



В рамках направления:
«Внедрение новых медицинских технологий,
методик лечения и профилактики заболеваний
в практическое здравоохранение»

**Научно-практическая
конференция**

***Инсулиноterapia
и сердечно-сосудистые
риски:
роль постпрандиальной
гликемии***

27 апреля 2021

Программа

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, 36

Научно-практическая конференция

**ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ
РИСКИ: РОЛЬ ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГЛИКЕМИИ**

Программа, материалы конференции



В рамках направления:
«Внедрение новых медицинских технологий,
методик лечения и профилактики заболеваний
в практическое здравоохранение»

**Научно-практическая
конференция**

***Инсулиноterapia
и сердечно-сосудистые
риски:
роль постпрандиальной
гликемии***

Программа

27 апреля 2021

Данное мероприятие проводится без аккредитации в системе НМО

© Коллектив авторов, 2021

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

ПРОГРАММА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ: РОЛЬ ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГЛИКЕМИИ»

27 апреля 2021 г.

Конференц-зал А+С

16:00 - 17:00 Регистрация участников

17:00 - 17:05 Открытие конференции

Председатель:

Анциферов М.Б., главный внештатный специалист эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заслуженный врач Москвы и РФ

17:05 - 17:40 Роль постпрандиальной гликемии в формировании сердечно-сосудистых рисков

проф. Галстян Г.Р.

(ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

17:45-18:20 Что знают кардиологи о постпрандиальной гликемии?

проф. Карпов Ю.А.

(ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России)

18:25 - 19:00 Сверхбыстрый прандиальный инсулин: уроки «серфинга»

проф. Маркова Т.Н.

(ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

19:00 - 19:10 *Дискуссия. Закрытие конференции*

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

РОЛЬ ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГЛИКЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ

Галстян Г.Р., профессор

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Обширные данные многочисленных клинических исследований показывают, что пациенты с сахарным диабетом (СД) 1 или 2 типа подвержены высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, инсульта, заболевания периферических артерий, кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности. Сердечно-сосудистые осложнения в настоящее время являются ведущими причинами смертности от диабета. Фактически, с точки зрения кардиологии, “диабет – это сердечно-сосудистое заболевание”

Также были получены доказательства, что и у людей без сахарного диабета гипергликемия является фактором риска макрососудистых заболеваний [1, 2, 3]. Несколько эпидемиологических исследований населения, не страдающего диабетом (исследование Уайтхолла [2], исследование Фрамингема [3], исследование сердца в Чикаго [4]) продемонстрировали особое значение постпрандиальной гипергликемии по влиянию на функцию В-клеток и увеличение коронарного риска. В исследовании DIS (Diabetes Intervention Study) [5] - проспективном исследовании, куда вошли пациенты с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа - было показано, что именно постпрандиальная гипергликемия, а не уровень глюкозы крови натощак, являлась независимым фактором риска как для частоты развития инфаркта миокарда, так и для увеличения смертности от всех причин.

При лечении диабета постпрандиальная гликемия (ППГ) обычно контролируется через 2 часа после приема пищи. Однако недавние данные свидетельствуют о том, что значение гликемии через 1 час после еды является более сильным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, чем гликемия через 2 часа. Исследования показывают, что хроническая постпрандиальная гипергликемия через 1 час вызывает воспаление, тромбоз и эндотелиальную дисфункцию с возникновением окислительного стресса. Новые препараты, способные улучшить

гликемию через 1 час, в настоящее время могут помочь изменить терапевтическую парадигму лечения сахарного диабета и предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений.

ЧТО ЗНАЮТ КАРДИОЛОГИ О ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГЛИКЕМИИ

Карпов Ю. А., профессор

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Метаанализ 102 перспективных исследований показал, что СД независимо от типа диабета и от других факторов риска, в 2 раза увеличивает риск больших сердечно-сосудистых исходов (ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт и сердечно-сосудистая смерть). Относительный и абсолютный уровни риска повышаются у пациентов с увеличением длительности сахарного диабета и наличием микрососудистых осложнений. Европейское кардиологическое общество (ESC) совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) выпустили стандарты управления СД для кардиологов, последнее руководство датируется 2019 годом (11). В нем собраны данные последних исследований в области СД и кардиологии за последние 5-6 лет. Основная цель документа – научить специалистов так управлять сахарным диабетом, чтобы предотвратить его влияние на сердце и сосуды. Что в руководстве пишут про постпрандиальную гликемию (ППГ)? «Если уровень глюкозы перед едой на целевом уровне, но HbA1c выше целевого, то пациентам следует рекомендовать мониторинг ППГ». При этом далее дается информация о том, что несколько эпидемиологических исследований показало, что ППГ связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от глюкозы плазмы натощак. Однако интервенционные исследования не подтвердили роль ППГ как независимого кардиоваскулярного фактора риска независимо от HbA1c. Так в рандомизированном исследовании HEART2D изучалась роль ППГ и гликемии натощак в развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 после перенесенного острого инфаркта миокарда. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (1115 чел, возраст 30-75 лет) после перенесенного острого инфаркта миокарда в течение 21 дня были случайным образом распределены на 2 группы: контроль

