

достаточностью) малыми дозами (2 МЕ/сут) препарата рекомбинантного ГР Биосома увеличивало рост (при открытых зонах роста), основной обмен, массу тела, ИМТ, уменьшало соотношение ОТ/ОБ, положительно меняло композицию тела (увеличивало тощую и водяную массу), гормональные показатели, улучшало общее самочувствие, внешность, мышечную силу, психологическое самочувствие.

Выводы

1. Лечение взрослых больных гипопитуитаризмом с соматотропной недостаточностью малыми дозами (2 МЕ/сут) препарата рекомбинантного ГР Биосома увеличивает рост пациентов с еще незакрытыми зонами роста.
2. На фоне лечения увеличились масса тела, ИМТ и уменьшилось соотношение ОТ/ОБ за 6 и 12 мес. Во 2-м полугодии показатели не менялись.
3. Во время лечения менялась композиция тела — достоверно увеличилась тощая и водяная масса тела за 6 и 12 мес по сравнению с базальной. Жировая масса тела на фоне лечения не менялась.
4. Во время всего лечения ГР биосома постоянно увеличивался основной обмен.
5. На фоне лечения не менялся уровень ГР, ТТГ, гонадотропинов, половых гормонов, кортизола в крови.
6. В течение всего периода лечения до 12-го месяца достоверно увеличивался уровень ИРФ-1 и T_3 в крови. Выявлена положительная корреляция ме-

жду уровнем ИРФ-1 и T_3 в крови во время лечения. Уровень свободного T_4 в крови за 6 мес лечения ГР достоверно снизился в пределах нормы и повысился до базального уровня за 12 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998.
2. Binnerts A., Deurenberg P., Swart G. R. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1992. — Vol. 55. — P. 918—923.
3. Binnerts A., Swart G. R., Wilson J. H. et al. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 37. — P. 79—87.
4. Cuneo R. C., Salomon F., McGauley G. A. et al. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 37. — P. 387—397.
5. Growth Hormone Replacement Therapy in Adults with Hypopituitary Disease: a Guide to Diagnosis and Management / Ed. by The Medicine Group (Education) Ltd. — Oxfordshire, 1998.
6. Growth Hormone in Adults: Physiological and Clinical Aspects / Eds. A. Juul, J. O. L. Jorgensen. — Cambridge, 2000.
7. Jorgensen J. O. L., Pedersen S. B., Borglum J. et al. // Metabolism. — 1994. — Vol. 43. — P. 872—877.
8. Rosen T., Hansson T., Granhed H. et al. // Acta Endocrinol. — 1993. — Vol. 129. — P. 201—208.
9. Rosen T., Wren L., Wilhelmsen L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 40. — P. 111—116.
10. Shahi M., Beshyah S., Hackett D. et al. // Br. Heart J. — 1991. — Vol. 66. — P. 58—62.
11. Stenlof K., Johansson J. O., Lonn L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1255—1260.
12. Thuesen L., Jurgensen J. O. L., Muller J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 41. — P. 615—620.
13. Wolthers T., Grofte T., Moler N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1416—1419.
14. Wolthers T., Grofte T., Norrelund H. et al. // Metabolism. — 1998. — Vol. 47. — P. 83—88.

Поступила 14.05.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.357:577.175.72].03:616.43

М. Б. Анциферов, Л. Г. Дорофеева, О. М. Котешкова, Н. А. Колерова, Д. А. Горелова, Е. В. Петранева

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНА ГЛАРГИН (ЛАНТУС) В РАБОТЕ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ МОСКВЫ: АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Эндокринологический диспансер (главный врач — проф. М. Б. Анциферов) Департамента здравоохранения Москвы

Приведены результаты клинического применения инсулина гларгин (лантус) в работе эндокринологической службы Москвы. Дана оценка эффективности, безопасности и удовлетворенности лечением сахарного диабета (СД). Представлены данные по длительному наблюдению пациентов, получающих лантус в качестве базального инсулина в реальной клинической практике. Показано, что применение инсулина гларгин (лантус) в качестве базального инсулина позволяет значительно улучшить гликемический контроль у пациентов с СД 1-го и 2-го типов не только при кратковременном курсе лечения (3 мес), но и при длительном применении (1 год). При этом улучшение показателей углеводного обмена не сопровождается увеличением дозы базального инсулина у пациентов с СД 1-го типа, в то время как у пациентов СД 2-го типа наблюдается увеличение дозы лантуса по сравнению с дозой НПХ-инсулина. Наиболее значительное улучшение показателей гликемии наблюдается при применении поддерживающей дозы через 1 год лечения. Почти все пациенты с СД 1-го и 2-го типов выразили удовлетворенность лечением и желание продолжить терапию лантусом. Полученные в данной работе результаты способствовали интеграции накопленного клинического опыта в работу всей эндокринологической службы Москвы.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, гларгин, лантус, инсулинотерапия, гликемический контроль.

The paper presents the results of clinical use of glargine insulin (Lantus) in the work of the Moscow endocrinological service. It gives an assessment of the effectiveness, safety, and satisfaction with treatment for diabetes mellitus (DM). The data on a follow-up of patients receiving Lantus as basal insulin in real clinical practice are shown. The use of glargine insulin (Lantus) as basal insulin not only in the short (3-month) course of therapy, but also in the long (1-year) course is demonstrated to considerably improve glycemic control in patients with types 1 and 2 DM. The improvement of carbohydrate metabolic parameters is not attended by the increase in the dose of basal insulin in patients with type 1 DM while the increase in the dose of Lantus was observed in patients with type 2 DM as compared with that of NPH insulin. The greatest improvement in the parameters of glycemia was seen 1 year following the

use of Lantus in a maintaining dose. Almost all patients with types 1 and 2 expressed their satisfaction with treatment and their wish to continue Lantus therapy. The results obtained from this study promoted the integration of the accumulated clinical experience into the work of the whole endocrinological service of Moscow.

Key words: types 1 and 2 diabetes mellitus, glargin, lantus, insulin therapy, glycemic control.

Высокая медико-социальная значимость сахарного диабета (СД) обусловлена постоянно растущей распространенностью заболевания, которая, по данным ВОЗ, к 2025 г. достигнет 300 млн человек, а также высокой частотой и тяжестью осложнений данного заболевания, ведущих к инвалидизации и преждевременной смерти трудоспособного населения. В Российской Федерации по данным регистра СД в 2004 г. насчитывалось более 2 млн больных СД.

Клинические исследования DCCT при СД 1-го типа, UKPDS и Kumamoto Study при СД 2-го типа продемонстрировали необходимость достижения компенсации углеводного обмена с целью профилактики осложнений данного заболевания. В DCCT снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с 9 до 7% привело к снижению риска развития ретинопатии на 63%, нефропатии на 54%, нейропатии на 60%. В UKPDS было показано, что снижение уровня HbA_{1c} с 7,9 до 7% ведет к снижению риска развития ретинопатии на 21%, нефропатии на 34%. Таким образом, на сегодняшний день, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (АДА), терапевтической целью для пациентов с СД 1-го и 2-го типов является уровень $HbA_{1c} < 7\%$. Более жесткие терапевтические цели предложены European Diabetes Policy Group (1998) для пациентов с СД 1-го типа: уровень HbA_{1c} 6,1–7,5%, гликемия натощак 5,1–6,5 ммоль/л, через 2 ч после еды 7,6–9 ммоль/л, перед сном 6–7,5 ммоль/л, для пациентов с СД 2-го типа: содержание $HbA_{1c} < 6,5\%$, гликемия натощак $\leq 5,5$ ммоль/л, через 2 ч после еды $< 7,5$ ммоль/л.

В то же время, несмотря на очевидную необходимость жесткого контроля гликемии для профилактики поздних осложнений, в реальной жизни пациенты с СД имеют уровень HbA_{1c} гораздо выше рекомендованного не только European Diabetes Policy Group, но и АДА, т. е. находятся в состоянии хронической суб- и декомпенсации углеводного обмена. При СД 1-го типа, требующем пожизненной заместительной терапии инсулином, данная ситуация связана с объективными сложностями имитации физиологической секреции инсулина в силу несовершенства имеющихся в арсенале диабетологов препаратов инсулина (наличие пиков действия у НПХ-инсулинов; более длительный, чем необходимо, период действия простых инсулинов). При СД 2-го типа необходимо постоянное усиление сахарпонижающей терапии с целью сохранения контроля гликемии, что связано с прогрессирующим естественным течением СД 2-го типа: нарушение нормальной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы начинается задолго до момента постановки диагноза, и в дальнейшем скорость снижения секреции инсулина составляет примерно 5% в год. Таким образом, применение инсулина при СД 2-го типа с целью ком-

пенсации функции β -клеток является логичным терапевтическим подходом для достижения оптимального гликемического контроля [6].

Одним из способов улучшения компенсации углеводного обмена является создание и внедрение в клиническую практику новых препаратов, обладающих улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. В настоящее время в повседневную клиническую практику широко входит аналог инсулина длительного действия — инсулин гларгин (лантус, "Санофи-Авентис"). На сегодняшний день инсулин гларгин является единственным аналогом инсулина длительного действия, при однократном введении которого обеспечивается базальный контроль гликемии в течение 24 ч [2]. Данный аналог инсулина производится с использованием рекомбинантной ДНК-технологии, использующей в качестве продуцирующего организма непатогенный лабораторный штамм *Escherichia coli* (K12). В молекуле инсулина гларгин аспарагин в положении 21 А-цепи заменен на глицин, а к С-концу В-цепи в положения 31 и 32 добавлено 2 остатка аргинина. Эти изменения привели к смещению изоэлектрической точки молекулы с рН 5,4 до 6,7. Благодаря этому уменьшилась растворимость препарата при физиологических значениях рН, т. е. в нейтральной среде подкожной жировой клетчатки. При этом инсулин гларгин хорошо растворим во флаконе при значении рН 4,0. Поскольку препарат во флаконе имеет кислую рН, его нельзя смешивать с инсулинами, имеющими нейтральную рН, например с инсулином регулар. В то же время растворимая (прозрачная) форма препарата не требует его ресуспендирования непосредственно перед введением (в отличие ситуации с НПХ- или цинк-инсулинами, когда неправильное перемешивание ведет к значительной вариабельности действия). После подкожного введения препарат вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов, из которых в дальнейшем происходят высвобождение гексамеров и их диссоциация с образованием димеров и мономеров. Постепенное проникновение мономеров и димеров через мембрану капилляров обеспечивает беспииковый и более длительный профиль активности по сравнению с таковым у НПХ-инсулинов [3]. Беспииковый профиль действия лантуса в течение 24 ч позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентрации глюкозы в течение суток по сравнению с препаратами человеческого инсулина среднего и длительного действия. Кроме того, препарат обеспечивает базальный контроль гликемии в течение 24 ч при однократной инъекции независимо от времени введения. Это делает его применение не только эффективным, но и удобным для пациентов, улучшая качество жизни больных и облегчая назначение инсулинотерапии

как для врача, так и для пациента. В настоящее время завершены многоцентровые исследования, подтвердившие эффективность и безопасность применения инсулина гларгин у пациентов с СД как 1-го [4], так и 2-го типов [7, 8, 10, 11].

Эффективность и безопасность комбинации инсулина гларгин с пероральными сахарпонижающими препаратами (ПСПП) у пациентов с СД 2-го типа, ранее не компенсированных терапией ПСПП, была подтверждена в исследовании "Лечение до цели" [5]. В этом исследовании участвовало 756 больных, не получавших ранее инсулин, которых наблюдали в течение 24 нед. Было показано, что активное титрование дозы инсулина гларгин на фоне терапии ПСПП позволяет добиться улучшения контроля гликемии (в конце исследования средний уровень $Hb A_{1c}$ составил 6,96%). Кроме того, вариабельность гликемии и частота ночной гипогликемии были ниже в группе больных, получавших в качестве базального инсулина гларгин, а не НПХ-инсулин.

Исследование LANMET показало эффективность и безопасность добавления инсулина гларгин к метформину у пациентов с СД 2-го типа и избыточной массой тела или ожирением [9]. К тому же была продемонстрирована возможность успешного вовлечения пациентов в процесс лечения заболевания.

В мае 2003 г. инсулин гларгин (лантус) был зарегистрирован в Российской Федерации. Одним из первых регионов, где начали применять препарат, стала Москва.

В связи с этим нами было проведено исследование применения инсулина гларгин (лантус) в широкой клинической практике.

Основные цели исследования: оценка эффективности инсулина гларгин (лантус) в достижении адекватного гликемического контроля ($Hb A_{1c} < 7\%$, гликемия натощак $< 5,5$ ммоль/л) у пациентов с СД 1-го и 2-го типов, ранее не компенсированных на предшествующей сахарпонижающей терапии; приобретение врачами личного опыта применения лантуса в лечении больных СД 1-го и 2-го типа с использованием удобного алгоритма перевода и титрации.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись уровень $Hb A_{1c} > 7\%$; возраст старше 18 лет; использование средств самоконтроля для мониторинга гликемии; мотивация на достижение компенсации заболевания.

Дизайн и протокол исследования. Многоцентровое, открытое исследование в течение 3 мес проводили в поликлиниках и стационарах Москвы. В исследовании участвовали М. Б. Анциферов, Л. Г. Дорофеева, О. М. Котешкова, Е. А. Веселова, И. В. Волокитин, Т. Н. Зуева, Л. А. Капустина, Т. Г. Курцева, Е. И. Покровская, Е. В. Поспелова, К. В. Сокомян, Е. В. Ходькова, Б. М., Хадонова, К. Г. Цагурия, Л. Ю. Моргунов, Э. Р. Хасанова, С. Г. Ведяшкина, Г. А. Королева, М. В. Поленова, М. В. Ча-

чаишвили, Л. П. Акопян, Л. И. Любимова, Т. Г. Вязникова.

Визиты к врачу и телефонные контакты было рекомендовано осуществлять еженедельно.

Рекомендованная начальная доза инсулина гларгин у пациентов с СД 1-го типа, которые получали НПХ-инсулин 1 раз в день, была эквивалентна дозе НПХ-инсулина. Если пациенты с СД 1-го типа получали более 1 инъекции НПХ-инсулина в сутки, то при назначении инсулина гларгин суточную дозу НПХ-инсулина рекомендовали снижать на 20–30%. Коррекцию дозы инсулина гларгин проводили индивидуально 1 раз в неделю с учетом результатов самоконтроля уровня гликемии натощак, добиваясь ее снижения до значений $\leq 5,5$ ммоль/л.

Рекомендованная начальная доза инсулина гларгин при добавлении к ПСПП у пациентов с СД 2-го типа, ранее никогда не получавших инсулин, составляла 10 МЕ. Больных, которые получали НПХ-инсулин 1 раз в день, рекомендовано было переводить на инсулин гларгин в той же дозе. Если пациенты получали более 1 инъекции НПХ-инсулина в сутки, то при назначении инсулина гларгин суточную дозу НПХ-инсулина было рекомендовано снижать на 20–30%. Дозу титровали 1 раз в неделю с учетом результатов самоконтроля уровня гликемии натощак, добиваясь ее снижения до значений $\leq 5,5$ ммоль/л (табл. 1).

Статистический анализ проводили с использованием дисперсионного анализа повторных измерений ANOVA для оценки переменных эффективности — величин концентрации глюкозы крови натощак, уровней $Hb A_{1c}$, дозы инсулина и массы тела пациентов во время разных визитов. В необходимых случаях параметрический анализ подтверждали непараметрическим критерием Фридмана множественных сравнений. Для определения момента наступления различий использовали метод множественных сравнений — критерий Ньюмена—Кейлса. Для получения оценки вероятности p использовали как критерии Стьюдента, так и непараметрические критерии Mann—Whitney, Wilcoxon's signed rank sum test, Fisher exact test. Вычисляли соответствующие 95% доверительные интервалы для оцениваемых показателей эффективности. Для оценки эффекта лечения использовали двусторонний критерий значимости для разности частот. Все статистические тесты были двусторонними при уровне значимости 0,05. Описательная статистика для величины $Hb A_{1c}$ и величины глюкозы крови была представлена в виде точечных характеристик: среднее арифметическое значение, стандартное откло-

Таблица 1

Схема еженедельной титрации дозы инсулина гларгин для пациентов с СД 2-го типа

Среднее значение гликемии натощак при самостоятельном измерении за 2 предшествующих титрации дня, включая день титрации, ммоль/л	Увеличение дозы инсулина, МЕ/сут
≥ 10	8
7,8–10	6
6,7–7,8	4
5,6–6,7	2

Таблица 2

Исходная характеристика пациентов с СД 1-го и 2-го типов

Показатель	Пациенты с СД 1-го типа	Пациенты с СД 2-го типа
Число больных	187 (33)	387 (67)
Пол (м/ж), %	51/49	74/26
Возраст, годы	33,6 ± 12,9	57,7 ± 9,7
Длительность заболевания, годы	10,1 ± 8,0	11,1 ± 6,5
Гликемия натощак, ммоль/л	10,9 ± 3,1	11,3 ± 3,1
Hb A _{1c} , %	9,5 ± 2,3	9,9 ± 2,0
Исходная терапия:		
диетотерапия	—	3 (1)
ПСПП	—	105 (27)
1 препарат	—	56
2 препарата	—	49
комбинированная инсулинотерапия (ПСПП + НПХ-инсулин)	—	147 (38)
моноинсулинотерапия (базис-болюсная инсулинотерапия)	187 (100)	132 (34)

Примечание. В скобках — процент.

нение, медиана, минимальное и максимальное значения. Дозы инсулина описывали медианами. Для основной переменной оценки эффекта определяли мощность вывода.

Результаты

В исследование были включены 574 пациента с СД 1-го и 2-го типов, характеристики которых представлены в табл. 2. Завершили исследование 559 (97,4%) человек, таковыми мы считали пациентов, имеющих все данные об уровне Hb A_{1c}, гликемии натощак и дозе лантуса в начале и конце исследования.

Анализ эффективности терапии

Пациенты с СД 1-го типа

В результате применения лантуса в течение 3 мес уровень Hb A_{1c} снизился с 9,5 до 7,4% ($p < 0,001$) (рис. 1, а). Целевого уровня Hb A_{1c} ($< 7\%$) удалось достичь у 47% больных, доля пациентов с уровнем Hb A_{1c} 7–8% увеличилась на 10%, а доля пациентов с уровнем Hb A_{1c} $> 8\%$ снизилась на 48% ($p < 0,001$).

Уровень гликемии натощак в течение 3 мес снизился с 10,9 до 6,2 ммоль/л ($p < 0,001$). При анализе средних значений гликемии натощак была выявлена следующая динамика: 26% пациентов достигли целевого уровня гликемии натощак $< 5,5$ ммоль/л, с 12 до 64% увеличилась доля пациентов с уровнем гликемии натощак 5,5–7,5 ммоль/л, в то время как

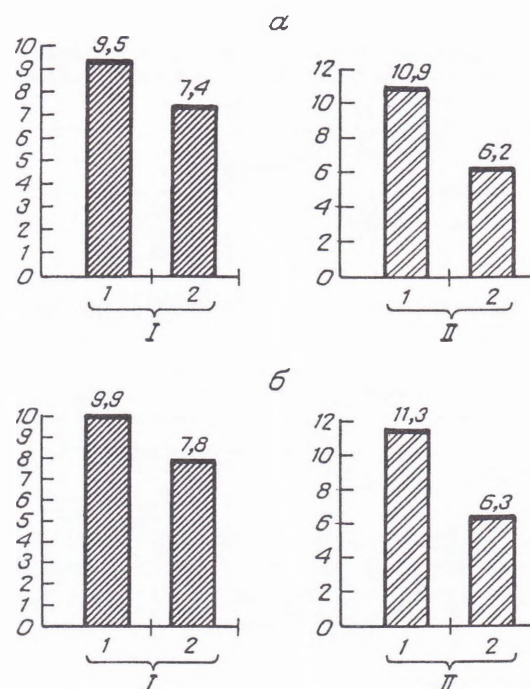


Рис. 1. Динамика уровня Hb A_{1c} (I; в %) и глюкозы крови натощак (II; в ммоль/л) через 3 мес лечения лантусом у пациентов с СД 1-го (а) и 2-го (б) типов.

I — начало лечения; 2 — через 3 мес лечения.

доля пациентов с уровнем гликемии натощак $> 7,5$ ммоль/л снизилась с 87 до 10% ($p < 0,001$).

При оценке динамики доз инсулина в начале и конце исследования не получено достоверных различий в дозах болюсного инсулина, в суммарных дозах инсулина, а также в соотношении болюсный/базальный инсулин (табл. 3). При оценке динамики дозы лантуса было отмечено ее увеличение на 7 МЕ (40%): с 17,3 МЕ в начале исследования до 24,2 МЕ в конце исследования ($p < 0,001$).

Пациенты с СД 2-го типа

В результате применения лантуса уровень Hb A_{1c} в течение 3 мес снизился с 9,9 до 7,8% ($p = 0,001$) (рис. 1, б). Компенсация углеводного обмена (Hb A_{1c} $< 7\%$) была достигнута у 40% больных, доля пациентов с уровнем Hb A_{1c} 1–8% увеличилась с 10 до 29%, а доля пациентов с уровнем Hb A_{1c} $> 8\%$ снизилась с 90 до 30% ($p < 0,00001$).

В течение 3 мес терапии лантусом уровень гликемии натощак снизился с 11,3 до 6,3 ммоль/л ($p = 0,001$). При оценке средних значений гликемии натощак была выявлена следующая динамика: целевого уровня гликемии натощак $< 5,5$ ммоль/л

Таблица 3

Динамика дозы инсулина у пациентов с СД 1-го типа

Доза инсулина до включения в исследование, МЕ				Доза инсулина через 3 мес, МЕ			
болюсный инсулин	базальный инсулин (НПХ)	суммарная доза	соотношение болюсный/базальный инсулин, %	болюсный инсулин	базальный инсулин (лантус)	суммарная доза	соотношение болюсный/базальный инсулин, %
25,9 ± 10,2	26,4 ± 9,6	47,9 ± 14,4	50/50	23,2 ± 7,5	24,2 ± 9	48,2 ± 13	50/50

Таблица 4

Доза базального инсулина и суммарная доза инсулина (в МЕ) у пациентов с СД 2-го типа до включения в исследование и через 3 мес

Предшествующая терапия	До включения в исследование		Через 3 мес	
	доза НПХ	суммарная суточная доза инсулина	доза лантуса	суммарная суточная доза инсулина
ПСПП	—	—	24,3	—
Комбинированная терапия	21,5	—	28,9	—
Моноинсулинотерапия	26,4	46,6	31,0	55,4

Примечание. Изменения носят статистически значимый характер.

удалось достичь у 30% больных, доля пациентов с уровнем гликемии натощак 5,5–7,5 ммоль/л увеличилась с 9 до 63%, а доля пациентов с уровнем гликемии натощак > 7,5 ммоль/л снизилась с 90 до 7% ($p < 0,00001$).

Нами также был проведен анализ эффективности применения лантуса в подгруппах пациентов с СД 2-го типа, выделенных в зависимости от исходной терапии.

Подгруппа пациентов с СД 2-го типа, исходно находившихся на терапии ПСПП. В подгруппе пациентов, исходно получавших только ПСПП, в течение 3 мес уровень Hb A_{1c} снизился с 9,9 до 7,5% ($p < 0,00011$). Целевой уровень Hb A_{1c} (< 7%) был достигнут у 33% больных, доля пациентов с уровнем Hb A_{1c} 7–8% увеличилась с 2 до 27%, а доля пациентов с уровнем Hb A_{1c} > 8% снизилась с 94 до 40%.

В результате применения лантуса уровень гликемии натощак в течение 3 мес снизился на 5,9 ммоль/л (с 11,9 до 6,0 ммоль/л; $p = 0,001$). При анализе средних значений гликемии натощак было отмечено, что целевого уровня гликемии натощак < 5,5 ммоль/л удалось достичь у 34% больных, доля пациентов с уровнем гликемии натощак 5,5–7,5 ммоль/л увеличилась с 2 до 27%, в то время как доля пациентов с уровнем гликемии натощак > 7,5 ммоль/л снизилась с 98 до 39% ($p < 0,00001$).

Средняя доза лантуса в этой группе пациентов в конце периода наблюдения составила 24,3 МЕ ($p < 0,00001$).

Подгруппа пациентов с СД 2-го типа, исходно находившихся на комбинированной инсулинотерапии (сочетание ПСПП и НПХ-инсулина). При переводе пациентов, находившихся на комбинированной инсулинотерапии, с НПХ-инсулина на лантус дозы ПСПП оставались прежними. В этой подгруппе больных в течение 3 мес уровень Hb A_{1c} снизился с 9,9 до 7,8% ($p = 0,001$). Компенсации углеводного обмена (Hb A_{1c} < 7%) удалось достичь у 31% больных, доля пациентов с уровнем Hb A_{1c} 7–8% увеличилась с 11 до 28%, а доля пациентов с уровнем Hb A_{1c} > 8% снизилась с 85 до 41%.

В течение 3 мес терапии лантусом уровень гликемии натощак снизился с 11,2 до 6,3 ммоль/л ($p = 0,001$). Целевого уровня гликемии натощак <

5,5 ммоль/л удалось достичь у 20% больных, доля пациентов с уровнем гликемии натощак 5,5–7,5 ммоль/л увеличилась с 7 до 68%, а доля пациентов с уровнем гликемии натощак > 7,5 ммоль/л снизилась с 92 до 22%.

Средняя доза НПХ-инсулина до перевода на лантус составляла 21,5 МЕ, средняя доза лантуса в конце наблюдения — 28,8 МЕ ($p = 0,001$).

Подгруппа пациентов с СД 2-го типа, исходно находившихся на моноинсулинотерапии. В результате перевода с НПХ-инсулина на лантус пациентов, исходно находившихся на моноинсулинотерапии, уровень Hb A_{1c} у них снизился с 9,8 до 7,9% ($p = 0,001$). В результате применения лантуса целевого уровня Hb A_{1c} (< 7%) удалось достичь у 28% больных, доля пациентов с уровнем Hb A_{1c} 7–8% увеличилась с 7 до 21%, а доля больных с уровнем Hb A_{1c} > 8% снизилась с 86 до 51%.

Уровень гликемии натощак в течение 3 мес снизился с 10,7 до 6,1 ммоль/л ($p = 0,001$). Целевого значения гликемии натощак < 5,5 ммоль/л удалось достичь у 31% больных, доля пациентов с уровнем гликемии натощак 5,5–7,5 ммоль/л возросла с 8 до 58%, а доля пациентов с уровнем гликемии натощак > 7,5 ммоль/л уменьшилась с 91 до 11%.

Средняя доза НПХ-инсулина в данной группе пациентов составляла 26,4 МЕ, средняя доза лантуса в конце наблюдения — 31,1 МЕ ($p < 0,001$) (табл. 4). Динамика дозы инсулинов приведена в табл. 5.

Подгруппа пациентов с СД 2-го типа в возрасте старше 65 лет. Отдельный анализ эффективности лечения лантусом был проведен в подгруппе пациентов старше 65 лет, вошедших в данное исследование. В течение 3 мес терапии уровень Hb A_{1c} у них снизился с 9,6 до 7,8% ($p < 0,001$). Целевой уровень Hb A_{1c} (< 7%) был достигнут у 37% больных, доля пациентов с уровнем Hb A_{1c} 7–8% увеличилась с 8 до 18%, а доля пациентов с уровнем Hb A_{1c} > 8% снизилась с 87 до 45%.

Уровень гликемии натощак в течение 3 мес снизился с 11,5 до 6,1 ммоль/л ($p < 0,001$). При анализе динамики средних значений гликемии натощак отмечено, что целевого уровня гликемии натощак < 5,5 ммоль/л удалось достичь у 44% больных, доля пациентов с уровнем гликемии натощак 5,5–7,5 ммоль/л возросла с 8 до 40%, а доля пациентов с уровнем гликемии натощак > 7,5 ммоль/л снизилась с 91 до 16%.

Эффективность применения лантуса в разных подгруппах пациентов с СД 2-го типа представлена в табл. 6 и на рис. 2, а, б.

Таблица 5

Динамика дозы инсулина у пациентов с СД 2-го типа, находившихся на моноинсулинотерапии до включения в исследование

Доза инсулина	Болюсный инсулин	Базальный инсулин	Соотношение болюсный/базальный инсулин, %
До включения	21,8 ± 10,2	26,4 ± 9,6	49/51
Через 3 мес	24,9 ± 10,1	31,0 ± 13,8	44/56

Таблица 6

Оценка эффективности применения лантуса в разных группах пациентов с СД 2-го типа в зависимости от исходной терапии и возраста

Группа пациентов	Прирост доли пациентов, %	
	достигших $Hb A_{1c} < 7\%$	достигших гликемии натощак $< 5,5$ ммоль/л
ПСПП ($n = 105$)	+41	+34
Комбинированная инсулинотерапия ($n = 147$)	+27	+19
Моноинсулинотерапия ($n = 132$)	+20	+30
Пациенты старше 65 лет ($n = 178$)	+32	+43

Анализ безопасности терапии у пациентов с СД 1-го и 2-го типов

В течение исследования у 47 пациентов было зарегистрировано 69 случаев гипогликемических состояний, в том числе 1 случай тяжелой гипогликемии, сопровождавшийся потерей сознания, и 8 случаев гипогликемии в ночные часы со снижением уровня концентрации глюкозы до 2,2–3,3 ммоль/л. В некоторых случаях в качестве причин гипогликемических состояний исследователи отметили недостаточное содержание углеводов в пище и более интенсивные, чем обычно, физические нагрузки.

Анализ удовлетворенности лечением СД

Пациенты с СД 1-го типа. Для оценки удовлетворенности лечением и желания продолжить терапию лантусом у больных с СД 1-го типа использовали анкетирование. Положительный ответ на

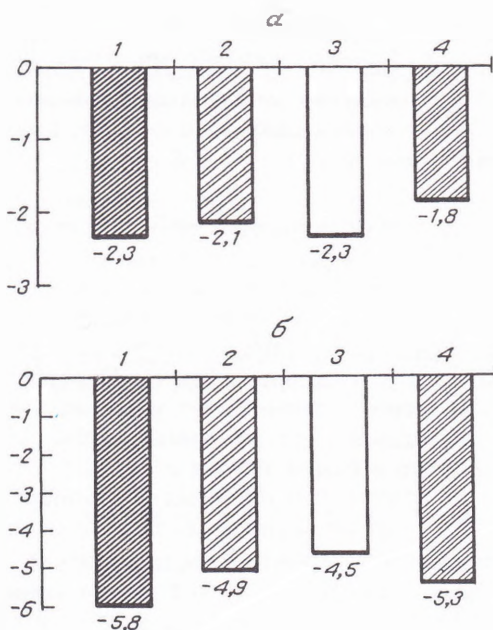


Рис. 2. Динамика $Hb A_{1c}$ (а; в %) и гликемии натощак (б; в ммоль/л) за 3 мес лечения в подгруппах пациентов с СД 2-го типа.

1 — ПСПП; 2 — ПСПП + НПХ; 3 — интенсивная инсулинотерапия; 4 — лица пожилого возраста.

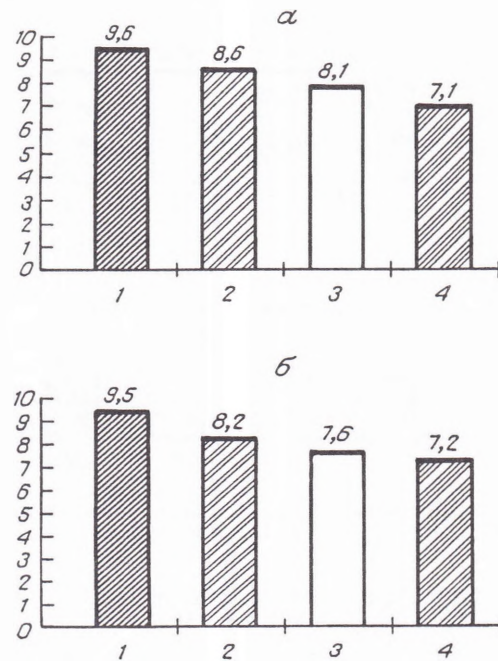


Рис. 3. Динамика уровня $Hb A_{1c}$ (в %) за 12 мес терапии лантусом у пациентов с СД 1-го (а) и 2-го (б) типов.

Здесь и на рис. 4: 1 — начало; 2 — 3 мес; 3 — 6 мес; 4 — 12 мес.

вопрос: Насколько Вы удовлетворены лечением лантусом? дали 99% пациентов (48% были очень удовлетворены лечением, 51% — удовлетворены лечением), в то время как не удовлетворены лечением оказались 1% пациентов. Положительный ответ на вопрос: Желаете ли Вы продолжить лечение лантусом? также дали 99% пациентов и лишь 1% пациентов отказались продолжать лечение лантусом в дальнейшем.

Пациенты с СД 2-го типа. При анализе удовлетворенности лечением у больных с СД 2-го типа мы получили данные, сходные с таковыми у пациентов с СД 1-го типа. Удовлетворены лечением оказались 98% пациентов (47% — очень удовлетворены, 51% — удовлетворены), в то время как лишь 1% пациентов оказались не удовлетворены проводимой терапией и 1% пациентов затруднились ответить на вопрос об удовлетворенности лечением. Желание продолжить терапию лантусом выразили 98% пациентов, 1% пациентов отказались продолжать лечение и 1% пациентов затруднились ответить на вопрос о желании продолжать терапию лантусом.

Анализ эффективности терапии в течение 1 года с момента включения в исследование

Отдельно были проанализированы данные 31 пациента с СД 1-го типа и 77 пациентов с СД 2-го типа, которые в течение 12 мес находились на терапии лантусом и ежеквартально посещали врачей для оценки компенсации углеводного обмена (уровень $Hb A_{1c}$) и с целью коррекции проводимой терапии.

Пациенты с СД 1-го типа. В результате применения лантуса в течение 12 мес была отмечена следующая динамика уровня $Hb A_{1c}$: снижение с 9,6 до 8,6% через 3 мес лечения до 8,1% к 6-му месяцу ле-

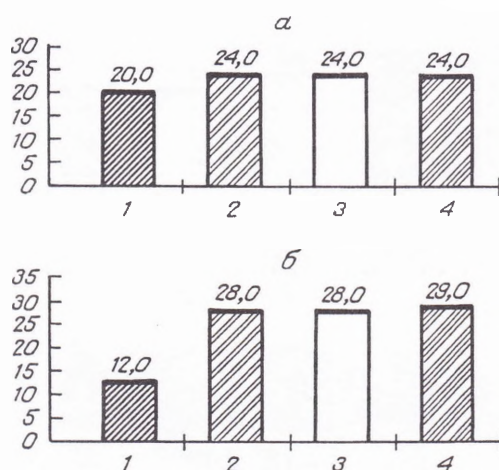


Рис. 4. Динамика дозы лантуса (в МЕ) за 12 мес терапии у пациентов с СД 1-го (а) и 2-го (б) типов.

чения и до 7,1% к 12-му месяцу лечения, т. е. в течение года средний уровень $Hb A_{1c}$ снизился на 2,5% (рис. 3, а). Данные изменения носят статистически значимый характер ($p < 0,000001$), более того, статистически значимое снижение уровня $Hb A_{1c}$ произошло уже к 3-му месяцу лечения ($p = 0,000003$). Целевой уровень $Hb A_{1c}$ ($< 7\%$) был достигнут у 62% больных, доля пациентов с уровнем $Hb A_{1c}$ 7–8% увеличилась с 13 до 29%, а доля пациентов с уровнем $Hb A_{1c} > 8\%$ снизилась с 81 до 9%.

При анализе изменения доз лантуса за 12 мес терапии отмечено, что увеличение дозы лантуса в течение этого времени носит статистически значимый характер ($p < 0,000001$) (рис. 4, а), однако наиболее значимое повышение произошло в течение первых 3 мес терапии ($p = 0,000262$), в дальнейшем статистически значимого увеличения дозы лантуса не наблюдалось. Медиана изменения дозы лантуса в течение 12 мес составила 4 Ед.

Пациенты с СД 2-го типа. При анализе изменения уровня $Hb A_{1c}$ в течение 12 мес терапии лантусом мы отметили снижение уровня $Hb A_{1c}$ с 9,5 до 8,2% через 3 мес лечения, до 7,6% к 6-му месяцу лечения и до 7,2% к 12-му месяцу лечения, т. е. в течение года средний уровень $Hb A_{1c}$ снизился на 2,2% (рис. 3, б). Снижение уровня $Hb A_{1c}$ в процессе лечения в течение 1 года носит достоверный характер ($p < 0,000001$). Более того, статистически значимое снижение уровня $Hb A_{1c}$ произошло уже к 3-му месяцу лечения ($p < 0,000001$). У 64% больных был достигнут целевой уровень $Hb A_{1c}$ ($< 7\%$), доля пациентов с уровнем $Hb A_{1c}$ 7–8% увеличилась с 14 до 22%, а доля пациентов с уровнем $Hb A_{1c} > 8\%$ снизилась с 81 до 14%.

Анализ динамики доз лантуса в течение 12 мес лечения показал достоверное увеличение дозы лантуса за этот период ($p < 0,000001$) (рис. 4, б), причем наиболее значимое повышение произошло в течение первых 3 мес терапии ($p < 0,000001$). Медиана увеличения дозы лантуса за 12 мес составила 13 Ед.

Обсуждение

Несмотря на очевидную необходимость адекватного гликемического контроля, большинство пациентов с СД 1-го и 2-го типов находятся в состоянии суб- и декомпенсации углеводного обмена.

Применение лантуса в качестве базального инсулина у пациентов с СД 1-го типа позволило снизить средний уровень $Hb A_{1c}$ более чем на 2% в течение 3 мес, причем целевой уровень $Hb A_{1c}$ (7%) был достигнут практически у половины пациентов. Не менее значимым представляется отсутствие изменения соотношения болюсного/базального инсулина и через 3 мес. Необходимо подчеркнуть, что удовлетворенность терапией и желание продолжать лечение лантусом выразили 99% пациентов. Через 1 год после начала терапии лантусом средний уровень $Hb A_{1c}$ снизился на 2,5%, а целевой уровень $Hb A_{1c}$ был достигнут практически у 2/3 пациентов (62%). Эти результаты представляются особенно значимыми с учетом сложности имитации физиологической секреции инсулина и достижения компенсации у пациентов с СД 1-го типа.

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность применения лантуса при СД 2-го типа. В течение 3 мес средний уровень $Hb A_{1c}$ снизился с 9,9 до 7,8%, а уровень гликемии натощак — с 11,3 до 6,3 ммоль/л. Целевое значение $Hb A_{1c}$ было достигнуто у 40% больных, доля пациентов с уровнем $Hb A_{1c}$ 7–8% увеличилась с 10 до 29%, а доля пациентов с уровнем $Hb A_{1c} > 8\%$ снизилась с 90 до 30%. Удовлетворенность лечением и желание продолжать терапию лантусом выразили 98% пациентов с СД 2-го типа. В группе пациентов, наблюдавшихся нами в течение года, к окончанию исследования средний уровень $Hb A_{1c}$ снизился до 7,2%, причем целевой уровень $Hb A_{1c}$ был достигнут у 64% пациентов, доля пациентов с уровнем $Hb A_{1c}$ 7–8% увеличилась с 14 до 22%, а доля пациентов с уровнем $Hb A_{1c} > 8\%$ снизилась с 81 до 14%.

Необходимо подчеркнуть, что данное исследование проводили в реальных условиях поликлиник и стационаров Москвы, в нем принимали участие обычные пациенты, которые на момент включения в исследование находились в состоянии суб- и декомпенсации углеводного обмена. Перевод на терапию лантусом и дальнейшее наблюдение пациентов осуществляли те же специалисты, которые вели пациента и ранее. Если пациента переводили на лечение лантусом в условиях стационара, дальнейшее его ведение осуществляли амбулаторно.

Полученные в данной работе результаты способствовали интеграции накопленного клинического опыта в работу всей эндокринологической службы города. Участие в исследовании помогло врачам достаточно просто и безопасно инициировать инсулинотерапию у пациентов с СД 2-го типа, оценить на практике эффективность предложенного алгоритма подбора дозы лантуса.

Выводы

1. Применение инсулина гларгин (лантус) в качестве базального инсулина позволяет значительно улучшить гликемический контроль у пациентов с СД 1-го и 2-го типов не только при кратковременном курсе лечения (3 мес), но и при длительном применении (1 год).

2. Улучшение показателей углеводного обмена не сопровождается увеличением дозы базального инсулина у пациентов с СД 1-го типа. У пациентов с СД 2-го типа наблюдается увеличение дозы лантуса по сравнению с дозой НПХ, причем наиболее значительное улучшение показателей гликемии наблюдается при применении поддерживающей дозы через 1 год лечения.

3. Анализ удовлетворенности лечением показал положительный результат и желание продолжить терапию лантусом почти у всех пациентов с СД 1-го и 2-го типов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fritsche et al. // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 138. — P. 952—959.
2. Lepore M., Pampelli S., Bolli G. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49. — P. 2142—2148.
3. Owens D. R. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 813—819.
4. Raskin P., Klaff L. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 1666—1671.
5. Riddle M. C. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 3080—3086.
6. Wright A. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 330—336.
7. Yki-Jarvinen H. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 1130—1136.
8. Yki-Jarvinen H. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 758—767.
9. Yki-Jarvinen H. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 4. — P. 758—767.
10. Yki-Jarvinen H. // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2002. — Vol. 18. — Suppl. 3. — P. S77—S81.
11. Yki-Jarvinen H. // Eur. J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 34, N 6. — P. 410—416.

Поступила 25.04.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.154:577.175.624]-074

Н. П. Гончаров, Г. В. Кация, Г. С. Колесникова, А. Н. Нижник, А. Д. Добрачева, Т. Н. Тодуа

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Определяли концентрацию общего тестостерона в сыворотке 100 пациентов-мужчин (19—65 лет), которые обращались в клинику и поликлинику ЭНЦ РАМН с жалобами на различные нарушения функции эндокринных желез. Для определения уровня тестостерона использовали широко известные в настоящее время методы: мультианализаторы Vitros ECI, Architect и Access, ручные иммуноферментные методики Delfia и DRG и радиоиммунную методику, разработанную в рамках программы ВОЗ "Репродукция человека" и калиброванную с референсным методом (газовая хроматография/масс-спектрометрия).

Наиболее близкие результаты получены при определении уровня тестостерона РИА-методом и с помощью мультианализатора Vitros ECI (медиана 13 и 13,1 нмоль/л). Остальные методы имеют низкое совпадение с РИА-методом, регистрируется позитивное отклонение, наиболее заметное при использовании наборов Delfia (до 60%, а при низких концентрациях до 100%). Наблюдается тенденция к снижению позитивного отклонения в группе лиц с более высокой концентрацией тестостерона (выше 10 нмоль/л) у всех использованных методов.

Ключевые слова: тестостерон, методы определения, автоматизированные анализаторы Vitros ECI, Architect и Access, ручные иммуноферментные методики Delfia и DRG и радиоиммунный метод.

The serum concentration of total testosterone were measured in 100 male patients aged 19-65 years who had visited the clinic and polyclinic of the Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences for complaints about different dysfunctions of the endocrine glands. Testosterone was measured by the well-known currently available technologies: automatic Vitros ECI, Architect, and Access multianalyzers, manual Delfia and DRG enzyme immunoassay kits, and radioimmunoassay (RIA) that had been developed within the framework of the WHO Human Reproduction Programme and adjusted by the reference assay (gas chromatography/mass spectroscopy).

The closest results were obtained when determining the level of testosterone by RIA and by means of the Vitros ECI multianalyzer (13.1 vs 13.0 nmol/l, medians). All other technologies demonstrated a low correlation with RIS and had positive biases, especially with the use of the Delfia kits (as high as 60 and, at low concentrations, 100%). The positive bias tends to decrease in patients with higher testosterone levels (> 10 nmol/l) for all studied methods.

Key words: testosterone; assays, automatic Vitros ECI, Architect, and Access multianalyzers; manual Delfia and DRG enzyme immunoassay kits; radioimmunoassay.

Определение уровня тестостерона в сыворотке крови играет важную роль в клинической оценке многих эндокринных заболеваний у мужчин: гипогонадизма различной этиологии, преждевременного полового развития или отставания физического развития у мальчиков, мониторинга адекватности гормональной заместительной терапии андрогенами. Чрезвычайно важно проводить мониторинг со-

держания тестостерона в крови у пациентов с раком предстательной железы, получающих лечение пролонгированными аналогами люлиберина. Одновременное определение уровня тестостерона, ЛГ и ФСГ способствует получению информации о природе гормональной дисфункции яичек. В частности, определение содержания тестостерона необходимо для подтверждения возрастного его де-