

# Базальная инсулиноterapia у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: аспекты раннего назначения, преимущества, ограничения, перспективы

О.К. ВИКУЛОВА

## Basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: aspects of early initiation, advantages, constraints, and prospects

О.К. VIKULOVA

ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Интенсивный контроль гликемии непосредственно с дебюта сахарного диабета 2-го типа (СД2) имеет приоритетное значение для снижения риска и долгосрочного прогноза сердечно-сосудистых осложнений. Стратегия ранней интенсификации терапии СД2 с помощью инсулина до настоящего времени остается предметом острых дискуссий. Выбор оптимального режима для старта инсулинотерапии также не имеет однозначного решения. Гипогликемии являются основным фактором, традиционно ограничивающим более широкое применение инсулинотерапии у пациентов с СД2. Выбор в пользу базальной инсулинотерапии аналогами инсулина имеет преимущества в достижении целевых показателей углеводного обмена при значимо меньшем риске гипогликемий по сравнению с другими режимами инсулинотерапии.

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистый риск, инсулинотерапия, инсулин гларгин.

Intensive control of glycemia starting from the onset of type 2 diabetes mellitus (DM2) is of primary importance for the long-term prognosis of the disease and the reduction of risk of cardiovascular complications. The strategy of early intensive therapy of DM2 thus far remains a matter of fierce dispute among diabetologists. The problem of choice of an optimal regime for the start of insulin therapy does not have an unambiguous solution either. Hypoglycemia is the main factor that traditionally hampers wide application of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. The choice in favour of basal therapy with insulin analogs has the advantage of reaching the target parameters of carbohydrate metabolism at a significantly lower risk of hypoglycemia compared with other strategies of insulin therapy.

*Key words:* type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risks, insulin therapy, insulin glargine.

Сахарный диабет (СД) является мощным фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (ССП) и ассоциируется с повышением сердечно-сосудистой и общей смертности. Достижение целевого уровня гликемии — единственная эффективная тактика снижения риска осложнений, эффективность которой подтверждена результатами многих рандомизированных исследований [1–5].

Следует отметить, что благоприятные эффекты интенсивного контроля гликемии накапливаются и сохраняются длительное время. Это убедительно продемонстрировано результатами наблюдений за пациентами после окончания рандомизированной фазы в исследованиях Diabetes Control and Complications trial (DCCT) и UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Отсроченный эффект наблюдается именно в отношении риска макрососудистой патологии — ведущей причины смертности пациентов независимо от типа СД. Так, в исследовании DCCT снижение уровня HbA<sub>1c</sub> до 7% сопровождалось уменьшением частоты микрососудистых осложнений и нейропатии на 60% в течение первых 6,5 лет

интенсивной терапии [1]; последующее 9-летнее наблюдение выявило снижение риска любой ССП на 42% ( $p=0,02$ ) и риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или сердечно-сосудистой смертности на 57% ( $p=0,02$ ) [2]. В исследовании UKPDS [3] при интенсивном контроле гликемии у пациентов с впервые выявленным СД2 снижения риска микрососудистых осложнений на 25% достигнуто снижение частоты ИМ на 15% и общей смертности на 13% [4]. При этом преимущества интенсивной терапии непосредственно в дебюте СД2 сохранялись, несмотря на значимое ухудшение компенсации в наблюдательной фазе исследования, когда средний уровень HbA<sub>1c</sub> вернулся к исходному (около 8%).

Следует признать, что кроме UKPDS [4] ни одно из последующих крупных исследований [5–7] не выявило достоверного снижения рисков макрососудистой патологии у пациентов с СД2 при интенсивной терапии. Более того, исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [6] было досрочно остановлено из-за повышения риска сердечно-сосудистой и общей смертности в группе интенсивного контроля гликемии. Главное отличие

Таблица 1. Характеристика пациентов и исходы в исследованиях ACCORD [6], ADVANCE [5] и VADT [7] в сравнении с UKPDS [4]

Параметр	ACCORD	ADVANCE	VADT	UKPDS [4]
	Интенсивная/стандартная терапия			
Количество больных, <i>n</i>	10 251	11 140	1791	3867
Длительность СД2, годы	10	8	11,5	0
Средний возраст, годы	62	66	60	54
HbA <sub>1c</sub> исходный, %	8,4	7,2	9,5	7,1
HbA <sub>1c</sub> достигнут, %	6,4/7,5*	6,5/7,3*	6,9/8,4*	7,0/7,9*
Общая смертность	5,0/4,0*	8,9/9,6	—	1,79/1,89
ССС	2,6/1,8*	4,5/5,2	2,1/1,7	1,04/1,15
Нелетальный ИМ	3,6/4,6*	2,7/2,8	6,1/6,3	1,47/1,74
Нелетальный инсульт	1,3/1,2	3,8/3,8	—	0,56/0,5
Тяжелые гипогликемии (пациенты с $\geq 1$ эпизодом, %)	16,2/5,1*	0,7/0,4	21,1/9,1*	1,0/0,7*
Сердечно-сосудистые исходы в группе интенсивной терапии	↑ общей смертности на 22%* и CCC на 35%*	Отсутствие достоверного снижения риска сердечно-сосудистых исходов		↓ ИМ на 15%* и общей смертности на 13%*

Примечание. \* — различия между группами статистически значимы. CCC — сердечно-сосудистая смертность, ИМ — инфаркт миокарда.

исследований ACCORD [6], VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [7] и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation) [5] заключалось в том, что в них участвовали пациенты с большой длительностью СД (в среднем 10, 11,5 и 8 лет соответственно) и высокой частотой (30–40%) предшествующей ССП (табл. 1), тогда как исследование UKPDS включало принципиально иную когорту пациентов — с впервые установленным диагнозом СД2 и с отсутствием ССП. Результаты этих исследований инициировали глобальный пересмотр взглядов в отношении стратегии интенсивного контроля гликемии и позволили сформулировать ряд важных выводов, а именно: 1) тактика интенсивной коррекции гликемии при СД2 имеет приоритетное значение для долгосрочного прогноза осложнений; 2) наиболее важным шагом к получению преимуществ от целевого контроля гликемии при СД2 является раннее начало интенсивной терапии непосредственно при установлении диагноза.

**Инсулиноterapia на ранних этапах СД2.** СД2 является прогрессирующим заболеванием, ведущим к ухудшению компенсации углеводного обмена по мере увеличения длительности. Основная причина снижения эффективности терапии с течением времени — прогрессирующее снижение секреторной функции  $\beta$ -клеток с развитием потребности в инсулине [8].

Важнейший фактор дисфункции  $\beta$ -клеток — глюкозотоксичность. Устранение глюкозотоксичности в дебюте СД2 посредством введения экзогенного инсулина способствует сохранению функции  $\beta$ -клеток. Действительно, инсулиноterapia у 382 пациентов непосредственно в дебюте СД2 (ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup>, средний возраст 51 год, HbA<sub>1c</sub> 9,7%) значительно больше снижала риск прогрессирования СД, чем пероральная сахарснижающая терапия (ПССТ).

Инсулин назначали в виде непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) или многократных инъекций инсулина (МИИ), нормогликемия поддерживалась в течение 2 нед, а затем возобновляли терапию диетой и физическими нагрузками. Через год количество пациентов с ремиссией диабета в группах, получавших в дебюте СД2 инсулин, было выше (51,1% на НПИИ и 44,9% на МИИ), чем в группе ПССТ (26,7%,  $p=0,0012$ ) [9].

Прогрессирующий характер нарушений углеводного обмена при СД2 требует интенсификации терапии. Инсулин обладает наиболее высокой сахарснижающей активностью и позволяет в самые короткие сроки добиться целевого контроля гликемии. Однако в реальной клинической практике интенсификация терапии СД2 гораздо чаще направлена на поэтапную эскалацию дозы и количества пероральных препаратов. Инсулин, как правило, назначают после двух- или трехкомпонентной комбинированной ПССТ, когда любые другие методы лечения теряют свою эффективность. Итогом подчас становится очень длительный период неадекватной коррекции гипергликемии, за который успевают реализоваться механизмы, ведущие к развитию сосудистых осложнений.

Результаты многих исследований подтверждают преимущества тактики раннего добавления инсулина при неэффективности ПССТ [10]. Так, в субисследовании UKPDS — Glucose Study 2 [11], пациенты с впервые выявленным СД2, как и в основном исследовании, рандомизировались в группу стандартной диетотерапии ( $n=242$ ) и в группу интенсивной терапии инсулином ( $n=245$ ) или препаратами сульфанилмочевины (СМ) ( $n=339$ ). Наблюдение продолжалось 6 лет. Если при максимальных дозах СМ целевые значения гликемии ( $<6,0$  ммоль/л) не достигались, пациентов переводили на комбинированную терапию СМ и инсулином. Дополнительное

назначение инсулина потребовалось 53% пациентов группы СМ. По окончании наблюдения уровень  $HbA_{1c}$  в группе СМ+инсулин был достоверно ниже, чем при монотерапии инсулином (6,6% против 7,1%,  $p=0,0066$ ), и у большего числа пациентов достигался уровень  $HbA_{1c} < 7\%$  (47% против 35%,  $p=0,11$ ). Лучшие показатели углеводного обмена достигались при меньшей частоте гипогликемий (1,6% против 3,3% в год,  $p=0,017$ ), меньшей потребности в инсулине (0,24 Ед/кг против 0,30 Ед/кг,  $p=0,0049$ ) и одинаковом повышении массы тела [11].

**Коррекция гликемии натощак или после еды: с чего начинать?** Повышение гликемии натощак (ГН) — один из наиболее ранних дефектов углеводного обмена, связанный с активацией глюконеогенеза вследствие инсулинорезистентности печени. Инсулин представляет собой мощный ингибитор глюконеогенеза; поэтому начало терапии СД2 именно с введения базального инсулина патогенетически обоснован. В то же время, преимущественное влияние ГН или постпрандиальной гликемии (ППГ) на суммарный гликемический статус и уровень  $HbA_{1c}$  окончательно не определено. Считается, что относительный вклад ГН в уровень  $HbA_{1c}$  наиболее значим при выраженной декомпенсации углеводного обмена (при  $HbA_{1c} > 8,5\%$ ), в то время как по мере приближения  $HbA_{1c}$  к целевым значениям прогрессивно возрастает роль ППГ. Этим достаточно часто аргументируют необходимость коррекции ППГ на ранних этапах СД2, когда уровень  $HbA_{1c}$  повышен умеренно. Однако такое представление основано на результатах относительно небольшого исследования с измерением профиля гликемии в 4 точках у 290 пациентов с СД2 [12].

Анализ 6 рандомизированных исследований с участием 1699 пациентов с СД2, получавших диетотерапию и ПССТ, выявил противоположную зависимость. Профиль гликемии оценивался по 7 точкам, гипергликемией считался уровень глюкозы в крови  $> 5,6$  ммоль/л. До назначения инсулинотерапии почти 80% повышения уровня  $HbA_{1c}$  было связано с гипергликемией натощак [13] (рис. 1). После добавления базального инсулина и снижения уровня  $HbA_{1c}$  и ГН

в течение 24—28 нед, значимость вклада ППГ возрастала не более чем до 40% (как у пациентов, достигших целевого уровня  $HbA_{1c} < 7,0\%$ , так и при сохранении высоких значений  $HbA_{1c} > 8,0\%$ ) [13].

*Таким образом, у пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии на ПССТ гипергликемия натощак и между приемами пищи является основной проблемой независимо от уровня  $HbA_{1c}$ . Коррекция этого параметра в качестве первого этапа интенсификации терапии может иметь приоритетное значение для улучшения показателей углеводного обмена.*

Современные международные [14—16] и российские [17] стандарты сахарснижающей терапии СД2 рекомендуют добавление базальной инсулинотерапии в качестве предпочтительной лечебной стратегии при неэффективности ПССТ на самых ранних этапах заболевания.

Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD) [14], базальная инсулинотерапия признана терапией первого ряда при недостаточном контроле СД2 (изменением образа жизни и терапией метформином). Эта форма лечения представляет собой «наиболее доказанную, эффективную и экономически выгодную терапевтическую тактику для достижения целевых значений гликемии у большинства пациентов с СД2».

**Ограничения инсулинотерапии при СД2.** Препятствием для широкого применения инсулинотерапии у пациентов с СД2 традиционно считают побочные эффекты инсулина — увеличение массы тела и высокий риск гипогликемий. Повышение веса у пациентов с СД2, большинство из которых уже имеют избыточную массу тела или ожирение, крайне неблагоприятно. Связь ожирения с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений и смертности является мощным фактором, ограничивающим использование инсулина. Однако увеличение массы тела при инсулинотерапии в значительной степени зависит от дозы инсулина и исходного уровня  $HbA_{1c}$ : чем ниже уровень  $HbA_{1c}$ , тем ниже конечная доза инсулина, которая требуется для достижения целевых значений гликемии, и меньше

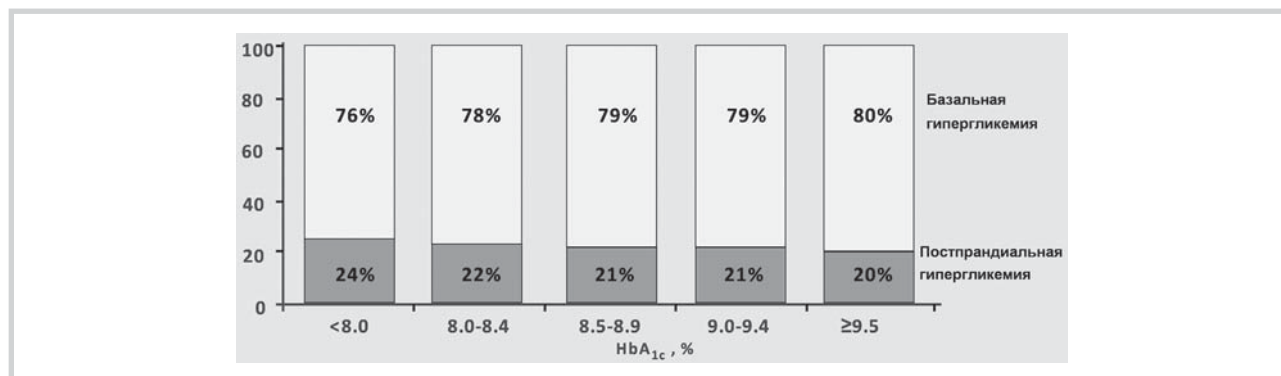


Рис. 1. Вклад базальной и постпрандиальной гликемии в уровень  $HbA_{1c}$ .

прирост массы тела [18] (рис. 2). Таким образом, ранняя инсулиноterapia пациентов, не достигших выраженной декомпенсации СД, может предупредить неконтролируемое увеличение массы тела.

Гипогликемии у пациентов с СД2 являются очень серьезной проблемой, так как они повышают сердечно-сосудистый риск [19]. По данным метаанализа 102 проспективных исследований (более 200 тыс. пациентов), риск ИБС, ассоциированный с уровнем ГН <3,9 ммоль/л, почти столь же высок, что и при прогрессивном повышении уровня гликемии (1,07 против 1,11 и 1,17 при ГН 5,6–6,09 и 6,1–6,99 соответственно) [20]. Любая интенсификация лечения (не только инсулиноterapia, но и увеличение количества компонентов ПССТ) повышает риск гипогликемий. Практически во всех крупных исследованиях частота тяжелых гипогликемий возрастала при интенсивной терапии: ACCORD — 16,2% против 5,1% [6], VADT — 21,2% против 9,9% [7], UKPDS — 1,0% против 0,7% [3] (см. табл. 1).

Одной из причин увеличения смертности при интенсивной терапии в исследовании ACCORD могла быть высокая частота гипогликемий, связанных с более частым использованием инсулина: 77% против 55% при стандартной терапии [21]. В обеих группах риск смерти возрастал у пациентов, испытывавших тяжелые гипогликемии. При этом, несмотря на большую частоту гипогликемий, относительный риск смерти, связанной с тяжелыми гипогликемиями, был значительно ниже в группе интенсивной терапии (1,28 против 2,87 в группе стандартной терапии). Факторами риска, ассоциированными со смертностью, оказались женский пол, этническая принадлежность (афроамериканцы), старший возраст, большая длительность СД, повышенное соотношение альбумин/креатинин (т.е. наличие нефропатии) и исходно более высокий уровень HbA<sub>1c</sub>. Инсулиноterapia среди этих факторов не было. Определяющее значение имело исходно более тяжелое состояние пациентов, когда интенсивный контроль гликемии не только не давал благоприятного эффекта, но мог даже ухудшать сердечно-сосудистый прогноз из-за учащения гипогликемий.

2 кг/1% HbA <sub>1c</sub>			
HbA <sub>1c</sub> (%) Исходный уровень	HbA <sub>1c</sub> (%) Конечный уровень	Изменение HbA <sub>1c</sub> (%)	Увеличение массы тела
12	7	5	10 кг
11	7	4	8 кг
10	7	3	6 кг
9	7	2	4 кг
8	7	1	2 кг
7.5	7	0,5	1 кг

Makimattila S. et al. Diabetologia 1999; 42: 406–412

Рис. 2. Прогноз изменения массы тела в зависимости от снижения уровня HbA<sub>1c</sub>.

В исследовании ADVANCE, показавшем некоторое снижение сердечно-сосудистой смертности (на 12%), напротив, отмечалась наименьшая по сравнению с исследованиями ACCORD и VADT частота тяжелых гипогликемий, использования инсулина, а также на 2–3 года меньшая длительность СД и исходно более низкий уровень HbA<sub>1c</sub> [5]. В исследовании VADT, где использование инсулинотерапии и частота тяжелых гипогликемий были на порядок выше, чем в исследовании ACCORD, не было выявлено увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений [7].

Таким образом, связь между инсулиноterapiей, развитием гипогликемий и риском смерти гораздо более сложна, чем кажется на первый взгляд. Исходы исследования ACCORD ни в коем случае не являются основанием для отказа от интенсивного контроля гликемии, но еще раз акцентируют внимание на необходимости более разумного подхода к формированию целевой категории пациентов и индивидуализации целей терапии в зависимости от тяжести их состояния, наличия осложнений и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [21].

С учетом приведенных данных, применение инсулиновых аналогов у пациентов с СД2 для снижения риска гипогликемий более чем оправдано.

Аналог базального инсулина длительного действия инсулин гларгин (Лантус) обладает 24-часовым беспиковым профилем действия, что обеспечивает эффективный контроль гликемии и низкий риск гипогликемий. Инсулин гларгин является первым аналогом длительного действия, одобренным Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США в 2000 г., и имеет более чем 10-летний опыт клинического применения.

**Инсулин гларгин в клинических исследованиях.** Клиническая эффективность терапии инсулином гларгин 1 раз в сутки, позволяющая достигать эквивалентного с инсулином НПХ гликемического контроля при меньшем риске гипогликемий, была доказана во многих клинических исследованиях. Терапия инсулином гларгин (при сравнении с НПХ 1 раз в сутки в комбинации с метформином) в исследовании LANMET ассоциировалась с достоверно меньшим риском развития ночной гипогликемии (12,6% против 28,8%,  $p=0,011$ ) [22]. Исследование с дизайном «Лечение до цели» показало, что добавление инсулина гларгин при неэффективности ПССТ позволяет безопасно достигать уровня HbA<sub>1c</sub> <7% при значимо меньшей частоте симптоматических гипогликемий (21 и 48% соответственно) и на 25% снижает риск развития ночных гипогликемий по сравнению с инсулином НПХ [23].

Метаанализ 4 исследований, включавший более 2000 пациентов, выявил снижение риска гипогликемий при терапии инсулином гларгин при одинаковом количестве пациентов, достигших целевого уровня

HbA<sub>1c</sub> < 7%. Исследование показало, что терапия инсулином гларгин (однократно в сутки по сравнению с одно- или двукратным назначением НПХ) значительно снижала риск развития суммарной симптоматической (54,2% против 61,2%,  $p=0,0006$ ), ночной (28,4% против 38,2%,  $p<0,0001$ ), любой тяжелой (1,4% против 2,6%,  $p=0,04$ ) и тяжелой ночной (0,7% против 1,7%,  $p=0,02$ ) гипогликемии, и в том числе — риск ночных гипогликемий у пациентов, достигших целевого уровня HbA<sub>1c</sub> < 7% (39% против 49%,  $p<0,01$ ) [24].

Данные о значимо меньшем риске гипогликемий по сравнению с НПХ подтверждают результаты более позднего анализа, включившего 11 исследований с использованием инсулина гларгин у 5074 пациентов с СД1 и СД2 [25]. Терапия инсулином гларгин ассоциировалась с достоверным снижением риска любых симптоматических, подтвержденных и тяжелых гипогликемий на 6,1, 21,6 и 23,9% соответственно ( $p$  для всех значений < 0,05) и еще большим снижением рисков при пересчете в зависимости от достигнутого уровня HbA<sub>1c</sub>: 9,1% ( $p<0,05$ ), 26,6% ( $p<0,001$ ) и 30,0% ( $p=0,08$ ) соответственно [25].

В исследовании INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) тактика раннего добавления базального инсулина гларгин 1 раз в сутки была значимо эффективнее по сравнению со стандартной схемой увеличения дозы и количества ПССТ как в достижении целевых показателей углеводного обмена по уровню HbA<sub>1c</sub>: -1,55% против -1,25%,  $p=0,005$ , достигнут 7,0% против 7,2%,  $p=0,0007$ , так и снижении уровня липопротеидов низкой плотности и триглицеридов сыворотки крови и большей удовлетворенности пациентов лечением [26].

Результаты сравнительного клинического исследования APOLLO ранней инициации инсулинотерапии Лантусом 1 раз в сутки по сравнению с аналогом ультракороткого действия 3 раза в сутки, при равной сахарснижающей эффективности (HbA<sub>1c</sub> 7,0 и 6,8%,  $p=0,157$ ) и одинаковом повышении массы тела (3,01 и 3,54 кг) выявили преимущества инсулина гларгин в отношении значимо меньшего риска гипогликемий (5,2 против 24,0 событий/пациента/лет,  $p<0,0001$ ), меньшего количества инъекций и потребности в самоконтроле гликемии, а также большей удовлетворенности пациентов режимом терапии [27].

Результаты исследования L2T3 [28] по сравнению базальной инсулинотерапии аналогами инсулина гларгин 1 раз в сутки и детемир 2 раза в сутки показали равную эффективность препаратов, в том числе, по первичной конечной точке — количеству пациентов, достигших целевого уровня HbA<sub>1c</sub> < 7% при отсутствии подтвержденных симптоматических гипогликемий: 28,4 и 26,2% пациентов,  $p=0,456$ . По профилю безопасности — суммарному количеству гипогликемий, частоте тяжелых и ночных гипогликемий гларгин и

детемир также не различались. В обеих группах были выявлены преимущества по отдельным вторичным конечным точкам. На терапии детемиром отмечалась меньшая прибавка веса и большее количество пациентов достигли HbA<sub>1c</sub> < 6,5%. В группе гларгина — более выраженное снижение гликемии плазмы натощак и меньшее количество дневных симптоматических гипогликемий. Средняя доза инсулина детемир была достоверно выше в группе инсулина гларгин: 76,5 Ед по сравнению с 43,5 Ед в группе инсулина гларгин. Для достижения равного с инсулином гларгин сахарнижающего эффекта на терапии инсулином детемир требовалось в среднем на 33 Ед (76%) инсулина больше,  $p<0,001$ , т.е. при равной сахарснижающей эффективности аналог инсулина гларгин может иметь определенные преимущества с позиций фармакоэкономических аспектов терапии.

Эффективность инсулина гларгин подтверждена крупным проспективным наблюдением. В этот проект были включены более 12 тыс. пациентов с неудовлетворительным контролем СД2 при ПССТ [29]. Исходный уровень HbA<sub>1c</sub> составил 8,7%, длительность СД: более 5 лет — у 47% пациентов, 1—5 лет — у 39%, менее 1 года — у 10% и впервые выявленный СД2 — у 4% пациентов. Представляется крайне важным, что достигнутое в течение первых 3 мес терапии снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1,5% сохранялось и улучшалось при дальнейшем наблюдении в течение 9 и 20 мес (-1,7% по сравнению с базальным уровнем), достигая целевых значений. Стабильные целевые показатели углеводного обмена регистрировались на фоне тенденции к снижению индекса массы тела (ИМТ): с  $29,0\pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup> до  $28,6\pm 4,7$  и  $28,7\pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup> через 9 и 20 мес терапии соответственно. Следует отметить, что столь обнадеживающие результаты были получены не в режиме жесткого следования протоколу, а в условиях реальной клинической практики.

Таким образом, терапия инсулином гларгин (1 раз в сутки) при неудовлетворительном контроле СД2 при ПССТ обладает рядом преимуществ:

- адекватный контроль гликемии с достижением целевых значений ГН и HbA<sub>1c</sub> у значительной части пациентов;
- меньший риск гипогликемий по сравнению с другими режимами инсулинотерапии: базальным инсулином НПХ 1 или 2 раза в сутки, готовыми смесями инсулинов или многократным введением аналогов инсулина ультракороткого действия;
- меньшее количество инъекций в сутки;
- меньшая суточная доза инсулина для достижения равного гликемического контроля (по сравнению с аналогом инсулина детемир);
- отсутствие значительного увеличения массы тела;
- более высокая удовлетворенность пациентов лечением.

**Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов в исследовании ORIGIN

Количество включенных больных	12 612
Возраст, годы	64±8
Пол: мужчины/женщины, %	35/65
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,8±5,2
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, %	66
Альбуминурия в анамнезе, %	15
СД2, %	82
Длительность СД2, годы	5±6
Впервые выявленный СД2, %	6
Нарушенная гликемия натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе, %	12
Средний уровень HbA <sub>1c</sub> , %	6,5±1,0
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	7,3±2,0

**Перспективы терапии инсулином гларгин: ожидаемые результаты исследования ORIGIN.** ORIGIN (Outcomes Reduction with an Initial Glargine Intervention) — многоцентровое международное рандомизированное исследование по оценке влияния инсулина гларгин (по сравнению с традиционной диетотерапией и ПССТ), а также омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (по сравнению с плацебо) на риск ССП и/или смерти у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [30].

*Основной целью ORIGIN является проверка гипотезы, что назначение базальной терапии инсулином с достижением нормогликемии у пациентов с самыми ранними нарушениями углеводного обмена — нарушенной гликемии натощак (НГН) и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), а также СД2 будет способствовать снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности.*

Предпосылками для проведения ORIGIN стали данные эпидемиологических исследований о достоверном повышении сердечно-сосудистого риска уже на стадии предиабета [31], а также выявленные преимущества стратегии наиболее раннего интенсивного контроля гликемии в дебюте СД2 [4]. Инсулин обладает целым спектром потенциально благоприятного влияния на функцию эндотелия и процессы атерогенеза посредством снижения глюкозотоксичности и инсулинорезистентности, снижения образования конечных продуктов гликирования и свободных радикалов, атерогенных фракций липидов, провоспалительных и ростовых факторов. Однако дизайн ни одного из завершенных ранее исследований не позволил оценить влияние на сердечно-сосудистые риски раннего назначения инсулинотерапии.

В исследовании ORIGIN включены 12 612 пациентов с нарушениями углеводного обмена и высоким сердечно-сосудистым риском (табл. 2): 1) наличием в анамнезе ИМ, инсульта, оперативных вмешательств по реваскуляризации, или 2) документированной ишемией миокарда, или 3) повышенным соотношением альбумин/креатинин, или

4) гипертрофией левого желудочка, или 5) стенозом коронарных, сонных либо артерий нижних конечностей  $\geq 50\%$ , подтвержденным ангиографией, или 6) снижением лодыжечно-плечевого индекса  $< 0,9$ .

Завершение исследования ожидается в 2012 г. Результаты этого крупнейшего проекта могут пролить свет на многие нерешенные проблемы относительно выбора наиболее эффективной терапевтической тактики для снижения сердечно-сосудистых рисков.

## Заключение

В силу прогрессирующего характера СД2 большинство пациентов с течением времени нуждаются в интенсификации терапии. Стратегия ранней инсулинотерапии при СД2 до настоящего времени остается предметом острых дискуссий. Несмотря на очевидные преимущества в отношении сахароснижающей эффективности, вопрос о том, когда и как назначать инсулин пациентам с СД2, а также выбор оптимального режима инсулинотерапии пока не имеет однозначного решения. Согласно консенсусу ADA и EASD начало терапии с базального инсулина признано терапией первого ряда на самых ранних этапах СД2 (при недостаточном контроле гликемии на фоне изменения образа жизни и терапии метформином). Вместе с тем в реальной клинической практике выбор режима инсулинотерапии зависит от очень многих факторов — особенностей течения СД, характера повышения гликемии, выраженности декомпенсации, наличия тяжелых осложнений, способности пациента к обучению и осуществлению гликемического контроля — и не может иметь абсолютных стандартов. Тем не менее в пользу выбора базальной инсулинотерапии с помощью инсулиновых аналогов свидетельствует меньший риск гипогликемий.

Большинство пациентов с СД2 имеют ту или иную сердечно-сосудистую патологию, часто не диагностированную. Выбор наиболее безопасных режимов инсулинотерапии, которые наряду с высокой сахароснижающей эффективностью вызывают меньше гипогликемий, имеет определяющее значение для снижения сердечно-сосудистых рисков. Кроме того, немаловажным фактором, который необходимо учитывать при выборе того или иного метода лечения, является качество жизни пациента. Назначение базального инсулина, не требующего сложного обучения режиму титрования, необходимости проведения частого самоконтроля гликемии, учета углеводов, может быть наиболее простым и удобным вариантом, особенно у пожилых пациентов со сниженной способностью к обучению.

Таким образом, базальная терапия инсулиновыми аналогами может представлять оптимальный по соотношению эффективность/безопасность выбор интенсификации лечения у значительной части пациентов с СД2 при неудовлетворительном контроле гликемии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:14:977—986.
2. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:25:2643—2653.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837—853.
4. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2008;359:1577—1589.
5. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560—2572.
6. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545—2559.
7. Duckworth W., Abraira C., Mortiz T. et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129—139.
8. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V. et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: prospective requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281:2005—2012.
9. Weng J., Li Y., Xu W. et al. Effect of intensive insulin therapy on  $\beta$ -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomized parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753—1760.
10. Home P.D., Boulton A.J., Jimenez J. et al. Issues relating to the early or earlier use of insulin in type 2 diabetes. *Pract Diabetes Int* 2003;20:2:63—71.
11. Wright A., Burden A.C., Paisey R.B. et al. Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25:2:330—336.
12. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2003;26:881—885.
13. Riddle M., Umpierrez G., Digenio A. et al. Challenging the «Monnier Concept»: High Basal (not Postprandial) Glucose Dominates Hyperglycemic Exposure over a Wide Range of A1C on Oral Therapy, and Contributes Significantly Even after Addition of Basal Insulin. *Am Diabet Ass* 2010;Abstract:626.
14. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association of the study of diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1—11.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2008. *Diabetes Care* 2008;31:Suppl 1:S12—S54.
16. Guideline for management of postmeal glucose. International Diabetes Federation, 2007. [Available at: <http://www.idf.org>]
17. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М 2009.
18. Mäkimattila S., Nikkilä K., Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:4:406—412.
19. Desouza C.V., Bolli G.B., Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010;33:6:1389—1394.
20. Sarwar N., Gao P. et al. Emerging Risk Factors Collaboration, Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215—2222.
21. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351—357.
22. Yki-Jarvinen H. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130—1136.
23. Riddle M. The Treat-to-Target Trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080—3086.
24. Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M. et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a metaanalysis comparing insulin glargine with human NPH in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950—955.
25. Mullins P., Sharplin P., Yki-Jarvinen H. et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin Glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29:8:1607—1619.
26. Gerstein H.C., Yale J.F., Harris S.B. et al. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med* 2006;23:7:736—742.
27. Bretzel R.G., Nuber U., Landgraf W. et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1073—1084.
28. Залевская А.Г., Вербова Н.И., Родионова Т.И. и др. Базальная инсулинотерапия у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с неудовлетворительным контролем гликемии на пероральной сахарснижающей терапии: результаты прямого сравнительного исследования аналогов инсулина Лантус и Левемир. *Сахарный диабет* 2010;24:7:106—112.
29. Schreiber S.A., Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:1:31—38.
30. The ORIGIN Trial Investigators Hamilton, Ontario, Canada Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008;155:1:26—32.
31. The DECODE Study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617—621.