ППГ (PRANDIAL) (целевой уровень ППГ через 2 часа после еды <7,5 ммоль / л) и контроль гликемии натощак (BASAL) (целевой уровень гликемии натощак / перед едой <6,7 ммоль / л). Риски сердечно-сосудистых событий в группах PRANDIAL и BASAL оказались одинаковыми (отношение рисков 0,98 [95% CI 0,8–1,21]). Среднее значение A1C не отличалось между группами PRANDIAL и BASAL (7,7 +/- 0,1% против 7,8 +/- 0,1%; P = 0,4) во время исследования. Однако в другом ретроспективном анализе риск развития сердечно-сосудистых событий был значительно ниже у пожилых пациентов на инсулинотерапии при достижении и поддержании целевой ППГ. Кроме того, существует много исследований и работ, показывающих, что скачки глюкозы или вариабельность гликемии является сильным предиктором всех СС событий и смертности от всех причин, что позволяет предположить, что дополнительной целью может стать управление вариабельностью гликемии. Так в исследовании ADVANCE высокий HbA1c и высокая вариабельность ГПН была связана с риском макрососудистых событий. В исследовании DEVOTE (исследование СС безопасности -сравнение инсулина деглудек и гларгин 100 ЕД/мл) так же выявлена корреляция высокой вариабельности ГПН и риском СС событий. Таким образом, в приведенной работе сделан вывод, что препараты, способные снижать скачки глюкозы, снижают риск больших СС событий. Таким препаратом вполне может считаться прандиальный инсулин.

СВЕРХБЫСТРЫЙ ПРАНДИАЛЬНЫЙ ИНСУЛИН: УРОКИ «СЕРФИНГА»

Маркова Т. Н., профессор

ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения города Москвы», ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва

2021 год – год столетия открытия инсулина. Открытие инсулина и начало его использования в 1921–1922 годах сделали переворот как в эндокринологии, так и в медицине в целом. Это знаменательное событие подарило милли-онам больных сахарным диабетом не только возможность жить, но и надежду на то, чтобы жизнь с этим заболеванием была полноценной. За 100 лет сменилось 4 поколения препаратов

инсулина: I поколение — это животные инсулины, II — это инсулины человека, III поколение — это аналоги инсулина и IV поколение — это современные аналоги инсулина. Целью такой эволюции инсулина является максимальная имитация профиля действия природного инсулина в здоровом организме человека. 25 октября 2019 года в России зарегистрирован новый прандиальный инсулин – сверхбыстродействующий аспарт (Фиасп®), который имитирует эндогенную секрецию инсулина после приема пищи в здоровом состоянии. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт представляет собой инсулин аспарт (иАсп) с добавлением двух вспомогательных веществ: никотинамида (витамин B3) для увеличения скорости всасывания после подкожного введения по сравнению с ранее разработанными аналогами инсулина ультракороткого действия и L-аргинина (аминокислота) для стабильности молекулы. В растворе инсулина большинство молекул иАсп существуют в виде гексамеров, которые слишком велики, чтобы абсорбироваться. В условиях, имитирующих подкожножировую клетчатку, никотинамид увеличивает долю мономеров, тем самым частично устраняя стадию, ограничивающую скорость всасывания, диссоциации гексамера на мономеры. Соответственно, никотинамид способствует трансэндотелиальному транспорту иАсп. Кроме того, исследования на свиньях показывают, что никотинамид может усиливать кровоток в коже через транзиторную локальную вазодилатацию, которая также может способствовать абсорбции иАсп после подкожного введения. Никотинамид и L-аргинин включены в базу данных FDA США неактивных ингредиентов в препаратах для инъекций в более высоких концентрациях, чем в сверхбыстродействующем инсулине аспарт, и в базу данных безопасных пищевых веществ (GRAS) [6, 7]. В течение нескольких десятилетий исследования фармакологических доз перорального приема никотинамида у людей показали хороший профиль безопасности [8]. Локальные побочные эффекты никотинамида в месте инъекции маловероятны, так как было показано, что период полувыведения никотинамида из подкожного депо у свиней составляет всего ~5 мин [9]. Аминокислота L-аргинин содержится в пище, богатой белками, и было показано, что применение ее в виде пищевых добавок, в 5–10 раз превышающее среднесуточное потребление с пищей, безопасно и хорошо переносится [10].

