

# Фармакологические подходы к антигипергликемической терапии\*

## Фармакотерапия при сахарном диабете (СД) 1-го типа

### Рекомендации

- У большинства больных СД 1-го типа лечение предполагает несколько в день инъекций прандиального инсулина и базального инсулина или постоянную подкожную инфузию инсулина (ППИИ).
- У большинства больных СД 1-го типа следует применять быстродействующие аналоги инсулина для снижения риска развития гипогликемии.
- Больных СД 1-го типа следует обучить соответствию дозы прандиального инсулина количеству потребляемых углеводов, уровню глюкозы в крови натощак и предполагаемому уровню физической активности.
- Больные СД 1-го типа, успешно применяющие ППИИ, должны иметь непрерывный доступ к этой терапии по достижении ими возраста 65 лет.

### Инсулинотерапия

Инсулин представляет основу терапии больных СД 1-го типа. Обычно расчет начальной дозы производят, исходя из массы тела пациента с ранжированием в пределах 0,4–1,0 Ед./кг/сут общего инсулина с применением более высоких доз в пубертатный период. Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association — ADA)/Ювенильная федерация по исследованию сахарного диабета (Juvenile Diabetes Research Foundation — JDRF) в «Type 1 Diabetes Sourcebook» указывают дозу 0,5 Ед./кг/сут как обычную исходную у метаболически стабильных пациентов, и более высокую дозу (зависимо от массы тела), необходимую в случае развития кетоацидоза, а также предоставляют подробную информацию об интенсификации терапии для покрытия индивидуальных потребностей пациентов (Peters A.L., Laffel L. (Eds.), 2013). Положение ADA «Type 1 Diabetes Management Through the Life Span» содержит дополнительно подробный обзор лечения пациентов с СД 1-го типа и соответствующих рекомендаций (Chiang J.L. et al., 2014).

Необходимо обучение пациентов подбору доз инсулина в соответствии с количеством потребляемых углеводов, уровнем глюкозы в крови натощак и предполагаемым уровнем физической активности. Пациентов, освоивших подсчет количества углеводов, следует обучить оценке количества потребляемых жиров и белков (Wolpert H.A. et al., 2013; Bell K.J. et al., 2015; 2016).

Большинство исследований, в которых проводили сравнение нескольких в день инъекций инсулина и ППИИ, были небольшими и недолгосрочными; систематический обзор и метаанализ H.C. Yeh и соавторов (2012) показал минимальные различия между этими видами интенсивной инсулинотерапии в отношении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c)\*\* и тяжелой гипогликемии у детей и взрослых. В 3-месячном рандомизированном исследовании с участием больных СД 1-го типа сообщалось, что ППИИ с функцией приостановки подачи инсулина снижает риск развития ночной гипогликемии без повышения уровня HbA1c (Bergenstal R.M. et al., 2013). У ряда пациентов одобряется проведение интенсивной ППИИ и длительный мониторинг уровня глюкозы в крови при активном участии их самих/членов их семьи (Kmietowicz Z., 2013; Phillip M. et al., 2013; Wood J.R. et al., 2013). В исследовании DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) с применением препаратов человеческого инсулина короткого и промежуточного действия четко по-

казано, что интенсивная терапия несколькими в сутки инъекциями инсулина или ППИИ, курируемая многодисциплинарной командой (врачи, медицинские сестры, диетологи, специалисты в области поведенческих наук), способствует улучшению гликемического контроля и достижению лучших долгосрочных результатов (Diabetes Control and Complications Trial Research Group et al., 1993; Nathan D.M. et al., 2005; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group, 2016). Однако, несмотря на лучшие микро- и макрососудистые исходы, а также смертность от всех причин, интенсивная терапия ассоциирована с высоким риском развития тяжелой гипогликемии (61 эпизод на 100 пациенто-лет терапии). После проведения DCCT разработан ряд быстро- и длительнодействующих аналогов инсулина, применение которых в меньшей степени ассоциировано с риском развития гипогликемии у больных СД 1-го типа при сопоставимом с препаратами человеческого инсулина снижении уровня HbA1c (DeWitt D.E., Hirsch I.B., 2003; Rosenstock J. et al., 2005).

Отмечено, что ингаляционный инсулин быстрого действия, применяемый больными СД 1-го типа перед приемом пищи, не уступает инсулину аспарт в отношении снижения уровня HbA1c при более низком риске гипогликемии (Bode V.W. et al., 2015), хотя в среднем при применении последнего снижение уровня HbA1c было большим (–0,21 и –0,40% соответственно\*\*\*) и большее количество пациентов в этой группе достигли целевого уровня HbA1c  $\leq 7,0\%$  (53 ммоль/моль) и  $\leq 6,5\%$  (48 ммоль/моль). Поскольку ингаляционные инсулиновые картриджи доступны только в дозах 4; 8 и 12 Ед., больные СД 1-го типа могут быть ограничены в возможности коррекции дозы прандиального (быстрого) инсулина при применении этой терапии.

