

Новые стратегии инсулинотерапии – путь к эффективному гликемическому контролю сахарного диабета 2 типа

Е.В. Бирюкова

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва
(ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор О.О. Янушевич)

Один из способов улучшения контроля гликемии – внедрение в клиническую практику современных стратегий интенсификации сахароснижающей терапии с использованием инсулинов, обладающих улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Приводятся данные международных исследований (OPAL, LACE, GINGER), подтверждающих эффективность стратегий инсулинотерапии «Базал», «Базал-плюс», что позволяет достичь контроля гликемии у большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа без повышения риска гипогликемических состояний и потенциально снизить риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликемический контроль, гипогликемии, инсулинотерапия

New strategies of insulin therapy – a way to effective glycemic control of type 2 diabetes mellitus

E.V. Biryukova

Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow

This paper focuses on the approaches to target glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. It is emphasized that timely onset of insulin therapy enhances glycemic control and reduces the risk of vascular complications. One way to achieve this goal is to use modern strategies of intensive hypoglycemic therapy with insulins having improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, e.g. glargine (Lantus) and glulisine (Apidra). Results of international clinical studies confirm efficiency of basal and basal-plus insulin strategies allowing to achieve glycemic control in type 2 diabetes without heightening the risk of hypoglycemia, development and progression of vascular complications.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glycemic control, insulinotherapy

До недавнего времени отсутствовала единая, четкая концепция о назначении инсулинотерапии пациентам с сахарным диабетом (СД2). Теперь она появилась: согласно обновленному консенсусу ADA/EASD по начальной и поддерживающей терапии СД2 (2008), необходимо раннее назначение базального инсулина у пациентов [1]. Этому способствовали следующие обстоятельства: высокая клиническая эффективность инсулина в медикаментозном снижении гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), доказанная в ряде контролируемых исследований, а также внедрение в клиническую практику новых препаратов инсулина с улучшенными фармакологическими характеристиками и высокой безопасностью. Современные инсулины – это наиболее эффективные гипогликемизирующие препараты, показанные в самых разных клинических ситуациях – от неотложных вмешательств до длительной терапии, причем сахароснижающий эффект по сравнению с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) достигается быстрее. Преимуществом инсулина является и то, что ранняя инсулинотерапия лучше сохраняет эндогенную секрецию гормона у больных СД2.

Консенсус ADA и EASD, призывая к быстрому началу адекватной фармакотерапии СД2, рекомендует поэтапное лечение заболевания. По мере утраты эффективности терапии на первом этапе (модификация образа жизни + терапия метформином) – HbA_{1c} более 7,0% – следует рассмотреть вопрос о необходимости ее незамедлительного изменения (шаг 2). Для большинства пациентов с СД2 предлагается основной вариант алгоритма («хорошо подтвержденная базовая терапия») с назначением вмешательств, имеющих высокий уровень доказательности в отношении эффективности и экономической целесообразности. Исходный уровень HbA_{1c} – важный фактор выбора последующей фармакотерапии, его высокие значения являются маркером снижения функциональной активности β -клеток. Для больных СД2 с HbA_{1c} больше 8,5%, а также для пациентов с клиническими симптомами гипергликемии,

предпочтительно назначение базального инсулина. Такой терапевтический подход позволит поддерживать гликемический контроль у пациентов на надлежащем уровне. В исследовании Alvarsson M. и соавт. проведенного в 2003 г. в Швеции (Swedish multicenter trial), была продемонстрирована необходимость инсулинотерапии у большинства пациентов с СД2 и показаны преимущества комбинированной терапии [2]. Исследователи установили, что инсулин, в отличие от ПССП (глибенкламид), быстрее и эффективнее устраняет метаболические нарушения и положительно влияет на функцию β -клеток.

Начало терапии пациента с СД2 с применением базального инсулина в дополнение к ПССП может быть осуществлено посредством одной инъекции в день. Международная группа по консенсусу ADA/EASD (2008) рекомендует назначать базальный инсулин на ночь или утром, начиная с дозы 10 Ед в день или 0,2 Ед/кг. Далее дозу базального инсулина необходимо титровать, повышая на 2 Ед каждые три дня на основе мониторинга ежедневных показателей глюкозы капиллярной крови натощак (ГКН) до тех пор, пока ГКН не достигнет указанного интервала (3,9–7,2 ммоль/л). Самостоятельный мониторинг гликемии является важным дополнением к терапии инсулином.

Прогрессирующее снижение инсулиносекреторной способности β -клеток при СД2 делает необходимым дальнейшую модификацию режима инсулинотерапии, обеспечивающую достижение максимально эффективных терапевтических целей. По мере приближения состояния гликемического контроля к цели ($HbA_{1c} \leq 7\%$) возрастает роль постпрандиального компонента гликемии [3]. Необходимость введения прандиального инсулина, несмотря на оптимальную титрацию базального инсулина, возникает в ситуациях, когда:

- ГКН в пределах или близко к цели, но $HbA_{1c} \geq 7\%$;
- ГКН под контролем, но постпрандиальная гликемия (ППГ) постоянно выше целевых показателей;
- в период титрации базального инсулина наблюдаются неприемлемо частые или тяжелые гипогликемии.

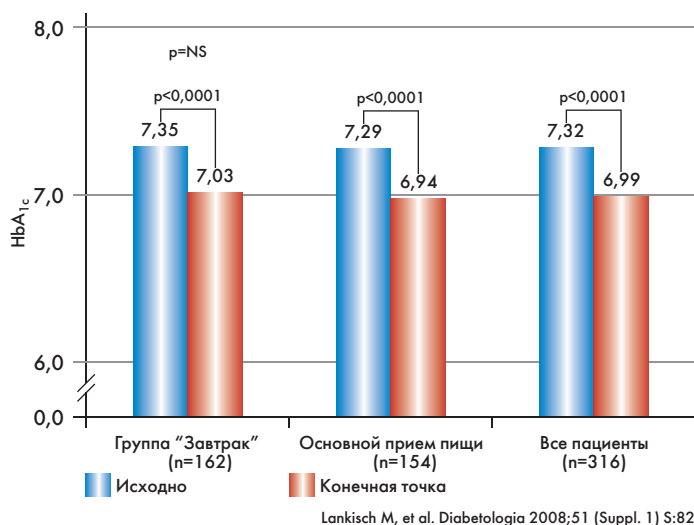


Рис. 1. OPAL: инсулин глулизин существенно улучшает гликемический контроль

Для большинства пациентов с СД2 резкий переход от комбинации ПССП с базальным инсулином к базис-болюсной схеме инсулинотерапии может оказаться достаточно сложным. Существуют различные подходы к добавлению прандиального инсулина: либо вводят инсулин короткого / ультракороткого действия перед каждым основным приемом пищи, либо назначают готовые (двухфазные) смеси инсулина.

В наши дни предложена и активно изучается на практике новая стратегия введения инсулина пациентам с СД2 — стратегия «Базал-плюс» [4, 5]. Режим «Базал-плюс» может применяться для постепенной интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД2, не достигающих оптимального контроля, несмотря на правильную титрацию базального инсулина в комбинации с ПССП. Главный ее принцип заключается в добавлении к назначенной ранее базально-оральной схеме лечения (например, базальный инсулин + метформин) одной инъекции прандиального инсулина, приуроченной к основному приему пищи. Часто в течение дня у большинства людей можно выделить один доминантный — самый обильный — прием пищи, после которого отмечается наиболее выраженный пик гипергликемии (чаще после ужина или после обеда).

Одним из первых исследований, специально запланированных для изучения эффективности стратегии «Базал-плюс» у больных СД2, было открытое, мультицентровое исследование OPAL (Orals Plus Apidra and LANTUS) с участием 316 пациентов ($HbA_{1c} > 6,5 - 9,0\%$, $ГКН \leq 6,7$ ммоль/л), получавших терапию инсулином Лантус и ПССП [4]. Пациентов стратифицировали по основному приему пищи (завтрак, обед или ужин), который определяли на основании максимального уровня постприандиальной гликемии, и рандомизировали на две группы: в первой группе инсулин Апидра применялся перед завтраком, во второй — перед основным приемом пищи, все пациенты получали одну инъекцию инсулина Лантус и ПССП.

К концу исследования уровень HbA_{1c} достоверно снизился по сравнению с исходной величиной в обеих группах пациентов (с 7,35 до 7,03%, $p < 0,0001$ и с 7,29 до 6,94%, $p < 0,0001$ соответственно), изменения его были эквивалентными в двух группах (граница эквивалентности 0,4%) (рис. 1). После оценки гликемии в течение суток было выявлено значительное снижение уровней глюкозы крови в большинстве точек профиля (как до, так и после еды) в обеих группах. В целом 30,7% пациентов достигли целевого уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$, однако доля таких пациентов была несколько больше в группе, которая применяла инсулин Апидра перед основным приемом пищи (33,75 против 27,8%, $p = 0,21$). Целевого уровня, 17,0%, достигли 44,1% пациентов, у которых исходный уровень

HbA_{1c} превышал 7,0%. В группе, получавшей Апидру перед основным приемом пищи, достоверно больше пациентов достигли уровня $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ (52,2% против 36,5%; $p = 0,028$). Средняя доза инсулина Лантус во время исследования не изменилась (начальная доза по сравнению с конечной: 31 и 32 Ед/сут при инъекциях инсулина Апидра перед завтраком и 27 и 27 Ед/сут при инъекциях инсулина Апидра перед основным приемом пищи), в то время как доза инсулина Апидра увеличилась (со стартовой дозы 5 Ед/сут до 11 и 12 Ед/сут соответственно). Частота гипогликемий во всей выборке исследования была низкой: 3,21 эпизода на пациента в год (2,72 и 3,69 в каждой группе соответственно).

Результаты исследования OPAL указали:

- что добавление к базальному инсулину продленного действия (Лантус) одной инъекции прандиального инсулина (Апидра) во время основного приема пищи позволяет улучшить результат лечения и ведет к достижению целевого уровня HbA_{1c} у больных СД2;
- режим инсулинотерапии «Базал-плюс» одинаково эффективен в случаях, когда аналог инсулина человека ультракороткого действия (Апидра) применялся перед завтраком или перед основным приемом пищи, т.е. при трудности с определением основного приема пищи у пациента, рекомендуется введение прандиального инсулина перед завтраком.

Таким образом, режим «Базал-плюс» является простым и удобным в исполнении подходом, позволяя пошагово интенсифицировать инсулинотерапию у пациентов с СД2 — от использования базального инсулина постепенно перейти к интенсивному базально-болюсному режиму. В ближайшее время ожидаются результаты еще нескольких клинических исследований, посвященных стратегии «Базал-плюс» (POC, All-to-Target, OSIRIS, 1.2.3.), которые позволят выработать оптимальную тактику подбора доз инсулина, предпочтительные комбинации с ПССП. По предварительным данным исследования ELEONOR, добавление одной инъекции инсулина Апидра к проводимой терапии (Лантус + ПССП) привело к дополнительному снижению HbA_{1c} на 0,7-0,8% [5].

С прогрессированием СД2 может потребоваться введение дополнительных болюсов прандиального инсулина, чтобы поддерживать эффективный гликемический контроль в течение всего дня: рекомендуется пошаговое добавление к инсулину перед основным (доминантным) приемом пищи других болюсов перед вторым, а затем и третьим приемом пищи. Секретагоги инсулина (производные сульфонилмочевины, глиниды) на этом этапе лечения СД2 следует отменить — либо сразу, либо дозу препаратов постепенно уменьшать вплоть до их полной отмены; прием других ПССП, например метформина, нужно продолжать.

Готовые смеси инсулинов также используются для достижения гликемического контроля у больных СД2 и на практике, альтернативой режиму многократных инъекций инсулина, часто выступает двукратное введение двухфазных инсулинов. Эти препараты удобны в применении, но их использование порою ограничивает возможности отклонений в диете и образе жизни пациента ввиду постоянно меняющейся потребности в соотношении прандиального и базального компонентов смеси. В открытом рандомизированном исследовании GINGER изучалась эффективность и безопасность контроля гликемии у пациентов с СД2, получавших инсулин Апидра (перед основными приемами пищи) и Лантус один раз в сутки в сравнении с оптимизированной терапией двухфазным инсулином [6]. В исследование включено 268 пациентов с неудовлетворительным контролем на предшествующей терапии готовыми смесями ($HbA_{1c} = 7,5 - 11,0\%$). В результате проведенного лечения все показатели гликемического контроля при базал-болюсном режиме терапии были значительно лучше: через 52 недели у пациентов, применявших Апидру и Лантус, отмечено как достоверно более выраженное снижение HbA_{1c} на 0,5% (95% CI), $p = 0,0001$, так и меньшее число эпизодов гипогликемий по сравнению с пациентами на терапии готовыми смесями (рис. 2).

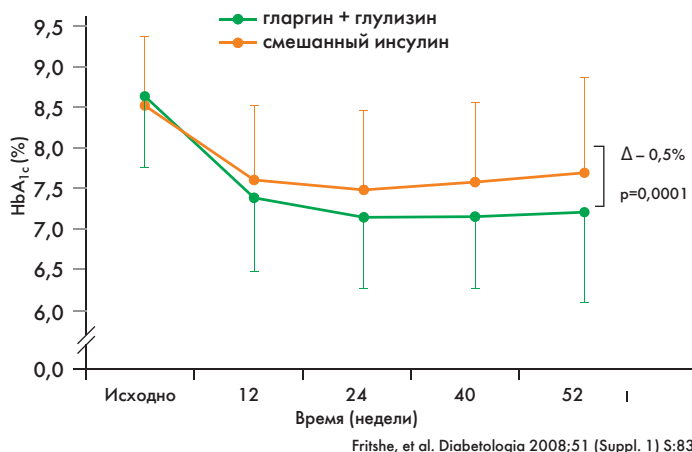


Рис. 2. Эффективность инсулинов Лантус и Апидра по сравнению с готовой смесью инсулина в ходе исследования GINGER

Результаты девятимесячного обсервационного исследования (LACE) Lee F. и соавт. в 2008г. также продемонстрировали большую эффективность базал-болюсной терапии инсулинами Лантус и Апидра, а также ее экономические преимущества по сравнению со стандартным режимом двух инъекций смешанного инсулина у больных СД2 с неудовлетворительным контролем (на момент включения $HbA_{1c} = 9,25\%$, длительность заболевания – 13 лет, ИМТ – $35,8 \text{ кг/м}^2$) [7]. В конце исследования между группами были достигнуты достоверные различия в уровне гликемического контроля: среднее значение HbA_{1c} составило $6,98\%$ против $7,57\%$ в группах лечения инсулином Лантус и Апидра и смешанным инсулином соответственно ($HbA_{1c} = 2,27\%$ против $1,68\%$, $p=0,009$). При первом варианте инсулинотерапии отмечалась более низкая частота развития эпизодов гипогликемии (36% против 43%). Расчеты показали, что на каждый 1% снижения HbA_{1c} при использовании инсулинов Лантус и Апидра по сравнению со смешанным инсулином затрачивается меньше финансовых средств.

Итак, следующий шаг современного алгоритма терапии СД2 включает дальнейшую коррекцию лечения – интенсификацию инсулинотерапии (стратегия базал-болюс): добавление к базальному инсулину для контроля постпрандиальной гликемии инсулина короткого действия или аналога инсулина человека ультракороткого действия ко всем приемам пищи [1]. С практических позиций важные результаты были получены в ходе открытого, мультицентрового исследования СНО (продолжительность – 24 недели) с участием 273 больных СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем

(исходный $HbA_{1c} = 8,1\%$) на двух и более инъекциях инсулина (36% на двух инъекциях, $64\% =$ более двух) $\pm$ метформин (треть пациентов – на метформине) [8]. Все пациенты были переведены на базис-болюсную терапию: однократное введение инсулина Лантус, титрующегося до достижения ГКН (менее $5,2 \text{ ммоль/л}$), и трехкратное – инсулина Апидра до приема пищи (цель: достижение гликемии $5,5 \text{ ммоль/л}$ перед обедом / ужином и $7,1 \text{ ммоль/л}$ перед сном). Все участники были рандомизированы на две группы: в первой пациенты могли изменять дозу Апидры в зависимости от количества хлебных единиц (ХЕ) (т.е. гибкий режим), во второй использовали стандартный режим титрации: простой алгоритм добавления 1, 2 или 3 Ед инсулина Апидра, основываясь на уровне гликемии перед приемом пищи (т.е. фиксированный режим). В результате проведенного лечения в обеих группах отмечено достоверное снижение уровня HbA_{1c} при отсутствии межгрупповых различий ($-1,59\%$ и $-1,46\%$ соответственно, $p=0,24$). При анализе HbA_{1c} было выявлено, что в обеих группах большинство достигло его целевого уровня ($HbA_{1c} \leq 7,0\%$); также отсутствовали межгрупповые различия по доле участников, его достигших ($73,0\%$ и $69,2\%$ соответственно, $p=0,7$). Примерно половина пациентов в каждой группе достигла $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ($44,3\%$ и $49,5\%$ соответственно, $p=0,28$). Группа, осуществлявшая титрацию по рекомендованному алгоритму, характеризовалась значительно более редким развитием симптоматической гипогликемии ($4,9$ и $8,0$ явлений/пациент год, $p=0,02$), чем группа, использовавшая подсчет ХЕ. Обе группы завершили исследование с соотношением: базальный/болюсный инсулин – $50/50$.

Из данных исследования СНО можно сделать заключение, что простой алгоритм подбора дозы прандиального инсулина, основанный на измерениях гликемии перед едой, является таким же эффективным, как и более сложный метод подсчета ХЕ, который многие пациенты с СД2 находят трудным для выполнения. Эти результаты очень важны для пациентов с СД2, так как большинство из них – люди пожилого возраста, имеющие сниженную память и другие нарушения, с использованием такого подхода им будет намного проще достигать цели лечения.

Подводя итоги, хотелось бы еще раз обратить внимание на то, что в настоящее время врачи имеют реальный алгоритм действий, позволяющий своевременно назначать и интенсифицировать сахароснижающую терапию у больных СД2. Новая стратегия инсулинотерапии «Базал-плюс» с применением современных высокотехнологичных препаратов инсулина (Лантус и Апидра) как простой и гибкий терапевтический подход для большинства пациентов с СД2 должна занять достойное место в управлении заболеванием и улучшить результат лечения, направленный на эффективный гликемический контроль и снижение риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений.

Литература

1. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetes Care*. – 2008. – V. 12. – №31. – P. 1–11.
2. Alvarsson M., Sundkvist G., Lager I. et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed Type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. – 2003. – V. 26. – P. 2231–2237.
3. Raccach D. Options for the intensification of insulin therapy when basal insulin is not enough in type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – V. 10 (Suppl. 2). – P. 76–82.
4. Lankisch M.R., Ferlinz K.C., Leahy J.L., Scherbaum W.A.; OPAL study group. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – V. 10. – №12. – P. 1178–1185.
5. Del Prato S., Nicolucci A., Vespasiani G. Optimising basal plus insulin therapy in type 2 diabetes by Telecare assistance for self-monitoring of blood glucose – the ELEONOR study // *Diabetologia*. – 2008. – V. 51 (Suppl. 1). – S. 588.
6. Lankisch M.R., Ferlinz K.C., Leahy J.L., W.A. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2008. – 10. – P. 1178–1185.
7. Lee F., Zang Q., Mersey J. et al. Glycemic control and cost with insulin glargine plus insulin glulisine versus premix – a randomized, prospective, observational study // *Diabetologia*. – 2008. – V. 51 (Suppl. 1). – S. 406.
8. Bergenstal R.M., Jonson R.M., Powers M.A. et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm to carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine // *Diabetes Care*. – 2008. – V. 31. – №7. – P. 1305–1310.

Бирюкова Елена Валерьевна

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва
E-mail: lena@obsudim.ru