

Программа A1chieve в России: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности начала и интенсификации инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших инсулин, в повседневной клинической практике

Шестакова М.В. От имени группы исследователей наблюдательной программы A1chieve

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Распространенность сахарного диабета (СД), как во всем мире, так и в России носит характер эпидемии. Проспективные исследования показали, что достижение и поддержание целевого контроля гликемии снижает риск поздних сосудистых осложнений. В свою очередь, строгий контроль гликемии требует своевременной интенсификации сахароснижающей терапии. Современные аналоги инсулина позволяют улучшить гликемический контроль при одновременном снижении риска развития гипогликемических состояний и увеличения массы тела, что подтверждено рандомизированными клиническими исследованиями. В статье представлены исходные данные пациентов (9342), принявших участие в многоцентровом проспективном 52-недельном наблюдательном исследовании A1chieve, проведенном с целью оценки безопасности и эффективности терапии СД2 аналогами инсулина Левемир®, НовоМикс® и НовоРapid® (Ново Нордиск) у ранее не получавших инсулинотерапию пациентов в условиях обычной клинической практики.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, наблюдательное исследование A1chieve, аналоги инсулина

A1chieve Program in Russian Federation: a multicenter prospective observational study of insulin analogue treatment efficiency and safety in daily management of patients with type 2 diabetes mellitus, who start and intensify insulin treatment having never received it before

Shestakova M.V. In the name of A1chieve program research group members
Endocrinology Research Centre, Moscow

Prevalence rate of diabetes mellitus worldwide and in Russian Federation is epidemic in its nature. Prospective studies have shown that maintenance of glycemic target reduces risk of late vascular complications. In turn, strict glycemic control requires modern approach to intensification of glucose lowering therapy. Randomized clinical trials prove capacity of modern insulin analogues to improve glycemic control while decreasing risk of hypoglycemic events and weight gain. Current paper presents initial data on 9342 patients, participated in multicenter prospective 52-week observational study A1chieve, conducted in order to assess efficiency and safety of treatment with insulin analogues Levemir®, NovoMix® and NovoRapid® (Novo Nordisk) in daily management of patients with type 2 diabetes mellitus, who never received that treatment before.

Key words: diabetes mellitus type 2, observational study A1chieve, insulin analogues

Сахарный диабет (СД) является одной из серьезных проблем здравоохранения. По оценке Международной диабетической федерации (IDF), в 2011 г. в мире зарегистрировано более 366 млн больных СД (8,3% взрослого населения планеты). При этом, согласно прогнозам экспертов, к 2030 г. ожидается увеличение их числа до 552 млн [1].

В России, по данным Государственного регистра СД (2011 г.), количество больных СД превысило 3,3 млн че-

ловек [2]. При этом лишь четверть из них имеет установленный диагноз и получают лечение [1, 2, 3].

Как и во всем мире, в России увеличение числа больных СД в основном обусловлено ростом заболеваемости СД 2 типа (СД2).

По данным крупномасштабного популяционного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), достижение и поддержание хорошего гликемического контроля у пациентов с СД2 крайне

важно для снижения риска возникновения и прогрессирования поздних микро- и макрососудистых осложнений [4].

По данным UKPDS, снижение уровня HbA_{1c} на каждый 1% связано со снижением риска ампутации нижних конечностей или риска смерти от заболеваний периферических сосудов на 43%, риска микрососудистых осложнений – на 37%, риска развития сердечной недостаточности – на 16%, а риска связанной с СД смерти – на 25% [4].

Поэтому, согласно рекомендациям различных профессиональных ассоциаций, одной из основных целей терапии СД2 является достижение и поддержание строгого контроля гликемии с целью снижения риска поздних сосудистых осложнений. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA), а также Российской ассоциации эндокринологов, целевой уровень HbA_{1c} должен быть $<7\%$ [2, 5, 6, 7]. Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) и IDF рекомендуют достигать еще более жесткого целевого уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ [8].