Постпрандиальный уровень глюкозы может быть лучше контролирован коррекцией времени введения дозы прандиального инсулина. Оптимальное время введения прандиального инсулина варьируется в зависимости от типа применяемого препарата (регулярного, аналога быстрого действия, ингаляционного и т.д.), уровня глюкозы в крови, времени приема пищи и количества потребляемых углеводов, поэтому рекомендации относительно введения дозы прандиального инсулина должны быть индивидуализированы.

### Прамлинтид

Прамлинтид, аналог гормона амилина, задерживает опорожнение желудка, притупляет секрецию глюкагона поджелудочной железой (ПЖ) и усиливает ощущение сытости. Одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration — FDA) для применения у взрослых больных СД 1-го типа. Препарат способствует уменьшению массы тела. Для снижения риска тяжелой гипогликемии требуется одновременное снижение дозы прандиального инсулина.

### Трансплантация ПЖ и островков Лангерганса

Трансплантация ПЖ и островков Лангерганса способствует нормализации уровня глюкозы в крови, но требует пожизненной иммуносупрессии для предотвращения отторжения трансплантата и рецидива аутоиммунного разрушения островков. С учетом потенциальных побочных эффектов иммуносупрессивной терапии трансплантация ПЖ должна быть нацелена на категорию больных СД 1-го типа, подлежащих одновременной трансплантации почек или ее проведению в дальнейшем, пациентов с рецидивирующим кетоацидозом или тяжелой, несмотря на интенсивный гликемический контроль, гипогликемией (Robertson R.P. et al., 2006). Целесообразность трансплантации островков Лангерганса остается предметом исследований. Аутогенная трансплантация островков может

\*По материалам: American Diabetes Association (2017) Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care, 40 (Suppl. 1): 135.

\*\*Совокупная средняя разница между группами (combined mean between-group difference) в пользу ППИИ составила –0,30% (95% доверительный интервал –0,58...–0,02).

\*\*\*Удовлетворяет граничному порогу критерия неуступания по эффективности (non-inferiority margin) 0,4%.

быть рассмотрена у пациентов, нуждающихся в общей панкреатэктомии по причине рефрактерного к медикаментозной терапии хронического панкреатита.

## Изучаемые препараты

### Метформин

Дополнение инсулинотерапии метформином может способствовать снижению требований к применяемому инсулину и улучшению метаболического контроля у пациентов с избыточной массой тела/ожирением и плохо контролируемым СД 1-го типа. По данным метаанализа S. Vella и соавторов (2010), метформин снижал потребность больных СД 1-го типа в инсулине на 6,6 Ед./сут ( $p < 0,001$ ) и способствовал незначительному уменьшению массы тела, а также общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, но не улучшал гликемический контроль (абсолютное снижение уровня HbA1c составило 0,11%;  $p = 0,42$ ). В целом метформин не одобрен FDA для применения у больных СД 1-го типа.

### Инкретиновая терапия

Ввиду потенциальной протекции  $\beta$ -клеток ПЖ и подавления высвобождения глюкагона изучается возможность применения у больных СД 1-го типа агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида (аГПП)-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы (идПП)-4. В настоящее время их применение при СД 1-го типа не одобрено FDA.

### Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГК-2)

иНГК-2 обеспечивают независимое от инсулина снижение уровня глюкозы в крови, блокируя ее реабсорбцию в проксимальном почечном канальце посредством ингибирования НКГ-2. Обеспечивают умеренное уменьшение массы тела и снижение артериального давления у больных СД 2-го типа. В настоящее время FDA одобрены три препарата для лечения больных СД 2-го типа и ни один — при СД 1-го типа. Существует риск развития кетоацидоза в отсутствие значимой гипергликемии (эугликемический диабетический кетоацидоз) у больных СД 1-го и 2-го типа, применяющих иНГК-2, поэтому их следует предупредить о необходимости прекращения приема препаратов и немедленного обращения к врачу при появлении симптомов кетоацидоза (одышка, тошнота, рвота, боль в животе) (U.S. Food and Drug Administration, 2015).

## Фармакотерапия при СД 2-го типа

### Рекомендации

- Метформин — при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний — предпочтителен в качестве начального препарата у больных СД 2-го типа.
- Длительный прием метформина может быть ассоциирован с дефицитом витамина  $B_{12}$ ; пациентам, применяющим метформин (особенно лицам с анемией или периферической нейропатией), необходимо периодически измерять уровень этого витамина в крови.
- Следует рассмотреть возможность инсулинотерапии (с/без дополнительных препаратов) у пациентов с недавно диагностированным СД 2-го типа — симптоматических и/или уровень HbA1c у которых составляет  $\geq 10\%$  (86 ммоль/моль), и/или при уровне глюкозы в крови  $\geq 300$  мг/дл (16,7 ммоль/л).
- Если неинсулиновая монотерапия при максимальной переносимой дозе не позволяет достичь или поддерживать целевой уровень HbA1c в течение 3 мес, следует добавить второй пероральный препарат, аГПП-1 или базальный инсулин.
- При выборе препаратов необходим пациентоориентированный подход, основанный на учете эффективности, риска развития гипогликемии, влияния на массу тела, потенциальных побочных эффектов, стоимости и предпочтений пациента.
- У больных СД 2-го типа, у которых не удалось достичь гликемических целей, начало инсулиновой терапии не должно быть отсрочено.
- У пациентов с длительным субоптимально контролируемым СД 2-го типа и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) добавление к стандартной терапии эмпаглифлозина или лираглутида способствует снижению кардиоваскулярной смертности и смертности от всех причин. В текущих исследованиях изучаются возможные сердечно-сосудистые преимущества других препаратов.

