



МГМСУ,
кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Сахарный диабет 2 типа: целесообразность терапии инсулиновым аналогом продленного действия – детемиром

К. м. н. А.Н. ОРАНСКАЯ

Сахарный диабет (СД) – это заболевание, которое характеризуется, прежде всего, повышением уровня глюкозы, что в свою очередь всегда является следствием изменения активности секреции и/или действия инсулина. Именно поэтому, несмотря на появление все новых классов препаратов для лечения сахарного диабета, терапия инсулином по-прежнему занимает весомое место в лечении СД 2 типа и остается основой лечения СД 1 типа. Цели терапии СД – достижение и поддержание практически нормальных уровней гликемии для профилактики поздних осложнений заболевания [1, 2] и снижение риска развития гипогликемий.

История появления и применения инсулинов началась в 1921 г., когда ученым Университета в Торонто Фредерику Бантингу и Чарльзу Бесту впервые удалось выделить из поджелудочной железы экстракт, снижающий уровень глюкозы в крови у собак с экспериментальным сахарным диабетом. Первому пациенту экспериментальный препарат был введен в январе 1922 г. С тех пор в терапии СД применяли естественные препараты инсулинов, которые получали из поджелудочной железы крупного рогатого скота и сви-

ней. «Первые» препараты инсулина позволяли продлить жизнь пациентов, страдающих СД, но имели достаточно много побочных эффектов. В 1953 г. Фредериком Сангером была расшифрована химическая структура инсулина, что позволило улучшить качество применяемых препаратов инсулина. Но по-настоящему эра фармакологической «гонки» за лучший препарат инсулина началась только в 1977 г. с открытия структуры ДНК и внедрения рекомбинантных технологий. Это позволило определить индивидуальные последовательности аминокислот

в белках, изменять их и оценивать биологические эффекты полученных продуктов, что привело к возникновению в фармакологии целого направления, занимающегося синтезом новых молекул с улучшением свойств ранее изученных веществ, лекарственных препаратов. Таким образом, начиная с прошлого столетия, фармакологический рынок препаратов инсулина значительно изменился – от бычьих и свиных через генно-инженерные к аналоговым инсулинам. Препараты инсулина, применяемые в настоящее время, различаются в основном по четырем признакам: происхождению, скорости наступления действия и его продолжительности, способу очистки и степени чистоты препаратов, а также концентрации инсулина. В середине 1990-х гг. в лекарственную терапию сахарного диабета вошли аналоги инсулина.

Одним из препаратов инсулина, рекомендованных к применению для достижения компенсации углеводного обмена у пациентов, страдающих СД 2 типа, является детемир (Левемир®, компания «Ново Нордиск»). Это первый ацилированный аналог человеческого инсулина длительного действия (рис. 1). Его получают в



процессе экспрессии рекомбинантой ДНК *Saccharomyces cerevisiae* с последующей химической модификацией. При этом происходит удаление аминокислоты треонин из положения В30 и прикрепление к аминокислоте лизин в положении В29 жирно-кислотного остатка, состоящего из 14 атомов углерода – С14 (миристиновая кислота), боковые цепи которых связываются между собой с образованием дигексамеров, а также с тканевым альбумином [3]. Самоассоциация инсулина и связывание с альбумином определяет способность к пролонгированию абсорбции инсулина из депо в подкожно-жировой клетчатке в месте инъекции [4]. После подкожного введения благодаря активному связыванию с альбумином (более 98%) в месте инъекции сывороточная концентрация инсулина детемир в крови повышается медленнее. Максимальная сывороточная концентрация достигается между 6 и 8 ч, при этом инсулин не имеет выраженных пиков действия. Еще одной отличительной чертой действия данного инсулина является минимальная вариабельность абсорбции, которая позволяет избежать значимых колебаний уровня гликемии и развития гипогликемических состояний, что, в свою очередь, формирует приверженность пациентов к применению данного препарата для лечения.

Инсулин детемир представляет собой стерильный, прозрачный нейтральный раствор с рН = 7,4, который не образует преципитатов в месте инъекции, создавая жидкостное депо дигексамеров в подкожно-жировой клетчатке [5]. Кроме того, формируются обратимые связи с альбумином, что также способствует пролонгированию действия. После абсорбции в систему кровотока происходит быстрая диссоциация с образованием мономеров. В циркуляции также отмечается определенная пролонгация действия детемира за счет связывания с альбумином. Но это играет меньшую роль, чем связывание препарата с альбумином в подкожном депо.

