

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Т. И. Родионова — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии, профессор, доктор медицинских наук; **М. М. Орлова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры эндокринологии, кандидат медицинских наук.

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF APPLICATION OF VARIOUS ANALOGUES OF INSULIN IN TREATMENT OF DIABETES TYPE 2

T. I. Rodionova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Endocrinology, Professor, Doctor of Medical Science; **M. M. Orlova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Endocrinology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 9.06.2014 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2014 г.

Родионова Т. И., Орлова М. М. Оценка эффективности применения различных аналогов инсулина в лечении сахарного диабета 2-го типа. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (3): 461–464.

Цель: оценить эффективность лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) аналогами инсулина Гларгин и инсулина Детемир. **Материал и методы.** Исследование проводилось у 147 пациентов с СД2, исходно получавших комбинированную терапию пероральными сахароснижающими препаратами и НПХ-инсулином и переведенных в условиях эндокринологического стационара или амбулаторно на инсулинотерапию Детемиром и Гларгином. Обследование включало клиническую оценку состояния пациента, лабораторное обследование с определением уровня гликированного гемоглобина спустя 3 и 6 месяцев наблюдения. **Результаты.** По результатам исследования применение аналогов инсулина (Детемир, Гларгин) в сравнении с НПХ-инсулином за 6 месяцев позволило достичь индивидуальных целевых значений гликемии у 70% пациентов с СД2 при низком риске гипогликемии. **Заключение.** Применение в клинической практике современных аналогов инсулина (Детемир, Гларгин), имеющих беспииковый профиль действия, более длительный период действия и простой алгоритм титрования дозы, позволяет максимально близко имитировать физиологическую секрецию инсулина, способствуя достижению компенсации углеводного обмена у большего количества пациентов в сравнении с НПХ-инсулином.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гликемический контроль, инсулин Гларгин, инсулин Детемир.

Rodionova TI, Orlova MM. Assessment of efficiency of application of various analogues of insulin in treatment of diabetes type 2. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (3): 461–464.

Purpose: to estimate efficiency of treatment of analogues of insulin Glargine and insulin Detemir in patients with diabetes type 2. **Material and methods.** 147 patients with diabetes type 2 which have been initially receiving combined therapy by oral antihyperglycemic agent and NPH-insulin have been under the study. Level of glycosylated hemoglobin has been defined in 3 and 6 months for the general assessment of control of a glycemia. **Results.** According to the study the use of insulin analogues (Detemir, Glargine) versus NPH insulin for 6 months allowed to reach individual target values of glycemia in 70% of patients with diabetes type 2 with a low risk of hypoglycemia. **Conclusion.** The use in clinical practice of modern insulin analogues and simple algorithm for dose titration, allows simulating as closely as possible the physiological insulin secretion, helping to achieve compensation of carbohydrate metabolism in larger numbers of patients in comparison with NPH insulin.

Key words: diabetes type 2, glycemic control, insulin Glargine, insulin Detemir.

Введение. Сахарный диабет (СД) — одно из серьезнейших социально значимых заболеваний, что обусловлено высокой распространенностью СД в мире, которая согласно данным Международной диабетической федерации к 2030 г. составит более 552 млн человек. Рост заболеваемости происходит

в основном за счет сахарного диабета 2-го типа, на который приходится 85–95% от всех случаев СД [1]. Одной из важнейших экономических проблем здравоохранения является высокая частота и тяжесть диабетических осложнений [2]. Для снижения сопутствующего риска прогрессирования поздних осложнений заболевания большое значение имеет поддержание гликемического контроля у пациентов с СД [3]. Важным фактором, влияющим на уровни гипергликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), является

уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН). Как известно, ГПН является основным компонентом общей гликемии у пациентов с СД2, не компенсируемой при назначении пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [4]. Усиление терапии ПССП базальным инсулином снижает уровень HbA_{1c}, повышая роль постпрандиальной гликемии независимо от уровня HbA_{1c} [3]. Раннее начало инсулинотерапии при СД2 позволяет достичь стойкой компенсации заболевания и способствует сохранению функции β-клеток [4]. Согласно современным алгоритмам базального инсулина является вторым этапом лечения СД2, используемым в случае отсутствия эффективности модификации образа жизни (диеты и режима физической активности) и применения метформина [1, 5].

