

Эффективность и безопасность добавления базального инсулина к таблетированным сахароснижающим препаратам у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Результаты наблюдательной программы SOLOS

М.Г. ПАВЛОВА*, И.В. ГЛИНКИНА

The effectiveness and safety of the supplementation of therapy with oral hypoglycemic agents by basal insulin in the patients with type 2 diabetes mellitus. Results of the SOLOS observational program

M.G. PAVLOVA, I.V. GLINKINA

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Результаты многочисленных клинических исследований последних лет убедительно показывают эффективность и безопасность раннего начала инсулинотерапии. Особенно интересны исследования, проведенные в условиях реальной клинической практики. Одно из них — российская наблюдательная программа SOLOS, целью которой было оценить влияние интенсификации сахароснижающей терапии с использованием инсулина гларгин пациентам, не достигшим компенсации на фоне монотерапии ПССП, а также выяснить мнение пациентов и врачей о шприц-ручке Солостар (SoloStar), использовавшейся для введения инсулина гларгин. Проанализированы данные 1309 больных с СД 2-го типа на терапии ПССП. Средний возраст пациентов составил $59,5 \pm 8,8$ года, средняя длительность диабета $6,9 \pm 5,0$ года. Подавляющее большинство пациентов находилось в выраженной декомпенсации углеводного обмена: средний уровень HbA_{1c} исходно составлял $9,6 \pm 1,5\%$ (от 7,2 до 18,2%), а средний уровень ГПН $10,7 \pm 2,4$ ммоль/л. После добавления к терапии инсулина гларгин отмечено статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} до $8,1 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$) через 3 мес и до $7,2 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$) через 6 мес лечения. К концу 6 мес 40,6% больных достигли уровня HbA_{1c} менее 7%. Значения ГПН через 3 мес снизились до $7,4 \pm 1,4$ ммоль/л, а через 6 мес до $6,3 \pm 1,0$ ммоль/л ($p < 0,001$). Количество явных и ночных гипогликемий на фоне терапии инсулином гларгин статистически значимо снизилось к концу исследования, а тяжелые гипогликемии, отмеченные исходно у 8 больных (0,5%), по истечении 6-ти месяцев полностью отсутствовали. Добавление к терапии инсулина в большинстве случаев не потребовало госпитализации пациентов, а ее результаты и возможность вводить инсулин с помощью одноразовой шприц-ручки Солостар были положительно оценены подавляющим большинством участников исследования, как пациентов, так и клиницистов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулинотерапия, реальная клиническая практика, инсулин гларгин, шприц-ручка Солостар.

The results of numerous clinical investigations carried out during the last years provide convincing evidence of the high effectiveness and safety of early initiation of insulin therapy. Of special interest are the studies conducted under conditions of real clinical practice. One of them is the Russian SOLOS observational program designed to evaluate the influence of intensification of the treatment of type 2 diabetes mellitus with oral hypoglycemic agents (OHA) supplemented by using insulin glargine in the patients who failed to be adequately compensated by OHA therapy alone. Another objective of this program was to find out the opinion of the patients and physicians about the SoloStar pen employed for injecting insulin glargine. The data concerning 1309 patients at the mean age of 59.5 ± 8.8 years with type 2 diabetes mellitus and the mean duration of the disease 6.9 ± 5.0 years were available for the analysis. The overwhelming majority of the patients presented with severe decompensation of carbohydrate metabolism, the mean fasting blood glucose level being 10.7 ± 2.4 mmol/l and the HbA_{1c} level varying from 7.2 to 18.2% (mean $9.6 \pm 1.5\%$). Supplementation of OHA therapy with insulin glargine caused the significant reduction of the HbA_{1c} level to $8.1 \pm 1.0\%$ ($p < 0.001$) within 3 months after the onset of the combined treatment. The HbA_{1c} level fell down to $7.2 \pm 0.9\%$ ($p < 0.001$) after 6 months 40.6% of the patients had HbA_{1c} at the level below 7%. Fasting blood glucose levels decreased to 7.4 ± 1.4 mmol/l and 6.3 ± 1.0 mmol/l ($p < 0.001$) at 3 and 6 months after the onset of insulin administration respectively. The number of daytime and nocturnal hypoglycemic episodes under effect of insulin glargine injections significantly decreased by the end of the study. Severe hypoglycemic episodes suffered initially by 8 (0.5%) patients totally disappeared 6 months after the initiation of the combined therapy. Most patients did not need hospitalization after supplementation of OHA treatment with insulin. The results of combined therapy with the use of disposable SoloStar pens were positively assessed by the overwhelming majority of both the patients and the physicians involved in the study.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, real clinical practice, insulin glargine, SoloStar pen.