Несмотря на достижения в управлении СД2 и разнообразии современных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), достижение стойкой компенсации диабета и сегодня представляет значительные трудности. Гликемический контроль остается субоптимальным у большинства пациентов. Использование монотерапии традиционными ПССП позволяет достичь снижения уровня HbA_{1c} не более чем на 1,5% [9]. Кроме того, через 3 года после назначения монотерапии ПССП лишь 45% пациентов удается поддерживать гликемический контроль, необходимый для профилактики развития сосудистых осложнений, а через 6 лет – только 30% пациентов [4]. Это связано, с одной стороны, с прогрессирующим характером заболевания и гибелью бета-клеток, что требует постоянной интенсификации сахароснижающей терапии, а с другой – с необходимостью поддерживать баланс между улучшением контроля гликемии и риском развития нежелательных явлений, среди которых основными являются гипогликемия и увеличение массы тела. Именно страх гипогликемии и увеличения массы тела являются основными барьерами на пути своевременного назначения, адекватной оптимизации и интенсификации лечения СД2 [10].

Современные аналоги инсулина позволяют улучшить гликемический контроль при одновременном снижении риска развития гипогликемических состояний и увеличения массы тела.

Преимущества клинической эффективности и безопасности терапии современными аналогами инсулина подтверждены многочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ).

Однако основной задачей соответствующим образом спланированных РКИ является оценка эффективности и безопасности препаратов для регистрации медицинского применения по определенным медицинским показаниям в определенной ситуации. При этом они имеют ряд ограничений, отражающих особенно-

сти типичного пациента (ограниченное количество участников исследования, длительность РКИ, возраст пациентов, наличие осложнений, сопутствующих заболеваний и состояний и т.д.), которые могут затруднять перенос результатов этих исследований в реальную клиническую практику.

Соответственно, для получения достоверных данных об эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов в широкой клинической практике необходимо проведение дополнительных пострегистрационных исследований, которые могут предоставить важную дополнительную информацию, отражающую возможности использования терапии в условиях рутинной клинической практики.

Основной особенностью неинтервенционных наблюдательных программ является невмешательство в решение врача о назначаемой фармакотерапии, а основной задачей – сбор дополнительной информации по эффективности и безопасности препарата на достаточно большой популяции в течение длительного времени с целью оптимизации применения лекарственных препаратов в условиях «реальной жизни».

Программа Achieve – 52-недельное проспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование по эффективности и безопасности терапии аналогами инсулина у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, не достигших оптимального гликемического контроля на предшествующей терапии ПССП.

Основной целью программы Achieve было оценить безопасность и эффективность применения зарегистрированных аналогов инсулина Левемир®, НовоМикс® и НовоРапид® (компания «Ново Нордиск») у ранее не получавших инсулинотерапию пациентов с СД2 в условиях обычной клинической практики.

Материалы и методы

Исследование Achieve было спланировано как многоцентровое проспективное открытое неинтервенционное нерандомизированное 52-недельное исследование у пациентов с СД2 в России и в Украине.

С целью наилучшего отражения существующей клинической практики критерии включения и исключения в исследование были минимальными.

В программу могли быть включены любые пациенты с СД2, как с впервые выявленным заболеванием, так и пациенты с СД, получающие терапию только ПССП. Основным критерием включения пациентов в программу было решение лечащего врача начать инсулинотерапию с помощью любого варианта старта инсулинотерапии (базальным инсулином, двухфазным инсулином или интенсивной базис-болюсной терапии) с использованием аналогов инсулина (инсулинов Левемир®, НовоМикс® 30, НовоРапид®).

Критериями исключения из исследования являлись официально зарегистрированные противопоказания к медицинскому применению исследуемых аналогов инсулина:



Рис. 1. Дизайн наблюдательного исследования Alchieve (2008-2010 гг.)

- гиперчувствительность к инсулину аспарт, инсулину детемир и/или двухфазному инсулину аспарт 30 или какому-либо из неактивных веществ;
- беременность или планируемая беременность в ближайшие 12 месяцев;
- грудное вскармливание.

Участники исследования могли в любое время выйти из исследования.

Любое назначение (выбор препарата инсулина и/или режима инсулинотерапии, начальной дозы инсулинов) или изменение терапии СД в рамках данного исследования производилось по решению врача в соответствии с обычной клинической практикой. Все исследуемые аналоги инсулина назначались в соответствии с утвержденной Росздравнадзором инструкцией по медицинскому применению препаратов. Врач мог в любое время самостоятельно изменить режим инсулинотерапии у пациента. Все изменения терапии диабета, произведенные в течение всего периода исследования, регистрировались.