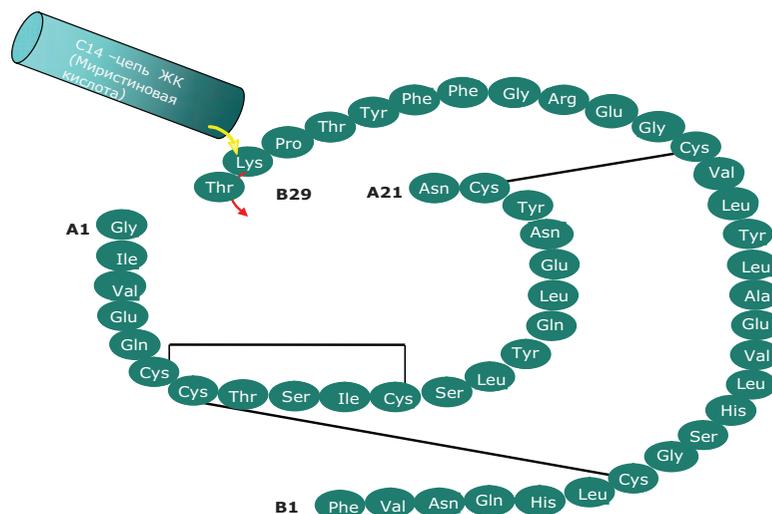


Рис. 1. Структура молекулы инсулина детемир – LysB29(N-tetradecanoyl) des(B30) человеческого инсулина.

Еще одним важным аспектом является минимальное влияние инсулина детемир на вес пациентов. Этот факт представляется особенно значимым, учитывая выраженный жиромобилизующий эффект гормона и частое наличие избыточного веса или ожирения у пациентов с СД 2 типа. Терапия инсулином детемир сопровождалась меньшей динамикой массы тела по сравнению с нейтральным протаминном Хагедорна (инсулин НПХ), а также низкой интраиндивидуальной вариабельностью показателей гликемии натощак [9]. Edith M. Heintjes и соавт. провели ретроспективную оценку веса у пациентов, находившихся на терапии аналогами инсулина пролонгированного действия (гларгин и детемир) и пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в течение 3 лет (ретроспективный анализ регистра PHARMO 2004–2008, Нидерланды). Были проанализированы истории болезни 720 пациентов, страдающих СД 2 типа, из которых 252 человека находились на терапии инсулином детемир и ПССП, а 460 человек получали терапию инсулином гларгин и ПССП. Через два года лечения прибавка веса у пациентов первой группы со-

ставила 0,2 кг, а у пациентов второй группы – 1,2 кг [10].

Аналогичные результаты были получены при оценке веса и у пациентов с СД 1 типа. Philippe Vague с соавт. провели 6-месячное сравнительное исследование с параллельными группами, включавшими 448 человек с СД 1

Одним из препаратов инсулина, рекомендованных к применению для достижения компенсации углеводного обмена у пациентов, страдающих СД 2 типа, является детемир (Левемир®, компания «Ново Нордиск»).

типа. Пациенты были рандомизированы на две группы: получавшие терапию инсулином детемир и НПХ в сочетании с быстродействующим аналогом инсулина аспарт (НовоРapid®) препрандально. К концу исследования масса тела была достоверно ниже у пациентов в группе инсулина детемир [11]. Отметим также отсутствие прибавки массы тела при использовании инсулина де-



темир два раза в день, согласно данным 16-недельного исследования, проведенного с участием пациентов с СД 1 типа (n = 408). Они были рандомизированы в группы, получавшие инсулин детемир дважды в день в двух разных режимах: перед завтраком и перед сном или с 12-часовым интервалом, и инсулин НПХ, который вводился перед завтраком и перед сном. В качестве болюсного инсулина назначался ультракороткий инсулиновый аналог аспарт (НовоРапид®). В группе терапии инсулином НПХ у пациентов отмечалось увеличение массы тела. В группах терапии инсулином детемир изменения массы тела не зафиксировано. Таким образом, общий гликемический контроль на фоне терапии инсулином детемир оказался лучше в сравнении с терапией инсулином НПХ независимо от режима введения [12].

Для сравнения инсулина детемир и инсулина гларгин при

СД 2 типа Julio Rosenstock и соавт. провели 52-недельное международное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах. Сорок пять процентов пациентов получали аналог инсулина детемир 1 раз в сутки и 55% – 2 раза в сутки в зависимости от уровня глюкозы в крови перед обедом. Инсулин гларгин назначался 1 раз в сутки. По влиянию на гликемический контроль и частоте гипогликемий существенных различий между препаратами не наблюдалось. В группе пациентов, получавших инсулин детемир, отмечена существенно меньшая прибавка массы тела по сравнению с группой пациентов, находившихся на аналоге инсулина гларгин, – 3,0 и 3,9 кг соответственно. Авторы сделали вывод: оба препарата улучшают контроль уровня глюкозы крови, однако инсулин детемир имеет некоторое преимущество относительно динамики массы тела [13].

Louis Monnier и соавт. обнаружили, что у больных СД 2 типа при прогрессирующем ухудшении контроля уровня глюкозы нарушается в большей степени постпрандиальный контроль [14].

Многие пациенты имеют неадекватный контроль гликемии из-за боязни возникновения гипогликемических состояний и/или на фоне их развития. Инсулиновые аналоги являются инсулинами беспикового действия, что значительно снижает риск развития данных состояний. Во всех исследованиях при сравнении инсулина НПХ и инсулиновых аналогов отмечается меньше гипогликемических состояний на фоне терапии инсулиновыми аналогами (Philippe Vague и соавт. [11], David Russell-Jones и соавт. [22], Philip Home и соавт. [12] и др.). Проведен ряд сравнительных исследований по оценке частоты и степени тяжести гипогликемий при применении инсулиновых аналогов пролонгированного действия.

Табл. 1. Сравнение инсулина детемир с инсулином НПХ и инсулином гларгин [23]*.

Тип СД	Число больных	Длительность исследования	Препарат сравнения	Уровень HbA1c	Уровень глюкозы плазмы натощак	Масса тела	Колебания уровня глюкозы в плазме	Гипогликемия
1	448	6 мес	НПХ	СН	СН	Д	Д	Д
1	408	16 нед	НПХ	СН	Д	Д		Д
1	59	6 нед	НПХ					Д
1	507	24 мес	НПХ	Д	Д	Д		Д
1	747	6 мес	НПХ	СН	Д	Д	Д	Д
1	252	6 мес	НПХ	СН	СН	Д		СН
1	347	26 нед	НПХ	СН	Д	Д		Д
1	130	16 нед	НПХ	СН			Д	Д
1	308	12 мес	НПХ	СН	СН	Д		Д
1	320	26 нед	Г	СН	Г	СН	Д	Д
2	498	20 нед	НПХ	СН	Д	Д		Д
2	582	52 нед	Г	СН	СН	Д	СН	СН
2	475	24 нед	Г	СН	СН	Д		Д
2	385	26 нед	Г	Г	СН	Д	СН	СН

* НПХ – инсулин НПХ; Г – гларгин; СН – недостоверная разница; Д – достоверная разница.

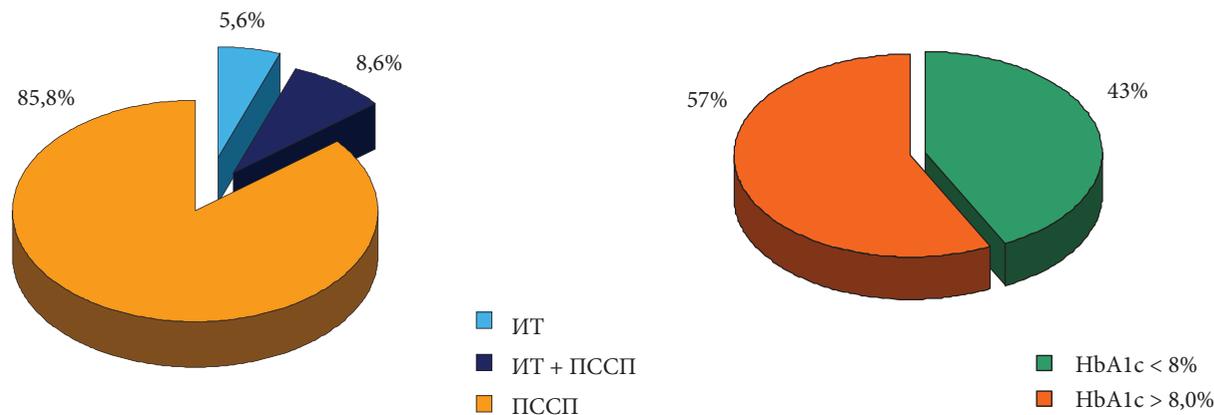


Рис. 2. Структура лечения больных с СД 2 типа [20].

Рис. 3. Соотношение больных с СД 2 типа с различным уровнем HbA1c [20].

Thomas R. Pieber и соавт. провели многоцентровое открытое исследование в параллельных группах, в котором приняли участие 320 пациентов с СД 1 типа, получавших инсулин короткого действия во время приема пищи и инсулин детемир 2 раза в сутки или аналог инсулина гларгин 1 раз в сутки. Пациенты проводили самоконтроль гликемии. Было отмечено, что уровни глюкозы в крови были ниже в группе, находящейся на аналоге инсулина гларгин, чем в группе, применявшей аналог инсулина детемир (7,0 ммоль/л и 7,7 ммоль/л соответственно; $p < 0,001$), однако различий в показателях глюкозы, измеренных в 9 точках в течение суток, не было. Колебания уровня глюкозы в крови в группе инсулина детемир были ниже перед ужином ($p < 0,05$). Общая частота гипогликемии между группами не различалась, но в группе инсулина детемир частота тяжелой гипогликемии была на 72% ниже, а ночной гипогликемии – на 32% ниже, чем в группе инсулина гларгин ($p < 0,05$). Это подтверждает, что аналог инсулина детемир обеспечивает плоский и пролонгированный фармакодинамический профиль с высокой межиндивидуальной предсказуемостью действия. В группе инсулина гларгин отмечена большая прибавка массы тела (0,96 кг), чем в группе инсулина детемир (0,52 кг), но разница не была ста-

статически значимой ($p = 0,193$) [15].

В 2007–2008 гг. были опубликованы результаты международного открытого проспективного исследования PREDICTIVE™, которое проводилось с целью оценки безопасности и эффективности инсулина детемир в рутинной клинической практике [16–18]. В исследовании приняли участие более 30 тыс. больных СД 1 и 2 типа, начавших лечение инсулином детемир. В когорте, включавшей 20 531 пациента из 11 стран мира, в начале лечения инсулином детемир зафиксировано 214 серьезных нежелательных явлений, среди которых была и выраженная гипогликемия [18]. Однако при сравнении с предыдущей терапией лечение инсулином детемир сопровождалось статистически значимым снижением частоты серьезной гипогликемии с 3 до 0,7 эпизодов у пациента в год, а также существенным снижением уровня HbA1c, глюкозы натощак, массы тела и колебаний уровня глюкозы крови. При этом 49% пациентов СД 1 типа и 77% пациентов СД 2 типа получали аналог инсулина детемир 1 раз в сутки, а 50 и 23% больных соответственно – 2 раза в сутки. Отмечено 9 случаев общих нежелательных явлений, из которых 6 были местными кожными реакциями. У больных с сахарным диабетом 2 типа, ранее получавших инсулин гларгин [17], инсулин детемир существен-

но снижал уровень HbA1c, вариабельность уровня глюкозы крови и массу тела. У больных диабетом 1 типа, входивших в европейскую когорту [17], замена инсулина гларгин на инсулин детемир также приводила к существенному снижению уровня HbA1c, глюкозы натощак и колебаний уровня глюкозы, но различий в массе тела выявлено не было.

Безусловный интерес представляет приведенная в работе Allen B. King [23] сводная таблица, включающая результаты различных исследований, посвященных оценке и сравнению инсулина НПХ и аналоговых инсулинов гларгин и детемир (табл. 1).

Таким образом, основными отличительными особенностями инсулина детемир являются значимо меньшее влияние на прибавку массы тела, меньшая вариабельность уровня глюкозы и меньшая частота гипогликемии.

Когда и кому мы можем уверенно рекомендовать терапию аналогом инсулина детемир?

Прежде всего пациентам с сахарным диабетом 2 типа, нуждающимся в начале инсулинотерапии с последующей возможной интенсификацией, которые ориентированы на измерение уровня гликемии натощак, а также имеющим избыточную массу тела.

Необходимость соблюдения режима питания и физических нагрузок очевидна для пациентов с СД и является первым этапом



в лечении данного заболевания. Однако достигнуть компенсации углеводного обмена только при соблюдении данных условий практически не удается. Частично это связано с поведением пациентов («знать не означает соблюдать»), но чаще, особенно при СД 2 типа, – с поздней диагностикой данного заболевания.

Критерии компенсации отличаются в разных странах мира. Так, по рекомендации Американской диабетологической ассоциации (ADA) целевой уровень глюкозы плазмы натощак должен составлять 5,0–7,2 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы после еды (в любое время!) должен быть менее 10,0 ммоль/л. Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) рекомендует достигать уровня глюкозы плазмы на-

достаточного эффекта на втором этапе добавляют ПССП разных групп. Необходимо отметить, что большинство препаратов стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина и могут «приводить» к истощению β -клеток. Кроме того, многие из них имеют длительный период действия (более 12 часов), что, в свою очередь, приводит к увеличению аппетита, прибавке веса и усилению инсулинорезистентности. Формируется «порочный» круг декомпенсации СД.

В 2010 г. на базе ЭНЦ РАМН под руководством И.И. Дедова был проведен скрининг пациентов, страдающих СД. При оценке HbA1c отмечено, что большинство пациентов имеют уровень данного показателя выше 8% (рис. 2, 3).

Большинство пациентов находилось на терапии ПССП и только 14,2% были на терапии с применением инсулина. Достоверно известно, что инсулин обладает протективным воздействием на β -клетки и при рациональном подборе дозы приводит к компенсации углеводного обмена при относительно сохранной массе тела. Своевременное назначение инсулина способствует улучшению гликемического профиля, как тощакового, так и постпрандиального. При развитии СД 2 типа нарушается не только 1 фаза секреции инсулина, но и базальная продукция. Для данных пациентов часто бывает достаточным восстановить нормальный базальный уровень инсулина для возможной коррекции постпрандиальной гликемии.

Целесообразным является начало инсулинотерапии при уровне HbA1c более 7,5% или при гликемии натощак более 7,5–8,0 ммоль/л (на фоне предшествующей терапии максимальными дозами или комбинации ПССП) [19].

Начальная доза терапии инсулином детемир определяется фармакологическими свойствами. По рекомендации фирмы производителя («Ново Нордиск») она составляет 0,2 ЕД/кг массы тела [24].

Были проведены несколько исследований по определению оптимальных доз при начале терапии аналогом инсулина детемир. Исходя из полученных данных и нашего опыта можно рекомендовать начинать терапию аналогом инсулина детемир с 10–12 ЕД один раз в день или с перерасчетом на массу тела 0,2–0,4 ЕД на килограмм реального веса, но не более 15 ЕД при стартовой терапии в одну инъекцию. Титрация дозы должна проводиться раз в неделю (± 2 –4 ЕД) до достижения целевых значений (гликемия натощак от 5,0 до 6,5 ммоль/л). Наши данные согласуются с данными Lawrence Blonde и соавт., которые указывают, что 64% пациентов достигли уровня HbA1c ниже 7% при титрации дозы аналогового инсулина детемир, вводимого один раз в день [21].

В ряде случаев можно рекомендовать проведение коррекции (снижение доз) принимаемых ПССП и/или смену группы данных препаратов. Учитывая минимальный риск развития гипогликемических состояний, детемир оптимально подходит пожилым пациентам, а также пациентам любого возраста, ведущим активный образ жизни.

Заключение

1. Аналог инсулина пролонгированного действия детемир является оптимальным для коррекции гликемического профиля у пациентов СД 2 типа.
2. Назначение данной терапии оптимально при отсутствии компенсации углеводного обмена на фоне соблюдения режима питания и физических нагрузок и использования ПССП.
3. Применение инсулина детемир в оптимальных дозах, при правильной титрации практически не вызывает развития гипогликемических состояний.
4. Данный препарат не способствует увеличению массы тела.
5. Достижение компенсации углеводного обмена возможно при назначении инсулина детемир один раз в день.

Терапию аналогом инсулина детемир можно рекомендовать пациентам с сахарным диабетом 2 типа, нуждающимся в начале инсулинотерапии с последующей возможной интенсификацией, которые ориентированы на измерение уровня гликемии натощак, а также имеющим избыточную массу тела.

тощак (ГПН) менее 6,1 ммоль/л, уровня глюкозы плазмы после еды (через 2 часа) менее 7,8 ммоль/л. Международная диабетологическая федерация (IDF) предписывает уровень глюкозы плазмы натощак менее 5,5 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы после еды (через 2 часа) менее 7,8 ммоль/л. Значимо отличаются и целевые значения HbA1c: ADA – 7%, AACE – 6,5%, IDF – 6,5%.

Для Российской Федерации критериями компенсации углеводного обмена являются уровень HbA1c менее 7%, ГПН менее 6,5 ммоль/л в капиллярной крови [19].

Первым этапом в лечении СД является диетотерапия, нормализация веса и увеличение физических нагрузок. При отсутствии