Достижение оптимальных показателей гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) остается серьезной проблемой диабетологии. До недавнего времени лечебная тактика при СД2 основывалась в первую очередь на титрации доз пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) с использованием комбинации двух, трех лекарственных средств в максимальных дозах. Врачи придержива-

лись подобной схемы из-за простоты назначения ПССП, отсутствия необходимости обучать пациентов технике инъекций и, соответственно, экономии времени. Пациенты также с большим удовольствием соглашались продолжать принимать таблетки, а введение инсулина отложить «на потом» [1, 2].

В настоящее время подход к лечению СД2 существенно изменился. Согласно «Алгоритмам специа-

лизированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», принятым советом экспертов Российской ассоциации эндокринологов в 2011 г., пациентам с впервые выявленным СД2 при уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $>9\%$ показано сразу начинать инсулинотерапию [3]. И даже при более низких показателях гликемии предполагается раннее добавление инсулина, если терапия ПССП в течение 6 мес не позволила добиться целевых показателей у конкретного пациента.

Результаты многочисленных клинических исследований убедительно показывают целесообразность раннего начала инсулинотерапии. При индивидуальном подходе к выбору препарата, схемы и режима дозирования она обеспечивает эффективное, надежное и, что очень важно, безопасное достижение целевых значений гликемии [4, 5]. Так, исследование INSIGHT показало значимо лучшую компенсацию углеводного обмена при добавлении к 1–2 ПССП инсулина гларгин по сравнению со стандартным подходом (увеличение дозы или присоединение еще одного таблетированного препарата). За 24 нед у пациентов из группы гларгина уровень HbA_{1c} снизился на 1,55%, достигнув к концу наблюдения 7,0%, что являлось целевым показателем для большинства участников исследования. В группе стандартной терапии уровень HbA_{1c} оказался выше — 7,2% ($p=0,0007$), снизившись на 1,25%. Аналогичные показатели были получены и для глюкозы плазмы натощак (ГПН) ($p=0,0001$) [6].

В последнее время активно обсуждается способность различных препаратов замедлить снижение секреторной активности и апоптоз β -клеток и даже стимулировать их пролиферацию. Особый интерес представляет исследование Y. Li, W. Xu и соавт. по оценке эффективности кратковременного назначения базис-болюсной инсулинотерапии 138 пациентам с впервые выявленным СД2 (HbA_{1c} $10,0 \pm 2,2\%$). Инсулин вводился в течение 14 дней; затем все пациенты переводились на диетотерапию. Срок наблюдения составил 1 год. Через 3 мес в состоянии компенсации (не требующей возобновления сахароснижающей терапии) находились 72,6% пациентов, через 6 мес — 67,0%, через 1 год — 42,3%. Отличительной характеристикой пациентов, сохраняющих удовлетворительный гликемический контроль через 1 год, являлся более низкий уровень ГПН ($6,1 \pm 1,2$ ммоль/л против $6,7 \pm 1,1$ ммоль/л; $p=0,035$), а также более высокий уровень инсулина ($1,423,4 \pm 523,2$ мМЕ/л против $1,159,5 \pm 476,8$ мМЕ/л; $p=0,044$) и С-пептида ($9,9 \pm 4,3$ пмоль/л против $7,8 \pm 3,4$ пмоль/л; $p=0,036$), и значимое восстановление первой фазы секреции инсулина ($p=0,033$) [7].

Результаты крупномасштабного исследования ORIGIN [8] доказали, что назначение инсулина гларгин пациентам с впервые выявленным СД2 позволяет добиться стойкого и длительного гликеми-

ческого контроля без риска гипогликемии и развития сосудистых осложнений, а при нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) — предотвратить ее конверсию в истинный СД.

Для практического врача особый интерес представляют наблюдательные исследования, показывающие эффективность того или иного метода лечения в реальной клинической практике [9, 10]. Один из таких проектов — завершившаяся недавно наблюдательная программа SOLOS, в которой приняли участие врачи-эндокринологи из 300 медицинских центров (поликлиник и стационаров) Российской Федерации. Ее целью было оценить влияние интенсификации сахароснижающей терапии с использованием инсулина гларгин у пациентов, не достигших компенсации на фоне монотерапии ПССП. Помимо этого, оценивалось мнение пациентов и врачей о шприц-ручке Солостар, которую применяли участники исследования для введения инсулина гларгин.

Солостар — одноразовая шприц-ручка, позволяющая вводить от 1 до 80 ЕД инсулина с шагом 1 ЕД. Шприц-ручку Солостар отличает меньшее инъекционное усилие даже в сравнении с шприц-ручками КвикПен и ФлексПен нового поколения, что может стать преимуществом для пациентов, в особенности с нарушениями кистевой моторики [11].

Исходно в программу были включены 1540 пациентов, 1496 из них закончили программу, и их данные использовались для оценки безопасности лечения. Данные 1309 (87,9%) пациентов были отобраны для оценки эффективности проводимой терапии. Помимо изменения уровня HbA_{1c} оценивали количество пациентов, достигших $HbA_{1c} < 7\%$ через 6 мес от начала терапии гларгином, а так же изменение уровня ГПН и дозы инсулина за этот период. Безопасность оценивали по частоте и тяжести гипогликемий.

Средний возраст пациентов исследования составил $59,5 \pm 8,8$ года, средняя длительность СД2 — $6,9 \pm 5,0$ года; 177 (13,5%) пациентов находились на комбинации препаратов метформина и сульфонилмочевины (фиксированная комбинация), 821 (62,8%) — на монотерапии препаратами сульфонилмочевины, 310 (23,7%) — на монотерапии метформином. Подавляющее большинство пациентов находились в состоянии выраженной декомпенсации. Средний уровень HbA_{1c} исходно составлял $9,6 \pm 1,5\%$ (от 7,2 до 18,2%), а средний уровень ГПН — $10,7 \pm 2,4$ ммоль/л. После добавления гларгина было отмечено статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} до $8,1 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$) через 3 мес и до $7,2 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$) через 6 мес лечения. При этом 532 (40,6%) пациента к концу 6-го месяца достигли уровня $HbA_{1c} < 7\%$.

Значения ГПН через 3 мес снизились до $7,4 \pm 1,4$ ммоль/л ($p < 0,001$), а через 6 мес — до $6,3 \pm 1,0$ ммоль/л и достигли, таким образом, целевых значений для данной группы пациентов (рис. 1).

Согласно предложенному алгоритму, рекомендуемая начальная доза инсулина гларгин (Лантус) составляла 10 МЕ. Препарат вводился подкожно 1 раз в сутки в одно и то же время. Большинство пациентов — 887 (67,8%) — вводили инсулин на ночь, 326 (24,9%) — утром, и только 12 человек предпочли введение препарата в дневное время. Титрация дозы Лантуса осуществлялась на основании уровня ГПН в соответствии с одной из двух существующих схем — 1 раз в неделю или 1 раз в 3 дня [12, 14].

Средняя доза инсулина гларгин, составлявшая в начале исследования $10,6 \pm 2,2$ МЕ, увеличилась через 6 мес до $23,2 \pm 8,6$ МЕ ($p < 0,001$). При этом у большинства пациентов отсутствовала прибавка массы тела. Это особенно важно, так как риск прибавки веса считается одним из основных недостатков инсулинотерапии и нередко препятствует ее своевременному началу. Не следует забывать и об обратной зависимости между уровнем HbA_{1c} на старте инсулинотерапии и ожидаемой прибавкой массы тела. При более низком уровне HbA_{1c} в момент инициации инсулинотерапии увеличение веса меньше [13–15].

Критерием безопасности лечения служила частота и выраженность гипогликемических состояний. Исходно одну, две, три и четыре симптоматических гипогликемии в течение дня имели соответственно 2,5, 2,4, 1,1 и 1,3% пациентов. Через 3 мес это соотношение 4,0, 1,0, 0,3 и 0,3%, а к концу 6 мес — 3,1, 1,5, 0,1 и 0,5% соответственно ($p < 0,001$), продемонстрировав, тем самым, статистически значимое снижение количества явных гипогликемий на фоне терапии инсулином гларгин (рис. 2).

Сходная динамика отмечена и в отношении ночных гипогликемий. Если на старте исследования соотношение пациентов, испытывающих одну, две, три, четыре и более гипогликемии в ночное время, составляло 1,7, 0,5, 0,3 и 0,1%, то через 3 мес их количество уменьшилось до 1,3, 0,2, 0,1 и 0,1% соответственно. К окончанию наблюдательной программы пациентов с тремя и более ночными гипогликемиями зарегистрировано не было, 1,2% больных отметили один эпизод и 0,3% — два эпизода ночной гипогликемии ($p = 0,005$) (рис. 3). Тяжелые гипогликемии, сопровождавшиеся потерей сознания или потребовавшие посторонней помощи, отмечены исходно у 8 (0,5%) пациентов, по истечении 6 мес полностью отсутствовали. Итоговое количество гипогликемий на 1 пациента в год было очень низким и составило $3,3 \pm 12,7$ эпизодов в отношении бессимптомных событий, $0,9 \pm 3,6$ в отношении симптоматических гипогликемий, $0,2 \pm 0,9$ в отношении ночных гипогликемий и $0,0 \pm 0,1$ в отношении тяжелых гипогликемий.

На протяжении всей наблюдательной программы врачи и пациенты оценивали свою удовлетворенность проводимой терапией и удобство исполь-

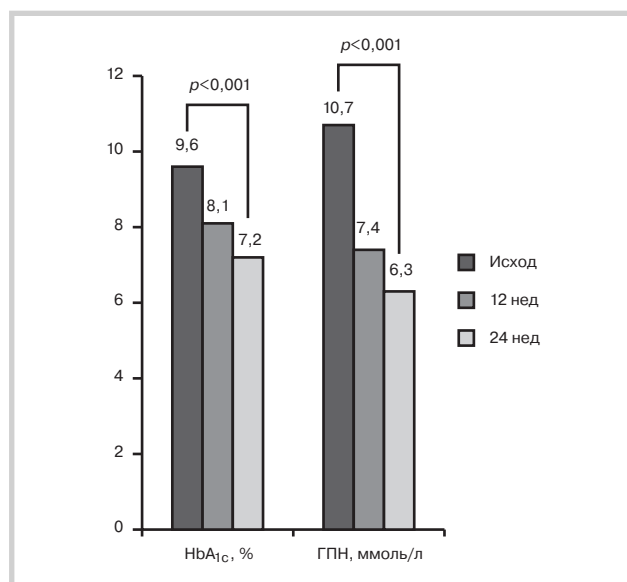


Рис. 1. Динамика основных показателей углеводного обмена.

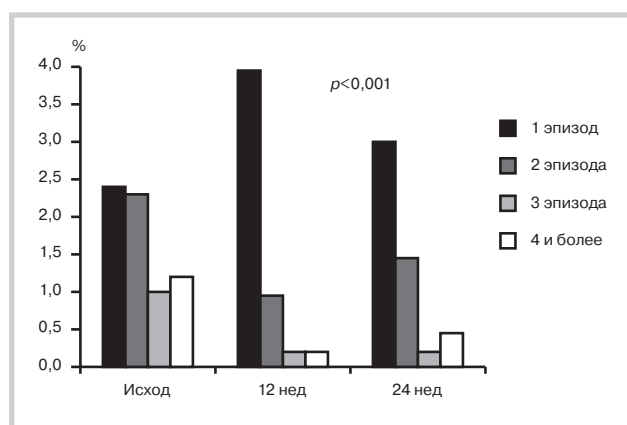


Рис. 2. Частота развития симптоматических гипогликемий.

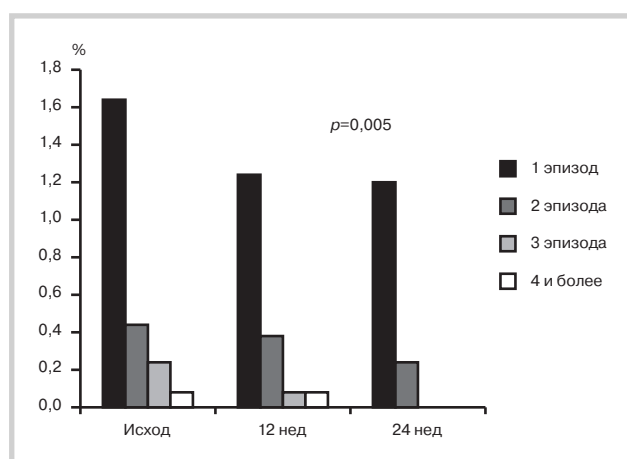


Рис. 3. Частота развития ночных гипогликемий.

зования шприц-ручки Солостар. Через 3 мес 38,5% клиницистов и 37,7% пациентов поставили проводимой терапией оценку «очень хорошо», 52,4% вра-

чей и 54,5% пациентов — «хорошо», 8,9% врачей и 7,5% пациентов — «удовлетворительно». Спустя еще 3 мес ситуация изменилась в лучшую сторону, и уже 56,8% врачей и 56,1% пациентов оценили удобство применения шприц-ручки как «очень хорошо», 38,3% врачей и 40,0% пациентов — как «хорошо» и только 3,7% клиницистов и 2,8% пациентов поставили оценку «удовлетворительно».