Применение метформина в качестве терапии первой линии у больных СД 2-го типа подтверждено результатами крупного метаанализа S.C. Palmer и соавторов (2016). В позиционном документе ADA/Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes — EASD) рекомендован пациентоориентированный подход, подразумевающий оценку эффективности, риск развития гипогликемии, влияние на массу тела, побочные эффекты, стоимость и предпочтения пациента (Inzucchi S.E. et al., 2015). В ряде случаев при выборе препаратов также могут быть учтены ренальные эффекты.

Наряду с любой фармакотерапией необходима модификация образа жизни, направленная на улучшение состояния здоровья.

### Начальная терапия

Монотерапия метформином должна быть начата после установления диагноза СД 2-го типа, при отсутствии противопоказаний. Метформин эффективен, безопасен, с невысокой стоимостью, способен снижать риск возникновения кардиоваскулярных событий и смерти (Holman R.R. et al., 2008). Его можно безопасно применять у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (Bennett W.L. et al., 2011). В США инструкция к применению препарата недавно была пересмотрена с целью подтвердить его безопасность для пациентов со скоростью клубочковой фильтрации  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (U.S. Food and Drug Administration, 2016). Прием метформина рекомендуют прекратить при появлении тошноты, рвоты, симптомов дегидратации. Применение препарата связывают с дефицитом витамина  $B_{12}$ ; недавний отчет о результатах исследования Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) свидетельствует о том, что пациентам, применяющим метформин, особенно лицам с анемией или периферической нейропатией, следует периодически измерять уровень этого витамина в крови (Aroda V.R. et al., 2016).

Больным с противопоказаниями к применению метформина или его непереносимостью следует назначить препарат начальной терапии другого класса, представленный на рис. 1 в столбце «Двойная терапия». При уровне HbA1c  $\geq 9\%$  (75 ммоль/моль) следует рассмотреть вариант двойной комбинированной терапии (см. рис. 1) для более быстрого достижения целевого уровня HbA1c. Преимущество инсулина — в его эффективности, в то время как другие препараты могут не быть таковыми и должны быть рассмотрены как составляющая одного из режимов комбинированной терапии при тяжелой гипергликемии, особенно при наличии таких симптомов, как уменьшение массы тела, кетоз. При уровне глюкозы в крови  $\geq 300$  мг/дл (16,7 ммоль/л) или HbA1c  $\geq 10\%$  (86 ммоль/моль), или наличии у пациента симптомов гипергликемии (полиурия, полидипсия) следует рассмотреть инъекционную инсулинотерапию (рис. 2). По мере разрешения глюкозотоксичности режим терапии, вполне возможно, может быть упрощен.

### Комбинированная терапия

Проведены многочисленные сравнительные исследования терапии метформином и двойной терапией, но не во многих сравнивали препараты дополнительной терапии. Результаты метаанализа W.L. Bennett и соавторов (2011) показали, что каждый новый класс неинсулиновых препаратов, дополняющий начальную терапию, в целом снижает уровень HbA1c приблизительно на 0,9–1,1%. Если достичь целевого уровня HbA1c примерно через 3 мес терапии не удалось — следует рассмотреть комбинацию метформина с одним из шести вариантов: ПС, ТЗД, идПП-4, иНГК-2, аГПП-1 или базальный инсулин. Если достичь целевого уровня HbA1c примерно через 3 мес двойной терапии все же не удалось — переходят к тройной комбинации (см. рис. 1), если снова не удалось — к комбинированной инъекционной терапии (см. рис. 2).

Выбор препаратов основывается на их характеристиках, предпочтениях пациента, особенностях заболевания и имеет целью снижение уровня глюкозы в крови при минимуме побочных эффектов, особенно гипогликемии.

Быстродействующие секретрагоги (меглитиниды) можно применять вместо ПС при аллергии к последним, нерегулярном питании или у лиц с развившейся при приеме ПС поздней постпрандиальной гипогликемией. В ряде ситуаций могут быть назначены другие лекарственные средства, не представленные на рис. 1 (ингаляционный инсулин, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, колесеве-

**Начать с монотерапии, если:**

- уровень HbA1c  $\geq 9\%$  — рассмотреть двойную терапию
- уровень HbA1c  $\geq 10\%$ , уровень глюкозы в крови  $\geq 300$  мг/дл или явном присутствии у пациента симптомов гипергликемии — рассмотреть комбинированную инъекционную терапию (см. рис. 2)

**Монотерапия**

**Метформин**

**Изменение образа жизни**

Критерий	Оценка по отношению к критерию
Эффективность	Высокая
Риск гипогликемии	Низкий
Влияние на массу тела	Нейтральное/уменьшение
Побочные эффекты	Со стороны желудочно-кишечного тракта/лактоацидоз
Стоимость	Низкая

Если целевой уровень HbA1c не достигнут после примерно 3 мес монотерапии — продолжить лечение комбинацией из двух препаратов (выбор зависит от различных пациент- и болезньспецифических факторов)

