

Инсулин гларгин в лечении сахарного диабета 2 типа: доказательная оценка его клинической и экономической эффективности

И.В. Гинкина

ММА им. И.М. Сеченова (ректор – академик РАН и РАМН М.А. Пальцев)

Распространенность сахарного диабета (СД) в последние два десятилетия резко увеличивается: Международная федерация по диабету (IDF) недавно подсчитала, что этим заболеванием в мире страдает почти 250 миллионов человек, а к 2030 г. эта цифра превысит 366 млн [1]. Необходимо отметить, что основную часть пациентов – 85–90% – составляют больные СД2 [2], и доля этого заболевания в структуре СД будет прогрессивно увеличиваться за счет резкого роста заболеваемости в развивающихся и увеличения продолжительности жизни в индустриально-развитых странах [3]. СД2 является пятой среди ведущих причин смерти в мире [4], причем 8 из 10 пациентов умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [5], а диабетическая ретинопатия является лидирующей причиной потери зрения у лиц в возрасте 20–65 лет [6]. Более того, СД2 сопровождается серьезным психологическим дистрессом [7] и снижением качества жизни [8]. Установлено, что затраты на лечение больных СД2 в 2–3 раза выше, чем у лиц без этого заболевания [9]. Они растут по мере ухудшения гликемического контроля и прогрессирования осложнений [10], причем затраты, связанные с потерей производительности, так же велики, как прямые затраты на лечение [9]. Таким образом, СД2 является заметным бременем для экономики даже индустриально-развитых стран.

Значение достижения контроля гликемии и артериального давления (АД) доказано в исследовании UKPDS: снижение смертности от СД на 21%, риска развития инфаркта миокарда на 14%, риска развития микрососудистых осложнений на 37%, поражения периферических сосудов на 43% было достигнуто при снижении уровня HbA_{1c} всего на 1%. Эти данные открыли новый этап в диабетологии – этап целесообразности интенсивного гликемического контроля [11]. В 2006 г. совместно ADA и EASD был предложен Консенсус по ведению пациентов с СД2 от момента выявления заболевания и в течение всей последующей жизни, рекомендующий снижение уровня HbA_{1c} как можно ближе к норме (<6%) при условии отсутствия гипогликемических состояний [12]. Первым этапом Алгоритма лечения СД2 является модификация образа жизни и назначение метформина, а недостаточное снижение уровня HbA_{1c} ($\geq 7\%$) через 2–3 месяца рекомендовано считать основанием для коррекции сахароснижающей терапии. При этом уже на втором этапе рекомендовано назначение инсулина как наиболее эффективного сахароснижающего препарата. В дальнейшем необходима интенсификация инсулинотерапии: поскольку максимальной дозы инсулина не существует, то некоторым пациентам с СД2 может потребоваться доза базального инсулина более 1 Ед/кг, а затем и назначение прандиального инсулина. Учитывая рекомендации ведущих диабетологических ассоциаций, можно предположить, что в ближайшее время количество пациентов, нуждающихся в инсулине, резко возрастет. Проблема выбора препарата будет заключаться не только в клинической эффективности, но и в учете экономической эффективности и влияния на качество жизни пациента.

Инициация инсулинотерапии путем введения базального инсулина в адекватной дозе способствует поддержанию нормогликемии как натошак, так и перед основными приемами пищи, что, в свою очередь, приводит к снижению постпрандиальной гликемии. В настоящее время в клинической практике используют несколько препаратов инсулина пролонгированного действия: НПХ-инсулин, а также аналоги инсулина –

инсулин гларгин и инсулин детемир. Однако НПХ-инсулин не обеспечивает надежного гликемического контроля без одновременного риска гипогликемий.

Инсулин гларгин (лантус) – первый и единственный аналог инсулина длительного действия, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение 24 часов. Плавный беспииковый профиль действия гларгина позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентраций глюкозы в течение суток, а 24-х часовая продолжительность действия позволяет вводить препарат 1 раз в сутки. Эти свойства делают гларгин оптимальным кандидатом на роль пролонгированного (базального) инсулина [13, 14, 15, 16]. Гларгин впервые появился в 2000 г., и уже в течение 5 лет широко используется российскими эндокринологами для лечения своих пациентов. За это время проведено большое количество крупных, хорошо контролируемых (рандомизированных, мультицентровых, с параллельными группами) клинических исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность гларгина. В большинстве исследований он сравнивался с НПХ-инсулином, наиболее широко используемым для заместительной базальной терапии. Вместе с тем за последнее время увеличилось число исследований, в которых оценивалась удовлетворенность пациентов проводимой терапией, их самочувствие, качество жизни и ряд других параметров, имеющих несомненное значение для общей полезности лечения, в том числе был проведен ряд фармакоэкономических анализов.

Клиническая эффективность инсулина гларгин Сравнение с НПХ-инсулином

Клинические исследования гларгина были направлены на получение доказательств: 1) эффективного краткосрочного и/или долгосрочного гликемического контроля, 2) предупреждения эпизодов гипогликемии, 3) приемлемости, переносимости лечения и влияния на качество жизни.

Результаты 6 рандомизированных контролируемых клинических исследований (Rosenstock et al., Massi Benedetti et al., Yki-Jarvinen et al., Riddle et al., Eliashewitz et al., Pan et al.) длительностью 24–52 недели, сравнивавших терапию гларгином с НПХ-инсулином и включавших более 200 пациентов с СД2 в каждой из групп показали клинически значимое улучшение гликемического контроля при применении обоих видов инсулина [17, 18, 19, 20, 21, 22]. В частности, в уже ставшем «классическим» исследовании Treat-To-Target (Riddle et al.) уровень глюкозы плазмы натощак у пациентов, получавших гларгин и НПХ-инсулин, составил в конце исследования в среднем 6,5 ммоль/л и 6,7 ммоль/л соответственно, а уровень HbA_{1c} – 6,96 и 6,97% соответственно, при этом целевого уровня HbA_{1c} удалось достичь у 58% пациентов, получавших гларгин, и у 57,3% больных, получавших НПХ-инсулин [20]. В более поздних исследованиях также была убедительно доказана сходная с НПХ-инсулином эффективность гларгина для достижения нормогликемии. В исследовании Eliashewitz et al. у пациентов, получавших гларгин, и у пациентов, получавших НПХ-инсулин, было получено сходное снижение уровня HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак, а целевой уровень $HbA_{1c} \leq 7,5\%$ был достигнут у половины пациентов, получавших гларгин, и у 48% пациентов, получавших НПХ-инсулин [17]. В исследова-

нии LEAD, проведенном Pan et al. в азиатской популяции больных СД2, которым к терапии глимепиридом были добавлены гларгин или НПХ-инсулин, целевой уровень HbA_{1c} ($<7,5\%$) был достигнут у 38,1% пациентов, получавших гларгин, и лишь у 30,3% пациентов, получавших НПХ-инсулин, при этом целевого уровня гликемии натошак $<5,5$ ммоль/л достигли статистически значимо большее количество пациентов, находившихся на терапии гларгином, чем получавших НПХ-инсулин (62,3% и 58,7% соответственно) [19].

Большая эффективность гларгина по сравнению с НПХ-инсулином была получена в исследовании Fritsche et al. [23]. Так, при введении обоих инсулинов перед сном, как и в предыдущих исследованиях, эффективность их была сопоставимой: целевой уровень $HbA_{1c} < 7,5\%$ достигнут приблизительно у трети пациентов в обеих группах. Но при введении гларгина перед завтраком целевой уровень HbA_{1c} был достигнут у статистически значимо большего числа пациентов – 43%. При введении гларгина перед завтраком получено статистически значимо большее снижение уровня HbA_{1c} ($-1,24\%$), чем при введении НПХ-инсулина ($-0,84\%$; $p < 0,001$). Кроме того, при введении гларгина перед завтраком наблюдалось большее снижение среднесуточного уровня глюкозы крови, чем при введении НПХ-инсулина ($p < 0,001$). Статистически значимо большее снижение гликемии до и после ужина в результате применения гларгина по сравнению с НПХ-инсулином было получено Yki-Jarvinen et al. [22], а Pan et al. выявили более низкий уровень гликемии после ужина в группе гларгина (13,2 vs 13,9 ммоль/л; $p < 0,05$) в сочетании со снижением среднего суточного уровня гликемии ($-5,0$ vs $-4,5$ ммоль/день; $p = 0,018$) [19].

Результаты приведенных выше контролируемых клинических исследований подтверждены 20-месячным наблюдательным исследованием, проведенным в Германии на основе данных, полученных в повседневной клинической практике и включавшим >11 500 пациентов с СД2, декомпенсированных на терапии ПССП (Schreiber & Naak). Средний уровень HbA_{1c} исходно составлял 8,7% ($n=11$ 511), через 3 месяца после добавления гларгина он снизился до 7,2% ($n=11$ 296), через 9 месяцев до 7,0% ($n=6031$) и оставался таковым в течение 20 месяцев ($n=2374$) [24].

Клиническая значимость полученных результатов в большей степени лежит в области безопасности применения обоих инсулинов. Единодушный вывод, который делают авторы всех этих исследований, заключается в том, что введение гларгина один раз сутки обеспечивает равноценный с НПХ-инсулином гликемический контроль (в двух исследованиях наблюдались статистически значимые изменения в пользу гларгина). Гларгин обладает рядом других клинических преимуществ, поскольку вызывает меньше гипогликемий, часто являющихся препятствием к инициации и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД2.

В уже упомянутом выше исследовании Treat-To-Target применение гларгина значительно реже сопровождалось развитием явной, и, что особенно важно с точки зрения безопасности терапии, ночной гипогликемии, риск развития которой был ниже на 42–48%, по сравнению с терапией НПХ-инсулином [20]. Более частое развитие ночных гипогликемий после вечерней инъекции НПХ-инсулина объясняется профилем его действия и в очередной раз подчеркивает основное ограничение этого препарата инсулина – наличие характерного пика сахароснижающей активности через 4–8 часов после инъекции. В исследовании Eliaschewitz et al. при сходной эффективности обоих инсулинов доля пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} без гипогликемий была статистически значимо выше в группе гларгина по сравнению с группой НПХ-инсулина (27% vs 17% соответственно). Подтвержденная ночная гипогликемия реже наблюдалась у пациентов, получавших инсулин гларгин, по сравнению с пациентами,

находившимися на терапии НПХ-инсулином (26,9% vs 30% соответственно) [17]. В исследовании Pan et al. гларгин на 29% эффективнее снижал уровень HbA_{1c} по сравнению с НПХ-инсулином без развития гипогликемий, а в целом применение гларгина снизило количество ночных гипогликемий на 64%, тяжелых на 82%, симптоматических на 43% [19].

Эти результаты были подкреплены метаанализом четырех из вышеназванных клинических исследований (Yki-Jarvinen et al./Massi Benedetti et al.; Rosenstock et al.; Fritsche et al.; Riddle et al.), включавшем более 1000 пациентов в каждой из групп [25]. Гларгин и НПХ-инсулин обеспечивали равноценный гликемический контроль, по числу пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$. Вместе с тем использование гларгина приводило к достоверно более низкому уровню гликемии натошак (8 vs 9 ммоль/л; $p = 0,023$). При этом в полном соответствии с выводами отдельных клинических исследований основной результат метаанализа заключался в том, что применение гларгина приводит к снижению риска гипогликемий. В частности, было показано снижение частоты тяжелых ночных гипогликемий на 59% ($p = 0,0231$), тяжелых гипогликемий на 46% ($p = 0,0442$), ночных гипогликемий на 26% ($p < 0,0001$) и документированных гипогликемий в целом на 11% ($p = 0,0006$). Более низкая частота эпизодов гипогликемий также была подтверждена в крупных исследованиях, включавших в общей сложности более 10 000 пациентов, в которых сравнивали разные алгоритмы лечения гларгином пациентов с СД2 (Davies et al.; Kennedy et al.) [26, 27].

Доказано, что именно гипогликемии являются барьером для своевременной инициации и интенсификации инсулинотерапии как для врача, так и для пациента. Их возникновение приводит к снижению качества жизни, увеличению как прямых, так и непрямых затрат на ведение пациентов с СД2, а статистически значимое снижение частоты развития гипогликемий на фоне терапии гларгином невозможно переоценить.

Еще одним осложнением инсулинотерапии, отдаляющим начало инсулинотерапии, является увеличение массы тела у пациентов с СД2, подавляющее большинство которых страдают ожирением. В большинстве клинических исследований увеличение массы тела у пациентов с СД2 было незначительным, без клинически значимого различия между гларгином и НПХ-инсулином (Yki-Jarvinen et al., Riddle et al., Fritsche et al., Yki-Jarvinen et al.) [20, 22, 23, 29], а в двух исследованиях сообщалось о преимуществе гларгина перед НПХ-инсулином (Rosenstock et al.; Fonseca et al.) [20, 21]. В уже упомянутом выше наблюдательном исследовании, проведенном в Германии (Schreiber and Naak), после 9 месяцев лечения гларгином индекс массы тела незначительно снизился в среднем с 29,0 кг/м² до 28,5 кг/м² [24].

Сравнение с инсулином детемир

Первое сравнительное исследование гларгина и инсулина детемир было проведено Rosenstock et al. [31]. В это 52-недельное международное рандомизированное открытое исследование с параллельными группами были включены взрослые пациенты с СД2, ранее не получавшие инсулин ($n=582$, HbA_{1c} 7,5–10,0%, ИМТ $\leq 40,0$ кг/м²) и декомпенсированные на терапии ПССП. После включения в исследование больные были рандомизированы и разделены на группы, получавшие (вечером) либо инсулин детемир, либо гларгин, дозы которых активно титровали до достижения целевого уровня глюкозы плазмы натошак (ГПН) $\leq 6,0$ ммоль/л. При этом разрешалось введение дополнительной дозы инсулина детемир, если после достижения ГПН $< 7,0$ ммоль/л глюкоза плазмы (ГП) перед ужином составляла $> 7,0$ ммоль/л. Результаты этого параллельного сравнения инсулина детемир и гларгина в качестве дополнительной терапии к ПССП у пациентов с СД2 показали, что с помощью обоих аналогов можно достичь клинически значи-

мого и одинакового улучшения гликемического контроля с одинаково низким риском гипогликемий. Исходный уровень HbA_{1c} при введении инсулина детемир и гларгин статистически значимо снизился с 8,6 до 7,2 и 7,1% соответственно, а ГПН с 10,8 до 7,1 и 7,0 ммоль/л соответственно. В целом по 52% участников в обеих группах достигло $HbA_{1c} \leq 7,0\%$, причем без гипогликемий: 33% в группе инсулина детемир и 35% в группе гларгина. Вариабельность ГПН и ГП перед ужином при самоконтроле у одного и того же пациента для разных видов инсулина, а также относительный риск гипогликемий в целом или ночной гипогликемии не различались. 55% пациентов, получавших инсулин детемир, для эффективного гликемического контроля потребовалось дополнительное введение препарата перед завтраком. Это привело к увеличению средней дозы инсулина детемир по сравнению с гларгином: средняя суточная доза детемира была выше (0,78 Ед/кг [0,52 Ед/кг при введении один раз в день, 1,00 Ед/кг при введении два раза в день]), чем доза гларгина (0,44 Ед/кг). Применение инсулина детемир сопровождалось небольшим относительным снижением прибавки веса (3,0 vs 3,9 кг, $p=0,01$), однако эта разница между детемиром и гларгином достигалась за счет пациентов, завершивших исследование на однократном введении инсулина детемир. В то же время у пациентов, получавших две инъекции инсулина детемир в день, увеличение веса составило 3,7 кг, что эквивалентно гларгину. Таким образом, добавление к ПССП инсулина детемир или гларгина приводило к сопоставимому улучшению HbA_{1c} при одинаково низком риске гипогликемий и сходном увеличении веса.

По результатам ретроспективного анализа по базе данных THIN (The Health Improvement Network) в Великобритании, включавшей исходно более 3200 пациентов с СД2 при использовании гларгина по сравнению с детемиром в реальной клинической практике наблюдалась тенденция к улучшению гликемического контроля (Currie et al.) [32].

Сравнение с другими видами сахароснижающей терапии

Важными для клиники являются результаты исследования Canadian Insight, проведенного Gerstein et al., в котором оценивалось «раннее» начало лечения инсулином гларгин у 405 декомпенсированных пациентов с СД2, получавших исходно ПССП не в максимальных дозах. Пациенты были рандомизированы на 2 группы добавлением к терапии ПССП гларгина (206 пациентов) и продолжение терапии ПССП с увеличением их доз при необходимости (199 пациентов) [33]. Важным выводом этого исследования является одинаковая безопасность терапии ПССП и комбинации ПССП с гларгином: в конце исследования группы не отличались между собой по частоте развития гипогликемий (48,5% vs 42,2%). При этом пациенты, получавшие гларгин, достигли статистически значимо лучшего гликемического контроля, на что указывало большее снижение HbA_{1c} ($-1,55$ vs $-1,25\%$; $p=0,005$) и гликемии натощак ($-3,89$ vs $-2,31$ ммоль/л; $p=0,000$). На 32% больше пациентов, получающих гларгин в комбинации с ПССП, достигли целевого уровня HbA_{1c} по сравнению с пациентами, получающими терапию ПССП, причем почти 2/3 пациентов (58%), получавших гларгин в сочетании с ПССП, достигли этого уровня в течение первых 8 недель терапии. Лечение гларгином сопровождалось улучшением профиля липидов (снижением атерогенных фракций липопротеидов (не-ЛПВП, $p=0,02$) и триглицеридов ($p=0,02$)), что чрезвычайно важно для пациентов с СД2, имеющих высокий риск развития макроваскулярных осложнений.

Несмотря на предложенный Алгоритм лечения СД2 (ADA/EASD, 2006), рекомендующий при неэффективности ПССП добавление к терапии базального инсулина, пациентам достаточно часто назначают смешанные инсулины в качестве монотерапии или в комбинации с ПССП. Так, по данным лите-

ратуры более 40% пациентов с СД2, находятся на терапии смешанными инсулинами. В исследовании LAPTOR (Janka et al.) [34] было показано, что однократное введение (утром) гларгина в комбинации с глимепиридом и метформином по сравнению со смешанным инсулином (30% короткий человеческий инсулин, 70% НПХ-инсулин) снижает уровень HbA_{1c} в большей степени (в конце исследования 7,2 и 7,5% соответственно, $p<0,0005$) и сопровождается статистически значимым снижением частоты всех видов гипогликемий (4,1 vs 9,9 эпизода на пациенто-год соответственно, $p<0,0001$), в том числе симптоматических (2,6 vs 5,7 эпизода на пациенто-год соответственно, $p=0,0009$). Отмечена тенденция к большему увеличению веса у пациентов, получавших смешанный инсулин, чем у тех, кто находился на терапии гларгином (+2,1 vs +1,4 кг соответственно). Более того, преимущества терапии гларгином в плане улучшения гликемического контроля и снижения частоты эпизодов гипогликемий были подтверждены в подгруппе из 130 пациентов в возрасте >65 лет (Janka et al.) [35]. Напротив, в исследовании INITIATE (Raskin et al., 2005) [36, 37] двухфазный инсулин аспарт 30/70 в комбинации с ПССП приводил к статистически значимо большему снижению уровня HbA_{1c} , чем гларгин, вводимый один раз в сутки (перед сном) в комбинации с ПССП (в конце исследования 6,9 и 7,4% соответственно, $p<0,0005$), однако это сопровождалось достоверно большим приростом дозы двухфазного инсулина (78 vs 51 Ед соответственно, $p<0,05$), прибавкой веса (+5,4 vs +3,5 кг соответственно, $p<0,01$) и увеличением частоты гипогликемий (3,4 vs 0,7 эпизода на пациенто-год соответственно, $p<0,05$). Сходные результаты были получены в исследовании, проведенном Malone et al. [38] у пациентов с СД2, резистентных к терапии ПССП, в котором ежедневное введение гларгина (перед сном) сравнивали с введением двухфазного инсулина лизпромикс 25/75. Двухфазный инсулин лизпромикс 25/75 по сравнению с гларгином приводил к большему снижению уровня HbA_{1c} ($-1,3$ vs $-0,9\%$ по сравнению с исходным соответственно, $p=0,03$), однако это сопровождалось увеличением частоты гипогликемий практически в 2 раза (0,68 vs 0,39 соответственно, $p=0,041$). Таким образом, при возможно большей эффективности терапия смешанными инсулинами сопровождалась снижением безопасности лечения за счет увеличения частоты эпизодов гипогликемий, что отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов, и увеличивает затраты на их лечение.

Алгоритм титрации инсулина гларгин

Алгоритм титрации гларгина под руководством врача был впервые успешно применен в исследовании Treat-To-Target (Riddle et al.) более чем у 350 пациентов с СД2 [20]. Позднее, в исследовании LANMET (Yki-Jarvinen et al.) был апробирован алгоритм самостоятельной титрации гларгина самим пациентом [29]. В исследовании AT LANTUS (Davies et al.) [26] сравнивались оба алгоритма – титрация инсулина под руководством врача на каждом визите и самостоятельная титрация инсулина пациентом каждые 3 дня – более чем у 4000 больных. При использовании обоих алгоритмов лечения частота тяжелых гипогликемий была низкой, и не отличалась в обеих группах. Применение простых алгоритмов титрования привело к улучшению компенсации у всех пациентов (снижение $HbA_{1c}>1\%$). Это особенно важно в связи с тем, что 72% пациентов до перевода на гларгин уже получали лечение инсулином в среднем в течение 5 лет, а достижение компенсации углеводного обмена у пациентов с длительным анамнезом декомпенсированного СД обычно затруднено. Интересным является то, что достоверно большего снижения HbA_{1c} и ГКН достигли пациенты, изменявшие дозу гларгина самостоятельно, чем те, у которых титрация проводилась врачом. Эти данные в сочетании с высоким уровнем приверженности лечению (97,4%) свидетельствуют о простоте и понятности применяемого алгоритма титрации для пациентов, что позволяет им принимать участие в управлении

своим лечением и дает возможность значительно уменьшить обременительную нагрузку на врачей, постоянно возрастающую в связи с растущей распространенностью СД2 и появлением новых препаратов и схем лечения. В настоящее время алгоритм самостоятельной титрации гларгина, использованный в исследовании AT LANTUS, применяется в клинической практике и в амбулаторных, и в стационарных условиях. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время гларгин – это единственный инсулин с четко отработанным, простым и доступным для пациентов алгоритмом титрации, которым не обладают ни детемир, ни НПХ-инсулин, ни смешанные инсулины.

Качество жизни

СД является хроническим заболеванием, которое само по себе оказывает отрицательное влияние на благополучие пациента, еще больше ухудшающееся из-за побочных эффектов интенсивной сахароснижающей терапии, таких как гипогликемия, прибавка веса, увеличение затрат пациента и т.д. Koormanschap показал, что качество жизни пациентов с СД ниже, чем у лиц без этого заболевания, и оно прогрессивно снижается при возникновении микрососудистых и макрососудистых осложнений и нейропатии [8].

Опубликован ряд исследований о положительном влиянии гларгина на приверженность пациентов к лечению (комплаентность). Так, Eliaschewitz et al. [17], сравнивавшие терапию ПССП в сочетании с гларгином/НПХ-инсулином отметили, что статистически значимо большее количество пациентов было удовлетворено проводимым лечением в группе, получавшей гларгин. Следует подчеркнуть, что доля пациентов, которые были вынуждены пропускать работу или изменять намеченные планы из-за наличия СД, была статистически значимо ниже среди пациентов, получавших гларгин по сравнению с НПХ-инсулином (1,3% vs 3,0% соответственно).

В исследовании по сравнению комплаентности в группах больных (DTSQs и DTSQc) после добавления гларгина к ПССП или перехода на смешанный инсулин 70/30 у пациентов с СД2, не компенсированных на ПССП, Bradley et al. показали, что среднее повышение оценки абсолютной удовлетворенности лечением (DTSQs) в конце исследования по сравнению с исходным значением выросло в обеих группах, но было статистически значимо выше на терапии гларгином (3,95 и 2,92 балла соответственно, $p=0,0022$), а оценка изменения удовлетворенности лечением (DTSQs) в конце исследования составила 14,00 vs 11,54 балла соответственно ($p=0,0012$) [39].

Крайне значимыми представляются результаты уже упомянутого исследования Canadian Insight (Gerstein et al.), сравнивавшего добавление к терапии ПССП гларгина или продолжение терапии ПССП. Удовлетворенность лечением по шкале DTSQ была выше на 18% у пациентов, получавших гларгин в сочетании с ПССП по сравнению с терапией ПССП [33]. Можно предположить, что одной из причин была большая эффективность терапии гларгином в сочетании с ПССП, чем монотерапии ПССП. Результаты этого исследования ценны тем, что меняют наши представления о снижении удовлетворенности лечением при инициации инсулинотерапии («инъекции хуже таблеток»).

Сходные результаты были получены в исследовании AT LANTUS (Davies et al.). Инициация инсулинотерапии и дальнейшая оптимизация дозы гларгина у пациентов с СД2 привела к статистически значимому увеличению удовлетворенности лечением как при титрации дозы под руководством врача (повышение оценки по DTSQs с 26,5 до 31,5, $p<0,001$), так и при самостоятельной титрации дозы гларгина пациентом (повышение оценки по DTSQs с 26,1 до 31,1, $p<0,001$) [40].

Аналогично результатам контролируемых клинических исследований, в исследовании на основе данных общей практики (Fischer et al.), в которое было включено 180 пациентов

с СД2, применение гларгина привело к достоверному улучшению качества жизни, связанного со здоровьем (опросник HRQL) [41]. Статистически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем было отмечено для оценок, связанных с симптомами в целом (34,8%; $p<0,0001$), общим дистрессом, вызванным симптомами (42,6%; $p<0,0001$), общим состоянием здоровья ($p=0,002$) и эмоциональным состоянием ($p=0,003$). При этом повышение качества жизни сопровождалось статистически значимым улучшением гликемического контроля (снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем на $0,6\pm 1,51$, $p<0,0001$).

Удовлетворенность лечением и качество жизни пациента, когда речь идет о пожизненной терапии хронического заболевания, имеют несомненную клиническую значимость и должны учитываться при выборе препарата.

Экономическая эффективность

Целесообразно остановиться на экономических аспектах применения гларгина, поскольку СД2 с его растущей в геометрической прогрессии распространенностью ложится тяжелым бременем на экономику даже промышленно-развитых стран. Экономические оценки СД могут проводиться в различных ракурсах в зависимости от системы здравоохранения/страны, изучаемого научного/экономического вопроса, вида исследования (рандомизированные клинические исследования vs, повседневная практика) и т.д. В большинстве случаев рандомизированные клинические исследования являются главным методом получения научных «доказательств оптимальности», однако жесткость протоколов этих исследований создает ограничения для экстраполяции таких данных на повседневную практику в «реальной жизни». Учитывая это, ценную информацию об использовании изучаемых препаратов и их влиянии на пациентов могут обеспечить наблюдательные исследования, включающие крупные когорты пациентов, применяющих эти препараты в повседневной жизни (Dixon & Peters) [42].

В исследовании INITIATE Yki-Jarvinen et al. доказали, что можно достичь одинаково эффективного контроля гликемии при начале терапии гларгином у пациентов с СД2 как в группах, так и в индивидуальном порядке [43]. Общее время (визиты и телефонные звонки), затраченное на инициацию инсулинотерапии, у пациентов в группах (2,3 час.) было на 48% меньше, чем при индивидуальном обучении (4,4 час.) при одинаковом гликемическом контроле в обеих группах. Через 24 недели HbA_{1c} снизился с 8,7 до 6,9% у тех, с кем проводилось индивидуальное обучение, и с 8,8 до 6,8% у тех, кто занимался в группах. Дозы гларгина и частота гипогликемий в группах не различались. Удовлетворенность лечением СД (определявшаяся по DTSQ) достоверно повысилась в обеих группах. Эти результаты представляются чрезвычайно значимыми, поскольку начало инсулинотерапии часто откладывается в связи с отсутствием ресурсов, необходимых для обучения пациента. Более того, начало инсулинотерапии в группах занимает вдвое меньше времени, чем индивидуальная инициация, что существенно снижает затраты на ведение пациентов.

В исследовании AT LANTUS Davies et al. провели анализ подгруппы пациентов с СД2 в Великобритании, в котором оценили возможность инициации и титрации гларгина с одинаковой эффективностью в условиях первичной (общей практики) и вторичной (госпитальной) помощи. В обеих группах наблюдалась одинаково низкая частота тяжелых и ночных гипогликемий, являющихся одним из основных факторов, лимитирующих начало инсулинотерапии и адекватное увеличение дозы инсулина [44]. Таким образом, лечение гларгином можно безопасно и эффективно начинать как в условиях вторичной, так и первичной помощи, что, безусловно, будет способствовать снижению затрат на госпитализацию пациентов.

Bullano et al. [45] в США установили, что у пациентов с СД 2, получавших гларгин, наблюдалась меньшая частота гипогликемий, чем у пациентов, использовавших смешанные инсулины в фиксированных дозах (7 vs 13,8 пациентов/лет; $p=0,027$), то есть снижение абсолютного риска гипогликемии при лечении гларгином составило 6,7%. Было подсчитано, что лечение гларгином 15 пациентов с СД 2 должно помочь избежать одного эпизода гипогликемии по сравнению с лечением смешанными инсулинами, то есть гипогликемия прогнозируется только у каждого 16-го пациента с СД 2, получающего гларгин. С учетом расходов на лечение гипогликемий терапия гларгином представляется экономически оправданной.

McEwan et al. сравнили гларгин и НПХ-инсулин, используя сложную модель, включающую данные UKPDS, которая имитировала прогрессирование заболевания, характеристики пациентов из базы данных THIN и соответствующие исходы из ключевых клинических исследований [46]. Коэффициент отношения затрат/эффективности для гларгина по сравнению с НПХ-инсулином составил в одной модели £10 027/качественно прожитых лет жизни (исходя из частоты гипогликемий); в другой модели – £3 921/качественно прожитых лет жизни (исходя из HbA_{1c}), что существенно ниже показателя £20 000/качественно прожитых лет жизни, который считается критерием экономической эффективности. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что терапия гларгином по сравнению с НПХ-инсулином обладает высокой экономической эффективностью и оправдывает средства, затраченные на лечение СД 2 в Великобритании.

Poole et al. сравнили затраты на начало лечения и последующее наблюдение после инициации терапии гларгином и детемиром у пациентов с СД 2 в Великобритании с использованием базы данных THIN, охватывающей пациентов врачей из 300 общих практик [47]. За период исследования было оценено 977 и 334 пациентов с СД 2, начавших лечение гларгином и детемиром соответственно. Медиана годовых затрат на лечение гларгином пациентов с СД 2 была на 28% меньше (£1,014 vs £1,410; $p<0,001$).

В рамках исследования LARTOP, сравнивавшего эффективность и безопасность добавления гларгина один раз в день к ПССП и перехода на смешанный инсулин 70/30 два раза в день, был проведен анализ стоимости обоих вариантов терапии [48]. Затраты на ведение пациента (в год) на терапии гларгином в сочетании с ПССП в среднем были на €236 (USD 350) ниже, чем на пациента, получавшего смешанный инсулин два раза в день. Основные затраты приходились на стоимость инсулина и средств его введения, а следующими были расходы, связанные с мониторингом гликемии. Таким образом, терапия гларгином в сочетании с ПССП при СД 2 является более выгодной экономически, чем терапия смешанными инсулинами.

Miller et al. сравнили использование медицинских ресурсов и затраты, связанные с инициацией терапии гларгином у 5,064 пациентов с СД 2 и затраты на лечение пациентов с СД 2, использовавших другие инсулины ($n=69,944$) [49]. Инициация терапии гларгином сопровождалась снижением количества

дней госпитализации на 2,4 у пациентов, имевших госпитализацию (снижение расходов на пациента на \$820), увеличением числа амбулаторных визитов на 1,6 (увеличение расходов на \$279 на пациента) и увеличением расходов на сахароснижающие препараты на \$374. Суммарные затраты на одного пациента с СД 2, получавшего гларгин, были на \$166 меньше, чем на пациента, получавшего какой-либо другой инсулин. Таким образом, инициация терапии гларгином уместно приводит к снижению общей потребности в ресурсах здравоохранения.

Приведенные выше результаты свидетельствуют о высокой экономической эффективности применения гларгина в комплексной терапии СД 2 и позволяют уменьшить как прямые, так и непрямые затраты на ведение этих пациентов.

Заключение

СД 2 является хроническим заболеванием, ведущим к преждевременной инвалидизации и смертности вследствие развития микрососудистых и макрососудистых осложнений. Лечение СД 2 и его осложнений, а также экономические потери вследствие нетрудоспособности и смертности лиц трудоспособного возраста ложатся тяжелым бременем на экономику как индустриально-развитых, так и развивающихся стран. Поэтому актуальным является поиск новых терапевтических средств, которые могут улучшить лечение пациентов, сократить число посещений поликлиник/больниц, а также оказать положительное влияние на качество жизни и самочувствие пациентов, приведут к снижению суммарных затрат на ведение больных. Учитывая Алгоритм лечения СД 2, предложенный ADA/EASD в 2006 г., доля пациентов с СД 2, получающих инсулинотерапию, в ближайшее время должна резко возрасти. Гларгин обладает рядом несомненных преимуществ, позволяющих ему занять лидирующее место среди имеющихся в настоящее время на рынке инсулинов пролонгированного действия: 1) гларгин обладает одинаковой эффективностью в сравнении с НПХ-инсулином при лучшем профиле безопасности, 2) 24-х часовой профиль действия делает его применение более удобным для пациентов для имитации базальной секреции, 3) в настоящее время лишь для гларгина предложен простой и понятный алгоритм титрации, что позволяет больному активно участвовать в лечении, 4) терапия гларгином приводит к повышению удовлетворенности лечением и улучшению качества жизни, 5) экономический анализ убедительно продемонстрировал экономическую эффективность применения гларгина у пациентов с СД 2. Дальнейшие исследования должны быть направлены на установление долговременной эффективности и безопасности гларгина, а также на оценку возможности замедления прогрессирования микрососудистых/макрососудистых осложнений и улучшения долговременной выживаемости путем более интенсивного гликемического контроля. В этом отношении представляют интерес результаты долгосрочных исследований по оценке сердечно-сосудистого риска/исходов на крупных когортах пациентов, таких как ORIGIN (Skyler) [50] и HEART2D (Milicevic et al.) [51].

Литература

1. IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 3rd Edition (2006): Page 5
2. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. // Lancet 2005; 365(9467):1333–1346.
3. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. // Diabetes Care 2004; 27(5):1047–1053.
4. Roglic G, Unwin N, Bennett PH et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. // Diabetes Care 2005; 28:2130–2135.
5. Gray RP & Yudkin JS. Textbook of Diabetes 2nd Edition, 1997. Blackwell Sciences.
6. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. // Diabetes Res 1990; 13(1):1–11.
7. Skovlund S, Peyrot M on behalf of the DAWN International Advisory Panel. Results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) Study // Diabetes Spectrum 2005; 18:136–142.
8. Koopmanschap M. Coping with type II diabetes: the patient's perspective. // Diabetologia 2002; 45:S18–S22.
9. IDF (International Diabetes Federation). http://www.eatlas.idf.org/Costs_of_diabetes/Empirically_derived_cost_estimates. Last accessed 28/02/08 – Diabetes Atlas second edition – IDF.

10. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. // Arch Intern Med 1999; 159:1873–1880.
11. Stratton IM, Adler AI, Neil AW et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. // BMJ 2000; 321: 405–412.
12. Nathan D, Buse JB, Davidson MB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // Diabetes Care 2006; 29(8):1963–1972.
13. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. // Diabetes Care. 2000; 23:644–649.
14. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. // Diabetes. 2000; 49:2142–2148.
15. Luzio SD, Beck P, Owens DR. Comparison of the subcutaneous absorption of insulin glargine (Lantus®) and NPH insulin in patients with type 2 diabetes. // Horm Metab Res. 2003; 35:434–438.
16. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Timbergen J P, Kurzahls R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men. Comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. // Diabetes Care. 2000; 23:813–819.
17. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. // Arch Med Res. 2006; 37:495–501.
18. Massi Benedetti MM, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomized, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. // Horm Metab Res. 2003; 35:189–196.
19. Pan C-Y, Sinnassamy P, Chung K-D, Kim K-W; LEAD Study Investigators Group. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian type 2 diabetes patients. // Diabetes Res Clin Pract. 2007; 76:111–118.
20. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. // Diabetes Care. 2003; 26:3080–3086.
21. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. // Diabetes Care. 2001; 24:631–636.
22. Yki-Jarvinen, Dressler A, Ziemer M; HOE 901/3002 Study Group. HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. // Diabetes Care. 2000; 23:1130–1136.
23. Fritsche A, Schweitzer MA, H ring H-U; 4001 study group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. // Ann Intern Med. 2003; 138:952–959.
24. Schreiber SA, Haak T. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. // Diabetes Obes Metab. 2007; 9:31–38.
25. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. // Diabetes Care. 2005; 28:950–955.
26. Davies M, Storms F, Shuttler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R; AT.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.
27. Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A; GOAL A1C 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.
28. Chakkarwar PN, Manjrekar NA. Insulin glargine: a long acting insulin analog. // J Postgrad Med. 2005; 51:68–71.
29. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LAN-MET study. // Diabetologia. 2006; 49:442–451.
30. Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. // Am J Med Sci. 2004; 328:274–280.
31. Rosenstock J, Davies M, Home PD et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. // Diabetologia 2008; 51:408–416.
32. Currie CJ, Poole CD, Tetlow T, Holmes P, McEwan P. The outcome of care in people with type 1 and type 2 diabetes following switching to treatment with either insulin glargine or insulin detemir in routine general practice in the UK: a retrospective database analysis. // Curr Med Res Opin. 2007; 23(Suppl. 1):S33–S39.
33. Gerstein HC, Yale J-F, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hypoglycaemia Treatment) study. // Diabet Med. 2006; 23:736–742.
34. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. // Diabetes Care. 2005; 28:254–259.
35. Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. // J Am Geriatr Soc. 2007; 55:182–188.
36. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. // Diabetes Care. 2005; 28:260–265.
37. Raskin PR, Hollander PA, Lewin A, Gabbay RA, Bode B, Garber AJ; INITIATE Study Group. Basal insulin or premix analogue therapy in type 2 diabetes patients. // Eur J Intern Med. 2007; 18:56–62.
38. Malone JK, Kerr LF, Campagne BN, Sachson RA, Holcombe JH; Lispro Mixture-Glargine study group. Combined therapy with insulin lispro mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. // Clin Ther. 2004; 26:2034–2044.
39. Bradley C, Plewe G, Kliebe-Frisch C et al. // Diabetes 2005; 54(suppl 1):A304. Abstract 1246P.
40. Davies M. // Value Health 2005; 8(6):A174, Abstract PDB62.
41. Fischer JS, McLaughlin T, Loza L, Beauchamp R, Schwartz S, Kipnes M. The impact of insulin glargine on clinical and humanistic outcomes in patients uncontrolled on other insulin and oral agents: an office-based naturalistic study. // Curr Med Res Opin. 2004; 20:1703–1710.
42. Dixon S, Peters JR. Evaluating the 'real' cost-effectiveness of health technology: reconciling the public interest with patients' interests. // Curr Med Res Opin. 2007; 23(Suppl. 1):S1–S6.
43. Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): A randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. // Diabetes Care 2007; 30:1364–1369.
44. Davies M, Evans R, Storms F et al. Initiation of insulin glargine in suboptimally controlled patients with type 2 diabetes: sub-analysis of the AT.LANTUS trial comparing treatment outcomes in subjects from primary and secondary care in the UK. // Diab Obes Metab 2007; 9:706–713.
45. Bullano MF, Fisher MD, Grochulski WD, Menditto L, Willey VJ. Hypoglycemic events and glycosylated hemoglobin values in patients with type 2 diabetes mellitus newly initiated on insulin glargine or premixed insulin combination products. // Am J Health Syst Pharm. 2006; 63:2473–2482.
46. McEwan P, Poole CD, Tetlow T, Holmes P, Currie CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in the UK. // Curr Med Res Opin. 2007b; 23 (Suppl. 1):S21–S31.
47. Poole CD, Tetlow T, McEwan P, Holmes P, Currie CJ. The prescription cost of managing people with type 1 and type 2 diabetes following initiation of treatment with either insulin glargine or insulin detemir in routine general practice in the UK: a retrospective database analysis. // Curr Med Res Opin. 2007; 23(Suppl. 1):S41–S48.
48. Janka H.U., Hogen B. Economic evaluation of the treatment of type 2 diabetes with insulin glargine based on the LAPTOP trial/ Eur J Health Econ/ DOI 10.1007/s10198-007-0057-2
49. Miller D.R., Gardner J.A., Hendricks A.M. et al. Health Care Resource Utilization and Expenditures Associated with the Use of Insulin Glargine. Clin. Ther 2007; 29 (3):478-87.
50. Skyler JS. Effects of glycemic control on diabetes complications and on the prevention of diabetes. // Clin Diabetes. 2004; 22:162–166.
51. Milicevic Z, Raz I, Strojek K, et al; HEART2D Study. Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (HEART2D) study design. // J Diabetes Complications. 2005; 19:80–87.