По данным исследования, проведенного в Нидерландах, назначение инсулина Гларгин способствует улучшению гликемического контроля, эмоционального состояния и повышению качества жизни пациентов после инициации инсулинотерапии [6]. Беспиковый профиль действия Гларгина максимально имитирует базальную секрецию инсулина, значительно снижая риск гипогликемий в сравнении с инсулинами НПХ.

В отличие от других инсулинов при назначении Гларгина не только не наблюдается существенной прибавки массы тела, но и прослеживается тенденция к ее снижению. Согласно проведенным клиническим исследованиям при назначении инсулина Гларгин, как правило, наблюдается прибавка массы тела, не имеющая клинически значимых различий в сравнении с применением инсулина НПХ у пациентов с СД2 [7]. Так, в двух крупных исследованиях с участием более чем 10000 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих инсулин Гларгин на протяжении 24 недель, отмечалось увеличение массы тела в среднем на 1–2 кг [8, 9]. Напротив, проведенное в Германии исследование, включившее более 12000 пациентов с СД2, имеющих неудовлетворительные показатели гликемии на фоне приема ПССП, продемонстрировало небольшое снижение индекса массы тела у пациентов, получавших инсулин Гларгин, по сравнению с группой, в которой продолжалась титрация ПССП [10].

Использование аналога инсулина длительного действия позволяет быстрее достичь гликемического контроля по сравнению с усиленной коррекцией образа жизни другими базальными инсулинами, дополнительным назначением ПССП [4, 10]. Все вышеуказанные особенности аналога инсулина длительного действия позволяют, по возможности, его использовать при инициации инсулинотерапии у пациентов с СД2, что рекомендовано современными алгоритмами ADA (2014) [1] и отечественными «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2013) [5].

Цель исследования: оценить эффективность лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) аналогами инсулина Гларгин и инсулина Детемир.

Материал и методы. В поперечное когортное открытое 6-месячное исследование были включены 147 пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом 2-го типа, исходно получавших комбинированную сахароснижающую терапию ПССП и НПХ-инсулином. На момент включения в исследование уровни HbA_{1c} у всех пациентов превышали индивидуальные целевые значения.

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения и консультативного центра МУЗ «ГКБ № 9» г. Саратова. Всеми больными подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были декомпенсированный СД2, возраст старше 18 лет, использование средств самоконтроля для мониторинга гликемии и мотивация на достижение компенсации заболевания.

В составе комбинированной терапии все пациенты получали препараты сульфонилмочевины, доза которых на протяжении исследования оставалась неизменной. Пациентов, получавших НПХ-инсулин 1 раз в сутки, переводили на инсулин Гларгин в аналогичной дозе. Пациентам, получавшим более одной инъекции НПХ-инсулина в сутки, при переводе на инсулин Гларгин суточную дозу снижали на 20–30%. Дозу титровали каждые 3 дня согласно алгоритмам с учетом данных дневников самоконтроля. На проводившихся ежемесячно визитах давались рекомендации по диетотерапии, физической активности, коррекции лечения при необходимости. Уровень HbA_{1c} определяли через 3 и 6 месяцев для общей оценки контроля гликемии. Спустя 6 месяцев завершили исследование 132 пациента (92,5%), имеющих все результаты HbA_{1c}, гликемии натощак и доз Детемира и Гларгина в начале и в конце исследования.

Статистический анализ полученных результатов проводили в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004). Для всех изучаемых признаков оценивали вид распределения, исследуемые показатели имели симметричное распределение количественных признаков, соответствующее нормальному распределению. Описательная статистика для величин HbA_{1c} и ГПН представлена в виде точечных характеристик: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку применяли параметрические методы проверки статистических гипотез (t-критерий Стьюдента) и дисперсионный анализ ANOVA для сравнения трех независимых выборок с последующим попарным сравнением (величины концентрации ГПН, уровней HbA_{1c}, дозы инсулина на разных визитах). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты. Для анализа эффективности лечения все пациенты с СД 2-го типа (n=147), находившиеся на ПССП и НПХ-инсулине, были разделены на 2 подгруппы: в первую вошли 78 пациентов, которые были переведены с НПХ-инсулина на инсулин Детемир; во вторую — 69 пациентов, которые были переведены с НПХ-инсулина на инсулин Гларгин. На момент включения в исследование статистически значимых различий по возрасту, длительности заболевания, массе тела, уровню HbA_{1c}, уровню ГПН, наличию осложнений сахарного диабета, сопутствующей патологии между группами не выявлено (таблица).

