



Инсулиноterapia в лечении пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа с позиции доказательной медицины

Инсулины различного происхождения в лечении сахарного диабета (СД)

Человеческий инсулин начали применять для лечения СД в начале 1980-х годов без адекватного сравнения с препаратами инсулина животного происхождения. Первые сообщения о возникновении гипогликемии после перевода на человеческий инсулин породили у врачей и особенно у пациентов сомнения в безопасности его применения.

Для оценки эффективности и профиля безопасности, в основном риска возникновения гипогликемии, различных видов инсулина был проведен обзор, в который вошли результаты рандомизированных контролируемых клинических испытаний с участием пациентов с СД всех возрастов. В этих исследованиях сравнивали человеческий инсулин с препаратами животного происхождения (преимущественно с очищенным свиным инсулином). Продолжительность исследований должна была составлять не менее одного месяца, что могло гарантировать надежность основного оцениваемого результата – гликозилированного гемоглобина.

В общей сложности отобрали 45 рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 2156 человек. Несмотря на то что многие исследования были рандомизированными двойными слепыми, их качество оказалось низким. Чаще всего изучали очищенный свиной и полусинтетический инсулины. Не были выявлены существенные различия в контроле гликемии или частоте эпизодов гликемии при применении различных видов инсулина. Не показаны соответствующие различия в дозах инсулина и уровне антител к нему.

При сравнении эффективности и профиля безопасности человеческого и инсулина животного происхождения не выявили клинически значимых различий. Практически никогда в высококачественных рандомизированных клинических исследованиях не изучали такие важные для пациента исходы, как качество жизни или осложнения диабета и смертность. Современные кампании по выведению на рынок инновационных лекарственных средств и технологий, которые не подкреплены достаточными доказательствами их преимуществ и безопасности, напоминают историю начала применения человеческого инсулина.

Человеческий инсулин в настоящее время является препаратом выбора для лечения пациентов с впервые выявленным СД. Компании-производители намерены постепенно отказаться от выпуска гетерологичных инсулинов, что приведет к снижению доли больных СД, принимающих препараты животного происхождения. Существуют опасения увеличения частоты гипогликемии после перевода на человеческий инсулин и доступности препаратов животного происхождения, особенно в развивающихся странах. В этом систематическом обзоре не установили существенных различий в безопасности и эффективности инсулинов различного происхождения. Однако препараты человеческого инсулина были выведены на рынок без доказательств преимущества по сравнению с очищенными инсулинами животного происхождения, особенно свиным.

Richter B., Neises G. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1 №: CD003816

Инсулин среднего vs длительного действия в лечении СД 1 типа

СД 1 типа – хроническое заболевание, сопровождающееся острыми и поздними осложнениями. Лечение этого заболевания направлено на устранение симптомов гипергликемии, уменьшение частоты и выраженности микро- и макрососудистых поздних осложнений, сохранение качества жизни пациента. Зачастую в терапии СД применяют препараты инсулина среднего и длительного действия.

Этот обзор посвящен оценке эффективности лечения больных СД 1 типа препаратами инсулина среднего и длительного действия.

В обзор вошли рандомизированные контролируемые исследования по оценке инсулинов среднего и длительного действия в терапии СД 1 типа. Было отобрано 23 исследования. В основную и контрольную группу включили 3872 и 2915 участников соответственно. Взвешенная разница средних (ВРС) для уровня гликозилированного гемоглобина составила -0,08 (95% доверительный интервал (ДИ) -0,12-(-0,04) в пользу инсулина длительного действия. ВРС между группами по уровню глюкозы в плазме натощак и уровню гликемии соответствовала -0,63 (95% ДИ -0,86-(-0,40) и -0,86 (95% ДИ -1,00-(-0,72) в пользу инсулина длительного действия. Относительный риск (ОР) возникновения гипогликемии составил 0,93 (95% ДИ 0,8-1,08) по сравнению с пациентами, принимавшими инсулин среднего действия. ОР случаев тяжелой гипогликемии достигал 0,73 (95% ДИ 0,61-0,87), ночных эпизодов гипогликемии – 0,70 (95% ДИ 0,63-0,79). ВРС между группами составила -0,77 (95% ДИ -0,89-(-0,65), 0 (95% ДИ -0,02-0,02) и -0,40 (95% ДИ -0,45-(-0,34) соответственно для общего количества гипогликемических событий, тяжелых и ночных эпизодов гипогликемии в течение последующего 100-дневного наблюдения. Прибавка массы тела оказалась более выраженной в контрольной группе. Не выявили различий в качестве или количестве тяжелых побочных реакций или случаев смерти.

