

Может ли помочь простая интенсификация терапии современным двухфазным инсулином, когда целевые показатели гликемии не достигнуты при применении базального инсулина у больных сахарным диабетом 2 типа? Результаты субанализа в исследовании PRESENT

Ч.С. Янг¹, С. Гулер², М.В. Шестакова³, от имени исследовательской группы PRESENT

¹Национальный Сеульский университетский госпиталь Bundang, Национальный Сеульский университетский медицинский колледж, Сеул, Корея
²Учебный и исследовательский госпиталь Numune города Анкара, Анкара, Турция
³ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Copyright Journal compilation © 2008 Blackwell Publishing Ltd получен компанией Ново Нордиск А/С 23.10.2008 номер контракта 1368-5031

Цель. Оценка эффективности и безопасности интенсификации инсулинотерапии со сменой режима базального применения на применение двухфазного инсулина аспарт 30 (ДиАсп 30) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), у которых ранее не удалось достичь целевых гликемических показателей.

Материалы и методы. Анализ основывается на данных, полученных на группе пациентов в исследовании «Стандартная врачебная оценка эффективности и безопасности терапии препаратом “НовоМикс® 30”» (Physicians' Routine Evaluation of Safety and Efficacy of NovoMix® 30 Therapy (PRESENT)), которое представляло собой шестимесячное наблюдательное исследование, проводимое в 15 странах. В субанализ были включены пациенты, ранее получавшие аналог инсулина длительного действия (АВ; n=348) или человеческий базальный инсулин (длительного и промежуточного действия) (НВ; n=3414), которые затем были переведены в группу лечения ДиАсп 30.

Конечные показатели эффективности включали изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), уровня глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) и уровня постпрандиальной глюкозы в плазме крови (ППГ) при сравнении начального уровня и состояния на момент окончания исследования. Также фиксировались эпизоды гипогликемии, нежелательные явления и удовлетворенность врача и пациента проводимым лечением. Конечные показатели рассматривались отдельно в зависимости от предшествующего базального режима (АВ или НВ).

Результаты. После проведения шестимесячного лечения препаратом ДиАсп 30 уровень HbA_{1c} значительно снизился в обеих группах (-1,60% и -1,42% в группах АВ и НВ; p<0,0001 по сравнению с исходным уровнем). Также в обеих группах наблюдались статистически значимые снижения уровней ГПН и ППГ. У пациентов, сменивших режим лечения, ранее включавший АВ, общая частота гипогликемии (число явлений/число пациентов/лет) оставалась относительно неизменной, но при этом наблюдалась статистически более низкая частота гипогликемии у пациентов, сменивших режим лечения, ранее включавший НВ (изменение по сравнению с исходным уровнем -3,8; p<0,001).

Заключение. В стандартной клинической практике у пациентов с СД2, у которых не удалось достичь целевых показателей гликемии с применением базального инсулина, можно достигнуть лучшего гликемического контроля, не сопровождающегося увеличением общей частоты гипогликемии, путем интенсификации терапии препаратом ДиАсп 30.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, двухфазный инсулин

Can simple intensification of therapy with modern two-phase insulin help in type 2 diabetes when target glycemia failed to be achieved with basal insulin? Results of subanalysis in the PRESENT study

H.C. Jang¹, S. Guler², M.V. Shestakova³

¹Bundang National University Hospital and University Medical College, Seoul, Korea;

²Numune Educational and Research Hospital, Ankara, Turkey;

³Endocrinological Research Centre, Moscow

Aim. To evaluate efficiency and safety of intensification of therapy by substituting two-phase insulin aspart 30 (DiAsp 30) for basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus after a failure to achieve target glycemia.

Materials and methods. Analysis of the data obtained in a group of patients involved in the PRESENT study (Physicians' Routine Evaluation of Safety and Efficacy of NovoMix 30 Therapy), a 6 month-long observational study conducted in 15 countries. The subanalysis included patients previously treated with a long-acting insulin analog (AB, n=34) or intermediate and long-acting human basal insulin (HB, n=3414) and transferred thereafter to DiAsp 30 therapy.

End-points of efficiency were the difference between blood HbA_{1c} and glucose (fasting and postprandial) levels measured at the onset of the study and upon its completion, the number of hypoglycemic episodes and adverse events, physician and patient's content with the results of the treatment. End-points were considered separately with reference to preceding basal therapy (AB or HB).

Results. Treatment with DiAsp 30 for 6 months resulted in a fall of HbA_{1c} levels compared with initial values (-1,60 and -1,42% in AB and HB patients respectively, p<0,0001). Fasting and postprandial glucose levels also significantly decreased. The frequency of hypoglycemic episodes (number of events/patients/years) after transfer from AB therapy to DiAsp 30 remained virtually unaltered but decreased (-3,8, p<0,001) in the patients previously treated with HB.

Conclusion. In routine clinical practice, patients with DM2 who failed to have target glycemia after treatment with basal insulin may benefit from transfer to DiAsp 30 without a rise in the frequency of hypoglycemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulinotherapy, two-phase insulin

Известные в настоящее время данные

- Базальный инсулин часто применяется для старта инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), у которых не удалось достичь оптимального гликемического контроля при применении оральных противодиабетических препаратов.
- Поскольку СД2 склонен к прогрессированию, лечебные режимы должны тщательно контролироваться и при необходимости усиливаться для поддержания приемлемого гликемического контроля.

Новые данные

- В настоящее время имеется ограниченное количество данных, демонстрирующих эффективность современных двухфазных инсулинов при применении у пациентов с СД2, у которых не удалось достичь целевых показателей гликемии с применением базального инсулина.
- Исследование PRESENT представляет собой шестимесячное, проспективное, неконтролируемое, с оценкой клинического опыта исследование применения двухфазного инсулина аспарт 30 (ДиАсп 30) в терапии пациентов с СД2 в повседневной клинической практике в разных странах.
- В данном субанализе нами было показано, что у пациентов, у которых не удалось достичь хорошего контроля (согласно показателю HbA_{1c}, гликированного гемоглобина) с применением базального инсулина, было достигнуто значительное улучшение гликемического контроля путем простой интенсификации терапии современным двухфазным инсулином ДиАсп 30.

Введение

Доказано, что достижение и поддержание хорошего гликемического контроля является крайне важным в снижении риска возникновения и прогрессирования осложнений, связанных с СД2 [1]. Прогрессирующий характер заболевания требует постоянного мониторинга гликемии и при необходимости — усиления проводимого лечения. Несмотря на то, что рекомендации по соблюдению диеты и образу жизни часто позволяют обеспечить начальное улучшение гликемии [2], пациенты нередко быстро переходят к приему пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП).

Спектр доступных в настоящее время оральных противодиабетических препаратов позволяет достичь снижения уровня гликемии — согласно показателям уровня HbA_{1c} — на 1,5% при применении одного препарата [3]. Однако по мере прогрессирования заболевания у большинства пациентов в течение шести лет от момента постановки диагноза возникает потребность в инсулинотерапии [2]. Начало инсулинотерапии у пациента с СД2 представляет собой важный этап в изменении режима проводимого лечения, при этом наиболее частым препаратом выбора в начале инсулинотерапии является базальный инсулин [2]. Современные аналоги базального инсулина стали особенно популярными препаратами выбора в данной ситуации в связи с тем, что в клинических исследованиях, где применялись простые режимы дозирования один раз в день (ОД), было показано, что данные препараты способны снижать уровень HbA_{1c} (примерно на 1,6%), при этом показывая лучшую переносимость по сравнению с традиционными препаратами базального инсулина [4, 5]. Двухфазные аналоги инсулина также могут использоваться при старте инсулинотерапии [6, 7].

Начало инсулинотерапии не является решением всех проблем при данном заболевании. Долгосрочные данные, полученные в UKPDS [8], показывают, что через шесть лет после начала инсулинотерапии (у пациентов, начавших лечение инсулином с применением базального инсулина в режиме один раз в сутки) наблюдалось повышение уровней HbA_{1c} и у 47% па-

циентов уровни глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) были выше целевых для данного исследования показателей 140 мг/дл (7,8 ммоль/л). Кроме того, примерно у четверти пациентов для снижения колебания уровней глюкозы в постприандиальный период наблюдалась необходимость коррекции сниженного ответа на прием пищи со стороны эндогенного инсулина путем введения дополнительного короткодействующего инсулина.

Варианты интенсификации существующих режимов лечения базальным инсулином в достаточной мере не исследованы. У пациентов, принимающих базальный инсулин и не достигнувших рекомендуемых гликемических целевых показателей уровня HbA_{1c} <6,5% [9] и <7% [10], одним из вариантов интенсификации является начало применения современных двухфазных инсулинов, которые в одной инъекции содержат и базальный, и прандиальный инсулин, что обеспечивает меньшее количество инъекций, чем необходимо при проведении базис-болюсного режима.

Исследование «Стандартная врачебная оценка эффективности и безопасности терапии препаратом «НовоМикс® 30»» (The Physicians' Routine Evaluation of Safety and Efficacy of NovoMix® 30 Therapy (PRESENT)) является наблюдательным, в котором собирались данные о применении двухфазного инсулина Аспарт 30 (ДиАсп 30; «НовоМикс® 30» в Европе; «НовоЛог® Микс 70/30» в США; «Novo Nordisk A/S», Bagsværd, Дания), с участием более 33 000 пациентов с СД2 из 15 стран. Большое количество данных, полученных в подобных крупных наблюдательных исследованиях, предоставляет возможность изучить эффективность лечения в особых группах пациентов.

Поэтому целью данного субанализа было изучение эффективности и безопасности препарата ДиАсп 30 у пациентов, ранее получавших лечение базальным инсулином ± пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП); подгруппа пациентов, о которой ранее не сообщалось.

Материалы и методы

Подробная информация о дизайне исследования и лечении сообщались Khutsoane и соавт. [11]. Целью данного наблюдательного исследования было получение информации о применении препарата ДиАсп 30 в качестве монотерапии или в сочетании с оральными противодиабетическими препаратами для лечения пациентов, страдающих СД2, в рутинной клинической практике в течение шестимесячного периода. Как и предполагалось, в соответствии с характером исследования, за исключением стандартных исследовательских процедур, применяемых участвующими исследователями, никаких новых процедур не использовалось. Лечение препаратом ДиАсп 30 (доза и режим проведения инъекций) и прекращение лечения полностью контролировали участвующие в исследовании врачи.

Аналогично не определялись критерии включения и исключения, хотя пациенты, не достигнувшие адекватного контроля с применением текущей терапии, также были пригодны к включению. Небольшая доля пациентов, включенных в исследование, имела исходное значение HbA_{1c} <7,0%, однако, ориентируясь на другие факторы, такие как гипогликемия или неадекватный уровень постприандиальной гликемии (ППГ), они могли рассматриваться лечащими врачами как пациенты, имеющие недостаточный гликемический контроль.

В данном субанализе проанализированы данные пациентов, которые на исходном этапе получали следующее лечение как в сочетании с ПССП, так и без них:

- аналоги базального инсулина (АВ; n=348);
- человеческий базальный инсулин (включает человеческий инсулин промежуточного и длительного действия, НВ; n=3414).

После начала терапии препаратом ДиАсп 30 прекращался прием всех препаратов базального инсулина.

Исходы рассматривались в отдельности для каждой из этих двух групп пациентов.

Данные фиксировались на исходном этапе — через три месяца и шесть месяцев терапии ДиАсп 30. Конечные показатели эффективности включали изменение уровней HbA_{1c} , ГПН и ППГ. Также фиксировалась доля пациентов, достигших целевого показателя $HbA_{1c} < 6,5\%$ согласно Международной Федерации по сахарному диабету (IDF). При каждом визите фиксировались уровни ГПН и ППГ, измеряемые между 90 и 120 минутами после завтрака.

На исходном этапе (основываясь на данных, полученных от пациентов, и записях в медицинских документах в течение трех месяцев до исходного визита), а также по истечении трех и шести месяцев документально фиксировались масса тела, гипогликемия и нежелательные реакции на препарат (ADRs). Ночная гипогликемия была определена как эпизод гипогликемии, возникающий в период времени 00.00 — 06.00 часов. Данные о гипогликемии основывались только на симптомах, сообщаемых пациентами. Тяжелая гипогликемия, согласно определению, представляла собой эпизод гипогликемии, когда пациент был неспособен самостоятельно оказать себе помощь, в то время как эпизоды гипогликемии, когда пациент мог самостоятельно оказать себе помощь, рассматривались как легкая гипогликемия.

Для получения информации об удовлетворенности пациентов и врачей терапией препаратом ДиАсп 30 по истечении шести месяцев от начала терапии врачи заполняли опросный бланк удовлетворенности лечением.

Оценка безопасности проводилась в группе пациентов, в отношении которых имелись исходные данные с проведенным статистическим анализом. Изменения уровней HbA_{1c} , ГПН, ППГ и массы тела по сравнению с исходным этапом тестировались с применением двустороннего критерия Стьюдента. Изменения доли пациентов, достигших уровней $HbA_{1c} < 6,5\%$ [9] и $< 7\%$ [11] по сравнению с исходным этапом, сравнивались с применением теста McNemar's. Гипогликемия и нежелательные реакции на препарат были представлены согласно категориям и тяжести с применением сводных статистических данных и указанием частоты явлений. Все анализы проводились с применением программы SAS® версия 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC).

Результаты

Распределение пациентов и исходные характеристики подгрупп пациентов представлены в таблице 1.

Частота выхода из исследования была довольно низкой: 3,2% и 4% пациентов в группах АВ и НВ соответственно. Ценовая доступность терапии, а также пункт "другие" были одними из наиболее частых причин для отказа от терапии.

Дозирование препарата ДиАсп 30

Терапия большинства пациентов, находящихся на режиме базальной инсулинотерапии, была усилена путем прекращения применения любых принимаемых ранее препаратов базального инсулина и началом применения двух инъекций препарата ДиАсп 30 (80,9% в группе пациентов, ранее получавших АВ; 73,2% — в группе НВ). В общей сложности 16,5% и 2,6% пациентов, ранее получавших АВ, применяли ДиАсп 30 один раз в сутки и три раза в сутки соответственно. Для пациентов из группы НВ цифры составляли 23,7% и 3% для одного и трех раз в сутки соответственно. Суммарная суточная доза препарата ДиАсп 30 на исходном этапе составляла $0,45 \pm 0,20$ Ед/кг для пациентов, ранее получавших АВ, и $0,50 \pm 0,21$ Ед/кг для пациентов, ранее получавших НВ. К окончанию исследования наблюдались крайне незначительные увеличения суммарной суточной дозы инсулина: $0,48 \pm 0,22$ и $0,56 \pm 0,22$ Ед/кг для АВ и НВ групп соответственно.

Гликемические показатели

Независимо от проводимого ранее лечения базальным инсулином, интенсификация лечения с применением препарата ДиАсп 30 значительно улучшала конечные показатели гликемии, определяемые через три и шесть месяцев (таблица 2). Через шесть месяцев снижение уровня HbA_{1c} составило 1,60% и 1,42%, а к окончанию исследования среднее значение HbA_{1c} составило $7,8 \pm 1,3\%$ и $7,9 \pm 1,4\%$ у пациентов, ранее получавших АВ и НВ соответственно. По истечении шести месяцев доля пациентов, достигнувших рекомендуемых IDF целевых уровней $HbA_{1c} < 6,5\%$, составила 10% и 14% для групп АВ и НВ. В обеих подгруппах, получавших ранее лечение, 24% пациентов достигли менее строгого целевого критерия Американской диабетической ассоциации: $HbA_{1c} < 7\%$.

Аналогично, концентрации глюкозы в плазме крови натощак и ППГ также значительно снижались после проведения трех- и шестимесячного лечения препаратом ДиАсп 30 независимо от типа базального инсулина, которым проводилось лечение ранее (таблица 2). В обеих группах уровни ГПН к моменту окончания исследования составили 148 ± 40 мг/дл ($8,2 \pm 2,2$ ммоль/л).

Соответствующие значения уровней ППГ составляли:

- АВ: 191 ± 49 мг/дл ($10,6 \pm 2,7$ ммоль/л);
- НВ: 198 ± 61 мг/дл ($11,0 \pm 3,4$ ммоль/л).

Гипогликемия в зависимости от типа применяемого ранее базального инсулина

На исходном уровне частота (явления/пациент/лет) общей гипогликемии (как тяжелой, так и легкой) была ниже у пациентов,

Таблица 1

Исходные характеристики подгруппы пациентов, ранее получавших аналог базального инсулина либо человеческий базальный инсулин

Характеристики	Аналог базального инсулина	Человеческий базальный инсулин
Группа оценки безопасности, n	348	3414
Пол (мужчины/женщины), %	54,7/45,3	46,6/53,4
Средний возраст, лет $\pm$ SD	56,9 $\pm$ 12,0	56,8 $\pm$ 12,2
Средняя длительность сахарного диабета, лет $\pm$ SD	9,9 $\pm$ 7,2	10,9 $\pm$ 7,0
Средний вес, кг $\pm$ SD	74,1 $\pm$ 16,2	71,3 $\pm$ 15,6
Средний ИМТ, кг/м ² $\pm$ SD	27,9 $\pm$ 5,5	26,4 $\pm$ 5,0
Среднее значение уровня HbA_{1c} , % $\pm$ SD	9,38 $\pm$ 1,67	9,32 $\pm$ 1,75
Среднее значение ГПН, ммоль/л $\pm$ SD	11,94 $\pm$ 3,81	11,14 $\pm$ 3,75
Среднее значение ППГ, ммоль/л $\pm$ SD	16,60 $\pm$ 4,76	16,17 $\pm$ 5,08
Суммарная суточная доза базального инсулина, Ед/кг $\pm$ SD	0,34 $\pm$ 0,18	0,46 $\pm$ 0,22
Пациенты, принимающие препараты ПССП, *n (%)	244 (70,9)	1854 (54,8)

* Большинство (72,1% и 74,5% соответственно) пациентов, получающих ПССП в каждой группе, принимали бигуаниды, сульфонилмочевину или комбинацию этих двух препаратов плюс базальный инсулин. ИМТ — индекс массы тела; ГПН — уровень глюкозы в плазме крови натощак; ПССП — оральные противодиабетические препараты; ППГ — уровень глюкозы в плазме крови после приема пищи; уровень HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 2

Изменения гликемических параметров по сравнению с исходным уровнем
в зависимости от типа базального инсулина, применяемого при предшествующем лечении

Группа оценки безопасности	Аналог базального инсулина	Человеческий базальный инсулин
HbA _{1c} , % $\pm$ SD (95% ДИ)	348	3414
На исходном этапе	9,38 $\pm$ 1,7	9,32 $\pm$ 1,8
Изменения на 3 месяце	-1,01 $\pm$ 1,3*	-1,00 $\pm$ 1,4*
Изменения на 6 месяце	-1,60 $\pm$ 1,4*	-1,42 $\pm$ 1,6*
ГПН, ммоль/л $\pm$ SD (95% ДИ) на исходном этапе	11,94 $\pm$ 3,8	11,14 $\pm$ 3,8
Изменения на 3 месяце	-2,86 $\pm$ 3,1*	-2,10 $\pm$ 3,5*
Изменения на 6 месяце	-3,73 $\pm$ 3,6*	-2,83 $\pm$ 3,5*
ППГ, ммоль/л $\pm$ SD (95% ДИ) на исходном этапе	16,60 $\pm$ 4,8	16,17 $\pm$ 5,08
Изменения на 3 месяце	-4,46 $\pm$ 4,6*	-3,97 $\pm$ 4,7*
Изменения на 6 месяце	-5,86 $\pm$ 4,8*	-5,09 $\pm$ 4,9*

* $p < 0,0001$ (изменения по сравнению с исходным уровнем). ДИ – доверительный интервал; ГПН – уровень глюкозы в плазме крови натощак; ППГ – уровень глюкозы в плазме крови после приема пищи; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

получавших АВ (4,0), в сравнении с пациентами, получавшими НВ (5,9). К моменту окончания исследования общая частота гипогликемии была практически одинакова в обеих группах: АВ – 2,2 и НВ – 2,1.

В группе АВ не наблюдалось статистически значимого изменения общей частоты гипогликемии при сравнении исходных показателей и показателей на момент окончания исследования (конец исследования – 2,2; изменение по сравнению с исходным уровнем = -1,81; $p = 0,84$). При отдельном рассмотрении тяжелой гипогликемии, ее частота к окончанию исследования была значительно снижена (1,1–0,03; $p = 0,0352$). Частота легких гипогликемий значительно не изменялась (2,9 в сравнении с 2,2 от исходного уровня к окончанию исследования; изменение = -0,74; $p = 0,59$).

В группе НВ общая частота гипогликемий к окончанию исследования значительно снижалась до 2,1 (изменение от исходного уровня = -3,8; $p < 0,001$). Частота тяжелых гипогликемий значительно снижалась к моменту окончания исследования по сравнению с исходным уровнем: 0,39–0,10 ($p < 0,001$). Кроме того, снизилась частота легких гипогликемий (5,6 в сравнении с 2,0 от исходного уровня к окончанию исследования; изменение = -3,5; $p < 0,001$).

Гипогликемия в зависимости от времени возникновения

В группе АВ статистически значимых изменений в частоте дневной или ночной гипогликемии не наблюдалось, тогда как в группе НВ наблюдалось значительное снижение частоты дневной и ночной гипогликемии (рис. 1).

Масса тела

В обеих группах к моменту окончания исследования не наблюдалось изменения массы тела по сравнению с исходным уровнем. Средняя масса тела после шестимесячного лечения препаратом ДиАсп 30 составила 74,6 $\pm$ 15,9 и 70,5 $\pm$ 14,3 кг в группах АВ и НВ соответственно.

Нежелательные реакции на препарат

В течение шестимесячного периода исследования в группах АВ и НВ наблюдалось 2 и 77 нежелательных реакций на препарат соответственно. Большая часть (57) явлений наблюдалась в течение первых трех месяцев исследования. Частота явлений (явление/пациент/год) была низкой в обеих группах (0,014 и 0,049). У трех пациентов наблюдалось три серьезных явления, которые были классифицированы как: симптом генерализованной гиперчувствительности, липодистрофии и др.; все остальные явления классифицировались как несерьезные. Наиболее часто наблю-

даемыми нежелательными явлениями были: симптомы местной гиперчувствительности (22 явления); расстройства рефракции (19 явлений); острая болевая нейропатия (13 явлений).

Удовлетворенность терапией

После шестимесячного лечения препаратом ДиАсп 30 95,6% докторов относили своих пациентов к категории удовлетворенных или очень удовлетворенных лечением препаратом ДиАсп 30 при сравнении с получаемым ими ранее лечением АВ. Кроме того, 89,6% докторов были удовлетворены или очень удовлетворены препаратом ДиАсп 30 в сравнении с проводимым ранее у пациентов лечением АВ. Соответствующие значения для группы НВ составляли 91,9% для оцениваемого удовлетворения пациентов и 92,0% для показателя удовлетворенности врачей.

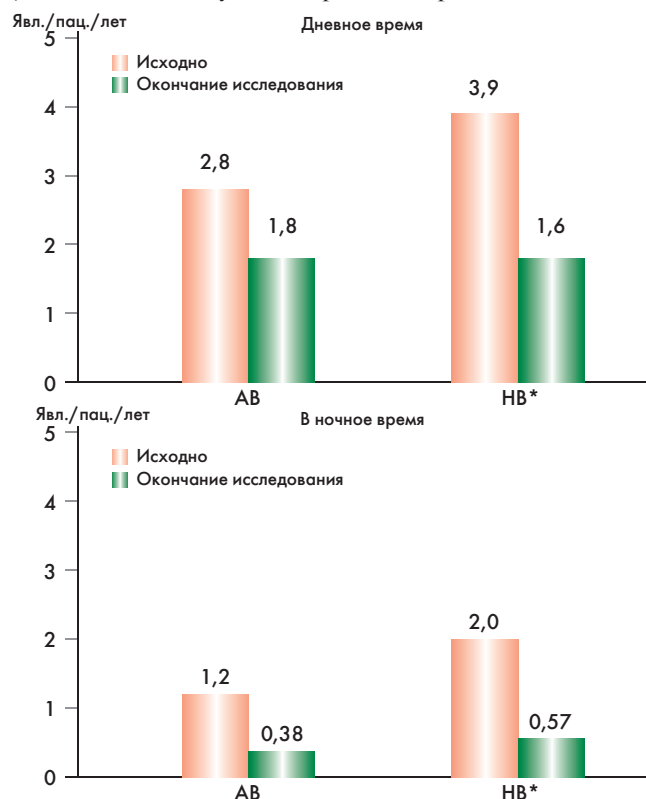


Рис. 1. Частота дневной (А; 06.00–00.00 часов) и ночной (В; 00.00–06.00 часов) гипогликемии в зависимости от типа проводимого ранее лечения базальным инсулином на исходном этапе и к окончанию исследования; * $p < 0,001$ при сравнении исследуемых показателей на исходном этапе и на момент окончания исследования

Обсуждение

Интенсификация применяемых режимов инсулинотерапии при СД2 необходима для поддержания оптимального гликемического контроля, поскольку заболевание носит прогрессирующий характер. Несмотря на то, что базальный инсулин остается популярным препаратом для начала проведения инсулинотерапии, его способность поддерживать необходимый уровень гликемии является ограниченной, поскольку функция β -клеток постоянно снижается [2]. Кроме того, базальный инсулин сам по себе не способен обеспечить инсулиновое прикрытие, направленное на характерное снижение прандиального инсулинового ответа [12].

До настоящего времени не было достаточного количества данных, чтобы обеспечить врачей руководством, каким должен быть следующий шаг в лечении, если базальный инсулин не позволяет достичь гликемического контроля. Результаты данного субанализа в исследовании PRESENT предоставляют данные, свидетельствующие, что при интенсификации проводимого базальным инсулином лечения новым двухфазным инсулином ДиАсп 30 может быть достигнуто значительное улучшение гликемического контроля, не сопровождающееся повышенным риском увеличения частоты гипогликемии или повышения массы тела.

Гликемический контроль

Согласно данному субанализу, у всех пациентов было достигнуто значительное снижение всех измеряемых гликемических конечных показателей независимо от типа проводимого ранее лечения базальным инсулином, при этом по истечении шести месяцев было достигнуто снижение HbA_{1c} в пределах 1,42% и 1,60%. Это полностью соответствует предыдущим сообщениям о применении препарата ДиАсп 30 в клинических исследованиях, не включающих лечение до достижения целевых показателей, хотя основная масса участвующих в них пациентов ранее не получала лечения инсулином. В исследовании EuroMix, в котором препарат ДиАсп 30 применялся в комбинации с метформином на протяжении 26 недель в качестве начального режима лечения, наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} на 1,6% (13). В исследовании 1-2-3, в котором изучалось применение препарата ДиАсп 30 один раз в сутки, два раза в сутки, а затем три раза в сутки, наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} на 1,4%, 1,9% и 1,8% в трех группах соответственно [7].

Несмотря на то, что сравнивать результаты разных исследований довольно трудно, поскольку популяции пациентов отличаются (например, не получавшие лечение инсулином пациенты сравниваются с пациентами, находящимися на терапии инсулином) также как и отличаются методы сообщения различных параметров эффективности, результаты и ГПН, и ППГ, достигнутые в нашем текущем исследовании, хорошо сравнимы с таковыми, полученными в исследованиях EuroMix и 1-2-3. Например, в исследовании EuroMix наблюдалось снижение ГПН на 47 мг/дл (2,6 ммоль/л); в исследовании PRESENT в обеих группах наблюдалось снижение от 51 до 67 мг/дл (2,83 и 3,73 ммоль/л), показывая, что прандиальный компонент, применяемый во время вечернего приема пищи, приводит к улучшению уровня глюкозы в начале ночи, что в свою очередь снижает ночной и ранний утренний уровни глюкозы. Важно отметить, что базальный компонент двухфазного инсулина является аналогичным таковому в ранее применяемых препаратах инсулина. В исследовании 1-2-3 применение препарата ДиАсп 30 в режиме два раза в сутки позволило достичь снижения уровня глюкозы в крови после завтрака на 97 мг/дл (5,4 ммоль/л) по сравнению с исходным уровнем. В этом субанализе данных из исследования PRESENT наблюдалось снижение уровней ППГ (также используя 90–120-минутные показатели после завтрака) на 91 и 105 мг/дл (5,09 и 5,86 ммоль/л).

Единственным гликемическим параметром в нашем исследовании, который не соответствовал этим ранее сообщаемым ис-

следованиям, была доля пациентов, достигших целевых уровней HbA_{1c} . Несмотря на то, что снижение уровня HbA_{1c} было аналогично ранее сообщаемым, исходные уровни HbA_{1c} в нашем исследовании были значительно выше (от 9,32% до 9,38%) таковых, наблюдаемых в исследовании 1-2-3 (8,6%), в котором 77% пациентов достигло целевых уровней HbA_{1c} , равных 7%, при применении ДиАсп 30 один, два или три раза в сутки.

Таким образом, было труднее достичь данных целевых показателей без форсированной титрации доз препарата. Кроме того, большое количество пациентов в исследовании 1-2-3 ранее не получали лечения инсулином и, следовательно, их начальный ответ на терапию инсулином был более выраженным, чем у пациентов, уже леченых инсулином.

Снижение гликемических параметров, достигнутое в нашем исследовании, однако, не соответствовало масштабам, достигнутому у пациентов при начале терапии инсулином, в рамках достижения целевых значений HbA_{1c} в исследовании (INITIATE), в котором наблюдалось снижение HbA_{1c} , равное 2,8% [6]. Исследование INITIATE относилось к категории исследований, в которых лечение проводилось до достижения целевых показателей, что требовало регулярной титрации и повышения дозы ДиАсп 30 у пациентов. Такое активное повышение дозы, очевидно, позволяло достичь выраженного снижения HbA_{1c} : фактически к окончанию исследования INITIATE средняя доза препарата ДиАсп 30 составила $0,82 \pm 0,40$ Ед/кг. В течение исследования PRESENT за шесть месяцев наблюдались минимальные повышения дозы препарата, и средняя суммарная суточная доза препарата ДиАсп 30 к окончанию исследования в обеих группах составила 0,48 и 0,56 Ед/кг. Таким образом, отсутствие повышения дозы в данном наблюдательном исследовании может в некоторой мере объяснить разницу в снижении гликемических параметров, достигнутых в исследованиях PRESENT и INITIATE.

Гипогликемия, масса тела и нежелательные реакции на препарат

Улучшение показателей HbA_{1c} постоянно осложняется увеличением частоты гипогликемии [6, 13]; однако полученные нами результаты показывают, что это бывает не всегда. Несмотря на значительное улучшение гликемических показателей, общая частота гипогликемий либо была неизменной, либо значительно уменьшилась. Кроме того, при отдельном рассмотрении гипогликемии в течение дня и ночи частота данного явления также либо оставалась неизменной, либо значительно снижалась. Вероятной причиной этого является характер исследования. Поскольку данное исследование было наблюдательным, необходимости принудительного повышения дозы препарата не было. В данном случае имелись лишь рекомендации лечащего врача, которые могли быть менее агрессивными. В действительности относительно низкое увеличение применяемых доз препарата, наблюдаемое при проведении исследования (7% и 12%), свидетельствует о небольшой титрации доз и о том, что более выраженное улучшение гликемического контроля может быть достигнуто при более активном повышении дозы. Мы сделали заключение, что применение современного двухфазного инсулина, способного обеспечить более соответствующие физиологическим потребностям уровни гибкости инсулина в сравнении с базальным инсулином, объясняет улучшение гликемических показателей, не сопровождающееся увеличением частоты гипогликемии.

Аналогично в данном субанализе, где пациенты ранее получали лечение инсулином, не наблюдалось значительного изменения массы тела при интенсификации терапии с применением препарата ДиАсп 30 ни в одной из групп.

Низкая частота нежелательных реакций на препарат в данном исследовании соответствовала хорошему профилю переносимости препарата ДиАсп 30 [14]. Наиболее часто наблюдаемыми не-

желательными реакциями на препарат в исследовании PRESENT были симптомы местной гиперчувствительности, расстройства рефракции и острая болевая нейропатия. Последние два явления носят преходящий характер и могут быть вызваны хорошим гликемическим контролем [15–18]. Однако не следует забывать, что у данных пациентов уже заранее будет иметься некоторое число микро- и макроваскулярных осложнений и что наблюдаемые нежелательные реакции на препарат могут быть не связаны с лечением препаратом ДиАсп 30.

Удовлетворение лечением

Опросный бланк удовлетворенности лечением подтвердил общее мнение, что интенсификация лечения с применением препарата ДиАсп 30 по сравнению с применяемыми ранее препаратами базального инсулина была хорошо принята. Пациенты и врачи были удовлетворены или очень удовлетворены препаратом ДиАсп 30 в сравнении с проводимым ранее лечением. Пациенты и врачи могут быть уверены, что пациенты получают преимущество не только в рамках гликемического контроля, но также и в том, что врачи и пациенты сами по себе будут более довольны проводимым лечением.

Ограничения в исследовании

Несмотря на естественный характер, наблюдательные исследования обладают неотъемлемыми ограничениями (например,

отсутствием рандомизации с применением препарата сравнения), они подтверждают данные, полученные в более строгих клинических исследованиях [19]. Действительно, клиницисты все больше склоняются к применению данных, полученных в наблюдательных исследованиях, в которых решения о лечении принимаются исходя из клинической практики [19].

В исследовании PRESENT данные о гипогликемии и нежелательных реакциях на препарат были получены на основе опроса пациентов, что может вносить неточности. Несмотря на то, что результаты, полученные в данном исследовании, должны оцениваться критично, нельзя упускать из внимания относительно большое число наблюдаемых в данном анализе пациентов (в сравнении с клиническими исследованиями).

Заключение

У пациентов с СД2, с плохим контролем, достигнутым при применении базального инсулина (в сочетании с ПССП и без них), простая интенсификация с применением препарата ДиАсп 30 в течение шести месяцев может значительно улучшить гликемические показатели без увеличения частоты гипогликемий и повышения массы тела.

Благодарность

Финансовая поддержка исследования PRESENT и разработка данного документа была предоставлена Novo Nordisk A/S. Редакторская помощь была оказана Nicola Duckworth.

Литература

- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ* 2000; 321: P. 405–412.
- Wright A., Burden A.C., Paisey R.B., Cull C.A., Holman R.R. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. // *Prospective Diabetes Study (UKPDS 57)*. *Diabetes Care* 2002; 25: P. 330–336.
- Nathan D.M. Finding new treatments for diabetes – how many, how fast... how good? // *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: P. 437–440.
- Philis-Tsimikas A., Charpentier G., Clauson P., Martinez Ravn G., Roberts V.L., Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes // *Clin. Ther.* 2006; 28: P. 1569–1581.
- Riddle M.C., 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: P. 3080–3086.
- Raskin P., Allen E., Hollander P. et al. for the INITIATE study group Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs // *Diabetes Care* 2005; 28: P. 260–265.
- Garber A., Wahlen J., Wahl T. et al. For the 1-2-3 study group. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study) // *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: P. 58–66.
- U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. UK Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes* 1995; 44: P. 1249–1258.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005. <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf> (accessed January 2008).
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl. 1): P. S1–S5.
- Khutsoane D., Sharma S.K., Almstafa M. et al. Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study // *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: P. 212–222.
- Polonsky K.S., Sturis J., Bell G.I. Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for in 777–783.
- Kann P., Wascher T., Zackova V. et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride // *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes* 2006; 114: P. 527–532.
- Davidson J., Vexiau P., Cucinotta D., Vaz J., Kawamori R. Biphasic insulin aspart 30: literature review of adverse events associated with treatment // *Clin Ther* 2005; 27 (Suppl. B): P. S75–S88.
- Kitzmiller J.L., Main E., Ward B., Theiss T., Peterson D.L. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy // *Diabetes Care* 1999; 22: P. 874–876.
- Royarkar T.K., Gupta A., Dash R.J., Dogra M.R. Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Am. J. Ophthalmol* 1993; 115: P. 560–574.
- Henricsson M., Janzon L., Groop L. Progression of retinopathy after change of treatment from oral antihyperglycemic agents to insulin in patients with NIDDM // *Diabetes Care* 1995; 18: P. 1571–1576.
- Llewellyn J.G., Thomas P.K., Fonseca V., King R.H.M., Dandona P. Acute painful diabetic neuropathy precipitated by strict glycemic control // *Acta Neuropathol* 1986; 72: P. 157–163.
- Ligthelm R.J., Borzi V., Gumprecht J., Kawamori R., Wenying Y., Valensi P. Importance of observational studies in clinical practice // *Clin Ther* 2007; 29: P. 1284–1292.

Янг Ч.С.

Национальный Сеульский университетский госпиталь Bundang,
Национальный Сеульский университетский медицинский колледж, Сеул, Корея

Гулер С.

Учебный и исследовательский госпиталь Numune, Анкара, Турция

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н., профессор, директор Института диабета ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: nephro@endocrincentr.ru