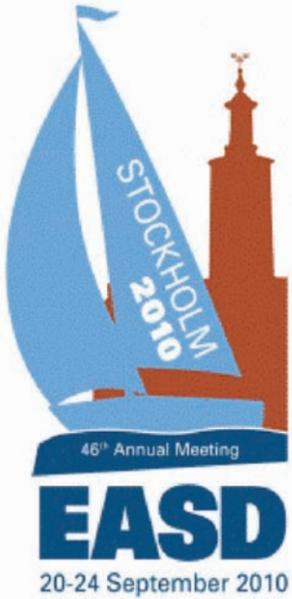


В.В. Полторак, д.м.н., профессор, Ю.И. Караченцев, д.м.н., профессор, Н.А. Кравчун, д.м.н., профессор, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Все ли базальные инсулины одинаковы?

По материалам 46-го конгресса EASD, Стокгольм, 20-24 сентября 2010 г.



Глобальная распространенность и бремя сахарного диабета (СД) для пациентов, системы здравоохранения и общества продолжают неуклонно расти, несмотря на усилия по предупреждению развития этого заболевания. Так, в 2010 г. количество больных СД составило 285 млн, и прогнозировано их увеличение до 430 млн в 2030 г. (IDF Diabetes Atlas, fourth edition). Осложнения диабета, в особенности сердечно-сосудистые, являются причиной высокой заболеваемости и смертности. Но в то же время появляется все больше доказательств в пользу того, что раннее агрессивное терапевтическое вмешательство помогает в предупреждении развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

«Инициация инсулинотерапии при диабете 2 типа. Чему мы научились на протяжении последней декады? Значение этих достижений для будущего», так прозвучала тема, ставшая главным предметом обсуждения на сателлитном симпозиуме компании «Санofi-Авентис» в рамках 46-го ежегодного конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) (20 сентября 2010, г. Стокгольм, Швеция). Знаменитый профессорско-преподавательский состав представил материалы, касающиеся логического обоснования инициации инсулинотерапии при СД 2 типа, оптимального пути для ее начала и мониторинга, расхождений между целями современных рекомендаций по ведению больных СД 2 типа и в реальной практике, а также роли других терапевтических подходов к СД 2 типа. Кроме того, был рассмотрен вопрос о возможных различиях между базальными инсулинами в эффективности, риске гипогликемий и длительности периода перед интенсификацией терапии в случае ее необходимости.

Профессор Matthew C. Riddle (США) представил патофизиологический и клинический аспекты структуры гипергликемии при СД 2 типа и акцентировал внимание на различии во вкладе базальной и постпрандиальной гипергликемии в гликемический профиль до и после начала инсулинотерапии. Перманентно существующая базальная гипергликемия у больных с неконтролируемым СД 2 типа определяет более чем 2/3 гликемического профиля (глюкозы крови в течение суток), что обосновывает правомерность концепции о первоначальном урегулировании гликемии натощак (fix fasting first) и ее практическую реализацию с помощью базального инсулина. На основании анализа репрезентативных клинических исследований сформировано логическое обоснование для использования базальной инсулинотерапии на ранних этапах эволюции СД 2 типа, включая ее значение для снижения сердечно-сосудистого риска. Последнее было иллюстрировано статистически значимым ангиопротекторным эффектом раннего гликемического контроля, цель которого – достижение уровня глюкозы крови натощак <6 ммоль/л (108 мг/дл) с помощью базального инсулина или производных сульфонилмочевины в группе интенсивно леченных больных с впервые выявленным СД 2 типа по сравнению с традиционной терапией спустя 10 лет после завершения рандомизированной части исследования (феномен метаболической памяти) (исследование UKPDS, R.R. Holman et al., 2008). При этом снижение риска инфаркта миокарда составило 15% ($p=0,01$), общей смертности – 13% ($p=0,007$).

Новая клиническая парадигма заключается в раннем назначении инсулина как компонента стратегии лечения до достижения целевых значений гликемии, когда изменение образа жизни и пероральные препараты не позволяют их достичь. Однако гипогликемия и страх ее возникновения являются главными препятствиями в лечении пациентов с СД 2 типа для достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$.

Гипогликемия – острое и распространенное осложнение лечения СД 2 типа. Она может снижать качество жизни пациентов, приводить к

инвалидизации и создавать угрозу для жизни. Профессор Philip Home (г. Ньюкасл, Великобритания) в докладе «Бремя гипогликемии и его уменьшение с помощью базальных аналогов инсулина» представил обзор неблагоприятных последствий гипогликемии, прежде всего нарушений поведенческих и физиологических реакций, а также анализ результатов сравнения частоты гипогликемий на фоне лечения человеческими генно-инженерными инсулинами (включая НПХ-инсулин) и аналогами инсулина. Было акцентировано внимание на том, что тяжелые повторные гипогликемии ассоциированы с повышенным долгосрочным риском развития деменции, а «неощущаемость» гипогликемии наблюдается при повторных гипогликемиях. Имеются обоснованные опасения, что повторяющиеся эпизоды гипогликемии могут быть причиной ухудшения когнитивной функции и способности к обучению. Очень важно, что боязнь гипогликемий вызывает у пациента негативное отношение к терапии и, как следствие, уменьшение приверженности к рекомендованному лечению. Так, при анализе данных исследования PANORAMA, включавшего 5156 больных СД 2 типа из Европы, наличие одного эпизода тяжелой гипогликемии или нескольких эпизодов нетяжелой гипогликемии в течение последних 12 мес оказывало значимое негативное влияние на общие показатели качества жизни, уменьшало удовлетворенность пациентов лечением и увеличивало страх гипогликемии, что может быть существенным препятствием к достижению оптимального гликемического контроля у некоторых больных (G. Bradley et al., 2010).

Необходимо отметить, что комбинация антигипергликемических препаратов может в некоторой степени увеличивать риск гипогликемии в связи с ухудшением контррегуляторных механизмов при СД. В этой связи существенным преимуществом на этапе инсулинозаместительной терапии обладают длительнодействующие аналоги базального инсулина, характеризующиеся меньшей способностью по сравнению с НПХ-инсулином вызывать гипогликемические реакции благодаря фармакокинетическим

особенностям при условии достижения сопоставимого уровня гликемической компенсации.

Профессор Philip Home представил ряд клинических данных, свидетельствующих о достоверном снижении частоты гипогликемий у больных СД 2 типа на фоне базальной инсулинотерапии инсулином гларгин (длительнодействующий аналог человеческого инсулина с 24-часовой продолжительностью действия и без выраженных пиков плазменной концентрации) по сравнению с НПХ-инсулином, причем это различие сохранялось при разных уровнях HbA_{1c} (для обоих инсулинов частота событий/100 пациенто-лет уменьшалась при более высоких уровнях HbA_{1c}) (M.F. Bullano et al., 2005). Более того, представленный профессором Philip Home метаанализ клинических исследований относительно риска развития ночных гипогликемий у больных СД 2 типа, получавших инсулин гларгин (Лантус®) или НПХ-инсулин, свидетельствует о статистически достоверном снижении частоты тяжелых и симптоматических гипогликемий при терапии инсулином гларгин. Так, относительный риск (ОР) развития тяжелой гипогликемии был ниже на фоне

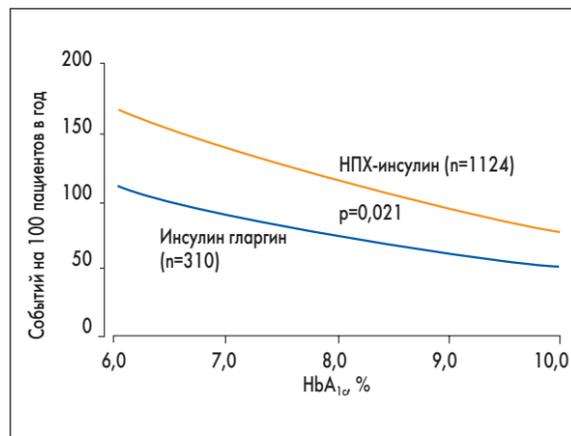


Рис. Частота гипогликемии у пациентов с СД 2 типа в зависимости от уровня HbA_{1c} . (M.F. Bullano et al., 2005)

применения инсулина гларгин (Лантус®) и составил 0,52 (95% ДИ 0,27-1,00; $p=0,0498$). Риск симптоматической гипогликемии на фоне терапии инсулином гларгин уменьшился в среднем также наполовину: при уровне глюкозы плазмы $<2,0$ ммоль/л ОР составил 0,44 (95% ДИ 0,25-0,76; $p=0,003$), при уровне



В.В. Полторак



Ю.И. Караченцев



Н.А. Кравчун

глюкозы плазмы $<3,9$ ммоль/л – 0,52 (95% ДИ 0,36-0,76; $p=0,009$) (Home et al., 2010). В заключение профессор Philip Home акцентировал внимание на том, что клиническое значение и польза от применения инсулина гларгин обосновывается уменьшением частоты гипогликемий (рис.).

Необходимо повторно акцентировать внимание на проблеме гипогликемии в свете результатов последних исследований интенсивного гликемического контроля (ACCORD, ADVANCE и VADT). Одним из менее принимаемых во внимание рисков может быть связь гипогликемии с сердечно-сосудистой смертностью. В исследованиях интенсивного гликемического контроля у больных СД 2 типа сильнейшим предиктором фатального исхода, связанного с инфарктом миокарда (ИМ), был недавно перенесенный эпизод тяжелой гипогликемии (W. Duckworth et al., 2009). Прогноз после ИМ сильно ухудшался при наличии гипо- или гипергликемии, что подчеркивает важность достижения и поддержания нормальных уровней гликемии. Так, при наличии гипогликемической комы на 88% повышалась частота серьезных сердечно-сосудистых событий и в 3 раза увеличивался уровень сердечно-сосудистой смертности (ADA Meeting, New Orleans, 2009). В исследовании ACCORD гипогликемия была в 3 раза более частой в группе интенсивной терапии, а смертность у больных с отсутствием эпизодов тяжелой гипогликемии в анамнезе составила 1,2% за весь период исследования по сравнению с 3,1% у тех пациентов, которые имели ≥ 1 эпизода гипогликемии в анамнезе. Несмотря на то что авторы исследования

Продолжение на стр. 4.

В.В. Полторак, д.м.н., професор, Ю.И. Караченцев, д.м.н., професор, Н.А. Кравчук, д.м.н., професор,
 ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», г. Харків

Все ли базальные инсулины одинаковы?

По материалам 46-го конгресса EASD, Стокгольм, 20-24 сентября 2010 г.

Продолжение. Начало на стр. 3.

ACCORD постоянно подчеркивают отсутствие причинной связи между кардиоваскулярной смертностью и гипогликемией, это мнение не может быть доказано, поскольку в ходе исследования не проводился ни постоянный мониторинг гликемии, ни холтеровский мониторинг ЭКГ. Хотя до настоящего времени не ясно, ответственна ли гипогликемия *per se* за повышенную кардиоваскулярную и общую смертность (прямую взаимосвязь между гипогликемией и фатальным кардиоваскулярным событием трудно обнаружить, так как одномоментный мониторинг уровня гликемии и показателей работы сердца проводится редко), накапливаются доказательства, что тяжелая гипогликемия может вызывать неблагоприятные кардиоваскулярные исходы, такие как ишемия миокарда, нарушения ритма сердца и смерть, особенно у больных СД с установленной ишемической болезнью сердца. Это обосновывает клинические преимущества базальных аналогов инсулина длительного действия, обеспечивающих уменьшение частоты гипогликемических реакций. Интересно, что в проводимом в настоящее время исследовании CREDIT, цель которого – в условиях реальной клинической практики определить связь между гликемическим контролем и кардиоваскулярными исходами у больных СД 2 типа (n=2510), показан достоверно меньший риск симптоматических гипогликемий на режиме «только базальный инсулин» по сравнению с другими стратегиями инсулинотерапии (G. Vespasiani et al., 2010).

Глубокий и всеохватывающий сравнительный анализ эффективности базальных аналогов инсулина был представлен профессором Julio Rosenstock (г. Даллас, США), клиническая и научно-исследовательская деятельность которого сосредоточена на исследовании новых веществ и терапевтических подходов для улучшения гликемического контроля.

Он еще раз подчеркнул, что наличие инсулиновых аналогов (базальных инсулинов длительного действия) с более физиологическим профилем активности и меньшим риском гипогликемий по сравнению с НПХ-инсулином является важным достижением в лечении СД 2 типа.

Представленный профессором Julio Rosenstock метаанализ данных 24 рандомизированных клинических исследований по инициированию терапии инсулином гларгин (Лантус®) или инсулином детемир у больных СД 2 типа (n=4295 и n=1086 соответственно) свидетельствует о более высокой дозе инсулина детемир, необходимой для достижения уровня HbA_{1c}, сопоставимого с таковым на фоне терапии инсулином гларгин (G. Dailey et al., 2009). Средние суточные дозы инсулина детемир и инсулина гларгин составили соответственно 52 и 37 ЕД (p=0,01) при отсутствии достоверных различий в повышении массы тела (1,7 vs 2,3 кг) и снижении HbA_{1c} (на 1,4% в обеих группах) по сравнению с исходными данными.

Убедительной иллюстрацией сравнения инсулина гларгин (Лантус®) и инсулина детемир были результаты 52-недельного рандомизированного клинического исследования под руководством профессора Julio Rosenstock, которые свидетельствуют о том, что оба режима сахароснижающей терапии (инсулин гларгин 1 р/сут + пероральные антидиабетические препараты vs инсулин детемир 1-2 р/сут + пероральные антидиабетические препараты) вызывали сопоставимое снижение HbA_{1c} (на 1,5% в абсолютных цифрах), но при этом требовалась более высокая доза инсулина детемир (0,78 vs 0,44 ЕД/кг) по сравнению с инсулином гларгин (Лантус®) (табл.).

Таблица. Результаты исследования по сравнению эффективности и безопасности инсулина гларгин и инсулина детемир (Rosenstock et al., 2008)		
Инсулин гларгин		Инсулин детемир
100% пациентов – 1 р/сут	Режим введения	45% пациентов – 1 р/сут 55% пациентов – 2 р/сут
+3,9 кг	Прибавка массы тела	+3,7 кг при введении 2 р/сут +3 кг при введении 1 р/сут
0,44 ЕД/кг	Средняя суточная доза инсулина	0,78 ЕД/кг
1,5%	Снижение HbA _{1c}	1,4%
6,2 эпизода на одного пациента в год	Частота гипогликемии	5,8 эпизода на одного пациента в год
1,4%	Частота местных нежелательных реакций	4,5%
24 ч	Длительность действия	17,5 ч

Существенное внимание в докладе профессора Martin Pfole (г. Бохум, Германия) было уделено преимуществам базального режима инсулинотерапии. Несомненно, в связи с прогрессирующим характером СД 2 типа часто требуется интенсификация терапии. Базируясь на результатах опроса пациентов и опубликованных данных, профессор Martin Pfole акцентировал внимание на целесообразности интенсификации сахароснижающей терапии с помощью базальных инсулинов. Он обосновал преимущества базальных аналогов инсулина, поскольку они обеспечивают простой режим введения, меньший риск гипогликемий и большую приверженность пациентов к соблюдению рекомендованного режима инсулинотерапии. Так, достижение целевого уровня HbA_{1c} (снижение от 8,6 до 7,0% к 9-му месяцу терапии) у больных СД 2 типа на фоне терапии инсулином гларгин сохранялось до 32 мес наблюдения (S.A. Schreiber et al., 2008). В реальной практике приверженность больных к рекомендованному базальному режиму инсулинотерапии, которую определяли по количеству пациентов, остающихся на первоначальной инсулинотерапии (%) к концу 36-месячного наблюдения, была наибольшей для инсулина гларгин (достоверные различия с НПХ-инсулином и инсулином детемир) (исследование THIN, J. Gordon et al., 2010). Анализировалась потенциальная роль инсулинотерапии в сохранении β-клеток и обсуждалось значение пошагового подхода к интенсификации инсулинотерапии.

Был освещен также вопрос о мониторинге глюкозы крови и самостоятельной

титрации дозы базального инсулина пациентами (доклад профессора Richard Bergenstal, г. Минеаполис, США). Отмечено наличие двух основных техник для работников здравоохранения и пациентов, обеспечивающих эффективность соблюдения гликемического контроля: самостоятельный мониторинг пациентом уровня глюкозы крови или интерстициальной глюкозы (постоянный мониторинг глюкозы) и HbA_{1c}. В своей презентации, профессор Richard M. Bergenstal обсудил новейшие клинические данные и современные рекомендации относительно мониторинга уровня глюкозы крови и самостоятельной титрации дозы базального инсулина пациентами и обосновал

свое мнение о потенциальной роли постоянного мониторинга уровня глюкозы крови для будущего лечения СД 2 типа.

В настоящее время существуют многочисленные доказательства того, что патологические состояния, сопровождающиеся гиперинсулинемией, а именно ожирение, физическая неподвижность, являются факторами риска развития онкологических заболеваний некоторой локализации. В последнее время очень активно обсуждается вопрос связи СД 2 типа, при котором ожирение является ключевым фактором риска, а инсулинорезистентность – отличительным признаком, с повышенным риском злокачественных новообразований (это было предметом обсуждения на одном из симпозиумов конгресса EASD). В этой связи уместно подчеркнуть, что, несмотря на сложность достижения консенсуса относительно этиопатогенетических доказательств этой связи, эксперты EASD (2010), Американской диабетической ассоциации и Американского общества рака (2009, г. Атланта) пришли к следующему согласованному заключению: «Риск развития рака не следует рассматривать как основной лимитирующий фактор при выборе терапевтического режима для ведения обычного больного с сахарным диабетом. Только пациенты с очень высоким риском развития рака (или рецидива специфических типов рака) могут требовать более внимательного рассмотрения этих подходов».

Основной акцент относительно других терапевтических стратегий был сделан на терапии, базирующейся на инкретинах, которая может кардинально

изменить лечение СД 2 типа (профессор Vivian A. Fonseca, г. Новый Орлеан, США). В настоящее время агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) уже рекомендованы для лечения СД 2 типа (эксенатид и лираглутид) или находятся на разных стадиях разработки (например, таспоглутид, албиглутид и эксенатид LAR).

ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина и угнетает выделение глюкагона глюкозозависимым путем, что подчеркивает его медиаторную роль в гомеостазе глюкозы. В частности, клинические данные свидетельствуют о наиболее выраженном снижении уровня постпрандиальной гипергликемии у больных СД 2 типа при добавлении эксенатида к режиму «инсулин гларгин + метформин» и в меньшей степени на режиме «инсулин гларгин + метформин» (S. Arnolds et al., 2010). На фоне применения агонистов рецепторов ГПП-1 существенно снижается уровень HbA_{1c}, при этом наблюдается уменьшение массы тела, главным образом за счет уменьшения количества висцерального жира, связанного с развитием атеросклероза. Снижение массы тела при терапии агонистами рецепторов ГПП-1 связано с уменьшением уровня триглицеридов и повышением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови. Более того, агонисты рецепторов ГПП-1, как свидетельствуют результаты клинических исследований, умеренно, но статистически значимо снижают артериальное давление. Имеются данные о том, что ГПП-1 может также снижать уровень маркеров воспаления, например С-реактивного белка, и уменьшать экспрессию эндотелиальных адгезивных молекул. Вместе с тем результаты, касающиеся клинического улучшения кардиоваскулярных исходов у больных СД 2 типа на фоне терапии агонистом рецепторов ГПП-1 (исследование LEADER), требуют дальнейшего критического анализа.

Немало внимания было уделено и проблеме лечения СД 1 типа, при котором терапия аналогами инсулина также демонстрирует свои преимущества. Профессор Geremia B. Bolli (г. Перуджа, Италия) обратил внимание на важную роль контроля как базальной, так и прандиальной гликемии в достижении компенсации СД 1 типа. Он подчеркнул, что именно аналоги инсулина позволяют достичь оптимального контроля этого заболевания, так как обладают улучшенными фармакокинетическими характеристиками. Так, пик действия короткодействующих аналогов инсулина, которые вводятся перед или после приема пищи, практически совпадает с пиком инсулинемии у здоровых лиц в ответ на прием пищи как по времени, так и по максимальной концентрации инсулина в плазме крови. В то же время при применении генно-инженерного инсулина наблюдается более пологая и протяженная во времени кривая инсулинемии, что, с одной стороны, не обеспечивает достаточного контроля гликемии непосредственно после приема пищи, а с другой – чревато развитием постпрандиальной гипогликемии. В свою очередь, длительнодействующий инсулин гларгин (Лантус®) в отличие от НПХ-инсулина характеризуется беспиковым профилем действия, что также обеспечивает более низкий риск развития гипогликемий при СД 1 типа.