Программа не предполагала каких-либо процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики, поэтому информированное согласие пациентов на участие в исследовании не требовалось.

Данные пациентов регистрировались врачом во время каждого визита (исходно, через 3, 6, 9 и 12 месяцев) в виде стандартных записей в первичной медицинской документации и переносились в специально разработанную индивидуальную регистрационную форму (ИРФ) и включали:

- демографические данные пациента (пол, возраст, дату рождения);
- данные физикального обследования (рост, вес);
- анамнез заболевания: длительность СД2, проводимая сахароснижающая терапия (количество, вид и доза ПССП);
- уровень глюкозы крови натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ) за последние 4 недели;

- уровень HbA_{1c}, измеренный в течение последних 3 месяцев;
- а также информацию о наличии и частоте гипогликемических состояний в дневное/ночное время за последние 4 недели и тяжелых гипогликемий за последние 3 месяца.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В качестве основного критерия эффективности терапии использовали динамику уровня HbA_{1c} через 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии аналогами инсулина.

Дополнительные критерии эффективности терапии включали:

- динамику уровня ГПН и средний уровень ГПН через 6 и 12 месяцев терапии аналогами инсулина;
- средний уровень глюкозы крови после еды (через 2 часа после ужина) через 6 и 12 месяцев терапии аналогами инсулина;
- среднюю суточную дозу инсулина (в пересчете на 1 кг массы тела) через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

В качестве критериев безопасности проводимой терапии использовали:

- количество всех тяжелых (дневных и ночных) гипогликемических реакций за период исследования (12 месяцев);
- количество всех легких (дневных и ночных) гипогликемических реакций за 4 недели, предшествующие каждому визиту, и за весь период исследования (12 месяцев);
- количество серьезных неблагоприятных явлений (СНЯ) за период исследования (12 месяцев);
- динамику массы тела (индекса массы тела (ИМТ)) через 6 и 12 месяцев терапии аналогами инсулина.

Кроме того, во время исследования оценивали качество жизни (КЖ) пациентов с СД2, а также влияние назначения инсулинотерапии на его динамику (через 6 и 12 месяцев). Оценка КЖ проводилась методом самоанкетирования с использованием валидиро-

Таблица 1

Демографические характеристики и исходные показатели гликемического контроля у пациентов с СД2, включенных в исследование A1chieve (русская популяция)

	Всего	Левемир®	НовоМикс®	Левемир®/НовоРapid®
Количество пациентов, n	9342	5496	2727	884
% от количества пациентов	-	59%	29%	9%
Возраст, лет	59,2±9,1	59,7±8,9	60,0±8,9	56,8±9,1
Пол (М/Ж), %	27,7/72,3	27,2/72,8	23,3/73,7	30,5/69,5
Масса тела, кг	84,2±15,4	84,9±15,3	83,3±15,1	84,0±15,9
Рост, м	1,65±0,08	1,65±0,08	1,65±0,08	1,65±0,08
ИМТ, кг/м ²	30,9±5,3	31,3±5,2	30,7±5,2	30,5±5,4
Длительность диабета, лет	7,9±5,1	7,9±5,2	8,1±5,1	7,9±4,9
HbA _{1c} , %	10,0±1,7	9,7±1,6	10,1±1,7	10,4±1,9
ГПН, ммоль/л	11,2±2,7	10,9±2,5	11,3±2,7	11,7±2,9
ППГ, ммоль/л	13,5±3,2	12,9±3,1	13,9±3,2	13,9±3,2

ванной русскоязычной версии опросника оценки КЖ DiabMedSat© (Diabetes Medication Satisfaction Questionnaire). Каждый критерий оценивался по шкале от 0 до 100, где более высокая оценка соответствовала более высокому КЖ.