**Двойная терапия**

**Метформин+**

**Изменение образа жизни**

Критерий	Оценка по отношению к критерию					
	ПС	ТЗД	иДПП-4	иНКГ-2	аГПП-1	Инсулин (базальный)
Эффективность	Высокая	Высокая	Средняя	Средняя	Высокая	Наивысшая
Риск гипогликемии	Средний	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Влияние на массу тела	Увеличение	Увеличение	Нейтральное	Уменьшение	Уменьшение	Увеличение
Побочные эффекты	Гипогликемия	Отеки, сердечная недостаточность, переломы	Редко	Со стороны мочеполового тракта, дегидратация, переломы	Со стороны желудочно-кишечного тракта	Гипогликемия
Стоимость	Низкая	Низкая	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая

Если целевой уровень HbA1c не достигнут после примерно 3 мес двойной терапии — продолжить лечение комбинацией из трех препаратов (выбор зависит от различных пациент- и болезньспецифических факторов)

**Тройная терапия**

**Метформин+**

**Изменение образа жизни**

Критерий	Оценка по отношению к критерию					
	ПС+	ТЗД+	иДПП-4+	иНКГ-2+	аГПП-1+	Инсулин (базальный)+
Эффективность	Высокая	Высокая	Средняя	Средняя	Высокая	Наивысшая
Риск гипогликемии	Средний	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Влияние на массу тела	Увеличение	Увеличение	Нейтральное	Уменьшение	Уменьшение	Увеличение
Побочные эффекты	Гипогликемия	Отеки, сердечная недостаточность, переломы	Редко	Со стороны мочеполового тракта, дегидратация, переломы	Со стороны желудочно-кишечного тракта	Гипогликемия
Стоимость	Низкая	Низкая	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая

Если целевой уровень HbA1c не достигнут после примерно 3 мес тройной терапии и пациент: 1) принимает пероральную комбинацию — перейти на базальный инсулин или аГПП-1; 2) принимает аГПП-1 — добавить базальный инсулин; 3) применяет оптимально титрованный базальный инсулин — добавить аГПП-1 или инсулин перед приемом пищи. Терапия метформином должна быть продолжена, тогда как прием других пероральных препаратов может быть прекращен во избежание ненужных и более затратных режимов терапии (добавление четвертого антигипергликемического препарата).

**Комбинированная инъекционная терапия (см. рис. 2)**

**Рис. 1.** Антигипергликемическая терапия при СД 2-го типа: общие рекомендации

Порядок на графике определен исторической доступностью и путем введения без обозначения каких-либо конкретных предпочтений в выборе препаратов. Приведены группы препаратов, широко применяемые в США. Указана потенциальная последовательность антигипергликемической терапии у больных СД 2-го типа; обычно переход осуществляют вертикально сверху вниз (в зависимости от обстоятельств также возможно горизонтальное перемещение на терапевтических этапах). Здесь и далее: ПС — производные сульфонилмочевины; ТЗД — тиазолидинионы. \*Обычно базальный инсулин (НПХ (нейтральный протамин Хагедорна)-инсулин, гларгин, детемир, деглудек).

лам, бромокриптин, прамлинтид), но ввиду умеренной эффективности при СД 2-го типа, частоты введения, лекарственных взаимодействий и/или побочных эффектов их применяют нечасто.

**Исследования кардиоваскулярных исходов**

В нескольких недавно опубликованных исследованиях продемонстрированы данные о больных СД 2-го типа с ССЗ или высоким риском их развития. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании EMPA-REG OUTCOME оценивали эффект иНКГ-2 эмпаглифлозина против плацебо и стандартного лечения в отношении кардиоваскулярных исходов у больных СД 2-го типа и наличием ССЗ (средний возраст — 63 года, продолжительность СД > 10 лет — у 57%, ССЗ — у 99%). В среднем за 3,1 года лечение способствовало снижению суммарного показателя (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 14% (абсолютный показатель 10,5% против 12,1% в группе плацебо) и сердечно-сосудистой смерти на 38% (3,7 и 5,9% соответственно) (Zinman B. et al., 2015). Недавно FDA добавило новое указание относительно снижения риска сердечно-сосудистой смерти

у взрослых больных СД 2-го типа и ССЗ при применении эмпаглифлозина. Оказывают ли другие иНКГ-2 такой же эффект у пациентов с высоким риском и имеет ли эмпаглифлозин или другие иНКГ-2 аналогичный эффект у пациентов с более низким риском — не установлено.

В рандомизированном двойном слепом исследовании LEADER оценивали влияние аГПП-1 лираглутида, плацебо и стандартного лечения на сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2-го типа с высоким риском ССЗ или их наличием (средний возраст — 64 года, средняя продолжительность СД — около 13 лет). У >80% участников присутствовали ССЗ, включая инфаркт миокарда, инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, процедуру реваскуляризации или  $\geq 50\%$  стеноз коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей. Результаты показали, что суммарный первичный исход (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) отмечен у меньшего количества участников группы лечения по сравнению с плацебо (13,0 и 14,9% соответственно) после наблюдения в течение 3,8 года (Marso S.P. et al., 2016). Способны ли другие аГПП-1 ока-

зывать такое же действие у пациентов с высоким риском и будет ли этот класс препаратов иметь подобные эффекты у пациентов с более низким риском — не установлено.

