



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Прогностические факторы достижения целевых значений гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших инсулин гларгин (результаты исследования реальной клинической практики SERENITY)

И.В. Глинкина

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Глинкина, irina_glinkina@rambler.ru

Цель исследования: определить клинические и неклинические прогностические факторы достижения целевого гликемического контроля (уровня гликированного гемоглобина (HbA1c)) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа при инициации инсулинотерапии или ее коррекции.

Материал и методы. В исследование было включено 5395 пациентов, соответствовавших критериям включения/исключения: 1792 мужчины (средний возраст – $57,5 \pm 9,5$ года) и 3603 женщины (средний возраст – $61,0 \pm 9,3$ года). Первичная конечная точка – клинические и неклинические факторы, связанные с достижением индивидуальных целевых значений HbA1c через 12 месяцев.

Результаты. Выявлена связь между достижением целевого уровня HbA1c и такими параметрами, как возраст больных, индекс массы тела ($31,4 \pm 5,2$ vs $32,2 \pm 5,4$ кг/м²), исходные уровни HbA1c, глюкозы плазмы натощак (ГПН), постпрандиальной гликемии (ППГ) ($p < 0,001$). Доля пациентов, достигших индивидуальных целевых значений HbA1c через три, шесть и 12 месяцев после включения в исследование, была выше, чем доля пациентов, достигших HbA1c менее 7,0 и 6,5%.

Общее число нежелательных явлений составило 1,06%. На суммарную частоту эпизодов симптоматической гипогликемии приходилось 0,61%.

Ни один из таких эпизодов не был связан с введением инсулина гларгин.

Другие нежелательные реакции также не были связаны с инсулинотерапией.

Выводы. Наиболее значимыми прогностическими факторами достижения индивидуальных целевых значений HbA1c являются более низкие исходные значения HbA1c, ГПН и ППГ, более низкая масса тела и участие в образовательных программах, посвященных сахарному диабету. У большинства пациентов перевод/добавление инсулина гларгин к предшествующей сахароснижающей терапии способствует улучшению гликемического контроля при низкой частоте эпизодов гипогликемии и отсутствию увеличения массы тела.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, целевые значения гликемического контроля, прогностические факторы, инсулин гларгин

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое заболевание, характеризующееся гипергликемией вследствие множественных патогенетических дефектов, основными из которых считаются дисфункция бета-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность [1]. В большинстве случаев терапию начинают с модификации образа жизни и приема пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Однако со временем в связи с прогрессирующим снижением функции бета-клеток для достижения и поддержания индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) пациентам с СД 2 типа требуется назначение инсулина.

Эффективность и безопасность инсулина гларгин были изучены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и метаанализах. Их результаты подтвердили, что инсулин гларгин при сопоставимой с НПХ-инсулином эффективности обладает лучшим профилем безопасности, в частности в отношении частоты гипогликемий [2–4]. Вместе с тем, несмотря на жесткость протоколов РКИ, доля пациентов, достигших стандартного целевого значения HbA1c ($< 7\%$) при инициации инсулинотерапии, составляла практически 60%, в реальной клинической практике она была значительно ниже. При недостижении целевых значений HbA1c после инициации того или иного ре-



жима инсулинотерапии пациентов, как правило, переводят на другой инсулин или на другой режим его введения. Установлено, что перевод пациентов, не достигших целевого уровня HbA1c на терапии ПССП и НПХ-инсулином, на терапию инсулином гларгин [5] или инсулином детемир [6] приводило к улучшению гликемического контроля.

Согласно рекомендациям экспертов Американской диабетической ассоциации/Европейской ассоциации по изучению диабета, переходить с монотерапии на более сложные схемы лечения, включающие применение инсулина, следует при невозможности достичь целевых значений гликемического контроля в течение шести месяцев терапии. Эксперты Российской диабетической ассоциации указывают на то, что своевременная интенсификация сахароснижающей терапии, в том числе инсулином, способствует значительному улучшению гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа.

Прогностические факторы достижения стандартного целевого уровня HbA1c у пациентов при инициации базальной инсулинотерапии определялись при проведении субанализов результатов РКИ и ретроспективных наблюдательных исследований [7–13]. Однако отсутствуют данные о прогностических факторах достижения не стандартного, а индивидуального уровня HbA1c не только после инициации, но и после перевода пациентов на инсулин гларгин.

Нами было проведено многоцентровое наблюдательное проспективное исследование SERENITY. Протокол исследования (версия № 2 от 03.12.2014) одобрен 12 декабря 2014 г. Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований.

Целью исследования стало определение в условиях реальной клинической практики прогностических факторов, ассоциированных с достижением индивидуальных целевых значений гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин гларгин.

Материал и методы

Исследование проводилось в 498 центрах Российской Федерации с декабря 2014 г. по июль 2016 г. Для участия в исследовании были выбраны активно практикующие эндокринологи амбулаторных отделений из семи крупнейших федеральных округов. Во избежание систематической ошибки при отборе каждый врач должен был последовательно включить в исследование 10–11 пациентов, соответствующих критериям включения/исключения. Критерии включения:

- ✓ мужчины и женщины с СД 2 типа старше 18 лет, в том числе пациенты старше 60 лет;
- ✓ решение о необходимости назначения инсулина гларгин в качестве дополнения к ПССП или в качестве коррекции проводившейся ранее инсулинотерапии;
- ✓ HbA1c более 7 и менее 10%;
- ✓ подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- ✓ СД 1 типа;
- ✓ беременность или период лактации;
- ✓ гиперчувствительность к инсулину гларгин в анамнезе;
- ✓ любые клинически значимые тяжелые заболевания внутренних органов или системные заболевания, которые могут затруднить интерпретацию результатов;
- ✓ невозможность или нежелание пациентов должным образом проводить самоконтроль/титровать дозу инсулина.

Все терапевтические и диагностические процедуры были проведены в соответствии со стандартной клинической практикой [14].

Процедуры, выходящие за рамки стандартной клинической практики, не проводились, за исключением сбора данных в соответствии с индивидуальной регистрационной картой.

Для каждого пациента продолжительность исследования составляла 12 месяцев.

Дизайн исследования предусматривал пять визитов: первый визит – скрининг/включение в исследование, второй – пятый – наблюдение через три, шесть, девять и 12 месяцев соответственно.

После включения в исследование все пациенты получали инсулин гларгин 100 ЕД/мл (Лантус СолоСтар) в качестве дополнения к ПССП или коррекции проводившейся ранее инсулинотерапии.

Решение о стартовой дозе и дальнейшем алгоритме титрации принималось врачом в соответствии с существующими рекомендациями [15] и клинической практикой.

В качестве первичных конечных точек/исходов исследования были выбраны клинические и неклинические параметры, которые могли оказать влияние на достижение или недостижение целевых значений HbA1c через 12 месяцев от начала терапии инсулином гларгин. К таковым относятся:

- антропометрические характеристики (возраст, пол, масса тела);
- параметры гликемического контроля (исходное значение HbA1c, глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ));
- данные анамнеза (длительность СД, наличие поздних осложнений, предшествующая сахароснижающая терапия);
- доза инсулина гларгин исходно и через 12 месяцев;
- участие в образовательных программах для пациентов с сахарным диабетом;
- социально-экономический профиль пациентов (образование, трудоустроенность).

Вторичные конечные точки/исходы исследования – динамика уровня HbA1c, ГПН и ППГ, дозы инсулина гларгин, массы тела, частота гипогликемий и нежелательных/серьезных побочных эффектов через три, шесть и 12 месяцев, проведение титрации дозы препарата пациентом.

Под симптоматической гипогликемией понимали состояние, сопровождавшееся типичными симптомами и подтвержденное измерением глюкозы плазмы $\leq 3,9$ ммоль/л, или купирование симптоматики после перорального приема углеводов/инъекции глюкагона при невозможности измерить уровень гликемии. Под тяжелой симптоматической гипогликемией

Эндокринология



подразумевали событие, сопровождавшееся типичными симптомами и подтвержденное (при возможности измерения) уровнем глюкозы плазмы < 2,0 ммоль/л, потребовавшее помощи другого лица для купирования симптомов (пероральный прием углеводов, инъекция глюкагона или внутривенное введение раствора глюкозы), с купированием неврологической симптоматики после перорального приема углеводов, инъекции глюкагона или внутривенного введения раствора глюкозы. Под ночной гипогликемией – событие, развившееся во время сна (после отхода ко сну и до пробуждения). Сбор информации о гипогликемических событиях проводился на основании анализа

дневников самоконтроля/данных глюкометров пациентов.

Вся информация отражалась в разработанной в соответствии с целями и задачами исследования индивидуальной регистрационной карте пациента.

Факторы оценивали преимущественно по долям. Максимально высокая ожидаемая доля составляла 50%. Для анализа использовали следующую формулу [16]:

$$n = Z^2 \times P \times (1 - P) : d^2,$$

где n – размер выборки;

Z – статистика для доверительного интервала;

P – ожидаемая доля;

d – точность.

Для стандартного 95%-ного доверительного интервала (ДИ) значение Z составило 1,96. Ширина ДИ была в два раза больше точности – 2d.

Исследуемые группы разделили по длительности заболевания (три подгруппы) и исходному значению HbA1c (три подгруппы).

Размер выборки (554 пациента) обеспечивал мощность 90% для оценки доли $50 \pm 10\%$ при двустороннем уровне значимости 0,05 в одной исследуемой группе. Таким образом, общее число пациентов достигло 4986 (554 пациента \times 9 исследуемых подгрупп). При учете 10%-ного выбывания общее число пациентов составило 5484 (округлено до 5500).

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SAS 9.3. Анализ нормально распределенных переменных – параметрических методов (ANOVA, t-критерий Стьюдента), в других случаях – непараметрических методов (критерии Вилкоксона и Манна – Уитни).

Для сравнения качественных переменных использовали хи-квадрат Пирсона и точный двусторонний критерий Фишера. Количественные параметры, соответствовавшие нормальному распределению, описаны как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), параметры, не соответствовавшие нормальному распределению, – как медиана, 25%-ный и 75%-ный квартили (Me [25%; 75%]). Качественные параметры представлены как процент от абсолютного значения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 5395 пациентов из различных регионов Российской Федерации (табл. 1).

Из исследования выбыли 74 (1,4%) пациента: потеря связи с пациентом – 50/5395 (0,93%), отказ пациента от продолжения участия в исследовании – 14/5395 (0,26%), невозможность продолжения участия из-за логистических соображений – 7/5395 (0,13%), изменение терапии – 2/5395 (0,04%), развитие ночной гипогликемии – 1/5395 (0,02%).

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $59,8 \pm 9,5$ года, длительность СД – 7,8 [4,7; 12,1] года, индекс массы тела (ИМТ) – $31,9 \pm 5,3$ кг/м² (табл. 2).

ПССП получали 3563 (66%) пациента, ПССП в комбинации с базальным инсулином – 1057 (20%). Остальные 14% больных находились на базис-болюсной инсулинотерапии или терапии смешанными инсулинами, иногда в комбинации с ПССП (см. табл. 2).

Пациентов трудоспособного и пенсионного возраста было большинством

Таблица 1. Распределение пациентов и исследовательских центров по городам и регионам России

Город/регион	Количество центров, абс.	Количество пациентов, абс.
Москва	134	1413
Северо-Западный федеральный округ	68	740
Центральный федеральный округ	75	790
Волга	60	650
Южный федеральный округ	53	580
Урал	41	512
Сибирь	67	710
Всего	498	5395

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение (n = 5395)
Возраст, лет, M \pm SD	59,8 \pm 9,5
Пол, абс. (%):	
■ жен.	3603 (66,8)
■ муж.	1792 (33,2)
ИМТ, кг/м ² , M \pm SD	31,9 \pm 5,3
ОТ, см, M \pm SD:	
■ жен.	98,2 \pm 13,7
■ муж.	101,4 \pm 13,1
Длительность СД 2 типа, лет, Me [25%; 75%]	7,8 [4,7; 12,1]
≥ 1 позднее осложнение СД, абс. (%)	958 (16,1)
Исходная сахароснижающая терапия, абс. (%):	
■ ≥ 1 ПССП	3561 (66,0)
■ ПССП + базальный инсулин	1079 (20,0)
■ базис-болюсная инсулинотерапия \pm ПССП или смешанный инсулин \pm ПССП	755 (14,0)
HbA1c, %, M \pm SD	9,0 \pm 0,7
ГПН, ммоль/л, M \pm SD	10,1 \pm 2,2
ППГ, ммоль/л, M \pm SD	11,8 \pm 2,5



во – 43,6 и 43,6% соответственно. Меньшую долю составляли нетрудоспособные – 12%, студенты – 0,1% и безработные – 0,6%.

О незаконченном среднем образовании сообщили 74 (1,4%) участника исследования. Среднее или среднее специальное образование получили 2897 (53,7%) пациентов, высшее образование – 2424 (44,9%) пациента.

Низкий уровень дохода имел место у 1187 (22,0%) пациентов, сред-

ний – у 3988 (73,9%), высокий – у 218 (4,0%) больных. В отношении 0,1% пациентов данные отсутствовали.

Индивидуальное целевое значение HbA1c для каждого пациента определяли исходя из алгоритмов, разработанных экспертами Российской ассоциации эндокринологов [14]. Распределение участников исследования в зависимости от индивидуальных целевых значений HbA1c представлено на рис. 1.

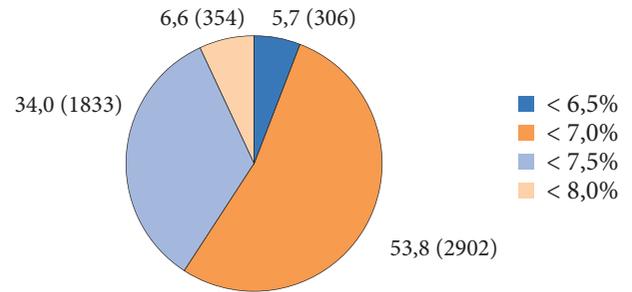


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от рекомендованных индивидуальных целевых значений HbA1c, % (абс.)

Таблица 3. Характеристика пациентов, достигших и не достигших целевых значений HbA1c через 12 месяцев

Параметр	Целевое значение достигнуто (n = 2455)	Целевое значение не достигнуто (n = 2847)
Возраст*, лет, M ± SD	60,8 ± 9,7	59,0 ± 9,2
Пол муж./жен., %	33,1/66,9	33,2/66,8
Длительность СД 2 типа, лет, M ± SD	8,9 ± 6,0	8,7 ± 5,6
Масса тела*, кг, M ± SD	87,1 ± 15,4	89,5 ± 16,3
ИМТ*, кг/м ² , M ± SD	31,4 ± 5,2	32,2 ± 5,4
ОТ*, см, M ± SD	98,3 ± 13,5	99,9 ± 13,6
≥ 1 позднее осложнение СД*, %	22,9	13,9
HbA1c исходно*, %, M ± SD	8,9 ± 0,7	9,1 ± 0,7
Пациенты по группам в зависимости от исходного уровня HbA1c, абс. (%):		
■ 7,0–7,9%	312 (12,7)	174 (6,1)
■ 8,0–8,9%	975 (39,7)	875 (30,7)
■ ≥ 9,0%	1168 (47,6)	1804 (63,2)
ГПН исходно*, ммоль/л, M ± SD	9,8 ± 2,1	10,3 ± 2,2
ППГ исходно*, ммоль/л, M ± SD	11,5 ± 2,4	12,0 ± 2,5
HbA1c через 12 месяцев*, %, M ± SD	6,9 ± 0,4	7,6 ± 0,6
ГПН через 12 месяцев*, ммоль/л, M ± SD	6,3 ± 0,7	6,8 ± 0,9
ППГ через 12 месяцев*, ммоль/л, M ± SD	7,8 ± 0,9	8,3 ± 1,1
Исходная сахароснижающая терапия, %:		
■ ≥ 1 ПССП (n = 3500)	65,9	66,0
■ ПССП + базальный инсулин (n = 1045)	20,2	19,3
■ базис-болюсная инсулинотерапия (n = 168)	3,3	3,0
■ базис-болюсная инсулинотерапия + ПССП (n = 395)	7,0	7,8
■ смешанный инсулин (n = 50)	1,2	0,7
■ смешанный инсулин + ПССП (n = 150)	2,4	3,2
Сахароснижающая терапия после включения в исследование:		
■ начальная доза инсулина гларгин, ЕД/сут, M ± SD	15,1 ± 9,1	15,5 ± 9,6
■ доза инсулина гларгин через 12 месяцев, ЕД/сут, M ± SD	25,4 ± 11,0	26,7 ± 11,7
Количество пациентов в зависимости от времени инъекции инсулина гларгин, %:		
■ утро*	12,6	14,3
■ день	0,3	0,7
■ ночь*	87,0	84,9
■ утро, ночь	0,1	0,1
Количество пациентов в зависимости от места инъекции инсулина гларгин, %:		
■ живот	50,5	50,1
■ бедро	45,1	45,8
■ плечо	3,6	3,9
■ комбинированное введение	0,8	0,2
Сопутствующая сахароснижающая терапия, %:		
■ глимепирид	23,2	23,6
■ гликлазид*	25,7	23,3
■ глибенкламид	16,8	18,4
■ метформин*	76,2	79,4
■ ингибиторы дипептидилпептидазы 4	17,1	17,3
■ другое*	12,3	14,8

* p < 0,001.



Оценка прогностических факторов. Через 12 месяцев около половины (46,3%) пациентов достигли целевых значений HbA1c. Эти пациенты исходно были незначительно старше, имели более низкую массу тела и меньшую окружность талии (ОТ). Необходимо отметить, что у пациентов данной группы исходно были статистически значимо более низкие средние значения уровней HbA1c, ГПН, ППГ (табл. 3), хотя с клинической точки зрения эта разница не представляется существенной. Кроме того, и по завершении исследования у них были зарегистрированы значительно более низкие уровни HbA1c, ГПН, ППГ ($p < 0,001$) (см. табл. 3), чем у пациентов, не достигших целей лечения. Необходимо отметить, что в обеих группах на фоне лечения отмечено улучшение гликемического контроля. Исходный уровень HbA1c был одним из основных прогностических факторов достижения рекомендо-

ванной цели лечения: в группе с исходным уровнем HbA1c 7,0–7,9% доля пациентов, достигших целевого значения HbA1c, составила 64,4%, в то время как в группах с исходным уровнем HbA1c 8,0–8,9% и HbA1c $\geq 9,0\%$ – 52,6 и 39,3% соответственно ($p < 0,001$). Наличие/отсутствие поздних осложнений сахарного диабета также ассоциировалось с достижением цели лечения. В то же время связь достижения целевых значений гликемии с длительностью заболевания и предшествующей сахароснижающей терапией не прослеживалась (см. табл. 3).

В отношении сахароснижающей терапии значимые различия между группами в стартовой и конечной дозах инсулина гларгин, области инъекций инсулина, сопутствующих препаратах отсутствовали. Однако в группе, достигшей рекомендованных целей лечения, доля пациентов, вводивших инсулин гларгин перед сном, была выше (см. табл. 3).

Анализ социально-экономического положения пациентов показал, что среди достигших целей лечения было меньше трудоустроенных и больше неработающих пенсионеров, при этом в обеих группах уровень дохода был сопоставимым.

Кроме того, среди достигших индивидуальных целевых значений HbA1c было больше пациентов, участвовавших в разных обучающих программах, посвященных сахарному диабету, – 56,8 vs 52,2% ($p < 0,05$) (табл. 4).

Анализ эффективности. После перевода пациентов на инсулин гларгин средний уровень HbA1c снизился с $9,3 \pm 0,7$ до $8,1 \pm 0,7\%$ к третьему месяцу, до $7,6 \pm 0,8\%$ к шестому и до $7,2 \pm 0,6\%$ к 12-му месяцу (см. рис. 1), что было ассоциировано со снижением как ГПН, так и ППГ ($p < 0,05$ для всех параметров относительно исходных значений) (табл. 5). При этом улучшение гликемического контроля отмечено у всех пациентов независимо от исходной сахароснижающей терапии.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что снижение уровней HbA1c, ГПН и ППГ на фоне терапии инсулином гларгин отмечено в обеих группах пациентов, как достигших, так и не достигших рекомендованных целей лечения. Однако значения всех параметров углеводного обмена через 12 месяцев были статистически значимо ниже в первой группе (см. табл. 3).

С клинической точки зрения большую значимость имеет не столько снижение уровня HbA1c, сколько достижение целевых значений. Так, доли пациентов, достигших индивидуальных целевых значений HbA1c через три, шесть и 12 месяцев, составили 6,3, 21,4 и 46,3% соответственно. Уровня HbA1c $< 7\%$ через три, шесть и 12 месяцев лечения достигли 1,6, 10,3 и 30,6% пациентов соответственно. Количество пациентов, достигших уровня HbA1c $< 6,5\%$, было еще меньше. Через три месяца терапии ни один из пациентов не достиг этого значения, через шесть и 12 месяцев –

Таблица 4. Характеристика пациентов, достигших и не достигших целевых значений HbA1c, в зависимости от социально-экономического положения и участия в образовательных программах, %

Параметр	Целевое значение достигнуто (n = 2455)	Целевое значение не достигнуто (n = 2847)
Образование:		
■ начальное	1,5	1,3
■ среднее	52,8	54,8
■ высшее	45,7	44,0
Статус:		
■ трудоустроенные*	41,1	45,9
■ студенты	0,2	0,1
■ пенсионеры*	45,9	41,7
■ нетрудоспособные	12,3	11,6
■ безработные	0,4	0,7
Уровень дохода:		
■ низкий	22,0	22,0
■ средний	73,8	74,0
■ высокий	4,2	4,0
Участие в обучающих программах, посвященных сахарному диабету*	56,8	52,2

* $p < 0,05$.

Таблица 5. Динамика уровней HbA1c, ГПН и ППГ

Параметры	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
HbA1c, %	$9,0 \pm 0,7$	$8,1 \pm 0,7^*$	$7,6 \pm 0,8^*$	$7,2 \pm 0,6^*$
ГПН, ммоль/л	$10,1 \pm 2,2$	$7,6 \pm 1,2^*$	$7,0 \pm 1,1^*$	$6,6 \pm 0,9^*$
ППГ, ммоль/л	$11,8 \pm 2,5$	$9,2 \pm 1,5^*$	$8,5 \pm 1,2^*$	$8,1 \pm 1,1^*$

* $p < 0,05$ относительно исходных значений.



2,3 и 8,1% соответственно (рис. 2). Это означает, что достижение индивидуальных целевых значений значительно отличается от достижения стандартных значений HbA1c и в большей степени определяет эффективность гликемического контроля. Вместе с тем более половины пациентов не достигли рекомендованных целей терапии через один год после модификации лечения.

Самостоятельно титровали дозу инсулина гларгин 93,6% пациентов, что свидетельствует о достаточно простом и понятном алгоритме титрации. Через 12 месяцев отмечено статистически значимое повышение дозы инсулина гларгин относительно исходной у 89,1% пациентов. У 7,1% больных такая не изменилась, у 3,8% – зарегистрировано ее снижение. Через 12 месяцев статистически значимых различий в средних суточных дозах инсулина гларгин между группой пациентов, достигших целевых значений HbA1c, и группой пациентов, которые не достигли целей лечения, не отмечено (см. табл. 3).

Достижение целей лечения было ассоциировано с введением инсулина гларгин перед сном.

Необходимо подчеркнуть, что средняя суточная доза инсулина гларгин через 12 месяцев была значительно ниже средних доз, вводимых аналогичной выборке пациентов с СД 2 типа в клинических исследованиях длительностью шесть месяцев.

Динамика массы тела. После перевода пациентов на инсулин гларгин к 12-му месяцу терапии в общей когорте пациентов отмечено незначительное снижение массы тела с $88,1 \pm 16,0$ до $87,7 \pm 15,2$ кг ($p < 0,05$) и уменьшение ОТ с $99,3 \pm 13,6$ до $97,8 \pm 13,1$ см ($p < 0,05$).

При более подробном анализе установлено, что через 12 месяцев терапии снижение или сохранение исходной массы тела было зарегистрировано практически у 61,6% пациентов. Увеличение массы тела наблюдалось у 38,4% больных, ОТ – у 23,7%.

Несмотря на одинаковые дозы инсулина в обеих группах, повышение массы тела отмечалось преимущественно у женщин, пациентов более старшего возраста и с более низким ИМТ (табл. 6).

Гипогликемии и другие нежелательные эффекты. В течение 12 месяцев бессимптомные и симптоматические гипогликемии были зарегистрированы у небольшого числа пациентов при очень низкой частоте эпизодов на одного пациента в месяц. Однократные эпизоды ночной гипогликемии были зафиксированы через три и 12 месяцев и один эпизод тяжелой гипогликемии – через три месяца (табл. 7). Проанализировать взаимосвязь между частотой и типом эпизодов гипогликемии, а также клиническими и иными характеристиками пациентов не представлялось возможным вследствие низкой частоты таковых. Общее число нежелательных явлений, включая симптоматическую гипогликемию, составило

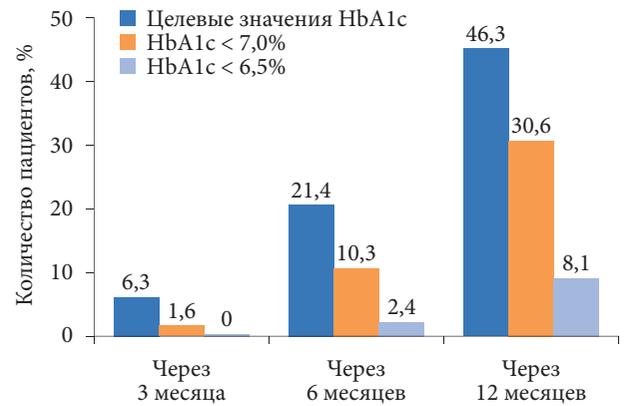


Рис. 2. Доля пациентов, достигших целевых значений HbA1c, и пациентов, достигших HbA1c < 7,0 и < 6,5%

57/5395 (1,06%). Суммарная частота эпизодов симптоматической гипогликемии – 0,61%.

Ни один из эпизодов, по мнению лечащих врачей, не был связан с введением инсулина гларгин. Единственный эпизод тяжелой гипогликемии, зарегистрированный во время исследования, также не был обусловлен проводившейся терапией и не привел к отмене препарата.

Вместе с тем один из пациентов был выведен из исследования из-за высокого риска развития ночной гипогликемии.

Другие нежелательные явления, в частности вирусные инфекции верхних дыхательных путей, назо-

Таблица 6. Взаимосвязь характеристик пациентов, доз инсулина гларгин и динамики массы тела

Параметр	Увеличение массы тела (n = 2071)	Снижение или сохранение массы тела (n = 3250)
Возраст*, лет, M ± SD	60,8 ± 9,3	59,2 ± 9,6
Количество женщин*, абс. (%)	1422 (68,7%)	2132 (65,6%)
Длительность СД 2 типа, лет, M ± SD	9,0 ± 5,8	8,7 ± 5,8
Начальная доза инсулина гларгин, ЕД/сут, M ± SD	14,6 ± 9,0	15,7 ± 9,6
Доза инсулина гларгин через 12 месяцев, ЕД/сут, M ± SD	27,1 ± 11,8	25,5 ± 11,1
Исходный ИМТ*, кг/м ²	30,9 ± 5,2	32,5 ± 5,3

* p < 0,05.

Таблица 7. Гипогликемические состояния на фоне терапии инсулином гларгин

Тип гипогликемии	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	пациенты, абс. (%)	количество эпизодов на пациента в месяц (M ± SD)	пациенты, абс. (%)	количество эпизодов на пациента в месяц (M ± SD)	пациенты, абс. (%)	количество эпизодов на пациента в месяц (M ± SD)
Бессимптомная	2 (0,04%)	0,33 ± 0,00	1 (0,02)	0,33 ± 0,00	2 (0,04)	0,33 ± 0,00
Симптоматическая	5 (0,09)	0,40 ± 0,45	11 (0,21)	0,39 ± 0,14	14 (0,26)	0,33 ± 0,00
Ночная	1 (0,02)	0,33 ± 0,00	0 (0,00)	0 ± 0,00	1 (0,02)	0,33 ± 0,00
Тяжелая	1 (0,02)	0,33 ± 0,00	0 (0,00)	0 ± 0,00	0 (0,00)	0 ± 0,00



фарингиты, эпизоды повышения артериального давления, обострение бронхиальной астмы, также не были связаны с терапией инсулином гларгин.

Обсуждение результатов

Результаты 12-месячного многоцентрового наблюдательного исследования SERENITY продемонстрировали, что основными значимыми прогностическими факторами достижения целевых значений HbA1c через 12 месяцев от начала терапии инсулином являются возраст пациентов, исходные значения уровня HbA1c, ГПН, ППГ, а также ИМТ и ОТ.

В исследовании SERENITY инициация инсулинотерапии, а также смена препарата инсулина/режима инсулинотерапии привела к улучшению гликемического контроля у всех пациентов. Однако достижение индивидуальных целевых значений гликемического контроля было более вероятно у пациентов с исходно более низким уровнем HbA1c ($8,9 \pm 0,7$ vs $9,1 \pm 0,7\%$), а также более низкими значениями ГПН ($9,8 \pm 2,1$ vs $10,3 \pm 2,2$ ммоль/л) и ППГ ($11,5 \pm 2,4$ vs $12,0 \pm 2,5$ ммоль/л).

Исходный уровень HbA1c был назван основным предиктором достижения целей лечения при инициации базальной инсулинотерапии в целом ряде исследований [8, 10, 11]. Это подтверждает необходимость своевременно изменять схемы сахароснижающей терапии.

Пациенты, достигшие индивидуальных целей лечения, были старше ($60,8 \pm 9,8$ vs $59,0 \pm 9,2$ года), что, возможно, определяло более высокие индивидуальные целевые значения гликемического контроля и, следовательно, большую вероятность их достижения. Это косвенно подтверждается тем фактом, что

в группе достигших целей лечения было больше лиц с поздними осложнениями сахарного диабета. Последние сложно расценивать как прогностический фактор достижения индивидуальных значений гликемии, скорее это косвенный признак менее жестких целей лечения. Следует отметить, что количество пациентов, достигших индивидуальных целевых значений HbA1c, было больше, чем пациентов, достигших стандартных уровней ($< 7,0$ и $< 6,5\%$). Это объясняется тем, что практически у половины больных были более высокие целевые значения.

Применение стратифицированных индивидуальных целевых значений HbA1c позволяет объективно оценить эффективность терапии у конкретного пациента. В нашем исследовании, несмотря на улучшение гликемического контроля, отмеченное у всех пациентов после перехода на инсулин гларгин, а также стратификацию целей лечения, через 12 месяцев индивидуальных целей лечения достигли менее половины пациентов.

Более 90% пациентов самостоятельно проводили титрацию дозы инсулина, что свидетельствует о простоте применения препарата.

Средние дозы инсулина гларгин через 12 месяцев между группами пациентов, достигших/не достигших целевых значений HbA1c, не различались и были более низкими, чем в РКИ, проведенных в аналогичной популяции больных.

Ни стартовая доза инсулина гларгин, ни финальная не были прогностическими факторами достижения целевых значений HbA1c.

Ограничения исследования

Исследование SERENITY, как и все наблюдательные исследования,

имело ряд ограничений, что прежде всего может быть обусловлено качеством и полнотой собранных данных [17]. В частности, в ходе исследования зарегистрирована достаточно низкая частота гипогликемических эпизодов и нежелательных явлений, что может свидетельствовать о недостаточной фиксации этих событий как врачами, так и пациентами.

Не предполагалось также использование центральной лаборатории. Лабораторные исследования проводились в локальных лабораториях, определение параметров исходно и в динамике – в одной и той же лаборатории.

Выводы

Наиболее значимыми прогностическими факторами достижения индивидуальных целевых значений HbA1c после перевода пациентов на терапию инсулином гларгин являются более низкие исходные значения HbA1c, ГПН и ППГ и более низкая масса тела.

В целом независимо от предшествующей сахароснижающей терапии перевод на инсулин гларгин или его добавление приводит к улучшению гликемического контроля при низкой частоте эпизодов гипогликемии. У большинства пациентов такая терапия не сопровождается увеличением массы тела. ☺

Источники финансирования

Исследование проведено при поддержке компании «Санofi».

Конфликт интересов

Нет конфликта интересов.

Благодарность

Искренняя признательность врачам и пациентам, без которых проведение исследования было бы невозможным.

Литература

1. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 1. P. 17–30.
2. Devries J.H., Meneghini L., Barnett A. et al. Pooled hypoglycemia event rates with insulin glargine added to metformin (ig-m) from treat-to-target type 2 diabetes mellitus (T2DM) trials // Diabetes. 2012. Vol. 61. Suppl. 1. P. A552–553.
3. Home P.D., Fritsche A., Schinzel S., Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. № 9. P. 772–779.
4. Mullins P., Sharplin P., Yki-Jarvinen H. et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemo-

Для жизни с СД 1 и 2 типа*



Туджео
инсулин гларгин 300 ЕД/мл

Уверенность на новом уровне!



Стабильный предсказуемый контроль гликемии 24 часа и более^{1,3}



Меньший риск гипогликемии по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл^{2,4,6}



Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность гларгина^{1,5}

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУСА^{1,7}

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл



Реклама

ЛП-003653

* Лечение сахарного диабета у взрослых.

СД 1 типа: сахарный диабет 1-го типа; СД 2 типа: сахарный диабет 2-го типа.

1. Инструкция по применению Туджео СолоСтар®. 2. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243. 3. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38 (4): 637–643. 4. Ritzel R. et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 859–867. 5. Gerstein H. C. et al. New Eng. J. Med. 2012; 366: 319–328. 6. Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217–2225. 7. Инструкция по медицинскому применению Лантус® СолоСтар®.

Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Туджео СолоСтар® Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K12) и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео СолоСтар® – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (ин-кресол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг (соответствует – 0,09 мг цинка), глицерол (85 %) – 20 мг, натрия гидроксид – до pH 4,0, хлористоводородная кислота – до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. Показания по применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: Единицы препарата Туджео СолоСтар® (инсулина гларгин 300 ЕД/мл) относятся только к препарату Туджео СолоСтар® и не эквивалентны другим единицам, выражающим силу действия других аналогов инсулина. Туджео СолоСтар® следует вводить подкожно в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время. При необходимости пациенты могут проводить инъекцию в течение 3 часов до или 3 часов после обычного для них времени ее проведения. С помощью шприц-ручки Туджео СолоСтар® можно вводить дозы от 1 до 80 единиц на инъекцию с шагом увеличения дозы в 1 единицу. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа препарат Туджео СолоСтар® должен применяться один раз в сутки в сочетании с инсулином, вводимым во время приема пищи, и требует индивидуальной коррекции дозы. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Туджео СолоСтар® может применяться, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Комбинированная терапия начинается с дозы инсулина гларгина 0,2 ЕД/кг массы тела один раз в сутки и в последующем схема лечения корректируется индивидуально. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл и препарат Туджео СолоСтар® не биэквивалентны и непосредственно не взаимозаменяемы. Переход с инсулина гларгина 100 ЕД/мл на препарат Туджео СолоСтар® может быть проведен из расчета единица на единицу, но для достижения целевого диапазона концентраций глюкозы в плазме крови может потребоваться более высокая доза препарата Туджео СолоСтар®. При переходе с применения препарата Туджео СолоСтар® на инсулин гларгин 100 ЕД/мл для снижения риска развития гипогликемии доза должна быть уменьшена (приблизительно на 20 %) с последующей корректировкой дозы при необходимости. Во время перехода на препарат Туджео СолоСтар® и в течение нескольких недель после него рекомендуется проведение тщательного мониторинга. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео СолоСтар® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином или разводить. Препарат Туджео СолоСтар® не является инсулином выбора для лечения диабетического кетоацидоза, не предназначен для внутривенного введения и не предназначен для введения с помощью инсулиновой инфузионной помпы. Во избежание возможной передачи заболеваний, передающихся через кровь, инсулиновые шприц-ручки не должны использоваться более чем одним пациентом, даже при условии замены иглы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео СолоСтар® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: Повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков). С осторожностью: У беременных женщин (возможность изменения потребности в инсулине в течение беременности и после родов), пациентов пожилого возраста; пациентов с некомпенсированными эндокринными нарушениями (такими как гипотиреоз, недостаточность аденгогипофиза и коры надпочечников); при заболеваниях, сопровождающихся рвотой или диареей; при выраженном стенозе коронарных артерий или сосудов головного мозга; при пролиферативной ретинопатии (особенно если пациентам не проводилось фотокоагуляция); при почечной недостаточности; при тяжелой печеночной недостаточности. Нежелательные эффекты: Обмен веществ. Очень часто: гипогликемия. Орган зрения. Редко: нарушение зрения, ретинопатия. У пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно не получающих лечения фотокоагуляцией, эпизоды тяжелой гипогликемии могут приводить к развитию переходящей потери зрения. Иммунная система. Редко: системные аллергические реакции. Образование антител к инсулину, аллергические реакции немедленного типа на инсулин. Кожа и подкожные ткани. Часто: липодистрофия (у 1–2 % пациентов). Нечасто: липодистрофия. Скелетно-мышечная и соединительная ткань. Очень редко: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: реакции в месте введения (3–4 %) (покраснение, боль, зуд, крапивница, отек или воспаление). Редко: задержка натрия, отеки (особенно, если интенсифицированная инсулинотерапия приводит к улучшению ранее недостаточного метаболического контроля). Профиль безопасности для детей и подростков моложе 18 лет на настоящий момент не установлен. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. По истечении срока годности препарат применять нельзя. Условия отпуска: Отпускается по рецепту. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

SARU.TJO.18.09.1765

SANOFI



- globin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus // Clin. Ther. 2007. Vol. 29. № 8. P. 1607–1619.
- Hajos T.R., Pouwer F., de Grooth R. et al. The longitudinal association between glycaemic control and health-related quality of life following insulin therapy optimisation in type 2 diabetes patients. A prospective observational study in secondary care // Qual. Life Res. 2012. Vol. 21. № 8. P. 1359–1365.
 - Meneghini L., Koenen C., Weng W., Selam J.L. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes – results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study // Diabetes Obes. Metab. 2007. Vol. 9. № 6. P. 902–913.
 - Kostev K., Dippel F.W., Rathmann W. Glycemic control after initiating basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes: a primary care database analysis // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2015. Vol. 8. P. 45–48.
 - Ikeda Y., Tsukube Sh., Kadowaki T., Odawara M. Predictors for achieving target glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes after initiation of basal supported oral therapy using insulin glargine: sub-analysis of the ALOHA 2 study, drug use surveillance in Japan // Diabetol. Int. 2016. Vol. 7. № 2. P. 188–198.
 - Malek M., Aghili R., Ebrahim Valojerdi A., Khamseh M.E. Predictors of glycemic response and change in HbA1c following newly initiated basal insulin among insulin naive adults with type 2 diabetes // Acta Med. Iran. 2017. Vol. 55. № 9. P. 556–562.
 - Home P.D., Shen C., Hasan M.I. et al. Predictive and explanatory factors of change in HbA1c in a 24-week observational study of 66,726 people with type 2 diabetes starting insulin analogs // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 5. P. 1237–1245.
 - Balkau B., Calvi-Gries F., Freemantle N. et al. Predictors of HbA1c over 4 years in people with type 2 diabetes starting insulin therapies: the CREDIT study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2015. Vol. 108. № 3. P. 432–440.
 - Curtis B., Lage M.J. Glycemic control among patients with type 2 diabetes who initiate basal insulin: a retrospective cohort study // J. Med. Econ. 2014. Vol. 17. № 1. P. 21–31.
 - Owens D.R., Bolli G.B., Charbonnel B. et al. Effects of age, gender, and body mass index on efficacy and hypoglycaemia outcomes across treat-to-target trials with insulin glargine 100 U/mL added to oral antidiabetes agents in type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2017. Vol. 19. № 11. P. 1546–1554.
 - Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПИРИТ, 2017.
 - Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации). М., 2015.
 - Daniel W.W., Chad L. CrossBiostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences. 7th ed. 1999.
 - Ligthelm R.J., Borzi V., Gumprecht J. et al. Importance of observational studies in clinical practice // Clin. Ther. 2007. Vol. 29. Spec. No. P. 1284–1292.

Clinical and Non-Clinical Predictive Factors in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 on Insulin Glargine U100 for Achieving Glycemic Control (Results Study in Real-World Clinical Practice SERENITY)

I.V. Glinkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Vladimirovna Glinkina, irina_glinkina@rambler.ru

The Purpose of the Study: define clinical and non-clinical predictive factors associated with achieving glycaemic goal (HbA1c as targeted by the treating physician) in people with diabetes mellitus type 2 (T2DM) for whom an adjunct therapy with insulin was appropriate or an adjustment of the current insulin therapy was required.

Material and Methods. The study included 5395 patients meeting the inclusion/exclusion criteria: 1792 males (mean age – 57.5 ± 9.5 years) and 3603 females (mean age – 61.0 ± 9.3 years). Primary end-point: clinical and non-clinical parameters associated with achieving individually targeted HbA1c after 12 months.

Results. In this study patients who achieved individually targeted HbA1c after 12 months after insulin glargine U100 initiation were older, had a higher body weight (BMI 31.4 ± 5.2 vs 32.2 ± 5.4), lower baseline HbA1c, FPG, PPG ($p < 0.001$). The percentage of patients at 3, 6 and 12 months of observation reaching individual HbA1c target was much higher than in those who achieved HbA1c < 7% and < 6.5%. The total rate of AEs was 1.06%. The rate of hypoglycemia was 35/5395 (0.65%). The rate of symptomatic hypoglycemia was 0.61%, and no one of them was associated with insulin glargine treatment as per physician opinion. Other cases of AEs were not associated with insulin glargine treatment.

Conclusions. Among all investigated clinical and non-clinical parameters only three factors identified to be significantly associated with individual HbA1c target achievement in patients with T2DM treated with insulin glargine U100 in real clinical practice: older age, lower BMI and lower WC at baseline; lower HbA1c, FPG and PPG at baseline.

Key words: diabetes mellitus type 2, target values for glycemic control, prognostic factors, insulin glargine