Статистический анализ

Анализ данных проводился для всей когорты пациентов, включенных в программу и прошедших первый визит, которые получили, по крайней мере, одну инъекцию инсулина Левемир®, НовоМикс® 30 и/или НовоРapid®, а также для трех групп в зависимости от стартового режима инсулинотерапии (базальным аналогом инсулина, двухфазным аналогом инсулина или базис-болюсной терапией).

Исходные данные обрабатывали с помощью методов описательной статистики. Как исходные данные, так и результаты последующих изменений представлены (в случае нормального распределения) в виде средних величин и их стандартных отклонений (среднее ± СО).

Исходные данные представлены данными общей когорты пациентов (FAS) (все пациенты, включенные в исследование и получившие хотя бы 1 инъекцию исследуемых препаратов инсулина).

Данные по эффективности проводимой терапии представлены как данными всей анализируемой выборки (FAS), так и данными выборки для анализа эффективности (EAS) (все пациенты FAS, которые имели хотя бы одно измерение уровня ГКН, ППГ, последнего уровня HbA_{1c} или ИМТ на исходном визите, а также через 6 месяцев или при заключительном визите, а также последующее наблюдение в течение не менее 23 недель, но не более 55 недель).

Влияние различных факторов на динамику отдельных показателей оценивали с помощью дисперсионного анализа.

Частота и динамика гипогликемий рассчитывалась с помощью методов непараметрической статистики – теста Уилкоксона (Wilcoxon).

Все данные анализировались с помощью двухстороннего теста при значимости ошибки $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании A1chieve приняли участие 9342 пациента с СД2 и 775 врачей из России, а также 1062 пациента с СД2 и 100 врачей из Украины.

В данном сообщении представлены исходные данные российской популяции пациентов.

Исходные характеристики пациентов, принявших участие в наблюдательной программе A1chieve (2008–2010 гг.), представлены в таблице 1.

Из 9342 пациентов, включенных в исследование, 9146 завершили все 5 визитов (98%). Лишь у 31 пациента (0,33%), выбывшего из исследования, причиной преждевременного окончания исследования являлся отказ от инсулинотерапии. В начале исследования все участники были разделены на группы в соответствии со стартовым режимом инсулинотерапии (однако рандомизация в группы не проводилась).

Большинство пациентов, принявших участие в наблюдательной программе, были женского пола (72,3%). Средний возраст пациентов составил 59,2±9,1 лет, средняя длительность диабета – 7,9±5,1 лет.

Все пациенты, включенные в исследование, имели выраженную декомпенсацию углеводного обмена: средний уровень HbA_{1c} составил 10,0±1,7%, уровень ГПН – 11,2±2,7 ммоль/л, ППГ – 13,5±3,2 ммоль/л. При этом обращает на себя внимание большая вариабельность показателей гликемического контроля.

Неудовлетворительный гликемический контроль ассоциировался с низкой оценкой КЖ пациентов – 54,5 баллов (по шкале, где 0 баллов соответствует худшей оценке, а 100 баллов – наилучшей). При этом наименьшее количество баллов было получено по шкале «эффективность проводимой терапии» – 33,3. Оценка общего бремени заболевания и симптомов составила 60,6 и 69,5 баллов соответственно.

Большинство пациентов (69,7%), включенных в исследование, в качестве сахароснижающей терапии получали 2 и более ПССП, 27,6% – 1 таблетированный сахароснижающий препарат, а у 2,4% пациентов фармакотерапия диабета вообще не проводилась.

В качестве сахароснижающей терапии наиболее часто пациенты получали препараты сульфамочевины

Таблица 2

Характеристика терапии ПССП до и после старта инсулинотерапии (n=9342)		
	До начала исследования, %	При назначении инсулина (исходный визит), %
Бигуаниды	71,7	60,8
ПССМ	92,6	55,0
Тиазолидиндионы	2,5	0,5
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	0,6	0,2
Глиниды	1,6	1,1
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	0,1	<0,1

(ПССМ) и метформин (92,6% и 71,7% соответственно) или комбинацию этих препаратов. Частота назначения других препаратов в исследуемой популяции пациентов была невелика и составила (в порядке убывания): тиазолидиндионы (ТЗД) – 2,5%, ингибиторы альфа-глюкозидазы – 0,6%, глиниды – 1,6% и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – 0,1% случаев.

Основными причинами для назначения врачом инсулинотерапии послужили (в порядке убывания): необходимость улучшения гликемического контроля (93%), уменьшения суточной вариабельности гликемии (65,1%), неудовлетворенность пациента проводимой терапией (59,3%), желание контролировать вес пациента (35,8%), декомпенсация диабета (28,5%), снижение риска гипогликемии (13,9%).

При назначении инсулинотерапии с целью улучшения гликемического контроля в качестве целевого уровня врачи рассматривали HbA_{1c} $7,9 \pm 1,2\%$. При этом целевые параметры между стартовыми режимами инсулинотерапии существенно не различались (7,9% – при старте с базального инсулина, 7,7% – при старте с двухфазного аналога, 8,1% – при старте с базис-болюсного режима).

Из всех пациентов, включенных в исследование, в 59% случаев (5496/9342) в качестве стартового режима при назначении инсулина был выбран базальный инсулин (Левемир®), в 29% случаев – двухфазный аналог инсулина (НовоМикс® 30) и лишь у 9% пациентов для инициации инсулинотерапии использовался интенсивный базис-болюсный режим (Левемир® + НовоРапид®). Начинать инсулинотерапию с базального инсулина врачи предпочитали у пациентов с менее выраженным повышением уровня HbA_{1c} (9,7%). Тогда как пациенты с наиболее выраженной декомпенсацией углеводного обмена ($HbA_{1c}=10,4\%$) чаще стартовали с базис-болюсного режима.

В конце исследования терапию только базальным инсулином продолжали получать 45% пациентов. Количество больных, получавших терапию двухфазным аналогом инсулина, увеличилось до 32%. Максимально выросло число пациентов, принимавших в конце исследования интенсивную базис-болюсную терапию (до 20%).

При старте инсулинотерапии с базального инсулина в большинстве случаев начинали с одной инъекции инсулина в день (82,4% пациентов), тогда как при инициации

инсулинотерапии с двухфазного аналога пациенты чаще применяли инсулин 2 раза в день, чем однократно (62,2% и 30,1% пациентов соответственно).

Начальная доза инсулина в данном исследовании составила 0,22 Ед/кг/день и была наименьшей при старте с базального инсулина Левемир® (0,16 Ед/кг), тогда как при инициации инсулинотерапии с двухфазного инсулина НовоМикс® 30 и базис-болюсной терапии инсулинами Левемир® + НовоРапид® средняя суточная доза инсулина была сопоставимой (0,28 Ед/кг и 0,31 Ед/кг, соответственно).

Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии с целью улучшения гликемического контроля неизбежно сопровождалась увеличением кратности назначения препаратов инсулина и средней суточной дозы инсулина. В конце исследования около половины пациентов (47% пациентов), продолжавших инсулинотерапию с помощью базального аналога, остались на одной инъекции в день. Доля пациентов, получавших инсулин Левемир® 2 раза в день, через 12 месяцев увеличилась с 16,6% до 52,2%. При инсулинотерапии двухфазным инсулином НовоМикс® 30 в конце исследования 2,9%, 59,3% и 37,8% пациентов получали инсулин 1, 2 и 3 раза в день.

Средняя доза инсулина в исследуемой популяции пациентов с СД2 в конце исследования увеличилась до 0,49 Ед/кг. Однако динамика дозы инсулина значительно различалась между вариантами терапии (Δ составила +0,19 Ед/кг, +0,29 Ед/кг и +0,37 Ед/кг в группе терапии базальным аналогом, двухфазным инсулином и базис-болюсной терапии соответственно).

Назначение инсулина обычно сопровождалось коррекцией терапии ПССП (таблица 2). Однако только 18,7% пациентов при переводе на инсулин полностью прекратили прием ПССП (5% – при назначении базального инсулина, 28,1% – при назначении двухфазного инсулина и 33,5% – при базис-болюсной терапии), а 81,3% продолжили прием ПССП. При этом 55,5% пациентов, несмотря на назначение инсулина, продолжали прием ПССМ, в том числе 40,8% пациентов, которым была назначена интенсивная базис-болюсная инсулинотерапия.

