



¹ ГБОУ ВПО «МГМСУ
им. А.И. Евдокимова»,
кафедра
эндокринологии
и диабетологии

² ГБОУ ДПО
РМАПО, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Ключевые вопросы интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа: когда и с чего начинать?

Д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА¹, д. м. н., проф. А.С. АМЕТОВ²

Современные алгоритмы интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа предлагают различные варианты ее режимов. На примере применения современных аналогов инсулина глулизин и гларгин авторы детально обсуждают такие этапы пошаговой интенсификации инсулинотерапии, как стратегия «базал +» и базально-болюсный режим.

Сахарный диабет (СД) 2 типа – это заболевание не только хроническое, но и постоянно прогрессирующее на фоне снижения секреторного потенциала бета-клеток. По этой причине достижение компенсации и поддержание целевого гликемического контроля у больных СД 2 типа не всегда легко выполнимая задача, и результат фармакотерапии неинсулиновыми препаратами напрямую зависит от остаточной функции бета-клеток [1]. Этот отрезок времени четко определен в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), где было показано, что через 6 лет после постановки диагноза половине пациентов с СД 2 типа была необходима инсулинотерапия, а спустя 10–12 лет уже около 80% больных нуждались в постоянной инсулинотерапии [2]. В этой связи неудивительно, что сегодня важное место в лечении СД 2 типа отводится именно инсулинотерапии. В случае

неэффективности неинсулиновых препаратов эндокринологу в своей практической деятельности следует избегать клинической инерции и осуществлять как старт, так и интенсификацию инсулинотерапии своевременно. Назначение инсулина на этом этапе лечения, когда показатели HbA1c еще не столь высоки, но уже не на целевом уровне, для больного СД 2 типа сопровождается меньшим числом побочных эффектов инсулинотерапии; немаловажно, что для достижения целевого гликемического контроля обычно необходима и меньшая доза препаратов инсулина [3, 4]. Однако в клинической практике наблюдаются неприемлемые задержки в изменении фармакотерапии больных СД 2 типа, а также неудовлетворительная компенсация углеводного обмена даже на фоне инсулинотерапии [5].

В настоящее время доступность препаратов инсулина с разной скоростью, временным профилем

и длительностью действия дает хорошую возможность более точно имитировать эндогенную секрецию инсулина у пациента с СД, тем самым добиваться лучшего метаболического контроля с меньшим риском гипогликемических состояний [4, 6].

Старт инсулинотерапии целесообразно начинать с базального инсулина. У многих пациентов удается эффективно контролировать гликемию при последовательной титрации его дозы до целевой гликемии натошак. Введение базального инсулина, оправданное с патофизиологической точки зрения, эффективно подавляет избыточную продукцию глюкозы печенью, позволяет быстро снизить глюкозотоксичность, улучшить контроль гликемии в ночные и утренние часы и уменьшить инсулинорезистентность [7, 8]. Использование для этих целей аналогов базального инсулина минимизирует риск развития гипогликемии [4, 9]. Добавление базального инсулина к предшествующей пероральной терапии дает желаемый эффект у многих пациентов, но примерно у 30–50% эти меры недостаточны для достижения требуемого уровня HbA1c [10–12].

Так, в исследовании UKPDS спустя 6 лет после старта терапии базальным инсулином каждый четвер-



тый больной СД 2 типа нуждался в дополнительном назначении прандиального инсулина, чтобы контролировать постпрандиальную гипергликемию (ППГ) [2]. Нельзя не учитывать то, что нарушение нормальной секреции инсулина начинается задолго до момента постановки диагноза СД 2 типа, уже на стадии нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Так, в исследовании Treat-to-Target (M.C. Riddle и соавт., 2003) у 58% больных, получавших комбинированную терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и базальным инсулином, был достигнут уровень HbA1c < 7%, у остальных же 42% пациентов цель так и не была достигнута [12]. При этом использование больших доз базального инсулина, как правило, приводит к снижению воздействия на глюкозу крови натошак (ГКН) и HbA1c у больных СД 2 типа с инсулинорезистентностью различной степени выраженности, а дальнейшее титрование дозы может только увеличить риск развития гипогликемии и прибавки массы тела. Кроме того, возможности комбинированной терапии ПССП и базальным инсулином ограничены постепенным истощением секреторного потенциала бета-клеток, что приводит к снижению ответа на неинсулиновые препараты и, как результат, к росту ППП и уровня HbA1c. Известно, что контроль ППП особенно важен при СД 2 типа, так как быстрое и значительное повышение показателей глюкозы крови после еды – это доказанный фактор, индуцирующий атерогенную дислипидемию, снижение биологической активности оксида азота, окислительный стресс, активацию тромбоцитарной функции, развитие эндотелиальной дисфункции и, как следствие, осложнений СД и прогрессирование атеросклеротического процесса [13, 14]. Долгие годы в такой клинической ситуации одним пациентам назначали базально-болюсную инсулинотерапию, другим – несколько инъекций готовых смесей инсулинов [3]. Современные алгоритмы

интенсификации инсулинотерапии включают различные варианты режимов, но в последние годы большое внимание привлекает режим «базал плюс» («базал +») [6, 15, 16]. Стратегия «базал +» может применяться для пошаговой интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа, не достигающих оптимального контроля, несмотря на правильную титрацию базального инсулина в комбинации с ПССП. Главным ее принципом является в добавлении к назначенной ранее базально-оральной схеме лечения (например, «базальный инсулин + метформин») одной инъекции прандиального инсулина, приуроченной к основному приему пищи, поскольку часто в течение дня у большинства людей можно выделить один главный, иначе говоря, самый обильный прием пищи, после которого отмечается наиболее выраженный пик гипергликемии [7, 16–18]. Несомненно, оптимальным в такой ситуации является назначение аналогов инсулина ультракороткого действия, которые максимально полно имитируют физиологический процесс секреции инсулина в ответ на прием пищи [5]. Дело в том, что медленное всасывание человеческого генно-инженерного инсулина короткого действия (ИКД) требует, чтобы его инъекция была сделана за 30–45 минут до приема пищи. Очевидно, что такая задержка во времени неудобна для пациентов и, как показывает практика, мало кто соблюдает время инъекции ИКД. Так, например, в исследовании H. Overmann и L. Heinemann (1999) было показано, что более 60% пациентов осуществляют п/к инъекцию ИКД менее чем за 15 минут до приема пищи [7]. Готовые смеси инсулинов также нередко используются на практике для интенсификации инсулинотерапии и достижения гликемического контроля у больных СД 2 типа. Смешанные инсулины в фиксированных пропорциях позволяют при общем сокращении количества ежедневных инъекций достичь гликемического контроля [4, 8, 19]. Хотя в целом эти препараты инсулина

воспринимаются специалистами как более удобные, их применение ассоциируется с большим риском возникновения гипогликемических реакций и порой ограничивает возможности отклонений в диете и образе жизни пациента, особенно активного трудоспособного возраста, по причине постоянно меняющейся потребности в соотношении прандиального и базального компонентов смеси [20, 21]. Стратегия «базал +», по сути, является промежуточным этапом последовательной интенсификации инсулинотерапии после базального инсулина и перехода к базально-болюсному режиму. Она показана следующим категориям пациентов [7, 16–18]:

- пациентам с СД 2 типа, достигшим целевых значений ГКН при применении базального инсулина, но с уровнем HbA1c выше целевого;
- пациентам с СД 2 типа, у которых повышение дозы базального инсулина в период титрации до требуемого уровня глюкозы в плазме натошак (ГПН) сопровождается неприемлемо частыми или тяжелыми гипогликемиями;
- пациентам с СД 2 типа и высокой потребностью в базальном инсулине (> 0,5–0,7 МЕ/сут/кг массы тела);
- пациентам с СД 2 типа при потребности в гибком графике введения инсулина (активный образ жизни, нерегулярный характер питания, командировки) и отсутствии необходимости полностью переходить на базально-болюсный режим инсулинотерапии.

Кроме того, поскольку эта стратегия довольно проста и легка в реализации, не требует частого самоконтроля гликемии, то она может быть показана и тем больным СД 2 типа, которые сразу не настроены на многократные инъекции инсулина. Одним из первых исследований, специально запланированных для изучения эффективности стратегии «базал +» у больных СД 2 типа, было открытое, многоцентровое исследование OPAL (Orals Plus Apidra and Lantus) с участием

эндокринология

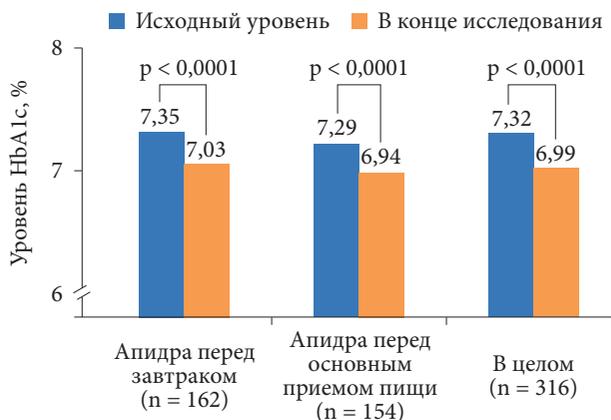


Рис. 1. Исследование OPAL: динамика уровня HbA1c

316 пациентов, получавших терапию инсулином гларгин и ПССП [16]. Пациентов стратифицировали по основному приему пищи (завтрак, обед или ужин), который определяли на основании максимального уровня ППГ, и рандомизировали на две группы: в первой группе инсулин глужизин применялся перед завтраком, во второй – перед основным приемом пищи. К концу исследования уровень HbA1c 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). 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 уровня HbA1c $\leq 7,0\%$ достигли 44,1% пациентов, у которых исходный уровень HbA1c превы-

шал 7,0% (52,2% в группе завтрака и 36,5% в группе основного приема пищи, $p = 0,028$) (рис. 1). Средняя доза инсулина гларгин во время исследования фактически не изменилась (начальная доза по сравнению с конечной: 31 и 32 Ед/сут при инъекциях инсулина глужизин перед завтраком и 27 и 27 Ед/сут при инъекциях инсулина глужизин перед основным приемом пищи), в то время как доза инсулина глужизин 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).

Таким образом, было четко показано, что добавление одной инъекции инсулина глужизин к терапии инсулином гларгин позволяет улучшить контроль гликемии и ведет к достижению целевого уровня HbA1c у больных СД 2 типа. Кроме того, доза прандиального инсулина для предотвращения постпрандиальной гипергликемии может быть подобрана без существенного влияния на действие базального инсулина. Наконец, режим инсулинотерапии «базал +» одинаково эффективен в случаях, когда инсулин Апидра применялся как перед завтраком, так и перед основным приемом пищи. Иначе говоря, при трудности с определением у пациента главного приема пищи рекомендуется введение прандиального инсулина перед завтраком.

С прогрессированием СД 2 типа, чтобы поддерживать эффективный

гликемический контроль в течение всего дня, может потребоваться введение дополнительных болюсов инсулина, что в конечном итоге облегчает переход к интенсивной базально-болюсной инсулинотерапии. В этом отношении показательны результаты недавно опубликованного рандомизированного исследования, посвященного применению пошаговой интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии.

Так, в 60-недельном контролируемом исследовании All to Target (M.C. Riddle и соавт., 2011) пациентам с СД 2 типа ($n = 572$) с неудовлетворительным контролем гликемии на терапии 2–3 ПССП был назначен инсулин гларгин в комбинации с 1 инъекцией инсулина глужизин (глужизин 1x) или инсулин гларгин с пошаговым добавлением инсулина глужизин (глужизин 0–3x) или смешанный аналог инсулина [20].

К концу периода наблюдения большее количество пациентов достигли уровня HbA1c $< 7\%$ в группах терапии инсулинами гларгин и глужизин, чем на смешанном аналоге инсулина (49%, 45% и 39% соответственно; $p < 0,025$). И через 60 недель терапии снижения HbA1c было более выраженным в группах терапии инсулинами гларгин и глужизин ($p < 0,05$). Частота гипогликемических реакций также оказалась ниже в данных группах терапии. Кроме того, большее количество пациентов достигли целевого уровня HbA1c без гипогликемий на базально-болюсном режиме с инсулинами гларгин и глужизин по сравнению со смешанными инсулинами (24% ($p < 0,05$), 24% ($p < 0,01$) и 14% соответственно) (рис. 2).

Проблемой лечения СД 2 типа нередко является повышение массы тела пациентов, в том числе на инсулинотерапии. В этом плане следует учитывать, что чем меньше первоначальная концентрация HbA1c при старте инсулинотерапии, тем меньше ожидаемая прибавка массы тела. В исследованиях, посвященных изучению сочетания ба-

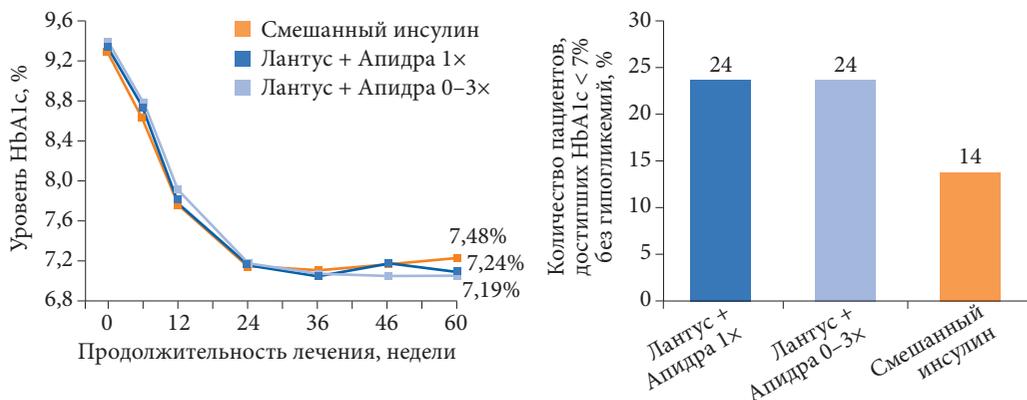


Рис. 2. Исследование All to Target: динамика уровня HbA1c и доля пациентов, достигших HbA1c < 7%



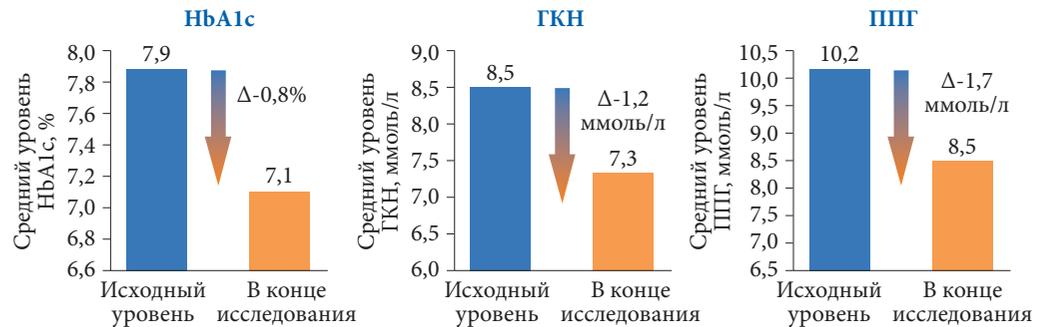
зального и пошагово добавляемого прандиального инсулина, продемонстрировано, что такая стратегия инсулинотерапии практически не влияет на массу тела пациентов с СД 2 типа, при том что исходный индекс массы тела (ИМТ) нередко соответствовал первой степени ожирения [15, 17, 18, 22].

Очевидно, что появление в клинической практике современных препаратов аналогов инсулина само по себе не может обеспечить целевой гликемический контроль, и результат лечения зависит в том числе и от самих пациентов, тем более что многие из них долго воздерживаются от полного перехода на интенсивную инсулинотерапию. В связи с этим интерес представляют результаты исследования ELEONOR (Evaluation of Lantus Effect ON Optimization of use of single dose Rapid insulin) [17].

Среди первичных целей исследования была сравнительная оценка двух систем мониторинга гликемии, оценивалось влияние программы телемедицины на оптимизацию инсулинотерапии (добавление к гларгину одной инъекции инсулина глулизин перед главным приемом пищи), качество жизни пациентов по различным шкалам. Среди вторичных конечных точек были гликемические профили, изменение массы тела, титрование доз препаратов инсулина и их переносимость, отслеживались случаи эпизодов гипогликемии.

Результаты исследования ELEONOR показали, что после подбора оптимальной дозы инсулина гларгин добавление одной прандиальной инъекции инсулина глулизин, начиная с наиболее проблематичных приемов пищи, позволяет у больных СД 2 типа с изначально недостаточным контролем гликемии на фоне ПССП добиться целевых значений HbA1c при низком риске гипогликемий и повышает качество лечения независимо от подхода к мониторингу уровня гликемии.

Новые результаты применения базальных аналогов инсулина в режиме «базал – болюс» были представлены на последних конгрессах ADA (American Diabetes Associa-



ГКН – глюкоза крови натощак; ППГ – постпрандиальная глюкоза крови.
 $p < 0,001$ для всех измерений.

Рис. 3. Динамика показателей гликемии при добавлении инсулина глулизин к терапии базальным инсулином

tion – Американская диабетическая ассоциация) и EASD (European Association for the Study of Diabetes – Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета). Метаанализ пяти исследований, в которых принимали участие 1413 больных СД 2 типа с неудовлетворительным контролем на ПССП и базальном инсулине, подтвердил, что добавление инсулина глулизин к терапии базальным инсулином сопровождается улучшением гликемического контроля (снижением HbA1c, ГПН, ППГ) и увеличением более чем в 3 раза доли пациентов, достигших HbA1c < 7% через 6 месяцев терапии (49,8%), а также низким риском развития гипогликемий, в том числе тяжелых, и минимальным влиянием на массу тела [23] (рис. 3). Кроме того, отдельный анализ показал, что все отмеченное справедливо и для пациентов различного возраста, включая лиц пожилого возраста, у которых особенно опасны гипогликемические эпизоды [24].

Общепризнано, что базально-болюсный режим является наиболее физиологичной стратегией замещения недостатка инсулина [4], но нередко в качестве альтернативы базально-болюсного режима рассматривают лечение готовыми смесями [8].

В 52-недельном открытом рандомизированном многоцентровом исследовании GINGER (Glulisine in combination with INsulin Glargine in an intEnsified insulin Regimen) изучалась эффективность и безопасность контроля

гликемии у пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительным контролем на предшествующей терапии готовыми смесями [21]. Пациенты были рандомизированы в группу базально-болюсного режима инсулинотерапии (инсулин глулизин перед основными приемами пищи и инсулин гларгин один раз в сутки) и в группу терапии двухфазным инсулином (НПХ / короткий инсулин или НПХ / инсулин аспарт), вводимым два раза в сутки. Отметим, что на момент включения в исследование более половины пациентов получали метформин: в группе «базал – болюс» – 55,6%, в группе «готовые смеси» – 59,9% ($p = 4086$).

Результаты показали большее снижение уровня HbA1c к концу исследования в группе «гларгин + глулизин» (с 8,62 до 7,31%) по сравнению с группой пациентов, получавших готовые смеси (с 8,51 до 7,71%) ($p = 0,0001$). Важным результатом данного исследования явилось также то, что целевого показателя HbA1c $\leq 7\%$ в группе «Лантус + Апидра» достигли 46,6% пациентов и только 27,9% пациентов – при применении готовых смесей инсулинов ($p = 0,0004$) (рис. 4). Достоверно большее количество пациентов, получавших гларгин в сочетании с глулизином, достигло целевого значения ГПН $\leq 5,5$ ммоль/л по сравнению с пациентами на готовых смесях инсулина (26,0% против 16,6%, $p = 0,0224$). Применение инсулинов Лантус и Апидра в базально-болюсном ре-

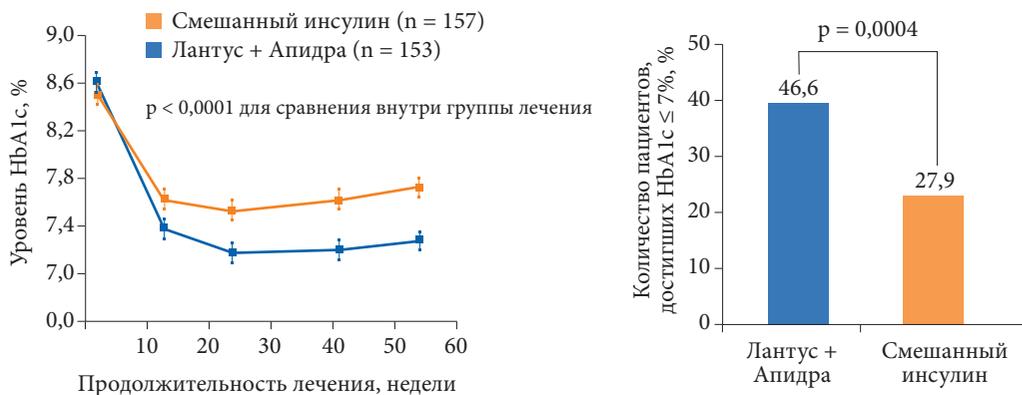


Рис. 4. Исследование GINGER: динамика уровня HbA1c и доля пациентов, достигших HbA1c < 7%

жиме обеспечивало лучший контроль гликемии днем (среднее дневное значение глюкозы в крови $7,5 \pm 1,7$ против $8,2 \pm 2,1$ ммоль/л, $p = 0,0033$), меньшие колебания постпрандиальной гликемии ($7,8 \pm 1,8$ против $8,9 \pm 2,3$ ммоль/л, $p < 0,0001$). Кроме того, к концу исследования у достоверно большего количества пациентов группы «гларгин + глулизин» значения ППГ составили $\leq 7,5$ ммоль/л, по сравнению с пациентами, получавшими готовые смеси инсулина (46,3% против 26,1%, $p = 0,0001$).

Терапия с применением инсулинов Апидра и Лантус сопровождалась меньшим количеством тяжелых гипогликемий по сравнению с терапией готовыми смесями инсулинов – 18 и 30 эпизодов на одного пациента в год (0,11 против 0,22 соответственно).

Несомненно, что на этапе прогрессирования СД 2 типа, как продемонстрировали результаты исследования GINGER, применение базально-болюсного режима инсулинотерапии с использованием препаратов Апидра и Лантус более эффективно, чем инсулинотерапия готовыми смесями инсулинов в двукратном режиме.

Безусловно, подобный результат связан не только с тем, что сама по себе базально-болюсная стратегия инсулинотерапии оптимально воспроизводит физиологическую секрецию инсулина по сравнению с готовыми смесями, но и с тем, что использовались аналоги инсулина (гларгин и глулизин), обладающие улучшенными фармакокинетичес-

кими и фармакодинамическими свойствами.

Результаты девятимесячного наблюдательного исследования LACE (F. Lee и соавт., 2008) также продемонстрировали большую эффективность базально-болюсной терапии инсулинами Лантус и Апидра, а также ее экономические преимущества по сравнению со стандартным режимом двух инъекций смешанного инсулина у больных СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии [19]. В конце исследования между группами были достигнуты достоверные различия в уровне гликемического контроля: среднее значение HbA1c составило 6,98% против 7,57% в группах лечения инсулином гларгин и глулизин и смешанным инсулином соответственно (HbA1c – 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 HbA1c при использовании инсулинов Лантус и Апидра по сравнению со смешанным инсулином затрачивается меньше финансовых средств. Интересны результаты observationalного исследования GLAD (T. Oroszlan, 2011), включавшего 1690 больных СД 2 типа с субоптимальным контролем базально-болюсной инсулинотерапии с применением инсулина НПХ и человеческого ИКД. Перевод пациентов на терапию инсулином Лантус и аналогами инсулина ультракороткого действия привел к досто-

верному улучшению показателей углеводного обмена (снижение уровня HbA1c составило $1,6 \pm 1,2\%$, снижение ГПН – $2,5 \pm 2,3$ ммоль/л, снижение ППГ – $3,1 \pm 2,8$ ммоль/л) при низкой частоте эпизодов гипогликемии. Результаты исследования свидетельствуют, что интенсифицированная инсулинотерапия современными аналогами инсулина позволяет достигать хорошего контроля гликемии с низкой частотой эпизодов гипогликемии у больных СД 2 типа с субоптимальным контролем при применении инсулина НПХ и человеческого ИКД [25].

Хотя гибкость базально-болюсного режима инсулинотерапии очевидна, его эффективность и безопасность значительно выше при использовании аналогов инсулина, максимально близко воспроизводящих физиологическую секрецию инсулина.

В этом случае для контроля и предотвращения ППГ доза болюсного инсулина может быть подобрана без существенного воздействия на профиль базального инсулина, что практически невозможно при использовании готовых смесей – препаратов инсулина с относительно большой долей продленного инсулина и с менее физиологичным временным профилем действия. Как результат, в реальной практике, чаще у больных СД 2 типа активного, трудоспособного возраста, при меняющейся потребности в соотношениях двух типов инсулинов, составляющих смесь, намного труднее подобрать дозу, которая была бы эффективна и в то же время безопасна.

В заключение следует отметить, что достижение целевого гликемического контроля у многих пациентов с СД 2 типа остается и сегодня нелегкой задачей. Широкое внедрение на практике современных стратегий пошаговой интенсификации инсулинотерапии с применением современных аналогов инсулина глулизин (Апидра) и гларгин (Лантус) позволяет достичь более успешного метаболического контроля СД 2 типа, одновременно улучшая качество жизни пациентов. 🌟