Сообщались данные касательно иДПП-4 (ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин) об отсутствии значимой разницы в отношении крупных кардиоваскулярных исходов между группой лечения и плацебо (Scirica B.M. et al., 2013; White W.B. et al., 2013; Green J.V. et al., 2015).

### Инсулинотерапия

Многие больные СД 2-го типа в конечном итоге нуждаются в терапии инсулином и получают эффект от нее. Пациенты должны быть объективно осведомлены о прогрессирующем характере СД 2-го типа и обеспечены алгоритмом самотитрации доз инсулина на основе самоконтроля уровня глюкозы в крови, что улучшает гликемический контроль (Blonde L. et al., 2009). Всестороннее обучение самоконтролю уровня глюкозы в крови, диете, а также превентивному лечению гипогликемии имеет критически важное значение для каждого пациента, применяющего инсулин.

### Базальный инсулин

Базальный инсулин наиболее удобен в качестве начального режима инсулинотерапии, начиная с 10 Ед./сут или 0,1–0,2 Ед./кг/сут, в зависимости от степени гипергликемии. Базальный инсулин обычно назначают в сочетании с метформином и иногда одним дополнительным неинсулиновым агентом. Несмотря на наличие свидетельств о снижении риска гипогликемии при применении более новых аналогов базального инсулина длительного действия, больные СД 2-го типа без гипогликемии в анамнезе могут безопас-

но и с гораздо меньшими затратами применять НПХ-инсулин (Tricco A.C. et al., 2013; Institute for Clinical and Economic Review, 2016).

### Болюсный инсулин

Многим больным СД 2-го типа может потребоваться доза болюсного инсулина перед приемом пищи дополнительно к базальному инсулину. Предпочтительны быстродействующие аналоги ввиду их быстрого начала действия. Рекомендуемая начальная доза инсулина перед приемом пищи — 4 Ед., 0,1 Ед./кг или 10% основной дозы. При уровне HbA1c <8% (64 ммоль/моль), начиная применение болюсного инсулина перед приемом пищи, следует рассмотреть снижение дозы базального инсулина.

### Предварительно смешанный инсулин

Препараты предварительно смешанного инсулина содержат как базальный, так и прандиальный компонент, что позволяет охватить базовые и прандиальные потребности посредством одной инъекции. Например, НПХ/регулярный инсулин 70/30 состоит на 70% из НПХ и на 30% — из регулярного инсулина.

### Концентрированные препараты инсулина

Сегодня доступны несколько концентрированных препаратов инсулина. Так, U-500-регулярный инсулин по определению в 5 раз более концентрирован, имеет отсроченное начало действия и большую его продолжительность по сравнению с регулярным инсулином U-100. Инсулин U-300 гларгин и U-200 деглюдек в 3 и 2 раза соответственно более концентрированы по сравнению с U-100, имеют более длительную продолжительность действия и обеспечивают более высокие дозы введения базального инсу-

