

Письмо в редакцию журнала «Сахарный диабет»

Аналоги инсулина – новый этап в лечении сахарного диабета 2 типа или ... «старый друг лучше новых двух»?

М.Б. Анциферов

Уважаемые коллеги!

Мы живем в эру доказательной диабетологии, основу которой заложили контролируемые клинические исследования, такие как DCCT, Stockholm Diabetes Intervention Study у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа и UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), Kumamoto study у больных СД 2 типа. В этих работах была доказана роль контроля гликемии в профилактике поздних осложнений СД, четко определены целевые уровни гликемии, достижение которых приводит к снижению частоты осложнений. Согласно Национальным стандартам оказания помощи больным СД (Москва, 2006 г.) и рекомендациям Европейской ассоциации по изучению СД (EASD), целевой (терапевтический) уровень HbA1c составляет: для СД 2 – <6,5%; для СД 1 – <7%. Более того, «...у конкретных больных следует стремиться к снижению уровня HbA1c как можно ближе к норме (<6%), избегая выраженной гипогликемии...».

В настоящее время благодаря успехам фармацевтической индустрии в арсенале эндокринологов имеется широкий спектр таблетированных сахароснижающих препаратов (ТСП) и препаратов инсулина для лечения СД 2. Инсулин исторически является самым первым сахароснижающим препаратом. 85 лет назад основоположник американской диабетологии д-р Джослин впервые применил его в клинической практике для лечения пациента с СД. В настоящее время инсулин используется в лечении 30–40% пациентов с СД 2. Большинство из них получают комбинированную терапию инсулином пролонгированного действия и ТСП. Например, в Москве из 51 тыс. больных СД, получающих инсулин, инсулинопотребные пациенты с СД 2 составляют 71% (36 тыс. чел.), при этом большая часть из них находится на комбинированной терапии.

За прошедшие годы накоплен большой клинический опыт применения инсулина. Хорошо известно, что инсулин является самым сильным сахароснижающим препаратом и в адекватных дозах позволяет снизить повышенный уровень сахара крови до физиологического значения. Именно высокая клиническая эффективность инсулина и явилась причиной того, что в алгоритме по лечению СД 2 (ADA и EASD, 2006 г.) назна-

чение инсулина может быть уже следующим этапом терапии после модификации образа жизни и назначения метформина, становясь на один уровень с производными сульфонилмочевины. А ведь еще в прошлом веке наши предшественники решали, назначать ли в принципе инсулин пациентам с СД 2, учитывая имеющуюся у этих больных гиперинсулинемию.

В XXI веке перед нами стоит другая дилемма – какой инсулин предпочесть в качестве базального для инициации инсулинотерапии: уже ставший классическим НПХ инсулин или аналоги инсулина пролонгированного действия (инсулин гларгин, инсулин детемир)? К последним относится Лантус (инсулин гларгин) – инновационный препарат, обладающий 24-часовым беспиковым профилем действия за счет изменения последовательности аминокислот в молекуле.

Поскольку мы живем в эпоху доказательной медицины, любое предположение должно быть подтверждено клиническими исследованиями. В связи с этим, мне бы хотелось высказать свое мнение относительно обзора, сделанного **К. Hovarth** и соавт. (2007 г.) для **Кохрейновского сообщества** с позиций не раз уже упомянутой здесь доказательной медицины. В нем сравниваются не только эффективность обоих препаратов (НПХ инсулин vs инсулин гларгин), но также не менее значимые с клинической и экономической точек зрения безопасность и побочные эффекты терапии, влияние на качество жизни. На мой взгляд, эта работа бросает определенную тень (уверен, что ненамеренно) на клиническую эффективность использования пролонгированных аналогов инсулина в лечении СД 2 типа. Итак...

В рассматриваемом обзоре были изложены результаты метаанализа 6 рандомизированных клинических исследований по применению инсулина гларгин (всего 1715 пациентов) и НПХ инсулина в лечении СД 2 длительностью от 24 до 52 нед. Мы привыкли к тому, что метаанализы, проводимые для Кохрейновского сообщества, отличаются высоким качеством и могут использоваться как достоверный источник информации о том или ином препарате или методе лечения. Подробный анализ этого обзора выявляет, на мой взгляд, целый ряд *спорных мест*, что требует определенных комментариев для адекватной интерпретации

полученных результатов и выводов. В качестве отправной точки хочу привести следующее высказывание Nissen S. и Wolski K.: «...**результаты метаанализа всегда менее убедительны, чем данные, полученные в ходе выполнения крупных проспективных исследований, которые были специально разработаны для оценки частоты развития соответствующего клинического исхода**».

Во-первых, основной целью метаанализа была оценка эффективности длительного применения инсулина гларгин и НПХ инсулина у больных СД 2, для чего планировалось сравнить уровни HbA1c, частоту гипогликемий, а также смертность и развитие поздних осложнений в обеих группах. Однако уровень HbA1c и частота гипогликемий отражают эффективность и безопасность терапии в целом. Оценить же влияние препаратов на смертность и развитие макро- и микро-сосудистых осложнений в этом метаанализе в принципе не представляется возможным, так как включенные в него исследования III фазы (предрегистрационные) не ставили перед собой такой цели. Более того, максимальная длительность проанализированных исследований составила 52 нед. Таким образом, цель исследования не совсем сопоставима с поставленными для ее решения задачами. Поэтому непонятно, на основании чего авторы делают вывод, что не стоит ожидать снижения смертности и развития поздних осложнений в результате применения инсулина гларгин. В настоящее время ведется несколько исследований, в частности Origin и HEART2D, которые должны ответить на этот вопрос.

Во-вторых, анализируемые данные были взяты не из индивидуальных карт пациентов или исследовательских файлов, а из публикаций, что обычно приводит к неоднородности и потере ряда данных. Более того, некоторые данные были опущены авторами: так, в метаанализ не была включена часть исследования A. Fritsche (2003 г.), которая четко продемонстрировала преимущества применения инсулина гларгин утром по сравнению с НПХ инсулином перед сном в плане снижения уровня HbA1c. Также следует напомнить, что все исследования, включенные в метаанализ, были предрегистрационными, т. е. не ставили перед собой цели показать клиническую эффективность инсулина гларгин (это задача пострегистрационных исследований). Исследования этого формата (предрегистрационные) должны лишь продемонстрировать, что новый препарат не менее эффективен, безопасен и хорошо переносим, чем уже применяемый препарат. Кроме этого, все исследования относятся к категории С и, в силу специфики инсулинотерапии, не являлись слепыми. Подобные *погрешности* в сборе анализируемых данных не могут не оказать влияние на объективность полученных в ходе метаанализа результатов.

В-третьих, ни одно из исследований не ставило целью изучить качество жизни пациентов при обоих

вариантах терапии. Лишь в одном исследовании показано, что пациенты, получавшие инсулин гларгин, были удовлетворены проводимой терапией больше, чем получавшие НПХ инсулин, однако авторы не посчитали этот факт особенно значимым с клинической точки зрения. На мой взгляд, удовлетворенность лечением, особенно когда речь идет о пожизненной терапии хронического заболевания, имеет несомненную клиническую ценность и должна являться одним из основных факторов, определяющих выбор препарата.

В-четвертых, в обсуждении результатов авторы поднимают проблему потенциальной митогенности инсулина гларгин, хотя ни в одном из исследований, включенных в метаанализ, этот вопрос не изучался. Более того, FDA и EMEA, всесторонне изучавшие этот вопрос, оценивают потенциальную митогенность инсулина гларгин как минимальную. Таким образом, неясно, что именно заставляет авторов предостерегать нас от длительного применения препарата.

В-пятых, интересна скептическая позиция авторов в отношении снижения частоты гипогликемических состояний у пациентов, получавших инсулин гларгин. Поскольку в различных исследованиях применялись разные определения гипогликемических состояний, лишь 3 из них были выбраны для проведения метаанализа с целью оценки частоты гипогликемий на обоих вариантах терапии. При этом частота развития гипогликемий в целом, а также симптоматических и ночных, была статистически значимо ниже у пациентов, получавших инсулин гларгин, как в исследованиях, включенных в метаанализ, так и в индивидуальных исследованиях по различным причинам в него не включенных. Сравнение частоты тяжелых гипогликемий выявило тенденцию к снижению их числа среди пациентов, получавших инсулин гларгин, по сравнению с пациентами, получавшими НПХ инсулин. Отсутствие статистической значимости между группами обусловлено небольшой частотой эпизодов в обеих группах. Эти результаты сопоставимы с результатами метаанализа, проведенного J. Rosenstock и соавт. (2005 г.), с той лишь разницей, что частота тяжелых гипогликемий была статистически значимо ниже среди пациентов, получавших гларгин (>1000 пациентов). Такие же результаты были получены в опубликованном в августе этого года метаанализе, проведенном Mullins и соавт. У пациентов, получавших инсулин гларгин (>1500 пациентов), частота симптоматических гипогликемий была достоверно ниже на 13,7%, подтвержденных гипогликемий – на 39,9% ниже, а тяжелых гипогликемий – на 53,7% ниже, чем у пациентов, получавших НПХ инсулин. Стоит подчеркнуть, что все исходные данные для этого метаанализа были взяты не из публикаций, а из первоисточников клинической информации.

На мой взгляд, снижение частоты гипогликемических состояний является несомненным клиническим преимуществом инсулина гларгин по сравнению с

НПХ инсулином. Если вспомнить упомянутые выше рекомендации, то у каждого пациента необходимо достижение некоего баланса между максимально возможным снижением гликемии и отсутствием увеличения частоты гипогликемий. Хорошо известно, что риск развития гипогликемий как для врачей, так и для пациентов является одним из основных факторов, лимитирующих начало инсулинотерапии и ее интенсификацию. В связи с этим пациенты продолжают оставаться в состоянии хронической суб- и декомпенсации углеводного обмена. Инсулин гларгин позволяет если не полностью преодолеть, то, по крайней мере, уменьшить этот барьер на пути к достижению нормогликемии. Более того, внедрение в клиническую практику алгоритма титрации инсулина гларгин, позволяющего достаточно быстро улучшить компенсацию СД 2 в амбулаторных, стало возможным, в том числе, и из-за более низкого риска развития гипогликемических состояний. Таким образом, применение инсулина гларгин позволяет разорвать существующий «порочный цикл»: декомпенсация углеводного обмена – необходимость назначения инсулинотерапии – страх перед назначением инсулина или увеличением его дозы из-за риска гипогликемии – хроническая декомпенсация углеводного обмена – развитие поздних осложнений.

И в заключение, с позиции организатора здравоохранения, не могу не остановиться на экономических аспектах применения инсулина гларгин в широкой клинической практике, поскольку СД 2 с его растущей в геометрической прогрессии распространенностью ложится тяжелым бременем на экономику даже индустриально-развитых стран. Интерес здесь представляют не результаты клинических исследований, а анализ экономической эффективности применения гларгина в реальной клинической практике. В иссле-

довании Р. McEwan и соавт. (2007 г.) прирост соотношения экономической эффективности применения гларгина по сравнению с НПХ инсулином у больных СД 2 составил £10027-13921/качественно прожитых лет жизни. В исследовании D. Grima и соавт. (2007 г.) терапия гларгином привела к большему увеличению продолжительности жизни и качественно прожитых лет жизни у больных СД 2, чем терапия НПХ инсулином. Эти результаты свидетельствуют о высокой экономической эффективности применения инсулина гларгин в комплексной терапии СД 2, что позволяет уменьшить как прямые, так непрямые затраты на ведение этих пациентов. Я уверен, что со временем появятся аналогичные отечественные работы, тем более, что уже имеется очень хороший задел на эту тему (И.А. Шапиро и соавт.).

Если попытаться в заключение обобщить в одной фразе сказанное выше, то применение пролонгированных аналогов инсулина, в частности инсулина гларгин, является прогрессивным и перспективным подходом в лечении СД 2, что позволяет достичь основных терапевтических целей терапии, способствующих профилактике развития поздних осложнений заболевания. Ну а наш «старый друг» инсулин НПХ по-прежнему в строю, особенно там, куда «новые друзья» еще не добрались.

В своем письме в редакцию я отразил свою *личную* точку зрения и с удовольствием узнал бы мнение коллег по этому вопросу.

*С уважением,
Главный эндокринолог г.Москвы,
Главный врач Эндокринологического диспансера
Департамента здравоохранения
г.Москвы, проф., д.м.н.*

Анциферов М.Б.