Фармакокинетические/фармакодинамические свойства сверхбыстродействующего инсулина аспарт были изучены в клинико-фармакологических исследованиях в сравнении с инсулином аспарт (ИАсп) с

сопоставимой общей методологией. Было доказано, что применение сверхбыстродействующего инсулина аспарт обеспечивает более раннее начало действия, в 2 раза большую концентрацию и увеличение в 2,5 раза сахароснижающего эффекта в течение 30 минут после подкожной инъекции, а также более раннее окончание действия по сравнению с ИАсп. Аналогичные результаты были продемонстрированы при постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ). Улучшенные фармакологические свойства сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с иАсп одинаковы для всех групп населения, включая пожилых людей, детей, подростков и японцев. Таким образом, фармакологические характеристики сверхбыстродействующего инсулина аспарт в большей степени соответствуют секреции инсулина у здоровых людей, что дает сверх-быстродействующему инсулину аспарт больший потенциал для улучшения постпрандиальной гликемии у пациентов с СД. Так, по сравнению с исходными значениями изменение концентрации глюкозы через 1 ч после приема пищи значительно лучше у сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с иАсп при его использовании в базис-болюсной или помповой инсулинотерапии в исследованиях III фазы у пациентов с СД1 или СД2. Применение сверхбыстродействующего инсулина аспарт в сочетании с базальным аналогом сверхдлительного действия инсулином деглудек (Тресиба®) в режиме базис-болюс, базал плюс у пациентов с СД минимизирует отличия от базальной и постпрандиальной секреции инсулина в здоровом состоянии. Молекула инсулина деглудек практически идентична молекуле эндогенного человеческого инсулина, и реализует свой фармакологический эффект аналогично эффекту человеческого инсулина. Но благодаря внесенным в структуру молекулы изменениям, в подкожном депо он формирует растворимые мультигексамеры, откуда происходит непрерывное и пролонгированное всасывание инсулина в кровяное русло. Таким образом, продолжительность действия инсулина деглудек составляет более 42 часов, что превышает длительность действия других базальных аналогов инсулина, имеет плоский фармакодинамический профиль, предсказуемость эффекта, достоверно более низкую вариабельность действия, низкий риск гипогликемий, особенно тяжелых и ночных. Кроме того, вводить инсулин деглудек можно гибко, меняя время в пределах диапазона от 8 до 40 часов без потери терапевтического эффекта.

Таким образом, в настоящее время у врача эндокринолога есть ин-

сулины, максимально приближенные к имитации базального и прандиального инсулинового профиля здорового человека. Владение искусством их применения способно снизить грозные сердечно-сосудистые осложнения и сделать жизнь пациента с СД комфортной.

1. Gerstein H.G. Yusuf S. Dysglycemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet*. 1996; 347: 949-950
2. Fuller J.H. Shipley M.J. Rose G. Jarrett R.J. Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study. *Lancet*. 1980; I: 1373-1376
3. Wilson P.W.F., Cupples A., Kannel W.B. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *Am Heart J*. 1991; 121: 586-590
4. Pan W.H., Cedres L.B., Liu K., et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol*. 1986; 123: 504-516
5. Hanefeld M. Fischer S. Julius U. et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996; 39: 1577-1583
6. US FDA. Inactive ingredient search for approved drug products [cited 2020 January 30]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
7. US FDA. SCOGS (Select Committee on GRAS Substances) [cited 2019 April 29]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=SCOGS>
8. Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, et al. Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharm Res*. 2019;36(3):49. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2578-7>
9. Knip M, Douek IF, Moore WP, et al. Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia*. 2000;43(11):1337–1345. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051536>
10. McNeal CJ, Meininger CJ, Reddy D, et al. Safety and effectiveness of arginine in adults. *J Nutr*. 2016;146(12):2587S–2593S. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.116.234740>
11. *European Heart Journal* (2019) 00, 169 doi:10.1093/eurheartj/ehz486