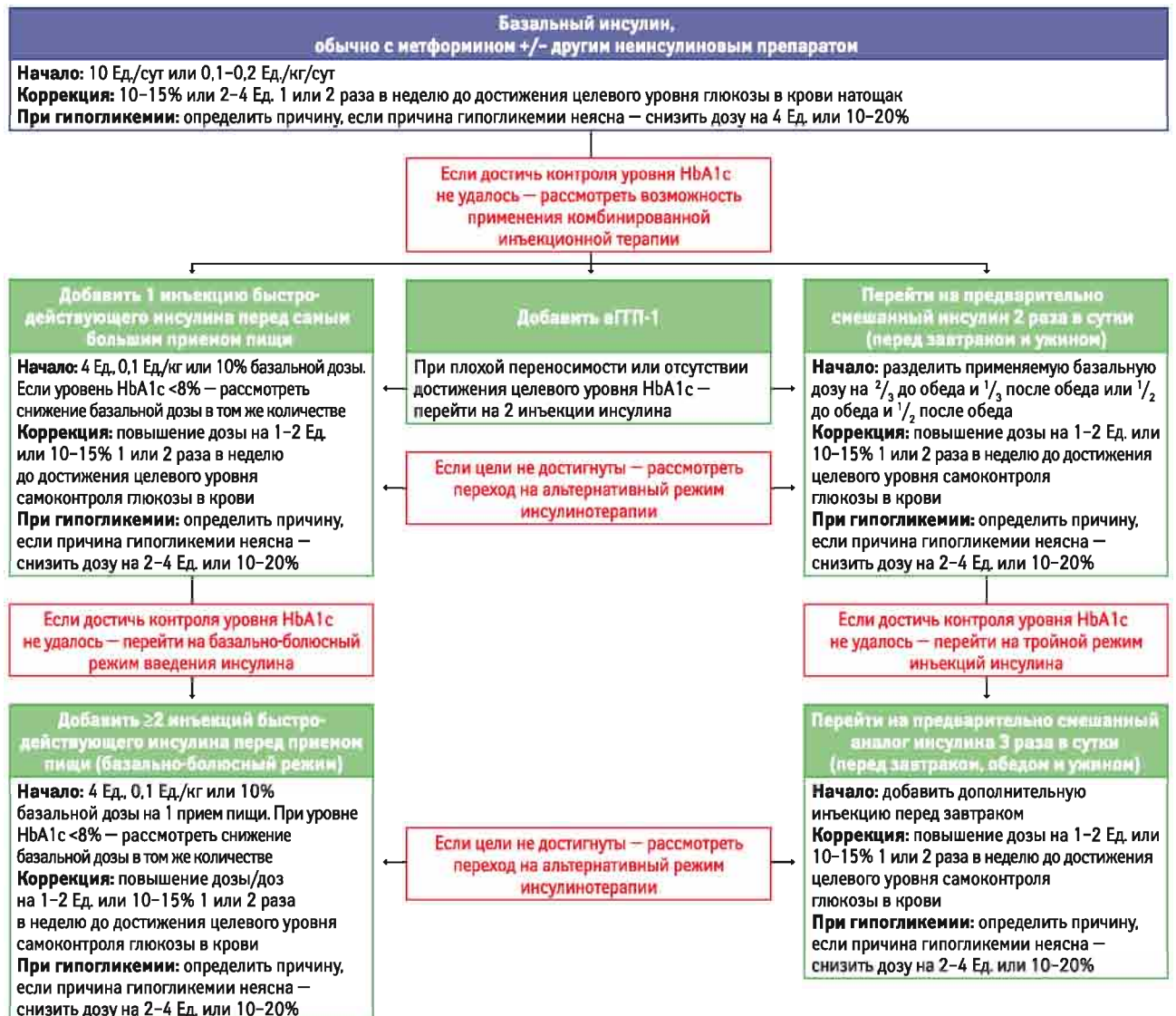


Рис. 2. Комбинированная инъекционная терапия при СД 2-го типа

лина на каждый используемый объем. FDA также одобрен концентрированный быстродействующий инсулин лизпро (U-200; 200 Ед./мл). Эти концентрированные препараты могут быть более удобны в применении и улучшить комплаенс пациентов с резистентностью к инсулину, нуждающихся в высоких его дозах.

Регулярный инсулин U-500 доступен как в предварительно заполненных шприц-ручках, так и во флаконах; другие концентрированные инсулины доступны только в предварительно заполненных шприц-ручках, для сведения к минимуму риска ошибок дозирования.

#### Ингаляционный инсулин

Ингаляционный инсулин доступен для прандиального применения; имеет ограниченный диапазон доз. Противопоказан пациентам с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), не рекомендован курильщикам и лицам, недавно отказавшимся от курения. Необходимо проведение спирометрии (измерение объема форсированного выдоха за 1 с) для выявления потенциального заболевания легких у всех пациентов до и после начала терапии.

#### Комбинированная инъекционная терапия

Если доза базального инсулина титрована до приемлемого уровня глюкозы в крови натощак (или если применяемая доза составляет  $>0,5$  Ед./кг/сут), а уровень HbA<sub>1c</sub> остается выше целевого, следует рассмотреть вариант перехода к комбинированной инъекционной терапии (см. рис. 2). При иницировании последней следует поддерживать терапию метформином, в то время как прием других пероральных препаратов может быть прекращен во избежание излишне сложных или дорогостоящих режимов терапии (добавление четвертого антигипергликемического препарата). Как правило, прием аГПП-1 не следует прекращать с началом применения базального инсулина. Применение ПС, иДПП-4 и аГПП-1 обычно прекращают при переходе на более комплексный режим инсулинотерапии. У пациентов с субоптимальным контролем уровня глюкозы в крови, особенно нуждающихся в высоких дозах инсулина, дополнительное применение ТЗД или ИНКГ-2 может улучшить гликемический контроль и уменьшить количество необходимого инсулина, хотя стоит учитывать потенциальные побочные эффекты. В ходе инсулинотерапии важно проводить титрование доз как с коррекцией перед приемом пищи, так и дозы базального инсулина, основываясь на уровне глюкозы в крови и особенностях фармакодинамического профиля применяемых препаратов.

В исследованиях продемонстрирована не уступающая эффективность базального инсулина + одной инъекции быстродействующего инсулина перед самым большим приемом пищи, базального инсулина + аГПП-1 и двух в день инъекций предварительно смешанного инсулина (см. рис. 2).

Применение базального инсулина и аГПП-1 ассоциировано с более низким риском развития гипогликемии и уменьшением массы тела, но может хуже переноситься и иметь более высокую стоимость (Diamant M. et al., 2014; Eng C. et al., 2014). FDA одобрены две комбинации для применения 1 раз в сутки, содержащие базальный инсулин и аГПП-1, — инсулин гларгин + ликсисенатид и инсулин деглудек + лираглутид. Другие варианты интенсификации включают добавление 1 инъекции быстродействующего аналога инсулина (лизпро, аспарт или глулизин) перед самым большим приемом пищи или прекращения применения базального инсулина и иницирования терапии предварительно смешанным (двухфазным) инсулином (НПХ/регулярный инсулин 70/30, смесь инсулина аспарт 70/30, смесь инсулина лизпро 75/25 или 50/50) 2 раза в сутки, обычно перед завтраком и обедом. Каждый подход имеет свои преимущества и недостатки в отношении особенностей фармакодинамического профиля, обеспечения гибкости в планировании питания, стоимости и др.