Интенсификация инсулинотерапии с целью улучшения гликемического контроля сопровождалась дальнейшим уменьшением числа больных, получавших терапию ПССП. Так, число пациентов, продолжающих прием ПССМ, в конце исследования снизилось до 36,8%. При этом чаще других терапию ПССМ продолжали пациенты, получающие терапию только базальным аналогом инсулина Левемир® (70,6%). Присутствие в режиме инсулинотерапии прандиального компонента ассоциировалось с более редким применением данной группы препаратов (11,7% при лечении НовоМикс® 30 и 4,0% на фоне базис-болюсной терапии инсулином Левемир® + НовоРапид®).

В целом все исследуемые аналоги инсулина хорошо переносились больными.

Частота СНЯ в течение всего исследования была низкой. Всего во время исследования было зарегистри-

ровано 65 случаев СНЯ у 54 пациентов (0,6%). В большинстве случаев (55,6%) данные реакции закончились полным выздоровлением и только у 1 пациента (0,01%) развитие СНЯ на фоне проводимой терапии послужило поводом для выбывания из исследования. Только у 2 пациентов (0,02%) взаимосвязь СНЯ с получаемой инсулинотерапией оценена как возможная и у 2 пациентов (0,02%) – как вероятная. В остальных случаях (0,54%) связь СНЯ с использованием аналогов инсулина представляется маловероятной.

В рамках данного сообщения мы не ставили перед собой задачи анализа влияния назначения и интенсификации инсулинотерапии на риск развития гипогликемии. Однако при анализе исходных данных обращает на себя внимание тот факт, что хотя в исследовании участвовали только пациенты с СД2, ранее никогда не получавшие инсулин, 7,6% из них до включения в исследование перенесли как минимум 1 эпизод легкой гипогликемии и 0,1% – хотя бы 1 эпизод тяжелой гипогликемии, в том числе 0,05% – тяжелой ночной гипогликемии.

Обсуждение

Большое количество пациентов, принявших участие в данном наблюдательном проекте, а также минимальное количество критериев включения и исключения позволяют предполагать, что полученные данные максимально отражают реальное состояние гликемического контроля и гетерогенность СД в популяции пациентов с СД2, а также существующие подходы к терапии данного заболевания в РФ.

Неудовлетворительные исходные показатели гликемического контроля ($HbA_{1c}=10,0\pm 1,7\%$, ГПН= $11,2\pm 2,7$ ммоль/л, ППГ= $13,5\pm 3,2$ ммоль/л) на фоне чаще всего комбинированной терапии ПССП с использованием 2 и более препаратов (69,7% пациентов), а также средняя длительность СД (около 8 лет) свидетельствуют о неоптимальном контроле при СД2 в России, а также о необоснованном запаздывании с назначением инсулинотерапии при этом заболевании.

Чаще всего барьерами к старту инсулинотерапии с целью достижения оптимальной гликемии являются страх перед гипогликемиями и боязнь увеличения массы тела.

Тяжелые гипогликемии приводят к нарушению познавательной способности и нарушениям поведения, серьезным сердечно-сосудистым нарушениям, в том числе фатальным.

Серьезной проблемой при интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 является увеличение массы тела, которое в последнее время рассматривается в качестве прогностического фактора при оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности (в том числе риска внезапной сердечной смерти). По данным РКИ, стойкое уменьшение массы тела снижает смертность и риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также значительно улучшает прогноз при СД2.

Таким образом, боязнь гипогликемий и увеличения массы тела являются частыми причинами клинической инертности как врачей, необоснованно долго затягивающих с назначением инсулина, а также с адекватной оптимизацией инсулинотерапии, так и пациентов, особенно имеющих отрицательный опыт развития нежелательных эффектов (в т.ч. гипогликемии) на фоне интенсификации пероральной сахароснижающей терапии.

Использование в качестве целевого уровня $HbA_{1c}=7,9\pm 1,2\%$, а не $\leq 7\%$ (согласно ADA), с одной стороны, может быть обусловлено именно желанием врача минимизировать возможность развития гипогликемических состояний на фоне интенсификации терапии. С другой стороны, подобная осторожность, а также выбор «стартового» режима с учетом исходного уровня гликемического контроля, длительности заболевания и возраста пациентов, которые могут служить предикторами сосудистых осложнений, свидетельствует об индивидуальном подходе к лечению пациентов в РФ. Данная стратегия полностью соответствует рекомендациям национальных экспертов [2, 7], согласно которым при выборе индивидуального целевого уровня HbA_{1c} необходимо учитывать возраст пациента, наличие у него тяжелых осложнений (особенно сердечно-сосудистых) и риск развития гипогликемий (особенно тяжелых).

Выбор исходного режима инсулинотерапии в целом отражает современные подходы к старту инсулинотерапии.

Характерно, что при старте с двухфазного аналога инсулина врачи используют более высокую начальную дозу инсулина и предпочитают назначать инсулин НовоМикс® 2 раза в день с целью более быстрой компенсации углеводного обмена.

Важно отметить, что при старте с базального инсулина большинство врачей назначают инсулин Левемир® в режиме 1 раз в день, что полностью соответствует официальным рекомендациям при лечении СД2, а также согласуется с данными многочисленных РКИ и мировым опытом применения этого препарата.

Вместе с тем необходимо отметить, что чаще всего используемая начальная доза базального инсулина Левемир® является недостаточной, учитывая, что большинство пациентов с СД2, в том числе участвовавших в данной наблюдательной программе, имеют избыточную массу тела. Поэтому, следуя официальным рекомендациям, при начале инсулинотерапии инсулином Левемир® стартовая доза последнего должна составлять 0,1–0,2 Ед/кг.

Вызывает интерес и подход к выбору пероральной сахароснижающей терапии, а также выбор ПССП для использования в комбинации с инсулином.

Вообще список препаратов, которые можно рационально комбинировать с инсулином, ограничен.

Безусловно, метформин является наиболее изученным в отношении эффективности и довольно безопасным препаратом, как в отношении риска гипогликемии, так и увеличения массы тела, в том числе при использовании в комбинации с инсулином. Кроме того,

метформин имеет многочисленные дополнительные положительные эффекты при лечении СД, которые подтверждены результатами многочисленных клинических исследований (кардиопротективное, гиполипидемическое действие и др.). Однако при назначении и длительном применении метформина необходимо учитывать, что данный препарат имеет довольно много противопоказаний (в т.ч. выраженные нарушения функции почек и тяжелая гипоксия), а у 10–20% пациентов имеется индивидуальная непереносимость метформина.

Несомненно, терапия ПСМ выглядит весьма привлекательно, учитывая невысокую стоимость данных препаратов и длительный опыт применения. Однако высокий риск гипогликемий и увеличения массы тела, ассоциированные с этой группой ПССП, а также снижение сахароснижающего эффекта при увеличении длительности терапии ограничивает их использование в виде монотерапии. Кроме того, является необоснованным продолжение приема ПСМ на фоне назначения прандиальных инсулинов (33,9% пациентов при старте с инсулина НовоМикс® 30 и 40,8% – при старте с инсулинов Левемир® + НовоРапид®), как с точки зрения сахароснижающей эффективности подобной комбинации, так и с учетом риска развития гипогликемий и увеличения массы тела.

Возможность широкого использования большинства других традиционных ПССП в комбинации с препаратами инсулина ограничена.

Так, применение ТЗД с инсулином ассоциируется с увеличением массы тела, задержкой жидкости, повышенным риском сердечной недостаточности, поэтому подобная комбинация не рекомендуется.

Использование глинидов в комбинации с инсулином (особенно прандиальным) ограничено из-за увеличения риска гипогликемии.

Результаты настоящего исследования в большей или меньшей степени отражают перечисленные подходы к ПССП на фоне назначения инсулинотерапии. Однако необходимо еще более взвешенно принимать решения в отношении целесообразности продолжения приема тех или иных ПССП (главным образом ПСМ) при старте и интенсификации инсулинотерапии, особенно при использовании прандиальных инсулинов.

Обобщенные данные об эффективности и безопасности старта и интенсификации инсулинотерапии с помощью современных аналогов инсулина Левемир, НовоМикс 30 и НовоРапид, полученные в рамках наблюдательной программы Achieve, представляющие несомненный интерес для практического здравоохранения, будут представлены в следующей публикации.