Таким образом, инсулины длительного действия благотворно влияют на уровень гликемии в ночное время. Однако их влияние на общий контроль диабета клинически не подтверждено. Их использование в качестве базального инсулина при СД 1 типа требует дальнейшего обоснования.

Подводя итоги, необходимо еще раз подчеркнуть, что СД 1 типа является хроническим заболеванием, характеризующимся острыми и поздними осложнениями. Для лечения этой патологии применяют инсулин в режиме базисно-болюсной терапии. Нейтральный протамин Хагедорна (инсулин НПХ) ранее считался стандартным препаратом базального инсулина для лечения пациентов с СД 1 типа. На протяжении последних лет появились новые пролонгированные инсулины с более физиологичным профилем действия: инсулин ультраленте, а затем инсулины гларгин и детемир. Теоретически их преимущества заключаются в благотворном влиянии на уровень глюкозы и частоту осложнений, в частности в профилактике гипогликемии и поздних осложнений. Цель данного обзора – путем сравнения эффекта инсулина среднего и пролонгированного действия на контроль диабета оценить, насколько это теоретическое преимущество соответствует реальному.

Методологическое качество включенных в обзор работ было оценено как среднее или низкое. Продолжительность исследований не превышала одного года. Уровень гликозилированного гемоглобина – показателя контроля диабета – оказался ниже в группе инсулина длительного действия, однако клиническое значение наблюдаемой разницы довольно сомнительно. Инсулины более длительного действия в основном выигрывали за счет продолжительности эффекта, который позволял «перекрывать» ночные часы, что обеспечивало снижение уровня глюкозы натощак и меньшее количество эпизодов ночной гипогликемии. Данные о поздних осложнениях отсутствовали.

Имеющиеся в настоящее время данные не могут служить доказательством преимущества и риска применения инсулинов длительного действия, поэтому необходимы результаты отдаленного наблюдения.

Vardi M. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3 №: CD006297

Непрерывная подкожная инфузия инсулина vs многократные инъекции инсулина в лечении СД 1 типа

СД 1 типа можно рассматривать как комплекс метаболических нарушений, возникающих в результате дефекта секреции инсулина. Это заболевание в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов, а также членов их семей. Осложнения СД могут возникать со стороны глаз, почек, нервной и сердечно-сосудистой систем. Диабет может манифестировать в любом возрасте и является одной из наиболее распространенных хронических патологий детей и подростков. Поскольку мероприятия по профилактике СД в настоящее время не разработаны, жизненно необходимы эффективные режимы лечения, применение которых поможет достичь оптимального контроля заболевания и свести к минимуму колебания уровня глюкозы в крови (гипо- или гипергликемию). Контроль гликемии может осуществляться в виде традиционной инсулинотерапии (многократные инъекции инсулина в сутки, МИИ) или непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ). Для НПИИ необходимо устройство с инсулиновой помпой, которая запрограммирована на инфузию инсулина с учетом индивидуальных потребностей в дозе, зависящей от режима питания и естественных колебаний уровня глюкозы в крови.

Для оценки результатов НПИИ в сравнении с МИИ проанализировали результаты рандомизированных контролируемых исследований НПИИ vs три и более инъекций инсулина в день в лечении СД 1 типа.

Были отобраны двадцать три рандомизированных исследования с участием 976 пациентов с СД 1 типа. В семи исследованиях из 23 принимали участие больные моложе 18 лет, в остальных – только взрослые. Установлена статистически достоверная разница в уровне гликозилированного гемоглобина, свидетельствующая о преимуществе НПИИ (ВРС= -0,3%; 95% ДИ -0,1-(-0,4). Не выявлены очевидные различия между методами инсулинотерапии при нетяжелой гипогликемии, но НПИИ оказалась более эффективной при тяжелой гипогликемии. Качество жизни оказалось выше у пациентов, применяющих НПИИ. По влиянию на массу тела оба метода лечения достоверно не различались.

Таким образом, существующие данные свидетельствуют о преимуществе НПИИ перед традиционной инсулинотерапией по степени гликемического контроля у пациентов с СД 1 типа. В то же время частота нетяжелых гипогликемических событий при применении НПИИ не уменьшается. На сегодня данных о побочных эффектах, уровне смертности, заболеваемости и расходах на лечение недостаточно. В будущих исследованиях следует предусмотреть оценку этих показателей.

Misso M.L. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. №: CD005103

НПИИ vs МИИ у беременных с СД

При СД отмечают повышение уровня глюкозы в крови выше нормального физиологического, что вызывает повреждение многих органов и систем, включая сердечно-сосудистую и выделительную. Беременность вызывает физиологическое снижение действия инсулина: у женщин, больных СД, это приводит к увеличению потребности в инсулине. Очень важно контролировать уровень сахара в крови у беременных с СД, поскольку неадекватный контроль гликемии увеличивает риск аномалий у ребенка, вероятность выкидыша или мертворождения, а также может привести к макросомии плода и осложнениям в родах. Обычно инсулин назначают подкожно, что общепринято считается традиционной интенсивной инсулинотерапией. Однако в последнее время все чаще фигурирует термин МИИ. Альтернативным

методом инсулинотерапии является НПИИ. Было высказано предположение о том, что этот метод может способствовать стабилизации уровня глюкозы в крови и это благотворно скажется на состоянии матери и ребенка (без возникновения побочных эффектов).

Для сравнения НПИИ с МИИ у беременных с СД проанализировали результаты двух рандомизированных контролируемых исследований (60 женщин, 61 плод). Отмечено достоверное увеличение массы тела новорожденных при НПИИ во время беременности матери в сравнении с МИИ (ВРС 220,56; 95% ДИ -2,09-443,2). Однако, принимая во внимание отсутствие существенных различий (ОР 3,20; 95% ДИ 0,14-72,62) в частоте макросомии (масса тела больше 4000 г), это не рассматривалось авторами как клинически значимый факт. Отсутствовали достоверные различия по другим конечным точкам, что может объясняться небольшим количеством испытаний, включенных в метаанализ, и малым числом участников. Также не установлены достоверные различия по перинатальной смертности (ОР 2,00; 95% ДИ 0,20-19,91), аномалиям плода (ОР 1,07; 95% ДИ 0,07-15,54), гипогликемии (ОР 3,00; 95% ДИ 0,35-25,87) или гипергликемии у матерей (ОР 7,00; 95% ДИ 0,39-125,44).

Таким образом, отсутствуют надежные доказательства преимущества одного метода инсулинотерапии перед другим у беременных с СД. По результатам отобранных исследований нельзя прийти к неоспоримому заключению, следовательно, необходимо проведение высококачественных рандомизированных исследований, которые позволят оценить эффективность НПИИ vs МИИ по адекватным конечным точкам.

Farrar D., Tuffnell D.J., West J. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. №: CD005542

Монотерапия инсулином vs комбинированная терапия инсулином и пероральными сахароснижающими средствами пациентов с СД 2 типа

До настоящего момента было неясно, следует ли пациентам с СД 2 типа, у которых не достигнут адекватный гликемический контроль, несмотря на применение максимальных доз пероральных сахароснижающих средств (ПСС), назначать инсулин в монотерапии или в комбинации с ПСС. Считают, что назначение однократной инъекции инсулина в сутки в дополнение к ПСС может облегчить начало инсулинотерапии при СД 2 типа.

Для оценки влияния монотерапии инсулином в сравнении с комбинацией инсулина и ПСС проведен обзор рандомизированных контролируемых испытаний, сопровождавшихся как минимум 2-месячным периодом последующего наблюдения.

Отбрали двадцать рандомизированных контролируемых исследований (28 сравнений), которые в среднем продолжались 10 месяцев. В них приняли участие 1811 пациентов, средний возраст которых составил 59,8 года, а средняя продолжительность СД – 9,6 года. В целом методологическое качество исследований было низким. Ни в одном из них не проводили оценку заболеваемости, общей летальности и смерти, связанной с СД. В 13 исследованиях (21 сравнение) было получено достаточно данных для расчета суммарного эффекта терапии на гликемический контроль. Комбинированная терапия инсулином и ПСС обладала статистически значимыми преимуществами по влиянию на гликемический контроль перед монотерапией инсулином только в том случае, когда последняя была представлена однократной инъекцией инсулина НПХ в сутки. Однако монотерапия инсулином два раза в сутки (НПХ или разными препаратами инсулина) обеспечивает лучший гликемический контроль, чем комбинированная терапия ПСС и инсулином однократно утром. Режимы использования ПСС и инсулина НПХ, вводимого перед сном, обеспечивают сравнимый гликемический контроль с монотерапией инсулином, применявшимся два или более раз в сутки. В целом комбинированная терапия инсулином и ПСС ассоциировалась с относительным снижением суточной потребности в инсулине на 43% по сравнению с монотерапией инсулином. В 14 исследованиях (22 сравнения) сообщалось о возникновении эпизодов гипогликемии, в 13 не установили достоверных различий в частоте симптомной или биохимически выявленной гипогликемии между различными режимами лечения. Также

не обнаружили статистически значимых различий в качестве жизни. Комбинированная терапия ПСС (при условии применения метформина ± производных сульфонилмочевины) и инсулином НПХ, вводимым перед сном, привела к достоверно меньшему приросту массы тела по сравнению с монотерапией инсулином. Во всех других сравнениях не выявили достоверных различий в отношении увеличения массы тела.

Таким образом, комбинированная терапия ПСС и инсулином НПХ, вводимым перед сном, обеспечивает сопоставимый гликемический контроль и ассоциируется с меньшим набором массы тела (если используется метформин) по сравнению с монотерапией инсулином. Из-за отсутствия исследований остается неясным, обладает ли преимуществами комбинация инсулина с метформином перед метформином + производное сульфонилмочевины. В большинстве случаев не установлены достоверные различия в частоте и тяжести гипогликемических событий в сравниваемых группах лечения. Ни в одном из исследований не изучали заболеваемость и смертность, связанную с СД.

Goudswaard A.N. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. №: CD003418

Аналоги инсулина короткого действия vs препараты человеческого инсулина в лечении СД

Применение аналогов инсулина короткого действия в лечении СД по-прежнему остается спорным вопросом, что отражено во многих научных дискуссиях. Аналоги инсулина короткого действия (лиспро, аспарт, глюлизин) действуют быстрее, чем обычный человеческий инсулин. Они могут вводиться непосредственно перед приемом пищи и приводят к снижению уровня глюкозы в крови после приема пищи.

Для оценки влияния аналогов инсулина короткого действия в сравнении с препаратами человеческого инсулина проанализировали результаты рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью не менее четырех недель.

В общей сложности отобрали 49 рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 8274 человека. Большинство исследований были низкого методологического качества.

При оценке по уровню HbA_{1c} у пациентов с СД 1 типа применение аналогов инсулина оказалось незначительно эффективнее (ВРС -0,1%; 95% ДИ -0,2-(-0,1), в то время как у больных СД 2 типа преимуществ этих препаратов не выявили (ВРС 0%; 95% ДИ -0,1-0).

При анализе в подгруппах было установлено, что эффективность аналогов инсулина, оцененная по уровню HbA_{1c}, оказалась несколько выше, чем при применении НПИИ (ВРС -0,2%; 95% ДИ -0,3-(-0,1), и лишь немного превосходила таковую традиционной интенсивной инсулинотерапии (ВРС -0,1%; 95% ДИ -0,1-0).

В среднем частота гипогликемических эпизодов у одного пациента в месяц была ниже на фоне аналогов инсулина (ВРС -0,2; 95% ДИ -1,1-0,7 при СД 1 типа и ВРС -0,2; 95% ДИ -0,5-0,1 при СД 2 типа).

В исследованиях с участием больных СД 1 типа частота тяжелых эпизодов гипогликемии при приеме аналогов инсулина колебалась от 0 до 247,3 (в среднем 21,8) эпизодов на 100 человеко-лет, а при использовании традиционных препаратов инсулина – от 0 до 544 (медиана 46,1). При СД 2 типа частота гипогликемий составляла от 0 до 30,3 (в среднем 0,3) эпизода на 100 человеко-лет в группе аналогов инсулина и от 0 до 50,4 (в среднем 1,4) на фоне инсулина.

Ни в одном из исследований не планировали изучение возможных отдаленных последствий (например, смертность, диабетические осложнения).

Таким образом, анализ показывает лишь незначительные преимущества аналогов инсулина короткого действия у большинства пациентов, ранее принимавших инсулин. До получения результатов изучения отдаленной эффективности и безопасности к выбору этих препаратов следует подходить взвешенно, несмотря на их энергичное продвижение. Для определения безопасности аналогов инсулина необходимо

проведение длительного наблюдения за большим количеством пациентов, а также хорошо спланированных исследований с участием беременных, чтобы определить профиль безопасности как для матери, так и для плода.

Siebenhofer A. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2 №: CD003287

Аналоги инсулина длительного действия vs инсулин НПХ (человеческий инсулин изофан) в лечении СД 2 типа

Несмотря на результаты эпидемиологических исследований, свидетельствующие о том, что увеличение концентрации глюкозы в крови ассоциируется с повышенным риском развития микро- и макроваскулярных осложнений, данные о благоприятном воздействии антигипергликемической терапии у пациентов с СД 2 типа противоречивы. В двух крупных исследованиях – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и UGDP (University Group Diabetes Program) – не было установлено снижение частоты сердечно-сосудистых конечных точек при улучшении метаболического контроля. Теоретические преимущества новых аналогов инсулина могут заключаться в уменьшении макро- и микрососудистых событий.

Для оценки влияния эффективности и безопасности длительного лечения аналогами инсулина длительного действия (гларгин и детемир) по сравнению с таковыми инсулина НПХ у больных СД 2 типа провели обзор рандомизированных контролируемых испытаний продолжительностью не менее 24 недель с участием взрослых пациентов с этой патологией.

Инсулин НПХ – современный стандарт среди препаратов базального инсулина для гипогликемической терапии у больных СД 2 типа. Механизм действия этого инсулина у разных пациентов может варьироваться, что является причиной сложности достижения долгосрочного метаболического контроля у отдельных больных. Было отобрано шесть исследований, в которых сравнивали инсулины гларгин и НПХ, и два – детемир vs НПХ. Методологическое качество всех исследований оценили как низкое. В этих испытаниях 1715 пациентов рандомизировали в группу терапии инсулином гларгин и 578 больных – инсулином детемир. Продолжительность включенных в обзор исследований колебалась от 24 до 52 недель. Метаболический контроль, оцениваемый по уровню гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} как суррогатной конечной точки, и побочные эффекты не отличались между группами лечения. Хотя статистически значимые различия по частоте эпизодов тяжелой гипогликемии не были установлены ни в одном из исследований, общая частота гипогликемических событий, а также симптомных и ночных эпизодов оказалась достоверно ниже у пациентов, получавших инсулины гларгин или детемир. Нет доказательств влияния аналогов инсулина длительного действия на такие конечные точки, как смертность, заболеваемость, качество жизни и расходы на лечение.

Таким образом, при анализе установлены незначительные клинические преимущества аналогов инсулина длительного действия в отношении симптомных ночных эпизодов гипогликемии при лечении пациентов с СД 2 типа, ранее получавших базальный инсулин. Нет убедительной информации о частоте и характере поздних осложнений или о возможных различиях в смертности при использовании вышеуказанных методов терапии. В одном исследовании установлена высокая частота прогрессирования диабетической ретинопатии у больных, получавших инсулин гларгин, тогда как в другом исследовании результат оказался противоположным. В связи с этим невозможно сделать окончательное заключение о безопасности лечения инсулином гларгин. По результатам анализируемых испытаний также невозможно говорить о влиянии изучавшихся новых инсулинов на качество жизни больных и об их экономической эффективности. До получения данных об эффективности и безопасности в отдаленном периоде рекомендован взвешенный подход к терапии инсулинами гларгин или детемир.

Horvath K. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. №: CD005613

Подготовил Олег Мазуренко

