Роль базального инсулина в лечении сахарного диабета 2 типа

М.Б. Анциферов, Е.В. Петранёва

Московский городской эндокринологический диспансер

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) является одной из важнейших проблем современной медицины, что связано с неуклонно растущей распространенностью данного заболевания, а также с высокой частотой и тяжестью его осложнений. В Российской Федерации, по данным регистра СД на 2000 г., насчитывалось более 2 млн. больных, и с каждым годом их количество постоянно растет.

Результаты UKPDS и других клинических исследований наглядно доказали, что компенсация углеводного обмена является одним из основных способов профилактики осложнений у пациентов с СД 2. На сегодняшний день четко определены цели лечения: гликемия натощак < 5.5 ммоль/л, через 2 ч после еды < 7.5 ммоль/л, перед сном 6.0–7.0 ммоль/л и HbA1c менее 6,5%.

В то же время, несмотря многочисленные доказательства необходимости жесткого контроля углеводного обмена и имеющийся в арсенале диабетологов широкий спектр современных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), большинство пациентов с СД 2 находятся в состоянии суб- или декомпенсации. По данным UKPDS, через 3 года после постановки диагноза СД 2 только 45% пациентов, получавших монотерапию ПССП, имели уровень компенсации углеводного обмена, необходимый для профилактики микрососудистых осложнений, а через 6 лет доля компенсированных больных в этой группе снизилась до 30% (рис. 1). Это связано с естественным прогрессирующим течением СД 2, сопровождающимся постепенным ухудшением функции β-клеток. Нарушение нормальной секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы начинается задолго до момента постановки диагноза. По данным UKPDS, скорость снижения секреции составляет примерно 5% в год. Это приводит к необходимости постоянно усиливать проводимую пациенту сахароснижающую терапию. С течением времени большей части пациентов с СД 2 требуется комбинированная терапия ПССП в сочетании с пролонгированным инсулином.

Тем не менее, комбинация ПССП и инсулина по-прежнему используется недостаточно широко. Возможно, это объясняется сравнительно недавним появлением результатов, подтверждающих их более высокую эффективность и физиологичность. По мнению исследователей, введение инсулина пролонгированного действия позволяет улучшить контроль гликемии в ночное время и снизить глюкозотоксичность. Благодаря этому в полной мере проявляется влияние ПССП на прандиальную секрецию инсулина.

Создание и внедрение в клиническую практику новых препаратов, обладающих улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, позволяет эффективно и безопасно улучшить показатели компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 2. В настоящее время во многих регионах России активно используется беспиковый аналог инсулина длительного действия – инсулин гларгин (Лантус), при однократном введении которого обеспечивается базальный контроль гликемии в течение 24 ч.

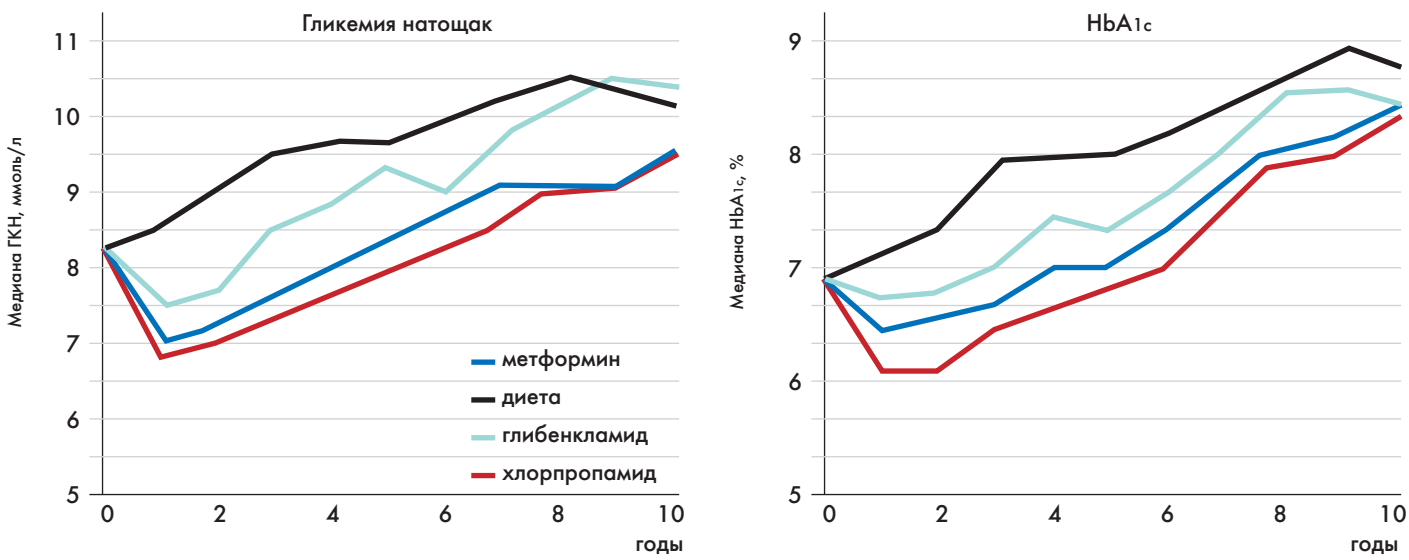


Рис. 1. Параметры углеводного обмена по данным UKPDS.

Одним из первых регионов, где начал применяться новый инсулин, стала Москва. В настоящее время врачи города имеют большой опыт клинического применения Лантуса. В данной работе мы хотим представить результаты многоцентрового открытого контролируемого нерандомизированного 9-месячного исследовании BOAT (Basal Oral Advanced Therapy in Moscow), которое проводилось в 17 поликлиниках и стационарах города в 2005 г.

Цель исследования состояла в следующем: отработать алгоритм своевременного добавления Лантуса к терапии ПССП у пациентов с СД 2; оценить эффективность комбинации Лантус+ПССП в достижении целевых показателей гликемии в течение 6 мес лечения; проанализировать, на каком этапе лечения пациента СД 2 (доза и комбинация ПССП, степень компенсации углеводного обмена, вес, комплаентность) наиболее целесообразно принимать клиническое решение о добавлении к терапии базального инсулина.

Объект исследования и методы

В исследовании приняли участие 199 пациентов с СД 2 (153 женщины и 46 мужчин) в возрасте от 40 до 82 лет (средний возраст 53,9±8,1 года), средняя продолжительность заболевания – 6,6±4,1 лет.

Все пациенты находились на терапии различными ПССП (ПСМ, метформин, тиазолидиндионы, прандиальные регуляторы). Исходно 30% больных получали монотерапию указанными препаратами, преимущественно ПСМ или метформином. Большая часть участников исследования (69,5%) находилась на комбинированной терапии ПССП разных групп (наиболее распространенная комбинация – ПСМ+метформин). Несмотря на проводимую сахароснижающую терапию, все включенные в исследование больные находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена (средний уровень HbA1c 8.5%±1.0).

Алгоритм титрации дозы Лантуса

Среднее значение гликемия натощак за 3 дня, включая день титрации, при отсутствии эпизодов тяжелой гипогликемии или < 4 ммоль/л	Увеличение дозы Лантуса (МЕ/день)
> 10.0	8
7.8-10.0	6
6.7-7.8	4
5.5-6.7	2

В период скрининга (3 мес) проводили подбор и коррекцию дозы ПССП с целью достижения HbA1c ⩽ 6,5%,, глюкозы крови натощак (ГКН) ⩽ 5,6 ммоль/л и постпрандиальной гликемии (ППГ) < 7.5 ммоль/л. Оптимизация сахароснижающей терапии осуществлялась за счет увеличения дозы препарата и (или) перевода на комбинированную таблетированную терапию. К окончанию периода скрининга 90,5% больных получали комбинацию двух различных ПССП (преимущественно ПСМ+метформин).

Через 3 мес от начала исследования те пациенты, у которых была достигнута компенсация углеводного обмена (согласно указанным выше критериям), продолжили подобранную таблетированную терапию (группа 2), оставшимся больным (группа 1) к терапии был добавлен инсулин гларгин (Лантус). Еще через 3 мес часть пациентов из 1-й группы были также переведены на комбинированную терапию с использованием инсулина Лантус в связи с ухудшением показателей компенсации (рис. 2).

Результаты и их обсуждение

После окончания периода скрининга только у 54 (27%) пациентов удалось достигнуть компенсации уг-

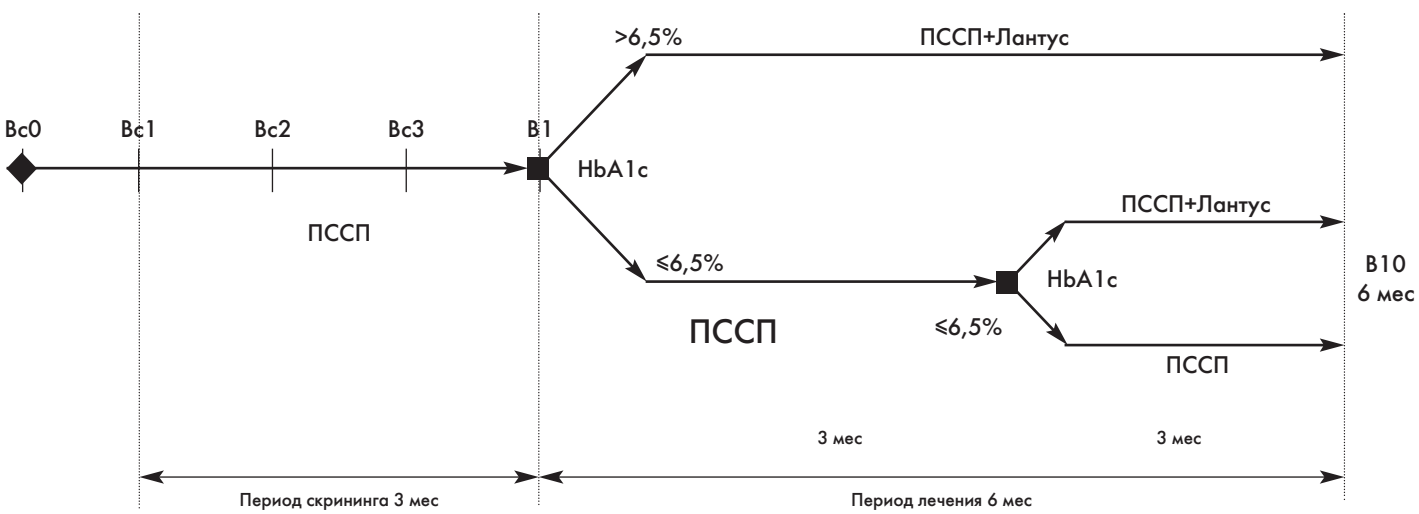


Рис. 2. Дизайн исследования.

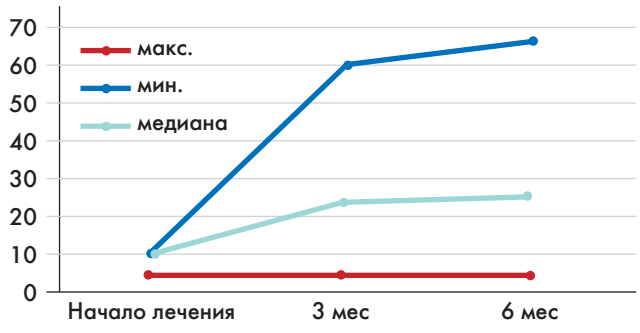


Рис. 2. Динамика дозы Лантуса в процессе лечения.

леводного обмена на фоне терапии ПССП (2-я группа). Средний уровень HbA1c в данной группе снизился за 3 мес 7,9±0,7 до 6,1±0,5%. Следует отметить, что средняя продолжительность заболевания во 2-й группе была достоверно меньше, чем у остальных участников исследования (4,9±4,3 и 7,9±7,6 лет соответственно, p=0,000142).

У большей части больных (145 человек, 74%) (1-я группа), несмотря на оптимизацию проводимой таблетированной терапии, компенсация СД оставалась неудовлетворительной: средний уровень HbA1c снизился с 8,6±1,5 до 8,0±0,9%. В связи с этим к терапии был добавлен пролонгированный аналог инсулина – Лантус. Начальная доза Лантуса у пациентов с ИМТ ⩽ 26 кг/м^2 составила 6 МЕ, у пациентов с ИМТ > 26кг/м^2 – 10 МЕ. Алгоритм титрации дозы представлен в табл. 2. Лантус вводился вечером в одно и то же время (21–22 ч). Максимальная суточная доза Лантуса к окончанию исследования составила 64 МЕ (рис. 2).

На фоне комбинированной терапии ПССП+Лантус в 1-й группе отмечалась четкая тенденция к снижению уровня ГКН и HbA1c (7,07±1,1 и 6,88±0,6% через 3 и 6 мес лечения соответственно). В то же время во 2-й группе, продолжающей принимать только ПССП, у 15 пациентов (27,8%) через 3 мес лечения отмечено повышение HbA1c выше целевых показателей, в связи с чем к терапии также был добавлен Лантус. У оставшихся 39 человек отмечена незначительная тенденция к увеличению HbA1c до 6,4±0,9%. К окончанию исследования только у 17,2% пациентов отмечалась компенсация углеводного обмена на фоне ПССП. Динамика показателей гликемии и HbA1c в ходе исследования представлена на рис. 3 и 4.

Анализ полученных данных показал, что добавление к терапии Лантуса в качестве базального инсулина позволило к окончанию исследования снизить средний уровень HbAlc на 2% относительно исходного. Целевой уровень HbAlc (< 6,5%) был достигнут у 24,8% пациентов через 3 мес лечения и у 32,6% – через 6 мес. Целевые показатели ГКН и ППГ отмечены практически у половины обследованных. Через 6 мес лечения средний уровень ППГ (через 2 ч после завтрака, обеда и ужина) составил в 1-й группе 7,8±2,1, 7,7±1,8 и 7,7±1,6 ммоль/л, а во 2-й группе соответственно 7,4±1,6, 7,3±1,3 и 7,1±1,0 ммоль/л. Статистически достоверных различий между группами выявлено небыло.

Гипогликемические состояния зарегистрированы у 21,4% пациентов в 1 группе и у 14,8% пациентов в группе 2. Увеличения общего числа гипогликемий в ходе исследования не отмечено ни в одной группе. Напротив, наблюдалось достоверное снижение общего числа гипогликемических состояний к окончанию исследования у пациентов обеих групп (p<0,0001). Достоверных различий между группами по частоте возникновения гипогликемий через 6 мес лечения отмечено не было (p=0,65) (рис. 4).

При сравнении 2 групп по частоте симптоматических гипогликемий выявлены более частые эпизоды в 1-й группе как на этапе скрининга (до назначения базального инсулина), так и в первые 3 меся-

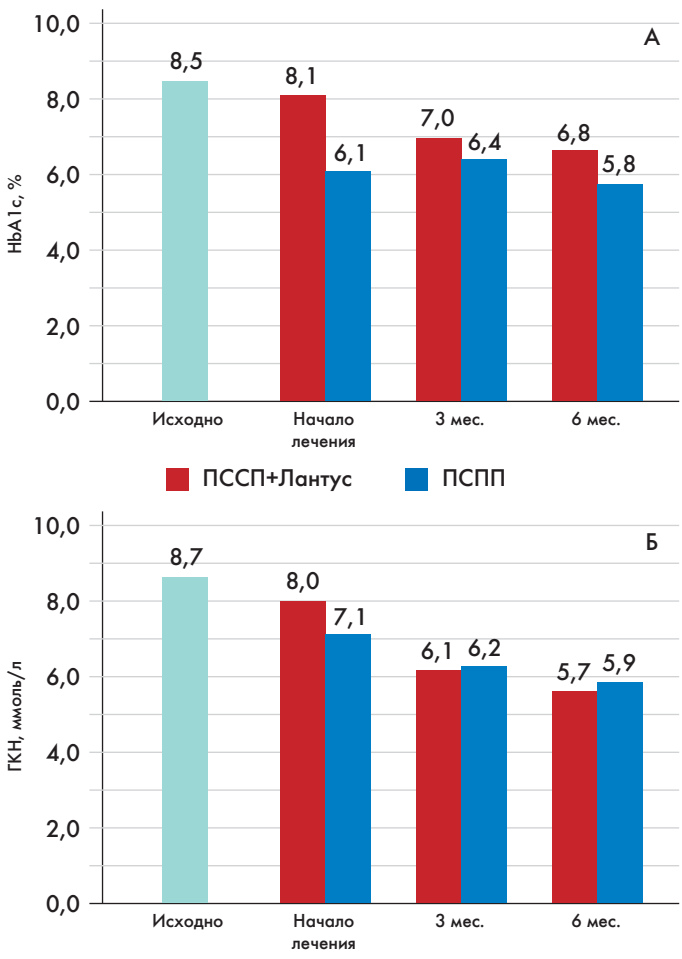


Рис. 3. Динамика гликированного гемоглобина HbA1c (А) и глюкозы крови натощак (Б).
Омечена выраженная динамика HbA1c в группае комбинированной терапии ЛАНТУС+ПССП, а также гликемии натощак (-2,3 ммоль/л).

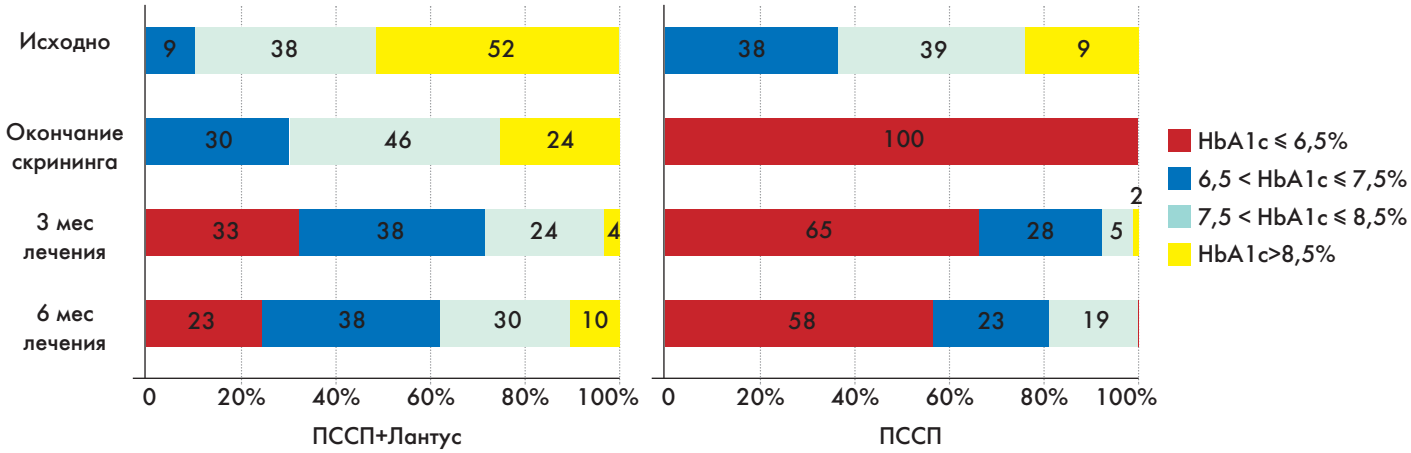


Рис. 4. Состояние компенсации углеводного обмена на различных видах терапии.

ца после добавления к терапии Лантуса (p=0,0226 и p=0,0095 соответственно). Однако в дальнейшем частота симптоматических гипогликемий значительно снизилась и каких-либо отличий в 2 группах лечения к концу исследования не наблюдалось (p=0,84). По-видимому, развитие гипогликемических состояний у обследованных больных связано не столько с добавлением к терапии базального инсулина, сколько с неадекватностью проводимой ранее таблетированной сахароснижающей терапии (рис. 5).

Таким образом, добавление Лантуса к терапии ПССП позволило значительно улучшить все показатели компенсации углеводного обмена, включая уровень ППГ, что существенным образом снижает риск прогрессирования и развития поздних осложнений СД у данной группы больных.

Следует отметить, что исследование проводилось в обычных поликлиниках и стационарах Москвы. В нем принимали участие пациенты, которые на момент включения находились в состоянии суб- и декомпенсации углеводного обмена. Перевод на комбинированную терапию ПССП+Лантус и дальнейшее наблюдение осуществлялись теми же специалистами, которые вели пациентов ранее. Участие в исследовании помогло врачам приобрести опыт применения Лантуса, достаточно просто и безопасно инициировать инсулинотерапию у пациентов с СД 2.

Выводы

1. Более 80% пациентов, получающих 1 или 2 ПССП, нуждаются в добавлении одной инъекции базального инсулина для улучшения гликемического контроля.
2. Улучшение контроля гликемии не сопровождается увеличением общего количества гипогликемий.
3. Для достижения лучших результатов необходима активная титрация дозы Лантуса.

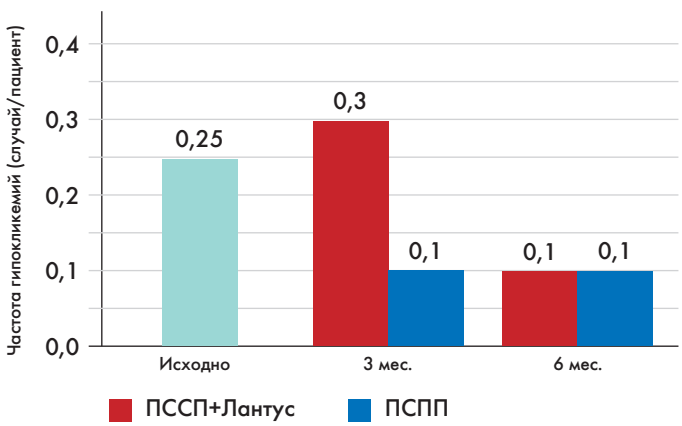


Рис. 5. Динамика гипогликемических состояний.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет (Руководство для врачей). – М.: Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с.
2. Глинкина И.В., Павлова М.Г., Пронин В.С. Комбинированная инсулинотерапия в лечении сахарного диабета типа 2. Врач N3 2004, с.5-11.
3. Глинкина И.В., Павлова М.Г., Пронин В.С. Современные подходы к инсулинотерапии. Врач N3 2005, с.16-20.
4. Riddle MC et al. The Treat-To-Target Trial. Diabetes Care 2003, 26: 3080-3086.
5. Wright A et al. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes mellitus in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). Diabetes Care 2002, 25: 330-336.
6. Yki-Jarvinen H. Combination therapy with insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001, 24:758-767.
7. Yki-Jarvinen H. Insulin therapy in type 2 diabetes: role of the long acting insulin glargin analogue. Eur J Clin Invest 2004; 34(6): 410 – 416.