,14	0,022

Таблица 5. Эффективность применения препарата Субетта в терапии СД 1 и 2 типа, по мнению врачей (по данным 5-балльной шкалы Ликерта)

Нозология	Число проанализированных случаев лечения	M	SD
СД 1 типа	71	4,44	0,81
СД 2 типа	289	4,62	0,86

Рисунок 2. Динамика абсолютных значений глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 2 типа (ммоль/л)

Примечание: * $p < 0,0001$ по сравнению с исходом; ** $p < 0,05$ «6 недель» vs «2 недели», «12 недель» vs «2 недели», «12 недель» vs «6 недель».

Оценка пациентов эффективности препарата Субетта была позитивной, наиболее высокие оценки дали лица с СД 2 типа, их средний балл составил 4,38, пациенты с СД 1 типа – 4,00 (табл. 6).

Таблица 6. Эффективность применения препарата Субетта в терапии СД 1 и 2 типа, по мнению пациентов (по данным 5-балльной шкалы Ликерта)

Нозология	Число проанализированных случаев лечения	M	SD
СД 1 типа	71	4,00	0,94
СД 2 типа	289	4,38	0,93

Оценка безопасности

При анализе данных наблюдательной программы получены сведения о НЯ, которые возникали у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа после применения исследуемой терапии.

Всего в течение периода лечения было зарегистрировано 71 НЯ у 40 пациентов, в том числе 12 НЯ у 9 пациентов с СД 1 типа и 59 НЯ у 31 больного с СД 2 типа.

В группе пациентов с СД 1 типа 10 (83,3%) НЯ были легкой степени, 2 (16,7%) – средней степени тяжести; в группе больных СД 2 типа – 47 (79,7%) и 12 (20,3%) соответственно. Причинно-следственная связь НЯ с исследуемым препаратом Субетта у пациентов с СД 1 типа, по мнению врачей-исследователей, отсутствовала ($n = 9$; 75,0%), была маловероятной ($n = 2$; 16,7%) или возможной ($n = 1$; 8,3%). Не зарегистрировано ни одного НЯ с определенной/достоверной связью с исследуемым препаратом. У пациентов с СД 2 типа причинно-следственная связь НЯ с исследуемым препаратом Субетта отсутствовала ($n = 46$; 77,9%), была маловероятной ($n = 11$; 18,6%) или возможной ($n = 2$; 3,5%).

В группах пациентов с СД 1 и 2 типа не было выявлено серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

Важный компонент оценки безопасности препарата для лечения СД – изучение его влияния на уровень гликемии. Гипогликемия может повышать риск развития сердечно-сосудистых событий, в том числе жизнеугрожающих (инсульта, инфаркта). В связи с этим в ходе исследования каждый пациент проводил мониторинг гликемии. Следует отметить, что в ходе исследования ни у одного пациента с диабетом не было случаев тяжелой гипогликемии.

Общая частота всех эпизодов гипогликемии (асимптоматические, симптоматические, ночные, дневные) через 12 недель терапии статистически значимо не изменилась по сравнению с исходным состоянием у пациентов с СД 1 и 2 типа (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Антидиабетические препараты в разной степени снижают уровень HbA1c: метформин – на 1,0–2,0%, тиазоли-

диндионы – на 0,5–1,4%, препараты сульфонилмочевинны – на 1,0–2,0%, ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 – на 0,5–1,0%, агонисты рецепторов глюконогоподобного рецептора 1 – на 0,8–1,8%, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 – на 0,8–0,9% [17].

В неинтервенционной ретроспективной наблюдательной программе изучения применения препарата Субетта в комплексной терапии пациентов с СД 1 и СД 2 в амбулаторных условиях уровень HbA1c через 12 недель снизился с $9,2 \pm 1,85\%$ до $8,13 \pm 1,29\%$ и с $8,62 \pm 1,54\%$ до $7,49 \pm 1,1\%$ соответственно. Среднее снижение HbA1c в абсолютном выражении через 3 месяца терапии у пациентов с СД 1 типа составило 1,07%, у пациентов с СД 2 типа – 1,13%.

Уровень гликемии натощак через 3 месяца снизился в среднем с 9,33 до 7,65 ммоль/л у пациентов с СД 1 и с 9,25 до 7,08 ммоль/л у пациентов с СД 2 типа. Среднее снижение достигло 1,68 и 2,17 ммоль/л соответственно.

Эффективность применения препарата Субетта была оценена врачами и пациентами с СД 1 и 2 типа как высокая.

Ни одного эпизода тяжелой гипогликемии выявлено не было. Отмечен благоприятный профиль безопасности препарата Субетта. За 12 недель лечения не зарегистрировано ни одного НЯ с определенной связью с исследуемым препаратом. В группах пациентов с СД 1 и 2 типа не было выявлено СНЯ.

Результаты пострегистрационного опыта применения Субетты подтверждают данные, полученные в рандомизированных клинических исследованиях (ММН-SU-003, МЗ РФ №173 от 31.07.2012. NCT01868594; ММН-SU-004, МЗ РФ №147 от 31.07.2012. NCT01868646) эффективности и безопасности применения препарата в составе комплексной терапии пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа.

Терапевтическая активность Субетты у пациентов с СД 1 и 2 типа объясняется сенситизирующим влиянием препарата на инсулиновые рецепторы, что приводит к повышению их чувствительности к экзогенному и эндогенному инсулину.

Инсулинорезистентность, развивающаяся вследствие инсулинотерапии при СД 1 типа и являющаяся ведущим фактором формирования СД 2 типа, снижает чувствительность к заместительной терапии и требует коррекции доз инсулина или сахароснижающих препаратов. В ходе наблюдательной программы показано, что включение препарата Субетта в комплексную терапию пациентов с СД 1 и 2 позволяет преодолеть инсулинорезистентность.

Описанные эффекты препарата обусловлены модулирующим влиянием Субетты на С-концевой фрагмент бета-субъединицы инсулинового рецептора и эндотелиальную NO-синтазу, что обеспечивает воздействие на

Таблица 7. Частота всех эпизодов гипогликемии исходно и через 12 недель терапии у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа

Неделя лечения	Пациенты с СД 1 типа	p	Пациенты с СД 2 типа	p
Исходно	$0,2 \pm 0,5$	0,73	$0,0 \pm 0,0$	0,313
12 недель	$0,9 \pm 0,3$		$0,0 \pm 0,0$	

Резистентность к инсулину? Новое решение известной проблемы!

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

Работает на уровне
рецепторов инсулина¹



Повышает эффективность
гипогликемической
терапии¹

Оказывает
эндотелиопротективное
действие¹



Снижает риск развития
побочных эффектов
инсулинотерапии¹



РУ ЛСР-007376/10

materia  medica

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

Показания к применению: В составе комплексной терапии больных сахарным диабетом при наличии резистентности к инсулину. **Противопоказания:** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Внутрь. На один прием – 1 таблетка (держать во рту до полного растворения не во время приема пищи). Частота приема устанавливается врачом и может варьироваться от 2 до 4-х раз в сутки – в зависимости от степени компенсации диабета. **Побочное действие:** Возможны реакции повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата.

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

разные звенья патогенеза диабета. Особенностью препарата Субетта и его клинических эффектов является возможность влияния на различные фармакологические мишени, что оказывается полезным в терапии СД.

Эндотелиопротективное действие второго компонента препарата имеет немаловажное значение в терапии, поскольку в свете современных знаний СД относится к «болезням эндотелия», а сосудистые осложнения являются главными причинами инвалидизации пациентов [17]. Эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с инсулинорезистентностью, провоцирует прогрессирование СД и его осложнений. Синергическое действие двух компонентов препарата Субетта, проявляющееся в позитивном влиянии на инсулинорезистентность и на дисфункцию эндотелия, что предотвращает прогрессирование микро- и макроангиопатий при СД, требует дальнейшего изучения и проведения рандомизирован-

ных клинических исследований эффективности и безопасности Субетты у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимая коррекция нарушений углеводного обмена с положительной динамикой глюкозы плазмы натощак на протяжении всех 12 недель комплексной терапии при отсутствии зарегистрированных эпизодов гипогликемии и благоприятном профиле безопасности позволяет рекомендовать долгосрочное применение препарата Субетта с целью повышения эффективности лечения и достижения гликемического контроля при диабете.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Dedov II, Shestakova MV, Benedetti MM, Simon D, Pakhomov I, Galstyan G. NATION study, diabetes research and clinical practice, 2016.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Сахарный диабет. Федеральный регистр СД. 2017, 20(1): 13-41. / Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Diabetes mellitus. Federal register of DM. 2017, 20 (1): 13-41.
- IDF Diabetes Atlas, 7th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMI*, 2000, 321(7258): 405-12.
- Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Type 2 diabetes and cardiovascular prevention: the dogmas disputed *Endocrine*. 2017.
- Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *American Diabetes Association Diabetes Care Jan*, 2018, 41(1): 73-85. doi: 10.2337/dc18-S008.
- Демидов Н.А., Аванесова Д.И., Андрияшина Е.Г., Капустина Л.А., Мишра О.А., Сафронова Т.Э., Дорофеева Л.Г., Анциферов М.Б. Структура медикаментозной терапии больных сахарным диабетом 2 типа по данным Московского регистра больных сахарным диабетом, 2017. / Demidov NA, Avanesova DI, Andriyashina EG, Kapustina LA, Mishra OA, Safronova TE, Dorofeeva LG, Antsiferov MB. The drug therapy pattern in patients with type 2 diabetes mellitus according to the Moscow register of diabetes mellitus, 2017.
- Мисникова И.В., Древал А.В., Ковалева Ю.А. Гликированный гемоглобин – основной параметр в контроле сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2008, 4: 36-39. / Misnikova IV, Dreval AV, Kovaleva YuA. Glycated hemoglobin is the main parameter for the management of diabetes mellitus. *Sakharniy Diabet*, 2008, 4: 36-39.
- Эпштейн О.И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негомеопатию). М.: Издательство РАМН. 2017, 48. / Epstein OI. Release-activity (a contemporary view of homeopathy and non-homeopathy). М.: RAMS Publishing House. 2017, 48.
- Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. *Symmetry*, 2018, 10(4): 103. doi: 10.3390/sym10040103.
- Bailbé D, Philippe E, Gorbunov E, Tarasov S, Epstein O, Portha B. The Novel Oral Drug Subetta Exerts an Antidiabetic Effect in the Diabetic Goto-Kakizaki Rat: Comparison with Rosiglitazone. *Journal of Diabetes Research*, 2013, 13(1): Article ID 763125. doi: 10.1155/2013/763125.
- Gorbunov EA, Nicoll J, Myslivets AA, Kachaeva EV, Tarasov SA. Subetta Enhances Sensitivity of Human Muscle Cells to Insulin. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2015, 159(4): 463-465.
- Nicoll J, Gorbunov EA, Tarasov SA, Epstein OI. Subetta Treatment Increases Adiponectin Secretion by Mature Human Adipocytes In Vitro. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 2013: 1-4.
- Хейфец И.А., Спасов А.А., Воронкова М.П., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Изучение гипогликемической активности субетты и росиглитазона на модели стрептозотоцинового диабета у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2012, 153(1): 62-64. / Heifetz IA, Spasov AA, Voronkova MP, Dugina YuL, Epstein OI. The study of hypoglycemic activity of subetta and rosiglitazone using the streptozotocin-induced diabetic model in rats. *Bulleten Experimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2012, 153 (1): 62-64.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=83f9a6c1-1115-41a2-b329-440652c7954e&t=ef769e67-8063-48a0-9e38-5e4f60e736c3. / Instruction leaflet for medical use of the medicinal product Subetta https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=83f9a6c1-1115-41a2-b329-440652c7954e&t=ef769e67-8063-48a0-9e38-5e4f60e736c3.
- Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г., Артюшкова Е.Б., Пашин Е.Н., Даниленко Л.М., Корокин М.В., Белоус А.С., Корокина Л.В., Малихин В.А., Залозных Я.И., Брусник М.С., Жавберт Е.С. Сравнительное изучение потенциальных эндотелий протекторов и препарата импаза при моделировании дефицита оксида азота. *Бюл. exper. биол. и мед.*, 2009, 148(8): 154-157. / Pokrovskiy MV, Kochkarov VI, Pokrovskaya TG, Artyushkova EB, Pashin EN, Danilenko LM, Korokin MV, Belous AS, Korokina LV, Malykhin VA, Zaloznykh Yal, Brusnik MS, Zhavbert ES. Comparative study of potential endothelium-protectors and impaza in modelled nitric oxide deficiency. *Byull. Exper. Biol. i Med.* 2009, 148(8): 154-157.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 8-й выпуск, Москва, 2017. / Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, 8th edition, Moscow, 2017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Воробьев Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий эндокринологическим отделением Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону
Петровская Екатерина Юрьевна – к.м.н., сотрудник эндокринологического отделения Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону
Кузьменко Наталия Александровна – к.м.н., сотрудник эндокринологического отделения Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону
Хрипун Ирина Алексеевна – к.м.н., доцент, сотрудник эндокринологического отделения Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону