



Ранняя инсулинотерапия у больных сахарным диабетом

И.Р. Ярек-Мартынова, М.Ш. Шамхалова, Н.В. Зайцева, М.В. Шестакова

Адрес для переписки: Ивона Яновна Ярек-Мартынова, iwonamj@mail.ru

Достижение целевых значений гликемического профиля – основная цель терапии сахарного диабета. Раннее назначение инсулина позволяет не только быстро и эффективно снизить показатели гликемии и компенсировать углеводный обмен, но и уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Внедрение в клиническую практику беспиковых аналогов инсулина пролонгированного действия, например гларгина, способствует созданию стабильной концентрации препарата в течение 24 часов. Это приводит к снижению показателей глюкозы крови натощак и уровня гликированного гемоглобина с меньшим риском развития гипогликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинотерапия, гларгин

Одним из этапов лечения сахарного диабета (СД) является переход на инсулинотерапию. Назначение инсулина для пациентов часто означает изменение привычного образа жизни [1, 2], вызывает много вопросов и опасений. Как показало исследование L.M. Hunt и соавт., только 25% опрошенных положительно отнеслись к назначению инсулина, отметив возможность более быстрого достижения целей лечения, замедление прогрессирования осложнений и улучшение самочувствия. Остальные участники опроса высказали опасения из-за назначения инсулина. Однако большинство из них говорили о готовности преодолеть страх и начать терапию при условии проведения адекватного обучения [3]. Опасения существуют не только среди пациентов, но и

среди врачей. Этим объясняется тенденция к позднему назначению инсулина у больных СД 2 типа. Так, в международном исследовании DAWN (Diabetes Attitudes Wishes and Needs – Диабет: отношение, желания, нужды) показано, что 59% опрошенных врачей первичного звена, наблюдающих пациентов с СД, и 42% диабетологов откладывают решение о назначении инсулинотерапии [4, 5].

История вопроса

Инсулин является лекарственным средством, спасающим жизнь миллионам пациентов, страдающих диабетом. Открытие инсулина в 1921 г. признано одним из величайших событий в истории медицины, а Ф. Бантинг в 1923 г. удостоен Нобелевской премии. Первые инсулины модифицировали путем очистки и добавления субстан-

ций, стабилизирующих их действие (протамина, цинка) [6]. Это позволило лечить больных одной инъекцией длительного действия. Переломным моментом в инсулинотерапии стала расшифровка гена инсулина и, как следствие, разработка биотехнологического метода производства человеческого инсулина. Применение генной инженерии дало возможность получать очищенный гормон в любых количествах [7]. Благодаря развитию биотехнологии с помощью рекомбинантной ДНК были созданы аналоги инсулина ультракороткого и пролонгированного действия, которые позволяют достичь лучшей компенсации углеводного обмена при меньшем риске развития гипогликемии и увеличения массы тела [8, 9]. Важной задачей современной диабетологии является создание пре-



парата, свойства которого будут максимально имитировать действие эндогенного инсулина.

Основная цель терапии СД

Основной целью терапии СД является строгий метаболический контроль. В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complication Trial – Исследование контроля диабета и проявлений осложнений) было доказано, что поддержание углеводного обмена на уровне, близком к нормогликемии, снижает риск развития нефропатии на 54%, нейропатии на 60%, а ретинопатии на 76%, тормозит прогрессирование осложнений [11]. Данные исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – Британское проспективное исследование диабета) [10], проведенного с участием больных СД 2 типа, показали, что за 30 лет наблюдения в группе пациентов, использующих инсулин и/или производные сульфонилмочевины, статистически значимо снижается риск наступления исследуемых конечных точек (в том числе случаев смерти на 13%). На сегодняшний день подход к компенсации СД изменился. Согласно Консенсусу Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), принятому в 2011 г. на основании результатов ряда клинических исследований (ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ADVANCE Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation, VADT – Veteran Affairs Diabetes Trial [12–14]), особое значение имеют определение целевых значений углеводного обмена каждого больного СД и достижение их в ходе терапии.

Ранняя инсулинотерапия: за и против

Когда комбинации пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) неэффективны или уровень $HbA_{1c} > 9,0\%$, показано назначение инсулинотерапии. Ежегодно инсулинотерапия назначается 5–10% больных СД 2 типа [15, 16], что позволяет быстро и эффек-

тивно снизить гликемию и компенсировать углеводный обмен. Это важно, поскольку, как было показано в исследовании UKPDS, метаболическая память влияет на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, а раннее достижение целей сахароснижающей терапии позволяет минимизировать риск их развития: действие инсулина направлено на захват глюкозы кардиомиоцитами и на улучшение микроциркуляции (вазодилатации). Препарат препятствует образованию тромбов, воспалению и способствует замедлению липолиза, что приводит к снижению концентрации свободных жирных кислот [17]. Доказано, что это может иметь значение при лечении больных с повышенным сердечно-сосудистым риском. Так, семилетнее наблюдение с участием более 3000 пациентов с ишемической болезнью сердца, верифицированной ангиографически, показало, что повышенный уровень свободных жирных кислот в крови натощак является независимым фактором риска внезапной смерти [18]. В более ранних исследованиях также было отмечено, что уровень свободных жирных кислот коррелирует с более высокой смертностью у больных, перенесших инфаркт миокарда (диагноз «сахарный диабет 2 типа» установлен не был) [19]. Раннее назначение инсулина может повысить выживаемость бета-клеток. Большинство сахароснижающих препаратов стимулирует бета-клетки к выработке инсулина, тем самым увеличивая риск апоптоза, особенно при существующей глюкозотоксичности [20]. В то же время противники ранней инсулинотерапии у больных СД 2 типа подчеркивают, что у большинства пациентов повышается риск развития гипогликемии, увеличения массы тела и, как следствие, снижается качество жизни. Установлено также, что гиперинсулинемия способствует прогрессированию атеросклероза и повышает риск развития онкологических заболеваний.

Несмотря на то что убедительных данных, доказывающих такое действие экзогенного инсулина в дозах, применяемых для компенсации углеводного обмена, пока нет, их часто используют в качестве аргумента в дискуссиях о ранней инсулинизации [21].

Современные аналоги инсулина

Учитывая профиль действия инсулина, его аналоги можно разделить на инсулины ультракороткого (аспарт, лизпро, глуглизин) и пролонгированного (детемир, гларгин) действия. Они могут входить в состав препаратов инсулина комбинированного действия (смешанных инсулинов). Такие препараты представляют собой комбинацию инсулина ультракороткого действия и инсулина средней продолжительности действия, например инсулина лизпро и нейтрального протамина инсулина лизпро, инсулина аспарт и инсулина аспарт протамина.

Аналоги инсулина ультракороткого действия быстрее всасываются из подкожной жировой клетчатки, достигают максимальной концентрации в крови и имеют более короткую продолжительность действия по сравнению с генно-инженерными человеческими инсулинами. Применяются перед едой или сразу после еды, что является преимуществом терапии СД у детей и пациентов, которые ведут активный образ жизни или у которых гибкий режим питания.

Режимы инсулинотерапии

В клинической практике существуют разные режимы инсулинотерапии: инсулин пролонгированного действия перед сном в сочетании с диетой или дневным приемом таблетированных препаратов; двукратное введение инсулина короткого и пролонгированного действия перед завтраком и ужином; комбинированная терапия таблетированными препаратами и инсулином; интенсивная инсулинотерапия в базис-болюсном режиме.

Для развития инсулинотерапии большое значение имело получение доказательств связи между

Эндокринология



степенью компенсации углеводного обмена и развитием и прогрессированием хронических осложнений СД. Оказалось, что оптимальным режимом в инсулинотерапии является базис-болюсный режим. Это было подтверждено результатами исследования DCST [10].

Гларгин

Важной составляющей интенсифицированной инсулинотерапии помимо коррекции постпрандиальной гликемии является создание фоновой (базальной) концентрации инсулина. В классической схеме инсулинотерапии это достигается применением генно-инженерных человеческих инсулинов (например, НПХ). На сегодняшний день создать стабильную концентрацию инсулина в крови в течение 24 часов можно с помощью аналогов инсулина пролонгированного действия. Примером такого инсулина является гларгин НОЕ901. Первый аналог этого типа инсулина в 2000 г. был разрешен к применению FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), а потом и ЕМА (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств). Гларгин является биосинтетическим аналогом инсулина с более продолжительным действием по сравнению с инсулином НПХ. После подкожного введения гларгин образует более прочные и компактные гексамеры по сравнению с человеческим инсулином, что способствует равномерному и медленному усвоению препарата. Структура молекулы инсулина гларгин отличается от структуры молекулы инсулина человека: в нее добавлены две положительно заряженные молекулы аргинина в С-концевом остатке цепи В. В результате замены глицина аспаргиновой кислотой в позиции 21 цепи А и добавления двух молекул аргинина в позиции В31 и В32 произошло смещение изоэлектрической точки молекулы с рН 5,4 до 6,7. Фармакокинетиче-

ские свойства позволяют применять препарат 1 раз в сутки, что повышает приверженность пациентов лечению и позволяет контролировать гликемию как у взрослых, так и у детей старше двух лет.

Клинические исследования показывают меньшее количество эпизодов гипогликемии и лучшую компенсацию углеводного обмена при применении гларгина по сравнению с применением инсулина НПХ [22].

Ранее проведенные рандомизированные клинические исследования, в которых сравнивалась эффективность и безопасность разных методов введения инсулина, доказали, что развитие гипогликемии или увеличение массы тела при приеме инсулина зависит от алгоритма терапии. Так, в исследовании APOLLO с участием пациентов с длительностью СД 2 типа более 9 лет, у которых лечение ПССП оказалось неэффективным, было показано, что при добавлении к основной схеме лечения одной инъекции гларгина достигается такая же степень компенсации углеводного обмена, как и у больных, получавших три инъекции инсулина лизпро. В то же время риск гипогликемии в группе больных, получающих гларгин, был ниже – 5,2 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,9–8,9) против 24,0 (95% ДИ 21–28) случаев/пациентов/год ($p < 0,0001$) [23].

М. Лероге и соавт. в ходе перекрестного исследования сравнивали действие инсулина гларгин с действием инсулина НПХ и Ультраленте у 20 больных СД 1 типа. В течение 24 часов проводился эугликемический клэмп с введением инсулина в дозе 0,3 Ед/кг массы тела. Активность инсулина определяла скорость инфузии глюкозы (мг/кг/мин) – количество глюкозы, которая вводилась внутривенно и была необходима для поддержания постоянной концентрации глюкозы в крови. Данный показатель при применении инсулина гларгин был ниже по сравнению с таковым

у инсулина НПХ и Ультраленте ($p < 0,05$) и сравним с показателем лизпро при регулярном подкожном введении с помощью помпы (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII). Тем самым было показано, что гларгин действует равномерно в течение суток, имеет беспиковый профиль действия и низкий риск развития гипогликемии [24].

В ходе исследования М.С. Riddle и соавт. было не только проведено сравнение эффективности терапии инсулином гларгин и НПХ, но и выработан алгоритм несложного и безопасного применения инсулина у больных СД 2 типа. Эффективность терапии определялась достижением целевых значений гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и отсутствием эпизодов подтвержденной ночной гипогликемии. Участники исследования – 764 пациента, у которых терапия ПССП была неэффективной (HbA_{1c} 8,6 ± 0,9%), должны были достичь уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) ≤ 5,6 ммоль/л, а уровня HbA_{1c} ≤ 7%. После 24 недель терапии средний уровень ГПН в группе гларгина составил 6,5 ммоль/л, а в группе НПХ – 6,7 ммоль/л; целевых значений HbA_{1c} в группе терапии инсулином гларгин достигли 58% пациентов, а в группе терапии НПХ – 57,3% (различия не достоверны). Анализ данных показал, что цель терапии была достигнута у большинства больных в группе инсулина гларгин – 33,2 против 26,7% ($p < 0,05$). Достижение целевых значений ГПН без эпизодов гипогликемии также наблюдалось у большего количества больных в группе терапии гларгином – 22,1% пациентов достигли уровня ГПН < 5,6 ммоль/л и 33,2% < 6,7 ммоль/л против – 15,9 и 25,7% пациентов соответственно ($p < 0,03$) [25].

Неоспоримым преимуществом инсулина гларгин перед инсулином НПХ является лучший суточный профиль действия, позволяющий улучшить уровни ГПН и HbA_{1c} с меньшим риском развития гипогликемии,



в том числе в ночное время. Такие результаты были получены в исследовании ATLANTUS [26], в котором приняло участие около 5000 больных СД 2 типа (длительность заболевания более 12 лет). Исследование, проведенное на базе более тысячи исследовательских центров в 59 странах, подтвердило уникальный 24-часовой профиль действия гларгина. Это позволило проводить интенсивную титрацию дозы в ежедневной клинической практике, при этом риск развития тяжелых гипогликемий снижался. Во всех группах было продемонстрировано существенное преимущество терапии гларгином по сравнению с ранее проводимой терапией.

С января 2008 г. по июль 2009 г. в России проводилась наблюдательная программа LAURUS (Lantus Utilisation in Russia) по применению инсулина гларгин у пациентов с СД 2 типа в повседневной клинической практике. Было показано улучшение контроля гликемии при переводе пациентов с инсулина НПХ на инсулин гларгин (снижение показателей HbA_{1c} и ГПК) при меньшем количестве эпизодов гипогликемии и ее меньшей выраженности. Через три месяца плановой терапии в группе инсулина гларгин значительно большее количество больных достигло целевых значений – $HbA_{1c} < 7\%$. Было также отмечено, что показатели

утренней гликемии и HbA_{1c} улучшились, при этом доза инсулина гларгин на протяжении всего периода наблюдения значимо не менялась [27]. Это доказало, что улучшение углеводного обмена связано с меньшей вариабельностью гликемии в течение суток в результате приема инсулина гларгин.

В повседневной практике как врачи, так и пациенты недостаточно используют возможность титрации дозы инсулина гларгин, который при своевременном назначении и интенсификации терапии позволяет достичь целевых значений углеводного обмена с минимальным риском развития гипогликемии.

В 2010 и 2011 гг. проведено исследование ATLAS (Asian Treat to Target Lantus Study), в которое было включено 552 пациента с СД 2 типа с некомпенсированным углеводным обменом в результате терапии ПССП. В схему лечения был добавлен инсулин гларгин. Больные были рандомизированы на две группы: 275 пациентов проводили титрацию дозы инсулина самостоятельно каждые 3 дня (первая группа), 277 пациентам изменение дозы инсулина проводил врач (вторая группа). После 12 недель терапии среднее значение HbA_{1c} достоверно снизилось по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$) в обеих группах: в первой группе на 1,27%, во второй – на 1,16%.

После 24 недель терапии уровень HbA_{1c} продолжил снижаться в обеих группах по сравнению с началом исследования – -1,40 и -1,25% соответственно. Количество эпизодов гипогликемий было незначительным, однако в первой группе они наблюдались чаще: в ночное время ($p = 0,002$), симптоматических ($p = 0,02$). В то же время было отмечено, что назначение инсулина гларгин не привело к ухудшению качества жизни пациентов обеих групп [28]. Удовлетворенность лечением к 24-й неделе наблюдения повысилась в обеих группах – 5,34 (95% ДИ 4,48–6,20, $p < 0,001$) против 5,05 (95% ДИ 4,21–5,90, $p < 0,001$).

Для адекватного контроля гликемии около 30–40% пациентов с СД 2 типа нуждаются в долгосрочной инсулинотерапии. При этом исследование J.V. Brown и соавт. показало, что, несмотря на декомпенсацию углеводного обмена (средний уровень HbA_{1c} составлял почти 10%), прием ПССП необходимо продлевать в среднем еще на три года [29].

Таким образом, обоснованное раннее назначение инсулинотерапии необходимо для выработки оптимальной и эффективной схемы лечения больных СД. Это позволит достичь индивидуальных целей лечения, снизить частоту осложнений СД и, как следствие, улучшить качество жизни и отдаленный прогноз. ❁

Литература

1. *Funnel M.M.* Overcoming barriers to the initiation of insulin therapy // *Clinical Diabetes*. 2007. Vol. 25. № 1. P. 36–38.
2. *Kuritzky L.* Overcoming barriers to insulin replacement // *J. Fam. Pract.* 2009. Vol. 58. Suppl. 8. P. 25–31.
3. *Hunt L.M., Valenzuela M.A., Pugh J.A.* NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy. The basis of patient reluctance // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 3. P. 292–298.
4. *Peyrot M., Rubin R.R., Lauritzen T. et al.* Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 11. P. 2673–2679.
5. *Alberti G.* The DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) study // *Practical Diabetes Int.* 2002. Vol. 19. P. 22–24.
6. *Bolli G.B.* The pharmacokinetic basis of insulin therapy in diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1989. Vol. 6. № 4. P. 3–15.
7. *Binder C., Lauritzen T., Faber O., Pramming S.* Insulin pharmacokinetics // *Diabetes Care*. 1984. Vol. 7. № 2. P. 188–199.
8. *Hirsch I.B.* Insulin analogues // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 2. P. 174–183.
9. *Brange J., Ribel U., Hansen J.F. et al.* Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications // *Nature* 1988. Vol. 333. № 6174. P. 679–682.
10. *DCCT Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.



11. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
12. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
13. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., Mac Mahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
15. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice // *Prim. Care*. 1999. Vol. 26. № 4. P. 771–789.
16. De Fronzo R.A. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis // *Neth. J. Med.* 1997. Vol. 50. № 5. P. 191–197.
17. Taskinen M.R., Sane T., Helve E. et al. Bedtime insulin for suppression of overnight free-fatty acid, blood glucose, and glucose production in NIDDM // *Diabetes*. 1989. Vol. 38. № 5. P. 580–588.
18. Pilz S., Scharnagl H., Tiran B. et al. Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6.85-year follow-up of 3315 patients after coronary angiography // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. № 22. P. 2763–2769.
19. Oliver M.F., Kurien V.A., Greenwood T.W. Relation between serum-free-fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction // *Lancet*. 1968. Vol. 1. № 7545. P. 710–714.
20. Standl E., Schnell O. Insulin as a first-line therapy in type 2 diabetes: should the use of sulfonylureas be halted? // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. Suppl. 2. P. 136–139.
21. Davidson M.B. Pro's and con's of the early use of insulin in the management of type 2 diabetes: a clinical evaluation // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2009. Vol. 16. № 2. P. 107–112.
22. Witthaus E., Stewart J., Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes // *Diabet. Med.* 2001. Vol. 18. № 8. P. 619–625.
23. Bretzel R.G., Nuber U., Landgraf W. et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial // *Lancet*. 2008. Vol. 371. № 9618. P. 1073–1084.
24. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 12. P. 2142–2148.
25. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 11. P. 3080–3086.
26. Davies M., Storms F., Shutler S. et al. Improvement of glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 6. P. 1282–1288.
27. Ярек-Мартынова И.П., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Результаты наблюдательной программы LAURUS по применению инсулина Лантус в повседневной клинической практике в Российской Федерации // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2010. № 6. С. 40–45.
28. Jarek-Martynowa I.R., Freemantle N., Admane K., Koroleva A. and the ATLAS Study Group. Evaluating the patient experience in the Asian Treat to Target Lantus Study (ATLAS), a 24 week randomised, multinational study. Abstract 1060 // 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 2013.
29. Brown J.B., Nichols G.A., Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 7. P. 1535–1540.

Early insulin therapy in patients with diabetes mellitus

I.R. Yarek-Martynova, M.Sh. Shamkhalova, N.V. Zaytseva, M.V. Shestakova

Endocrinology research center

Contact person: Ivona Yanovna Yarek-Martynova, iwonamj@mail.ru

Achieving target values of glycemic profile is considered as the main purpose of therapy of diabetes mellitus. Early administration of insulin let not only to quickly and effectively lower glycemic parameters and compensate carbohydrate metabolism, but also reduce risk of cardiovascular complications. Introduction of peakless long acting insulin analogues into clinical practice, e.g. glargine, contributes to establishing a stable drug concentration sustained for 24 hours. It results in reduction of fasting glucose level in the blood as well as glycated hemoglobin HbA_{1c} and lower risk of glycaemia.

Key words: diabetes mellitus, insulin therapy, glargine