Результаты настоящего наблюдательного исследования позволят оценить существующие подходы и выработать практические рекомендации в отношении старта и интенсификации инсулинотерапии, а также в целом оптимизации сахароснижающей терапии с целью улучшения и достижения оптимального контроля диабета

как у отдельных пациентов с СД2, так и в популяции в целом, а также улучшить качество медицинской помощи при СД в России.

Автор выражает благодарность всем врачам и координаторам исследования в регионах, принявшим участие в наблюдательной программе Achieve в России.

Список врачей – координаторов программы:

1. Айдаева Наталья Геннадьевна, Улан-Удэ
2. Аверочкина Татьяна Анатольевна, Кострома
3. Бова Елена Викторовна, Ростов-на-Дону
4. Буйдина Татьяна Алексеевна, Ярославль
5. Валеева Фарида Вадутовна, Казань
6. Догдин Сергей Анатольевич, Красноярск
7. Жданова Елена Анатольевна, Воронеж
8. Казакова Елена Евгеньевна, Белгород
9. Карпова Ирина Альбертовна, Санкт-Петербург
10. Ключерева Наталья Николаевна, Чита
11. Кузин Михаил Николаевич, Рязань
12. Мельчинская Светлана Ивановна, Курск
13. Морозова Алла Моисеевна, Владивосток
14. Прилепа Светлана Александровна, Тула
15. Пьянкова Елена Юрьевна, Хабаровск
16. Сазонова Ольга Владимировна, Новосибирск
17. Соломина Елена Александровна, Санкт-Петербург
18. Тарасов Александр Валентинович, Екатеринбург
19. Тюльганова Валерия Леонидовна, Челябинск
20. Хамнуева Лариса Юрьевна, Иркутск
21. Яновская Мария Ефимовна, Ярославль
22. Гусева Полина Сергеевна, Уфа
23. Кошинин Михаил Николаевич, Вологда
24. Старцева Мария Александровна, Архангельск
25. Батыгина Татьяна Николаевна, Иваново
26. Шемко Наталья Алексеевна, Владимир
27. Шумейко Лариса Сергеевна, Смоленск
28. Харахулах Марина Ивановна, Томск
29. Некрасова Александра Геннадьевна, Оренбург
30. Заруцкая Людмила Петровна, Волгоград
31. Татаринова Наталья Александровна, Липецк
32. Фирсова Елена Петровна, Пермь
33. Беженар Марина Анатольевна, Благовещенск
34. Васюткова Ольга Алексеевна, Тверь
35. Юдина Наталья Дмитриевна, Саранск
36. Меркулова Оксана Александровна, Пенза
37. Яценко Ирина Анатольевна, Чебоксары
38. Милокова Галина Николаевна, Ульяновск
39. Исхакова Гюзель Саитовна, Набережные Челны
40. Квиткова Людмила Владимировна, Кемерово
41. Стрельникова Ирина Анатольевна, Саратов
42. Паночкина Надежда Алексеевна, Калуга
43. Масалыгина Галина Ивановна, Орел

Автор является членом консультативных советов Компаний Novo-Nordisk, Eli-Lilly, Sanofi Aventis.

Литература

1. International Diabetes Federation Atlas 5th edition; 2011.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). Сахарный диабет. 2011;(3, приложение 1):1-116.
3. Сунцов ЮИ. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2011;(1):15-19.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-853.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009 Jan; 32 (1): 193-203.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes - 2011. Diabetes Care. 2011; 34 (1): 11-61.
7. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, Мкртумян АМ, Петунина НА, Сухарева ОЮ. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2011;(4):6-18.
8. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 diabetes; 2005.
9. Riedel AA, Heien H, Wogen J, Plauschinat CA. Loss of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who were receiving initial metformin, sulfonylurea, or thiazolidinedione monotherapy. Pharmacotherapy. 2007 Aug;27(8):1102-1110.
10. Shah BR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, van Walraven C. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians? Diabetes Care. 2005 Mar;28(3):600-606.

Шестакова Марина Владимировна член-корр. РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: nephro@endocrincentr.ru