Таким образом, результаты наблюдательной программы SOLOS подтвердили эффективность и безопасность добавления к терапии сахароснижающими препаратами инсулина гларгин. Данные, полученные в условиях реальной клинической практики, оказались сопоставимы с теми, что наблюдались в крупных рандомизированных исследованиях, дизайн которых подразумевал использование принципа «лечение до цели», например в исследованиях LANMET и INSIGHT [6, 15].

Данная программа в первую очередь интересна тем, что демонстрирует возможность безопасного назначения и титрации дозы базального аналога инсулина в условиях реальной клинической практики,

в том числе на амбулаторном этапе. Добавление инсулина в большинстве случаев не требовало госпитализации пациентов, а ее результаты и возможность вводить инсулин с помощью одноразовой шприц-ручки Солостар были положительно оценены подавляющим большинством участников исследования как пациентов, так и клиницистов.

В то же время следует подчеркнуть, что большая часть больных имели исходно неудовлетворительные показатели гликемического контроля на фоне приема одного, а чаще — двух ПССП. В начале исследования средний уровень HbA_{1c} составил $9,6 \pm 1,5\%$. Таким образом, речь идет не о «раннем», и даже не о «своевременном» назначении инсулина. Многим из участников исследования инсулинотерапия должна была быть назначена задолго до их включения в эту наблюдательную программу. Именно такая тактика ведения больных с СД2 предусмотрена «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» ради снижения риска развития и прогрессирования поздних осложнений и увеличения продолжительности жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М: Универсум Паблишинг 2003.
2. Аметов А.С. Физиология метаболизма глюкозы. Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения. М 2011.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа». Сахарный диабет 2011; 1: 98—108.
4. Fonseca V., Gill J., Zhou R., Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. Diabetes Obes Metabol 2011; 13: 9: 814—822.
5. Meneghini L., Kesavadev J., Demissie M., Nazeri A., Hollander P. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Diabet Obes Metabol 2013.
6. Gerstein H.C., Yale J.-F., Harris S.B., Issa M., Stewart J.A., Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either nooral 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: 736—742.
7. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabet Care 2004; 27: 11: 2597—602.
8. Бирюкова Е.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты раннего назначения инсулина гларгин: по результатам исследования ORIGIN. Сахарный диабет 2012; 3: 92—100.
9. Глинкина И.В. Результаты наблюдательной программы по применению инсулина гларгин (Лантус) в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами или прандиальными инсулинами для лечения сахарного диабета 2-го типа в повседневной клинической практике. Пробл эндокринол 2010; 55: 5: 61—66.
10. Глинкина И.В., Романцова Т.И. Результаты наблюдательной программы по применению инсулина гларгин (лантус) в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами для лечения сахарного диабета 2-го типа в повседневной клинической практике. Фарматека 2011; 3: 65—68.
11. Thomas van der Burg B.Sc. Injection Force of SoloSTAR® Compared with Other Disposable Insulin Pen Devices at Constant Volume Flow Rates J Diabet Sci Technol 2011; 5: 1: 150—155.
12. Davies M., Storms F., Shutler S., Bianchi-Biscay M., Gomis R. ATLANTUS Study Group. Improvement of Glycemic Control in Subjects With Poorly Controlled Type 2 Diabetes. Diabet Care 2005; 28: 1282—1288.
13. Turnbull F.M., Abaira C., Anderson R.J., Byington R.P., Chalmers J.P., Duckworth W.C., Evans G.W., Gerstein H.C., Holman R.R., Moritz T.E., Neal B.C., Ninomiya T., Patel A.A., Paul S.K., Travert F., Woodward M. Control Group. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52: 11: 2288—2298.
14. Blickl J.F., Hancu N., Piletic M., Profozic V., Shestakova M., Dain M.P., Jacqueminet S., Grimaldi A. Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7—8% A1c levels. The TULIP study. Diabet Obes Metabol 2009; 11: 4: 379—386.
15. Yki-Jarvinen H., Kauppinen-Makelin R., Tiikkainen M., Vahatalo M., Virtamo H., Nikkila K., Tulokas T., Hulme S., Hardy K., Mc-Nulty S., Hanninen J., Levanen H., Lahdenpera S., Lehtonen R., Ryysy L. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. Diabetologia 2006; 49: 3: 442—451.