

## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© М. Б. АНЦИФЕРОВ, 2009

УДК 615.357:577.175.722.03.616.379-008.64].015.33

М. Б. Анциферов

## ИНИЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения, Москва

Цель программы — выявление пациентов, у которых сахарный диабет не удавалось компенсировать двумя пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и которым для достижения целевого значения гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) — меньше 7% было целесообразно назначение базального инсулина. Проанализированы данные 2895 пациентов (2034 женщины и 851 мужчина). Исходно только 2,6% пациентов имели уровень  $HbA_{1c}$  в пределах целевых значений. Остальные находились в состоянии декомпенсации, в связи с чем к проводимой ранее терапии ПССП был добавлен базальный инсулин (Лантус). Через 12 нед лечения было отмечено достоверное снижение показателей углеводного обмена до целевых значений без увеличения риска гипогликемий.

Таким образом, результаты программы свидетельствуют в пользу раннего назначения базального инсулина. А использование инсулина гларгин позволяет быстро, эффективно и безопасно достичь оптимальных показателей углеводного обмена у подавляющего большинства пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин гларгин, гликированный гемоглобин, гипогликемические состояния, наблюдательная программа по оценке уровня гликированного гемоглобина.

М.В. Antsiferov

## INITIATION OF INSULIN THERAPY FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Endocrinological Dispensary, Health Department of the City of Moscow

This program is designed to identify patients in whom diabetes mellitus resists therapy with oral hypoglycemic agents (OHA) and basal insulin administration is needed to maintain the  $HbA_{1c}$  at the desired level below 7. Data from 2895 patients (2034 women and 851 men) were available for analysis. Only 2.6% of the patients had the glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) level within the normal values prior to the onset of therapy. The remaining ones had decompensated diabetes mellitus that required supplementation of regular OHA therapy with Lantus insulin. Characteristics of carbohydrate metabolism significantly improved and decreased to the desired values within 12 weeks after the initiation of the combined treatment without enhancement of the risk of hypoglycemia. Results of the study demonstrate beneficial effect of the early prescription of basal insulin. Administration of glargine insulin permits to rapidly and safely reach optimal parameters of carbohydrate metabolism in the majority of the patients.

Key words: diabetes mellitus, glargine insulin, glycated hemoglobin, hypoglycemic states, observational program to monitor glycated hemoglobin levels

В настоящее время во всех странах мира увеличивается распространенность сахарного диабета (СД), который относится к числу наиболее тяжелых хронических заболеваний. По данным ВОЗ, в 2007 г. на нашей планете насчитывалось более 246 млн больных СД. Каждые 12—15 лет их число удваивается. Таким образом, по расчетам, к 2025 г. общее число людей, страдающих диабетом, превысит 380 млн, из которых 95—97% составят больные сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [6].

СД характеризуется исключительно ранней инвалидизацией и высокой смертностью, прежде всего от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В первую очередь это касается СД2. Недаром эксперты Американской кардиологической ассоциации причислили СД2 к болезням сердечно-сосудистой системы. У мужчин, страдающих СД, внезапная смерть развивается на 50%, а у женщин — на 30% чаще, чем у лиц без диабета, сопоставимых по полу

и возрасту. Повышение смертности от ИБС в первую очередь зависит от выраженности нарушений углеводного обмена [2].

На сегодняшний день четко определены цели лечения СД: гликемия натощак — меньше 5,5 ммоль/л, через 2 ч после еды — ниже 7,5 ммоль/л, перед сном — 6,0—7,0 ммоль/л. Целевой уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), рекомендуемый Американской диабетической ассоциацией (ADA), составляет менее 7%. Рекомендации ВОЗ и Международной федерации диабета (IDF) еще более строгие: уровень  $HbA_{1c}$  не должен превышать 6,5% [1, 4, 5, 8].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о существовании достоверной связи между уровнем  $HbA_{1c}$  и риском ССЗ и смертности от них. Увеличение содержания  $HbA_{1c}$  всего на 1% повышает риск ССЗ на 10%. Поэтому успешная профилактика поздних осложнений СД невозможна без достижения компенсации углеводного обмена. По данным DCCT, снижение уровня  $HbA_{1c}$  с 9 до 7% привело к уменьшению риска ретинопатии на 63%, нефропатии — на 54%, нейропатии — на 60%. Исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) четко продемонстрировало, что уменьшение содержания  $HbA_{1c}$  с 7,9 до 7% ведет к

## Для контактов:

Анциферов Михаил Борисович, доктор мед. наук, профессор, гл. врач Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы, гл. эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы.

Адрес: 119034, Москва, ул. Пречистенка, 37

Телефоны: 8(499) 246-65-73; 8-499-246-69-61



снижению риска развития ретинопатии на 21%, нефропатии — на 34% [2, 7, 10].

Содержание  $HbA_{1c}$  имеет прямую корреляцию с уровнем глюкозы крови и является интегрированным показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 60–90 дней. Согласно рекомендациям ВОЗ и Федеральным стандартам РФ, уровень  $HbA_{1c}$  необходимо определять всем пациентам с СД на момент установления диагноза для выявления исходного состояния углеводного обмена, а далее 1 раз в 3 мес, чтобы оценить эффективность проводимого лечения и решить вопрос о его коррекции [1, 2]. Тем не менее по данным анкетирования главных эндокринологов регионов РФ (2007), только 24% пациентов с СД измеряют уровень  $HbA_{1c}$  1 раз или более в течение года, 23% проводят исследование эпизодически 1 раз в несколько лет (как правило, при стационарном обследовании), а более половины (53%) населения нашей страны вообще не имеют возможности определять уровень  $HbA_{1c}$  по финансовым причинам или из-за отсутствия в лаборатории аппарата или специальных тестов [3].

Несмотря на обозначенные цели терапии, многочисленные доказательства необходимости жесткого контроля углеводного обмена, а также имеющийся в арсенале диабетологов широкий спектр современных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), большинство пациентов с СД2 находятся в состоянии суб- или декомпенсации. По данным UKPDS, через 3 года после постановки диагноза СД2 только 45% пациентов, получавших монотерапию ПССП, имели уровень компенсации углеводного обмена, необходимый для профилактики микроваскулярных осложнений, а через 6 лет доля компенсированных больных в этой группе снизилась до 30%. Комбинация ПССП разных групп также позволила поддерживать нормогликемию лишь в течение нескольких лет [10]. Обследование 5000 больных с СД2 в 16 регионах России за период с 2003 по 2006 г. показало, что только 42% пациентов имеют уровень  $HbA_{1c}$  меньше 8%, а остальные находятся в состоянии выраженной декомпенсации [3].

Необходимость постоянного усиления сахароснижающей терапии связана в первую очередь с прогрессирующим естественным течением СД2. Снижение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы начинается задолго до постановки диагноза и составляет, по данным UKPDS, примерно 5% в год. Таким образом, добавление инсулина к ПССП в целях компенсации функции  $\beta$ -клеток является логичным терапевтическим подходом для достижения оптимального гликемического контроля [10].

Тем не менее в РФ, по данным на 2006 г., только 14% больных СД2 получали инсулин как в режиме монотерапии, так и в комбинации с различными ПССП, что, бесспорно, не способствует улучшению показателей углеводного обмена и снижению инвалидизации и смертности от поздних осложнений [3].

При выборе препарата все большее число специалистов отдают предпочтение аналогам инсули-

на пролонгированного действия (инсулин гларгин, Лантус). Плавный, беспииковый и более длительный профиль действия Лантуса позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентрации глюкозы в течение суток в отличие от препаратов человеческого инсулина среднего и длительного действия. Кроме того, продолжительность действия инсулина гларгин позволяет сократить число инъекций до 1 раза в день, что значительно улучшает качество жизни больных и облегчает переход к инсулинотерапии как для врача, так и для пациента.

Высокая эффективность и безопасность комбинации инсулина гларгин с ПССП продемонстрирована в исследованиях Treat-To-Target, LANMET, ATLantus и ряде других [9, 11, 12]. Российские специалисты также имеют достаточный клинический опыт использования Лантуса в терапии пациентов с СД2.

В 2006–2007 гг. в 600 медицинских центрах РФ была осуществлена открытая проспективная нерандомизированная 12-недельная наблюдательная программа по оценке уровня  $HbA_{1c}$  у пациентов с СД2, находившихся на терапии двумя ПССП и не имевших данных об уровне  $HbA_{1c}$  за последние 6 мес и более до включения в программу.

### Цель программы

Первичная — оценить процент больных СД2, находящихся на терапии двумя ПССП в максимально переносимых дозах и имеющих содержание  $HbA_{1c}$  больше 7%, которым для достижения целевого уровня  $HbA_{1c}$  целесообразно назначение инсулина пролонгированного действия.

Вторичная — оценить эффективность и безопасность добавления базального инсулина к терапии ПССП у больных с СД2.

### Материалы и методы

Проанализированы данные 2895 пациентов с СД2 (2034 женщины и 851 мужчина), находящихся на терапии двумя ПССП в максимально переносимых дозах.

Всем включенным в программу пациентам к проводимой ранее терапии ПССП добавили инсулин Лантус в начальной дозе 10 МЕ/сут. Пациенты получали и титровали инсулин гларгин в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Средний возраст включенных в программу пациентов составил  $59,1 \pm 8,8$  года, длительность заболевания —  $9,5 \pm 5,5$  года, индекс массы тела (ИМТ) —  $31 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup>, окружность талии (ОТ) —  $95,7 \pm 13,5$  см.

Больше половины больных на момент начала программы имели те или иные поздние осложнения СД. У 1211 (41,8%) человек выявлена диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии (77%) и протеинурии (23%). 2040 (70,4%) больных имели диабетическую ретинопатию, из них 73,3% непролиферативную, 23,4% препролиферативную



Рис. 1. Динамика уровня HbA<sub>1c</sub> на фоне инсулинотерапии.

и 3,3% пролиферативную стадию. У 1000 (34,5%) участников программы диагностированы различные формы синдрома диабетической стопы, 1098 (37,9%) человек страдали ишемической болезнью сердца, 267 пациентов перенесли острое нарушение мозгового кровообращения и 79 — острый инфаркт миокарда.

Эффективность терапии оценивали по динамике уровня HbA<sub>1c</sub> и гликемии натощак определяемой в локальной лаборатории каждого из центров исходно (визит 1) и через 12 нед (визит 2).

Безопасность определяли по частоте развития гипогликемических состояний.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Сравнение количественных признаков в группах (HbA<sub>1c</sub>, гликемия натощак) осуществляли с использованием критерия Вилкоксона (показатель W). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Основным критерием включения в программу служил уровень HbA<sub>1c</sub> выше 7%.

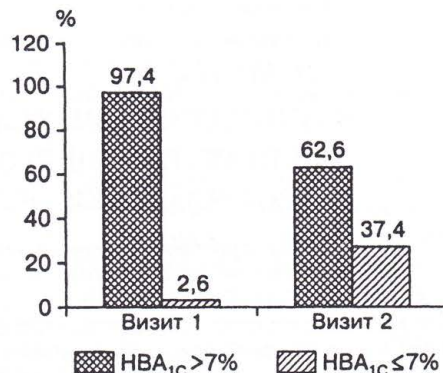
Средний уровень HbA<sub>1c</sub> исходно составлял  $9,8 \pm 1,8\%$ . Через 12 нед лечения отмечено достоверное снижение содержания HbA<sub>1c</sub> на  $2,2 \pm 1,6\%$  до  $7,7 \pm 1,3\%$  ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Доля пациентов с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена (HbA<sub>1c</sub> > 7%) снизилась с 97,4 до 62,6% ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

До начала лечения средний уровень глюкозы крови натощак в целом по группе составлял  $11,0 \pm 2,5$  ммоль/л. К окончанию программы отмечено его достоверное снижение до  $6,6 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Средняя доза Лантуса после завершения титрации составляла  $21,1 \pm 8,6$  МЕ. При этом, несмотря на добавление к терапии инсулина, масса тела пациентов к концу исследования не только не увеличилась, но даже несколько снизилась (в среднем на  $0,6 \pm 4,2$  кг). Средний показатель ИМТ уменьшился с  $31,0 \pm 4,7$  до  $30,7 \pm 4,5$  кг/м<sup>2</sup>, а ОТ — с  $95,7 \pm 13,5$  до  $94,8 \pm 13,0$  см ( $p < 0,001$ ).

Безопасность проводимой терапии оценивали по частоте развития гипогликемических состояний. Полученные результаты показали, что добав-

Рис. 2. Доля пациентов, достигших целевых значений HbA<sub>1c</sub> к окончанию программы.

ление к терапии ПССП инсулина Лантус не только не увеличило риск гипогликемии, но даже привело к снижению ее частоты, что, скорее всего, связано с коррекцией дозы ПССП, принимаемых пациентами до начала исследования ( $p < 0,05$ ).

## Выводы

1. 97,4% пациентов с СД2, находящихся на терапии двумя ПССП в максимально переносимых дозах, имели уровень HbA<sub>1c</sub> выше 7% и нуждались в назначении базального инсулина для достижения целевого значения HbA<sub>1c</sub>.

2. Комбинированная терапия Лантус + ПССП приводит к значительному улучшению показателей углеводного обмена у пациентов с СД2, декомпенсированных на фоне приема двух ПССП в максимально переносимых дозах.

3. Добавление инсулина Лантус к терапии ПССП не увеличивает риск развития гипогликемических состояний и не способствует увеличению массы тела пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — М., 2006.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет (Руководство для врачей). — М., 2003.
3. Сунцов Ю. И., Дедов И. И., Шестакова М. В. — М., 2008.
4. American Association of Clinical Endocrinologists // Endocr. Pract. — 2002. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 43–84.
5. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — Suppl. 1. — P. S4–S36.
6. Diabetes Atlas — 3-rd Ed. // www.eatlas.idf.org
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Longterm Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329, N 14. — P. 977–986.
8. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. — Brussels, 2005.
9. Riddle M. C. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 3080–3086.
10. Wright A. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 330–336.
11. Yki-Jarvinen H. // Diabet. Met. Res. Rev. — 2002. — Vol. 18. — Suppl. 3. — P. S77–S81.
12. Yki-Jarvinen H. // Eur. J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 34, N 6. — P. 410–416.

Поступила 06.03.09