Выше (см. рис. 2) приведены варианты терапии, а также рекомендации по дальнейшей ее интенсификации при необходимости достижения гликемических целей. Если уровень HbA<sub>1c</sub> у пациента выше целевого на фоне применения предварительно смешанного инсулина 2 раза в сутки, следует рассмотреть возможность перехода на предварительно смешанный аналоговый инсулин 3 раза в сутки (смесь инсулина аспарт 70/30, смесь инсулина лизпро 75/25 или 50/50). Как правило, применение 3 раза в сутки предварительно смешанного аналогового инсулина

не менее эффективно, чем базально-болюсный режим, с сопоставимым риском развития гипогликемии (Giugliano D. et al., 2016). Если уровень HbA<sub>1c</sub> у пациента остается выше целевого на фоне применения базального инсулина с 1 инъекцией быстродействующего инсулина перед самым большим приемом пищи, переходят к базально-болюсному режиму с  $\geq 2$  инъекциями быстродействующего инсулина перед приемом пищи. Можно попробовать перевести пациента с одного режима на другой (с предварительно смешанного аналогового инсулина 3 раза в сутки на базально-болюсный режим или наоборот), если целевого уровня HbA<sub>1c</sub> достичь так и не удалось и/или в зависимости от других факторов со стороны пациента (Mathieu C. et al., 2013; Dieuzeide G. et al., 2014).

#### Список использованной литературы

- Aroda V.R., Edelman S.L., Goldberg R.B. et al.; Diabetes Prevention Program Research Group (2016) Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 101(4): 1754–1761.
- Bell K.J., Smart C.E., Steil G.M. et al. (2015) Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*, 38(6): 1008–1015.
- Bell K.J., Toschi E., Steil G.M., Wolpert H.A. (2016) Optimized Mealtime Insulin Dosing for Fat and Protein in Type 1 Diabetes: Application of a Model-Based Approach to Derive Insulin Doses for Open-Loop Diabetes Management. *Diabetes Care*, 39(9): 1631–1634.
- Bennett W.L., Maruthur N.M., Singh S. et al. (2011) Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann. Intern. Med.*, 154(9): 602–613.
- Bergenstal R.M., Klonoff D.C., Garg S.K. et al.; ASPIRE In-Home Study Group (2013) Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N. Engl. J. Med.*, 369(3): 224–232.
- Blonde L., Merilainen M., Karwe V., Raskin P.; TITRATE Study Group (2009) Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE study. *Diabetes Obes. Metab.*, 11: 623–631.
- Bode B.W., McGill J.B., Lorber D.L. et al.; Affinity 1 Study Group (2015) Inhaled Technosphere Insulin Compared With Injected Prandial Insulin in Type 1 Diabetes: A Randomized 24-Week Trial. *Diabetes Care*, 38(12): 2266–2273.
- Chiang J.L., Kirkman M.S., Laffel L.M., Peters A.L.; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors (2014) Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 37(7): 2034–2054.
- DeWitt D.E., Hirsch I.B. (2003) Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*, 289(17): 2254–2264.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group (2016) Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care*, 39(8): 1378–1383.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S. et al. (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 329(14): 977–986.
- Diamant M., Nauck M.A., Shaginan R. et al.; 4B Study Group (2014) Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 37: 2763–2773.
- Dieuzeide G., Chuang L.-M., Almaghami A. et al. (2014) Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study. *Prim. Care Diabetes*, 8: 111–117.
- Eng C., Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. (2014) Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 384: 2228–2234.
- Giugliano D., Chiodini P., Maiorino M.I. et al. (2016) Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*, 51: 417–428.
- Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. (2015) TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 373: 232–242.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 359(15): 1577–1589.
- Institute for Clinical and Economic Review (2016) Controversies in the Management of Patients with Type 2 Diabetes (<http://icer-review.org/wp-content/uploads/2015/03/CEPAC-T2D-Final-Report-December-22.pdf>).
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. (2015) 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*, 38(1): 140–149.

**Knietowicz Z.** (2013) Insulin pumps improve control and reduce complications in children with type 1 diabetes. *BMJ*, 347: f51–f54.

**Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators** (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 375: 311–322.

**Mathieu C., Storms F., Tits J. et al.** (2013) Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study. *Acta Clin. Belg.*, 68: 28–33.

**Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group** (2005) Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 353(25): 2643–2653.

**Palmer S.C., Mavridis D., Nicolucci A. et al.** (2016) Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA*, 316(3): 313–324.

**Peters A.L., Laffel L. (Eds.)** (2013) American Diabetes Association/JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook. Alexandria, VA, American Diabetes Association.

**Phillip M., Battelino T., Atlas E. et al.** (2013) Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N. Engl. J. Med.*, 368(9): 824–833.

**Robertson R.P., Davis C., Larsen J. et al.; American Diabetes Association** (2006) Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 29(4): 935.

**Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M. et al.** (2005) Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(4): 950–955.

**Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al.** (2013) SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 369: 1317–1326.

**Tricco A.C., Ashoor H.M., Soobiah C. et al.** (2013) Safety, effectiveness, and cost of long-acting versus intermediate-acting insulin for type 1 diabetes: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst. Rev.*, 2: 73.

**U.S. Food and Drug Administration** (2015) SGLT2 inhibitors: drug safety communication – labels to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections (<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm475553.htm>).

**U.S. Food and Drug Administration** (2016) Metformin-containing drugs: drug safety communication – revised warnings for certain patients with reduced kidney function ([https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494829.htm?source=5govdelivery&utm\\_medium=5email&utm\\_source=5govdelivery](https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494829.htm?source=5govdelivery&utm_medium=5email&utm_source=5govdelivery)).

**Vella S., Buetow L., Royle P. et al.** (2010) The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*, 53(5): 809–820.

**White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al.** (2013) EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 369: 1327–1335.

**Wolpert H.A., Atakov-Castillo A., Smith S.A., Steil G.M.** (2013) Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care*, 36(4): 810–816.

**Wood J.R., Miller K.M., Maahs D.M. et al.; T1D Exchange Clinic Network** (2013) Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*, 36(7): 2035–2037.

**Yeh H.C., Brown T.T., Maruthur N. et al.** (2012) Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 157(5): 336–347.

**Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al.** (2015) EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 373: 2117–2128.

□

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Оздоровление клеток печени после применения лекарств



Митохондриальна недостаточність гепатоцитів приводить до дисфункції печінки. Теоретично можливість пересадки функціональних митохондрий могла би вирішити цю проблему. На поверхні кліток печінки є специфічні глікопротеїнові рецептори, обслуговуючі процес ендцитоза, посредством якого здорові митохондрии, марковані к цим рецепторам, могли би бути доставлені всередину гепатоцитів.

Метаболічески активні ткани, такі як печінку, для утворення високих потребностей в енергії потребують великої кількості митохондрий. Следователно, печінку особливо чутлива до агентів, пошкоджують митохондрии. В наші часи існує методика заміни дисфункціональних митохондрий, якщо не врахувати трансплантацію цілого органу.

В арсеналі наукових досягнень існують способи вибіркового впливу біологічески активних малих молекул на гепатоцити млекопитаючих, завдяки наявності у останніх специфічних рецепторів асіалоглікопротеїна. Связування асіалоглікопротеїна з цими рецепторами ініціює інвазію кліткової мембрани і інтернірування білково-рецепторних комплексів в мембранно-ограниченні везикулах — ендосомах. Последуюча лізосомна обробка приводить до деградації ендосомного вмісту.

В листопаді 2016 г. журнал «Hepatic Medicine» опублікував результати наукового дослідження американських учених, метою якого було розглядання можливості ендосомного шляху прицільного введення в клітки печінки здорових митохондрий з подальшим збереженням їх функціональності. Робота виконана на базі Центру здоров'я при Університеті Коннектикута (University of Connecticut Health Center), Фармінгтон, США.

Моделювання прицільного рецептор-опосередованого ендцитоза в культурі гепатоцитів ускладнювалось необхідністю коінтернірування з ендосомолітическим білком для забезпечення наступного внутріклітного вивільнення функціональних

митохондрий. Доставлені в клітку комплекси знаходились під контролем лізосомального інгібітора амантадіна, щоб уберегти трансплантуємі митохондрии від неспецифіческой деструктивної реакції кліток-хазяїна. Полученні результати цільової трансплантації митохондрий показали, що ці органелли не тільки вижили, но і зберегли здатність до ділення. В течение 7 днів кількість митохондриальной ДНК по сравнению з контролем возросло в >9700 раз, а потреба в кислороді збільшилась на >90%.

Трансплантація митохондрий в клітки печінки може бути необхідна в разі пошкодження власних митохондрий гепатоцитів при токсическом впливі лікарських засобів. Следуючим етапом роботи розробників цього методу трансплантації заплановано вивчення можливості інтернірування митохондрий в клітки, в яких продуцируются дефектні митохондрии. Определение ефективності подібного втручання здійснюється по оцінкам характеристик митохондриального дихання при використанні конкретних метаболіческих реагентів.

Автори допускають можливість регенерації різних кліток організму з визначеними митохондриальними порушеннями в результаті ендосомної трансплантації митохондрий. Но для вивчення цих перспектив ще необхідно створити системні моделі генотипических і фенотипических захворювань. Кроме того, заплановано вивчення результатів трансплантації митохондрий у тварин, а не в культурах кліток, щоб визначити ефекти в моделях, найбільш близьких до клініческим умовам.

Таким образом, текущие данные подтверждают вывод о том, что коінтернірування комплексів митохондрий з прицільними ендосомолітическими агентами в гепатоцити може бути використано для інтернірування функціонально цінних митохондрий, здатних відновити клітки, власні митохондрии яких пошкоджені токсическим впливом лікарського засобу. Такая система трансплантації може бути корисна при вивченні регуляції функції митохондрий в патологічески змінених клітках.

**Gupta N., Wu C.H., Wu G.Y.** (2017) Targeted transplantation of mitochondria to hepatocytes. *Hepat. Med.*, 8: 115–134.

Александр Гузій