

Сравнение режимов применения инсулина Хумалог Микс 25 в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

Горшков И.П., Волынкина А.П., Золоедов В.И.

ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж
(ректор – д.м.н., проф., И.Э. Есауленко)

Сахарный диабет 2 типа (СД2) по-прежнему остается одним из наиболее значимых хронических заболеваний. По уточненным данным, к 2030 г. в мире будет насчитываться более 552 млн больных СД, который будет выявляться у каждого 10-го жителя планеты. Социальная значимость СД объясняется тем, что он ведет к ранней инвалидизации и высокой летальности, обусловленным хроническими осложнениями заболевания. Несмотря на достигнутые успехи в лечении больных СД2, большинство пациентов находятся в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена, что требует своевременного начала и интенсификации проводимой гипогликемизирующей терапии. Одним из наиболее современных вариантов интенсификации инсулинотерапии является применение смешанных (миксовых) инсулинов.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение, инсулинотерапия

Humalog Mix 25 in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Gorshkov I.P., Volynkina A.P., Zoloevov V.I.

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

Diabetes mellitus type 2 remains one of the most significant chronic diseases. More than 552 million individuals (one of every ten inhabitants of the planet) are estimated to have diabetes mellitus to 2030. Early incapacitation and high mortality rates resulting from long-term diabetes complications constitute social significance of carbohydrate metabolism disorders. Despite modern advances in treatment, most diabetic patients are not adequately compensated, requiring intensification of insulin therapy. Pre-mixed insulins are one of the most advanced options of treatment intensification.

Key words: diabetes mellitus, diabetes care, insulin therapy

Сахарный диабет 2 типа (СД2) по-прежнему остается одним из наиболее значимых хронических заболеваний [1–3]. В настоящее время в мире не менее 366 млн человек страдают СД, заболеваемость которым продолжает неуклонно увеличиваться [3–5]. Согласно современному прогнозу IDF, к 2030 г. в мире будет насчитываться более 552 млн больных СД, который будет выявляться у каждого 10-го жителя планеты [5–7]. Подобная тенденция характерна и для РФ, где к настоящему моменту насчитывается более 3 млн больных СД, а на одного обратившегося за медицинской помощью приходится 3–4 человека с уровнем глюкозы более 7 ммоль/л, не подозревающих о наличии у них патологии углеводного обмена [3, 8, 9]. Усугубляет ситуацию то, что фактическая распространенность СД в 2–3 раза превышает регистрируемую по обращаемости. Прогнозируемое количество пациентов с диабетом в РФ к 2030 г. составит более 10,3 млн человек [5]. Социальная значимость СД объясняется тем, что он ведет к ранней инвалидизации и высокой летальности, обусловленным хроническими осложнениями: микроангиопатией, макроангиопатией (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения), нейропатией и синдромом «диабетической стопы» [2, 6, 10, 11]. Совокупная смертность, связанная с диабетом, колеблется от 11% до 12%

в европейской популяции и около 15,5% – в США в структуре общей смертности [5, 11].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении больных СД2, большинство пациентов находятся в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена, что требует своевременного начала и интенсификации проводимой сахароснижающей терапии [1, 12, 13]. Согласно результатам работы мобильного модуля ФГУ ЭНЦ, в сентябре 2010 г. в Воронежской области доля декомпенсированных ($HbA_{1c} > 7\%$) больных с СД2 составила 69,8%, и, соответственно, компенсированных – 30,2%.

Лечение пациентов эндокринологического профиля в г. Воронеже осуществляется на базе двух многопрофильных стационаров – МУЗ ГКБ №7 и МУЗ ГКБ СМП №10. За 2010 г. в эндокринологическое отделение МУЗ ГКБ СМП №10 поступили 1569 больных, что на 3,4% превышает аналогичный показатель 2009 г. Из них доля больных СД составила 62% (974 человека), что на 1,8% больше по сравнению с предыдущим годом. В 2010 г. из всех пролеченных пациентов число лиц в возрасте старше 50 лет, имеющих сопутствующую полиорганную патологию, составило 62,3%.

Ведение больных СД в современных условиях, опираясь на международные и национальные рекомендации,

базируется на реализации «ступеней» терапии с использованием высокоэффективных сахароснижающих препаратов, применение которых направлено на достижение стойкого компенсированного состояния у пациентов с диабетом [6, 10, 12]. В исследовании UKPDS было показано, что только максимально «нормальные» параметры углеводного обмена обеспечивают минимальный риск развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений диабета. Так, снижение уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} на 1% позволяет уменьшить риск микровазкулярных осложнений на 35%, инфаркта миокарда – на 18%, инсульта – на 15%, всех диабетических осложнений – на 21%, а также смертность, связанную с диабетом, – на 25% [2, 7, 9]. Одним из наиболее современных вариантов интенсификации инсулинотерапии является применение смешанных инсулинов.