Оценка эффективности лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа осуществлялась дважды: по истечении 3 и 6 месяцев наблюдения. Достоверное снижение HbA_{1c} было отмечено в обеих подгруппах пациентов с СД 2-го типа в сравнении с исходными значениями на последующих этапах наблюдения спустя 3 и 6 месяцев (p<0,00001).

В течение 6 месяцев уровень HbA_{1c} у пациентов с СД 2-го типа (n=147) снизился с 9,7 до 7,3%, а гликемия натощак — с 11,4 до 6,2 ммоль/л.

Индивидуальное целевое значение уровня HbA_{1c} достигнуто у 68% пациентов с СД 2-го типа (n=147), доля пациентов с уровнем HbA_{1c} 7,0–8,0% уменьшилась с 13 до 6%, а доля пациентов с уровнем HbA_{1c}>8,0% снизилась с 87 до 8%. При анализе

Характеристика групп пациентов с СД2 на момент начала исследования

Параметры	Лечение инсулином Детемир	Лечение инсулином Гларгин	p
Количество пациентов, n	78	69	
Возраст, годы	59,7±8,6	60±7,3	0,28
Длительность СД 2-го типа, годы	8±5,6	8±5,3	0,67
Масса тела, кг	83±12,3	90±15,8	0,24
HbA _{1c} , %	9,8±1,6	9,7±1,8	0,5
Гликемия натощак, ммоль/л	11,7±4,2	11,4±4,7	0,34
Средняя доза НПХ-инсулина до перевода, ЕД в сутки	27,5±5,2	26,8±4,6	0,48
Ретинопатия, %	51	42	0,12
Нефропатия, %	27	19	0,086
Полинейропатия, %	85	82	0,44
Артериальная гипертензия, %	94	91	0,6
ИБС, %	32	27	0,18

средних значений гликемии натощак выявлена следующая тенденция: уровня гликемии <5,5 ммоль/л достигли 35% больных, доля пациентов с гликемией натощак 5,5–7,5 ммоль/л увеличилась с 3 до 56%, а доля пациентов с гликемией натощак >7,5 ммоль/л уменьшилась с 92 до 9% (p<0,00001).

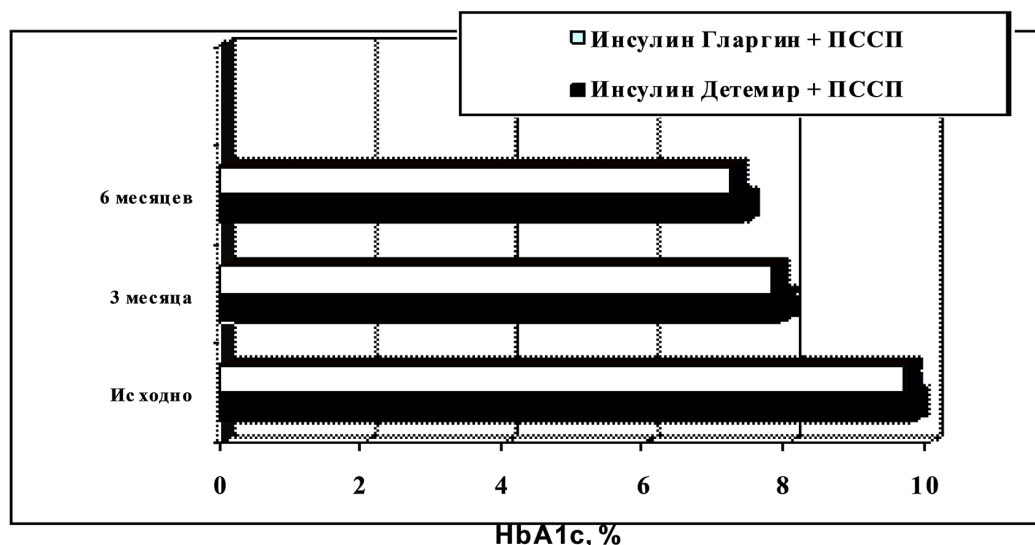
В первой подгруппе пациентов с СД2 при переводе с НПХ-инсулина на инсулин Детемир (n=78) дозы ПССП оставались неизменными, доза Детемира титровалась согласно алгоритму каждые 3 дня по среднему значению гликемии натощак. В этой подгруппе больных гликемия натощак спустя 6 месяцев уменьшилась с 11,7 до 6,4 ммоль/л (p=0,001), а уровень HbA_{1c} — с 9,8 до 7,4% (p=0,001).

Достичь индивидуального целевого значения HbA_{1c} в этой подгруппе удалось у 64% больных СД2, доля пациентов с уровнем HbA_{1c} 7,0–8,0% увеличилась с 16 до 26%, а доля пациентов с уровнем HbA_{1c} >8,0% уменьшилась с 84 до 10%. Уровня гликемии, не превышающего 5,5 ммоль/л, достигли 33% больных, доля пациентов с СД2 с гликемией натощак 5,5–7,5 ммоль/л составила 59%, а доля пациентов с ГПН >7,5 ммоль/л уменьшилась с 94 до 8%. Средняя доза НПХ-инсулина до перевода на Детемир состав-

ляла 27,5 ЕД в сутки, в конце исследования доза Детемира составила 36,2 ЕД в сутки (p=0,001).

Во второй подгруппе пациентов с СД2 (n=69) при переводе с НПХ-инсулина на инсулин Гларгин дозы ПССП также оставались прежними. Доза инсулина Гларгин корректировалась согласно алгоритму титрации 1 раз в 3 дня по среднему значению гликемии натощак. В этой подгруппе пациентов гликемия натощак спустя 6 месяцев наблюдения уменьшилась с 11,4 до 6,2 ммоль/л (p=0,001), а уровень HbA_{1c} — с 9,7 до 7,25% (p=0,001). Уровень ГПН менее 5,5 ммоль/л наблюдался у 37% больных, количество пациентов с гликемией натощак 5,5–7,5 ммоль/л увеличилось с 9 до 53%, а доля пациентов с гликемией натощак >7,5 ммоль/л снизилась с 91 до 10%.

На последнем этапе исследования, спустя 6 месяцев лечения, индивидуальное целевое значение HbA_{1c} было достигнуто у 71% больных СД2, переведенных с НПХ-инсулина на лечение Гларгином, доля пациентов с уровнем HbA_{1c} 7,0–8,0% увеличилась с 11 до 22%, а количество пациентов с уровнем HbA_{1c} >8,0% снизилась с 89 до 7%. Данные изменения уровня HbA_{1c} представлены на рисунке.



Динамика уровня HbA_{1c} за 6 месяцев лечения Гларгином и Детемиром у пациентов с СД2

Достижение индивидуального целевого уровня HbA_{1c} большинством больных СД2 также было связано с высокой комплаентностью включенных в исследование пациентов.

Средняя доза НПХ-инсулина до перевода на Гларгин составляла 26,8 ЕД в сутки, средняя доза Гларгина в конце периода наблюдения составила 32,6 ЕД в сутки ($p=0,001$). При сравнении суточных доз инсулина Детемир и инсулина Гларгин у пациентов с СД2 выявлены статистически значимые различия: 36,2 ЕД и 32,6 ЕД соответственно ($p=0,01$). При сравнении доз инсулина Гларгин в динамике спустя 3 месяца лечения и спустя 6 месяцев статистически достоверных различий получено не было.

В подгруппе пациентов с СД2, переведенных с НПХ-инсулина на инсулин Детемир, среднее увеличение веса составило 1,6 кг, в то время как в группе терапии Гларгином отмечалась прибавка в весе в среднем на 0,5 кг ($p=0,044$).

При анализе безопасности лечения пациентов с СД 2-го типа у 17 пациентов (10 пациентов, получавших лечение Детемиром и ПССП, и 7 пациентов, получавших лечение Гларгином и ПССП) зарегистрированы гипогликемические состояния, в том числе 3 ночных гипогликемии со снижением уровня глюкозы до 2,6–3,5 ммоль/л. Причинами гипогликемических состояний являлись недостаточное содержание углеводов в пище и чрезмерные физические нагрузки. Преобладание гипогликемий в подгруппе пациентов, получавших лечение Детемиром и ПССП, могло быть связано со статистически значимо большей дозой Детемира в сравнении с Гларгином. Однако, как известно из данных литературы, ряд таких факторов, как низкая масса тела, использование препаратов сульфонилмочевины в составе комбинированной терапии, также способны приводить к развитию гипогликемии. При применении инсулина Гларгин у пациентов с СД2 не отмечались тяжелые и тяжелые ночные гипогликемии, что свидетельствует о возможности длительного и безопасного контроля гликемии.

Обсуждение. В сравнении с НПХ-инсулином применение аналогов инсулина (Детемир, Гларгин), согласно полученным нами результатам, позволило достичь индивидуальных целевых значений гликемии у большинства пациентов с СД2 при низком риске гипогликемии. Среди основных преимуществ использования инсулина Гларгин можно выделить простой алгоритм титрации дозы, возможность однократного введения в любое время суток. Полученные нами данные о высокой эффективности и безопасности применения базального инсулина Гларгина при СД 2 типа согласуются с результатами международных клинических исследований. В частности, в исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) убедительно показана возможность достижения почти нормальных уровней ГПН, HbA_{1c} и длительного их поддержания как в монотерапии Гларгином, так и в комбинации с ПССП, при самоконтроле ГПН и ее использовании для коррекции дозы инсулина [10].

Заключение. Быстрота распространения СД и прогрессирующее течение этого заболевания способствуют тому, что у большинства пациентов с СД уровни гликированного гемоглобина превышают целевые значения. Улучшение гликемического контроля при применении инсулина Гларгин, а также простота алгоритма титрации доз, высокая комплаентность, связанная с удобным режимом введения — однократно в сутки, низкий риск гипогликемий позволяют рекомендовать его для инсулинотерапии у больных с сахарным диабетом 2-го типа.

Использование в клинической практике современных аналогов инсулина, имеющих по сравнению с НПХ-инсулином более длительный период действия и простой алгоритм титрации дозы, позволяет рационально выбирать схему инсулинотерапии, дает возможность выбирать максимально близко имитировать физиологическую секрецию инсулина и способствует достижению индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина у пациентов с СД в реальной клинической практике.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. American Diabetes Association: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): 5–13.
2. Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, et al. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008; 155 (1): 26–32.
3. Riddle M, Umpierrez G, Digenio A, et al. Challenging the "Monnier concept": high basal (not postprandial) glucose dominates hyperglycemic exposure over a wide range of A1C on oral therapy, and contributes significantly even after addition of basal insulin [abstract]. *Diabetes* 2010; 59 (Suppl 1): 626.
4. Manini R, Forlani G, Moscatiello S, et al. Insulin glargine improves glycemic control and health-related quality of life in type 1 diabetes. *nutr metab cardiovasc dis* 2007; 17 (7): 493–8.
5. Specialized diabetes care / ed. by II Dedov, MV Shestakova. 6th edition. Moscow, 2013; 120 p. (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 6-й вып. М., 2013; 120 с.)
6. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a metaanalysis comparing insulin glargine with human NPH in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950–55.
7. Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, et al. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes: the glargine and aspart study (GLASS): A randomized cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 215–222.
8. Davies M, Storms F, Shutler S, et al. LANTUS study group Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005; 28: 1282–1288.
9. Kennedy L, Herman WH, Strange P, et al. GOALA1C Team Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1–8.
10. Kacerovsky-Bielez G, Dressler A, Freunsch R. Long-term glycemic control with insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71: 184–191.