Инсулин «Хумалог Микс 25» представляет собой готовую смесь из 75% протаминовой суспензии инсулина лизпро и 25% инсулина лизпро (хумалог). Протаминизированный компонент, являющийся аналогом инсулина средней продолжительности действия, имитирует базальную секрецию инсулина, а аналог ультракороткого действия – прандиальную секрецию, регулируя постпрандиальную гликемию, что в целом обеспечивает более схожее сахароснижающее действие с профилем физиологической секреции инсулина у здоровых лиц.

Целью исследования явилось определение эффективности интенсификации терапии больных СД2 при применении инсулина «Хумалог Микс 25» в режиме 2- и 3-кратных инъекций.

Материалы и методы

Под наблюдением в отделении эндокринологии МУЗ ГКБ СМП №10 находился 61 человек с СД2: 44 женщины (72%) и 17 мужчин (28%), получавших лечение фиксированной инсулиновой смесью «Хумалог Микс 25» в течение всего срока пребывания в стационаре. Из исследования исключались больные тяжелой формой СД2.

Средний возраст больных был 61,2±1,51 года, средняя продолжительность заболевания – 11,2±1,43 года, средняя продолжительность госпитализации больных составила 15,3±0,86 дня.

Диагноз СД и его типа устанавливался анамнестически, на основании характерной клинической картины. Стадия диабетической ретинопатии (ДР) устанавливалась согласно общепринятой классификации [9, 10, 13]. У больных исследовалась суточная экскреция альбумина с мочой, скорость клубочковой фильтрации оценивалась по формуле Кокрофта–Голта, ранжирование стадий хронического осложнения осуществлялось согласно принятой в России классификации диабетической нефропатии (ДН) [9, 10, 13]. Для определения выраженности диабетической полинейропатии нижних конечностей (ДПН) применяли стандартные методы [7, 9, 11]. Перед лечением все больные прошли комплексное клиническое обследование, заключающееся в сборе анамнеза, объективном обследовании, консультации специалистов, по-

зволяющее выяснить общее состояние пациентов.

У всех больных исследовали следующие параметры гликемического профиля: уровень пре- и постпрандиальной гликемии, а также значение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) при поступлении в стационар и по завершению лечения. Биохимические исследования проводились с помощью автоматического биохимического анализатора Vitalab Flexor E (Vital Scientific B.V., Нидерланды) и автоматического хемилюминесцентного анализатора IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). У пациентов определяли содержание в сыворотке крови глюкозы (глюкозооксидазным методом), гликированного гемоглобина A_{1c} (иммунотурбидиметрическим методом).

До включения в исследование пациенты получали комбинированную сахароснижающую терапию: секретагог в сочетании с метформином в 39 (64%) случаях или секретагог на фоне введения инсулина НПХ у 21 (36%) больного. Хронические осложнения СД2 были представлены: ДР преимущественно непролиферативной стадией у 52 (85%), препролиферативной – 9 (15%); ДН на стадии микроальбуминурии – 56 (92%), с протеинурией – 5 (8%) больных соответственно; у всех больных выявлялась умеренно выраженная ДНП.

На время стационарного лечения всем пациентам была назначена моноинсулинотерапия в виде 2-кратных инъекций инсулина «Хумалог Микс 25» утром и вечером в 28 (45,9%) случаях – 1 группа либо в режиме 3-кратных инъекций утром, в обед и вечером в 33 (54,1%) случаях – 2 группа. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка выполнена с помощью программ Excel 2010 (Microsoft) и Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.), тип распределения выборки оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, исследуемые показатели приведены в виде $M \pm m$, для внутригруппового сравнения использовали непараметрический критерий Уилкоксона (W), для межгруппового сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни (U), степень выраженности признака оценивали с помощью критерия χ^2 , критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Оценка значений параметров состояния углеводного обмена до начала моноинсулинотерапии «Хумалог Микс 25» показала, что величины пре- и постпрандиальной гликемии соответствовали стадии декомпенсации у всех пациентов, и только у 2 (3,3%) больных СД2 уровень гликированного гемоглобина не превышал 7% (см. табл. 1).

Через 14 дней от начала инсулинотерапии в целом по группе наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторного статуса. Так, уровень препрандиальной гликемии в среднем снизился на 0,7 ммоль/л (-9,7%) и составил 6,5±0,11 ммоль/л, постпрандиальной гликемии уменьшился на 2,8 ммоль/л (-24,4%), достигнув

Таблица 1

Изменение параметров углеводного обмена у больных СД при применении «Хумалог Микс 25»			
Показатель	Исходные значения параметров	Достигнутые значения параметров	Изменение параметров
HbA _{1c} , %	8,1±0,11	7,6±0,09	-0,5*
Преппрандиальная гликемия, ммоль/л	7,2±0,18	6,5±0,11	-0,7*
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11,5±0,29	8,7±0,24	-2,8*
Количество компенсированных (HbA _{1c} <7%) больных, человек (%)	2 (3,3)	26 (42,6)	-24 (39,3)**

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,005$ при использовании критерия Уилкоксона; ** – уровень значимости $p < 0,005$ при использовании критерия χ^2 .

среднего 8,7±0,24 ммоль/л, величина гликированного гемоглобина изменилась на 0,5% (-6,2%) и составила 7,6±0,09% (см. табл. 1). К окончанию пребывания в стационаре среднее значение вводимого «Хумалог Микс 25» достигало 54,7±0,35 Ед/сут. За весь срок наблюдения у больных отмечалось 3 эпизода гипогликемического состояния легкой и умеренной степени во второй половине дня и ночное время, что сопровождалось коррекцией дозы препарата. Ни у одного из пациентов не отмечалось лекарственной непереносимости «Хумалог Микс 25». Спустя 14 дней от начала применения смешанного инсулина у 26 (42,6%) пациентов были достигнуты целевые значения (менее 7%) гликированного гемоглобина (см. табл. 1).

В группе больных, получавших 2-кратное введение смешанного инсулина ($n=28$), изначально только у одного (3,6%) человека величина гликированного гемоглобина не превышала 7% (см. табл. 2).

Состояние параметров углеводного обмена характеризовалось следующими изменениями: значение преппрандиальной гликемии достоверно снижалось на 0,3 ммоль/л (-4,2%) и составило 6,8±0,12 ммоль/л, постпрандиальной гликемии уменьшалось на 2,1 ммоль/л (-18,8%), достигая 9,1±0,26 ммоль/л. Уровень гли-

Таблица 3

Изменение параметров углеводного обмена у больных СД при применении 3-кратного введения «Хумалог Микс 25»			
Показатель	Исходные значения параметров	Достигнутые значения параметров	Изменение параметров
HbA _{1c} , %	8,15±0,13	7,35±0,08	-0,8*
Преппрандиальная гликемия, ммоль/л	7,4±0,19	6,2±0,10	-1,2*
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11,7±0,33	8,3±0,23	-3,4*
Количество компенсированных (HbA _{1c} <7%) больных, %	1 (3,0)	18 (54,5)	-17 (51,5)**
Доза «Хумалог Микс 25», Ед/сут	-	57,8±0,39	

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,005$ при использовании критерия Уилкоксона; ** – уровень значимости $p < 0,005$ при использовании критерия χ^2 .

Таблица 2

Изменение параметров углеводного обмена у больных СД при применении «Хумалог Микс 25» в режиме 2 инъекций			
Показатель	Исходные значения параметров	Достигнутые значения параметров	Изменение параметров
HbA _{1c} , %	8,0±0,10	7,85±0,11	-0,15
Преппрандиальная гликемия, ммоль/л	7,1±0,16	6,8±0,12	-0,3
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11,2±0,25	9,1±0,26	-2,1*
Количество компенсированных (HbA _{1c} <7%) больных, человек (%)	1 (3,6)	8 (28,6)	-7 (25)**
Доза «Хумалог Микс 25», Ед/сут	-	51,6±0,32	

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,05$ при использовании критерия Уилкоксона; ** – уровень значимости $p < 0,05$ при использовании критерия χ^2 .

кированного гемоглобина изменялся незначительно на 0,15% (-1,9%) и составил 7,85±0,11% (см. табл. 2). В конце периода лечения в стационаре у 8 (28,6%) были достигнуты целевые значения гликированного гемоглобина, а средняя доза смешанного инсулина составила 51,6±0,32 Ед/сут. Только у одного пациента отмечался эпизод легкой гипогликемии.

Среди когорты больных, получавших «Хумалог Микс 25» в режиме 3 инъекций ($n=33$), изначально у одного (3,0%) человека отмечалась компенсация углеводного обмена (см. табл. 3).

По окончании стационарного этапа лечения уровень преппрандиальной гликемии уменьшался на 1,2 ммоль/л (-16,2%) и составил 6,2±0,10 ммоль/л, постпрандиальной гликемии снижался на 3,4 ммоль/л (-29,1%), достигая 8,3±0,23 ммоль/л. Величина гликированного гемогло-

Таблица 4

Состояние параметров углеводного обмена у больных СД в случае различной кратности применения «Хумалог Микс 25» через 14 дней от начала терапии			
Показатель	2-кратное введение ($n=28$)	3-кратное введение ($n=33$)	Сравнение изменений, Δ
HbA _{1c} , %	7,85±0,11	7,35±0,08	0,5 (6,4%)*
Преппрандиальная гликемия, ммоль/л	6,8±0,12	6,2±0,10	0,6 (8,8%)*
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,1±0,26	8,3±0,23	0,8 (8,8%)**
Количество компенсированных (HbA _{1c} <7%) больных, человек (%)	8 (28,6)	18 (54,5)	-10 (-125%***)
Доза «Хумалог Микс 25», Ед/сут	51,6±0,32	57,8±0,39	-
Число гипогликемических состояний	1	2	-1 (-100%)

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,005$ при использовании U-критерия Манна–Уитни; ** – уровень значимости $p < 0,05$ при использовании U-критерия Манна–Уитни; *** – уровень значимости $p = 0,074$ при использовании критерия χ^2 .

бина изменялась на 0,8% (-9,8%) и составляла $7,35 \pm 0,08\%$ (см. табл. 3). Через 14 дней от начала наблюдения в стационаре целевых значений уровня гликированного гемоглобина достигли 18 (54,5%) человек, среднесуточная доза, Хумалог Микс 25, составила $57,8 \pm 0,39$ Ед/сут. За период лечения у 2 пациентов зарегистрирован эпизод легкой гипогликемии во второй половине дня.

При сравнении значений параметров углеводного обмена у больных СД2 в завершении стационарного этапа лечения выявлено достоверное снижение уровня препрандиальной и постпрандиальной гликемии на 8,8% у больных, получавших 3-кратное введение протаминовой суспензии инсулина лизпро, а также существенного уменьшения величины гликированного гемоглобина на 0,5% (6,4% против 2-кратного применения смешанного инсулина) (см. табл. 4). Также во 2 группе с более частым введением «Хумалог Микс 25» отмечалось уве-

личение числа лиц (69,2% от общего количества компенсированных больных), достигнувших компенсации углеводного обмена, на фоне более высокой суточной дозы препарата (см. табл. 4). Достоверных различий в частоте и степени выраженности гипогликемических реакций между обеими группами выявлено не было.

Таким образом, применение современных смешанных инсулинов в терапии больных СД2 позволяет эффективно контролировать параметры гликемического статуса (пре- и постпрандиальный уровень гликемии) несколько лучше в режиме 3-кратного введения, а также длительно поддерживать состояние компенсации метаболизма у большинства больных, обладая при этом хорошим профилем безопасности, что имеет существенное значение в профилактике и лечении хронических осложнений СД.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов.

Литература

1. Аметов АС. Современные подходы к управлению сахарным диабетом 2-го типа. Тер.архив. 2009; 81(10): 20–27.
2. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Кремская ВМ. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. М: Медицина; 2005. 512 с.
3. Древалъ АВ, Мисникова ИВ, Барсуков ИА, Пончакова ГВ, Кузнецов АВ. Распространенность сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена в зависимости от критериев диагностики. Сахарный диабет. 2010; (1):116–121.
4. Демидова ТЮ, Круглова ЕЛ. Ожирение, как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа. Русск. Мед. Журн. 2009; 17(7): 450–453.
5. Diabetes Atlas. 5th ed. International Diabetes Federation. 2011. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
6. Anderson JE, Buse J, Funnell M, Gabbay R, Inzucchi S, Kadohiro J, Lorber D, Magee M, Mudaliar S, O'Connor P, Reaven P, Braithwaite S, Umpierrez G, Weinzimer S, Wysham C, Youssef G, Fradkin J, Dunbar S, Kirkman S. Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care. 2011; 34(10 Suppl. 1):1–99.
7. Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Smith R, Moses A. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1209 p.
8. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М: МИА; 2006. 343 с.
9. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова ИИ, Мельниченко ГА. М: «ГЭОТАР-Медиа»; 2008. 1072 с.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова ИИ, Шестаковой МВ. М: Медиа сфера; 2009. 103 с.
11. Kronenberg HM, Melmed Sh, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. 1936 p.
12. Аметов АС, Смирнова ОМ, Шестакова МВ, Залевская АГ. Бета-клетка: секреция инсулина в норме и патологии. М; 2005. 121 с.
13. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практических врачей. Под ред. Дедова ИИ, Мельниченко ГА. М; 2006. Т. 12 – 1075 с.

Золоедов Владимир Иванович

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии, ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

Горшков Иван Петрович

к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

E-mail: en-do@yandex.ru

Волынкина Анна Петровна

к.м.н., гл. внештатный эндокринолог ГО г. Воронеж, ассистент кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж