Инсулинотерапия при СД 2 типа: как достичь компенсации заболевания и при этом минимизировать риски, связанные с лечением

Большая часть публикаций в медицинских изданиях и выступлений на эндокринологических форумах по вопросам лечения сахарного диабета (СД) 2 типа посвящена различным аспектам применения пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Значительно меньшее внимание уделяется проблеме инсулинотерапии при этом типе диабета.

Как показывают результаты эпидемиологических исследований и клиническая практика, у значительного числа больных СД 2 типа рано или поздно возникает необходимость в назначении инсулинотерапии. Последняя, к сожалению, и у пациентов, и у многих врачей ассоциируется не только со значительными неудобствами, но и с серьезными рисками (гипогликемией, увеличением массы тела и т. д.). Однако современные препараты инсулина и их рациональное применение позволяют не только улучшить контроль заболевания, а следовательно, существенно снизить вероятность развития осложнений, но и свести к минимуму риски, связанные с этим видом заместительной терапии. Этой информацией обязательно должны владеть врачи и доносить ее до своих пациентов.

Именно поэтому наше внимание привлек симпозиум по проблеме инсулинотерапии при СД 2 типа, проходивший в рамках I конгресса Ассоциации эндокринологов Украины. Его участники смогли получить ответы на многие сложные и спорные вопросы, касающиеся инсулинотерапии при СД 2 типа, а мы, в свою очередь, предоставляем такую возможность нашим читателям.

Доцент кафедры эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, кандидат медицинских наук Алексей Вадимович Зилов осветил следующие моменты: почему лечение СД 2 типа во многих случаях невозможно без назначения экзогенного инсулина; когда следует начинать инсулинотерапию при СД 2 типа и каких результатов с ее помощью можно достичь; почему предпочтение следует отдавать аналогам инсулина.

– В патогенезе СД 2 типа выделяют два ключевых механизма – инсулинорезистентность (ИР) и нарушение секреции инсулина. К факторам риска развития ИР сегодня относят низкую физическую активность, нерациональное питание, избыточную массу тела и ожирение, гестационный СД, низкий вес при рождении, генетическую предрасположенность и др. За несколько лет до манифестации СД 2 типа у лиц с ИР отмечается значительное увеличение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы с повышением секреции инсулина, направленным на преодоление резистентности периферических тканей к этому гормону. Однако с течением времени в результате влияния таких факторов, как генетическая предрасположенность (генетические дефекты синтеза и секреции инсулина), глюкозо- и липотоксичность, выработка аутоантител к антигенам β-клеток и некоторых других, функция инсулярного аппарата нарушается. Вследствие этого секреция инсулина становится недостаточной для того, чтобы компенсировать ИР, и развивается гипергликемия, то есть клинически явный СД 2 типа.

Но если 10-15 лет назад мы говорили прежде всего о снижении функционального резерва β-клеток поджелудочной железы по мере прогрессирования СД 2 типа (на 50% уже к дебюту заболевания), то в настоящее время доказано, что с течением времени у лиц с СД 2 типа существенно уменьшается и количество (масса) β-клеток (рис. 1). К сожалению, этот процесс наблюдается у всех больных СД 2 типа при любом виде сахароснижающей фармакотерапии.

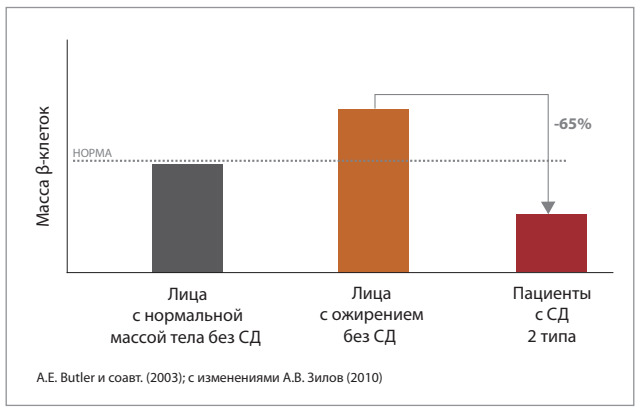

Рис. 1. Снижение массы β-клеток поджелудочной железы при СД 2 типа

Следует также отметить, что в последнее время все большая роль отводится второму механизму развития СД 2 типа – нарушению секреции инсулина. Многие ученые подчеркивают, что ИР является лишь своеобразным фоном, который позволяет проявиться генетическим дефектам синтеза и секреции инсулина. В пользу этой точки зрения свидетельствует тот факт, что СД 2 типа развивается далеко не у всех лиц с ИР. В связи с этим в основу профилактики СД 2 типа должны быть положены мероприятия, направленные на уменьшение ИР (в первую очередь модификация образа жизни), в то время как эффективное лечение уже развившегося заболевания невозможно без воздействия на функцию β-клеток поджелудочной железы и продукцию инсулина, а при его неэффективности – и назначения инсулина.

Таким образом, врач всегда должен помнить о том, что в основе развития СД любого типа лежит постоянно усугубляющийся дефицит инсулина, который при СД 2 типа вызван прогрессирующим снижением не только функциональных возможностей β-клеток, но и их количества. Поэтому в большинстве случаев СД 2 типа рано или поздно возникает необходимость в назначении заместительной терапии инсулином для достижения компенсации углеводного обмена.

Когда же следует начинать инсулинотерапию при СД 2 типа? Следует признать, что в России и Украине, как и в большинстве других стран мира, инсулинотерапию при СД 2 типа начинают очень поздно – при выраженной декомпенсации заболевания. Нередки ситуации, когда пациент в течение нескольких лет получает 2-3 и даже более ПССП при показателе гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), существенно превышающем целевой уровень. Но когда заместительную терапию все же начинают, инсулин в большинстве случаев назначают в неадекватно низких дозах, что снова-таки не позволяет достичь компенсации диабета. В связи с этим не удивляют результаты завершившегося в прошлом году масштабного обсервационного исследования IMPROVE, которое показало, что в странах постсоветского пространства средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных СД составляет 9,5-10%. Подобные данные получены и в исследовании CREDIT, в котором принимала участие и РФ. При столь выраженной декомпенсации заболевания не только существенно повышаются риск развития и скорость прогрессирования хронических осложнений СД, но и значительно быстрее, за счет глюкозотоксичности, прогрессируют нарушения функции β-клеток поджелудочной железы и уменьшается их масса.

Исходя из этого раннее начало инсулинотерапии при СД 2 типа позволяет достичь компенсации углеводного обмена, предотвратить или замедлить развитие хронических осложнений диабета, а также, что немаловажно, замедлить прогрессирование нарушения секреции инсулина.

Как и с каких препаратов следует начинать инсулинотерапию у больных СД 2 типа? Безусловно, в условиях стационара, особенно при очень выраженной декомпенсации заболевания, оптимальным выбором будет базис-болюсная схема инсулинотерапии: базальный инсулин 1 р/сут + инсулин короткого действия несколько раз в сутки перед основными приемами пищи (или – в случае инсулина глюлизин – после еды). Такой режим позволяет максимально быстро добиться компенсации диабета. Однако в амбулаторных условиях предпочтительна более мягкая и в то же время эффективная базальная схема инсулинотерапии. Применяя этот режим, мы можем не только нормализовать уровень гликемии натощак (как известно, именно гликемия натощак вносит основной вклад в повышение уровня HbA_{1c} при значительной декомпенсации СД 2 типа, то есть именно в тех случаях, когда возникает вопрос о необходимости назначения инсулинотерапии; рис. 2), но и уменьшить потребность в ПССП для коррекции постпрандиальной гликемии. Так, в многочисленных исследованиях установлено, что чем больше снижается уровень гликемии натощак, тем меньше подъем уровня постпрандиальной гликемии, что объясняется улучшением секреции инсулина в ответ на прием пищи.

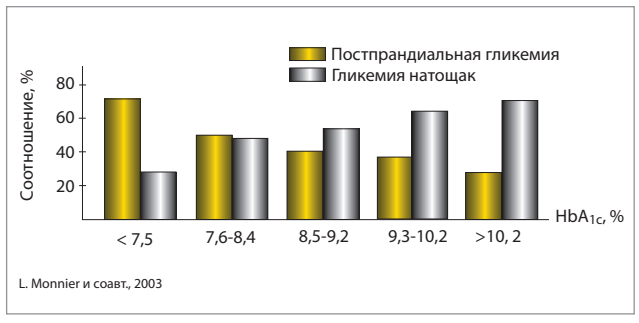

Рис. 2. Влияние гликемии натощак и постпрандиальной гликемии на показатель HbA_{1c}

То, что базальная схема инсулинотерапии с применением аналога человеческого инсулина гларгин (Лантус®) в качестве старта инсулинотерапии как минимум не уступает по эффективности болюсной схеме с использованием аналога инсулина ультракороткого действия лизпро при СД 2 типа и превосходит ее по профилю безопасности, было доказано в международном 44-недельном открытом рандомизированном исследовании APOLLO. В него были включены больные СД 2 типа, у которых не удавалось достичь компенсации углеводного обмена с помощью ПССП.

Пациентов рандомизировали на 2 группы – инсулина гларгин (Лантус®) 1 раз/сут и инсулина лизпро 3 р/сут.

При сопоставимом снижении уровня HbA_{1c} к концу периода наблюдения (1,7 и 1,9% соответственно) в группе препарата Лантус® были достоверно лучше средние показатели гликемии натощак (-4,3 vs -1,8 ммоль/л; p<0,0001) и ночной гликемии (-3,3 vs -2,6 ммоль/л; p=0,0041) по сравнению с группой инсулина лизпро. Также в группе базальной инсулинотерапии препаратом Лантус® реже развивалась гипогликемия (5,2 vs 24,0 события на 1 пациента в год; p<0,0001).

По данным исследования CREDIT, в настоящее время в реальной клинической практике базальная схема используется в 50-60% случаев при СД 2 типа в качестве стартового режима инсулинотерапии.

А какое место инсулинотерапия, в частности базальные инсулины, занимает в международных и национальных руководствах по лечению СД 2 типа?

Согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) инсулинотерапию следует начинать при неэффективности модификации образа жизни и максимально переносимых доз ПССП (HbA_{1c} >7,5%). При этом продолжается применение метформина, а в случае базальной схемы инсулинотерапии – и производных сульфонилмочевины. В зависимости от клинической ситуации врач может выбрать одну из схем инсулинотерапии: базальный инсулин, предварительно смешанный инсулин или режим многократных инъекций.

Алгоритм лечения СД 2 типа, предложенный в 2008 г. Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), хорошо знаком российским и украинским эндокринологам (рис. 3). Согласно этому консенсусу уже на втором этапе целесообразно применение базального инсулина, то есть он является альтернативой назначению производных сульфонилмочевины при недостаточной эффективности модификации образа жизни и метформина (прием последнего при назначении базального инсулина продолжается). Если и такая тактика не обеспечивает достижения целевых уровней гликемии, базальную схему заменяют более интенсивным режимом инсулинотерапии.

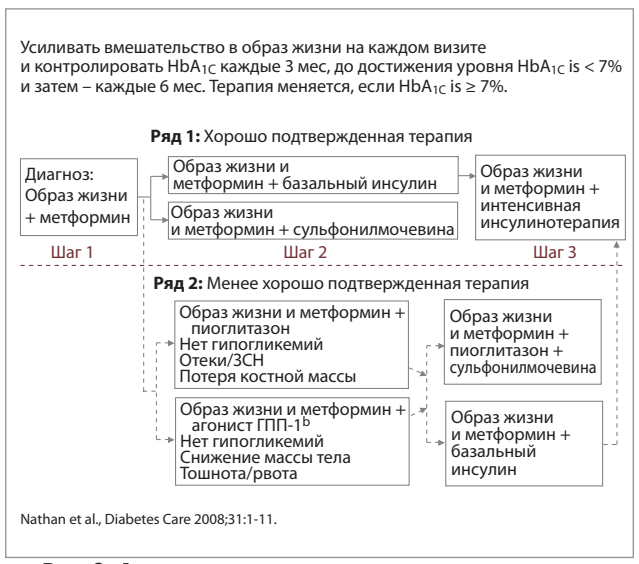

Рис. 3. Алгоритм-консенсус по ведению пациентов с СД 2 типа ADA и EASD (2008)

Положения принятого в 2009 г. консенсуса Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) и Американской коллегии эндокринологии (American College of Endocrinology) относительно инсулинотерапии при СД 2 типа сходны с приведенными выше рекомендациями, однако американские эксперты дают более четкие рекомендации в отношении выбора препаратов инсулина:

«Мы не рекомендуем, если это возможно, применять человеческий инсулин короткого действия, как и НПХ-инсулин, ввиду того факта, что эти препараты характеризуются плохо прогнозируемым профилем активности, а следовательно, не позволяют имитировать физиологический профиль инсулинемии. В результате доза инсулина, необходимая для контроля гликемии, часто ассоциируется с повышенным риском развития гипогликемии».

В мае 2009 г. была утверждена 4-я редакция российских клинических рекомендаций «Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа» под редакцией И.И. Дедова и М.В. Шестаковой. В соответствии с этим документом инсулинотерапию следует начинать, когда на фоне применения максимальных доз ПССП (в виде монотерапии или комбинации) в течение 2-3 мес уровень HbA_{1c} превышает 7,5%, гликемия натощак – 7,5-8,0 ммоль/л. Инсулинотерапию можно начинать как с применения базального инсулина 1-2 р/сут + ПССП, так и с двухфазного инсулина 1-2 р/сут ± ПССП. Если на фоне такого лечения не удается достичь целевых уровней гликемии, необходима оптимизация инсулинотерапии – титрация дозы инсулина по уровню гликемии натощак. Когда и увеличение дозы инсулина не приводит к компенсации, целесообразна интенсификация инсулинотерапии – переход на базис-болюсную схему или применение двухфазного инсулина 2-3 р/сут (рис. 4).

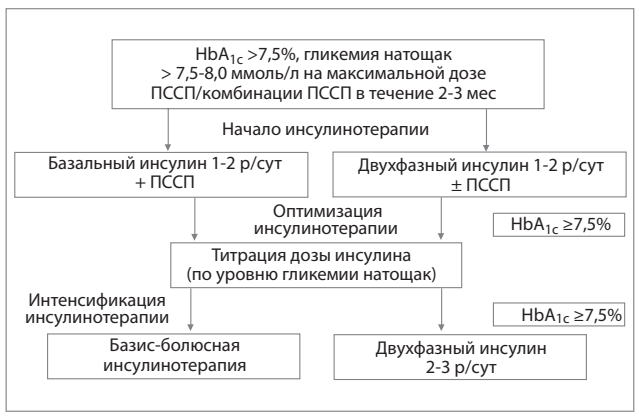

Рис. 4. Алгоритм оптимизации и интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа согласно российским клиническим рекомендациям (под ред. И.И. Дедова и М.В. Шестаковой, 2009)

Поскольку применение базального инсулина в реальной клинической практике позволяет снизить уровень HbA_{1c} в среднем на 1,5-2%, такая схема является оптимальной при HbA_{1c} >7% и ≤8,5%, в то время как при HbA_{1c} >8,5% инсулинотерапию целесообразно начинать с 1-2 инъекций двухфазного инсулина в день или базис-болюсного режима.

Что касается подбора оптимальной дозы инсулина, то рекомендации ведущих диабетических и эндокринологических организаций схожи.

ADA/EASD 2008: титрация по 2 МЕ каждые 3 дня до уровня глюкозы плазмы натощак 3,9-7,2 ммоль/л, при уровне глюкозы плазмы натощак более 10 ммоль/л – по 4 МЕ каждые 3 дня.

IDF 2005: по 2 МЕ каждые 3 дня, проводится пациентом самостоятельно, до достижения целевого уровня гликемии натощак менее 6 ммоль/л.

AACE/AAC 2009: титрация базального инсулина по 1-3 МЕ каждые 2-3 дня, прандиального – по 2-3 МЕ каждые 2-3 дня.

Если для базальной инсулинотерапии выбирают препарат Лантус®, его стартовая доза составляет 10 ЕД. Титрацию дозы можно проводить по 2-4 ЕД 1 р/нед до достижения цели – гликемия натощак ≥5 и ≤6,5 ммоль/л. Лантус® вводится 1 р/сут приблизительно в одно и то же время, например перед ужином. В ряде случаев, особенно у лиц с ожирением, стартовая доза может быть выше – до 0,2 ЕД/кг.

Сегодня можно смело говорить о том, что время рандомизированных контролируемых испытаний по оценке эффективности аналогов инсулина длительного действия, прежде всего инсулина гларгин, уже закончилось. В них нет необходимости, так как за предыдущие 15 лет было проведено большое количество исследований, убедительно продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность препарата и в первую очередь – существенное снижение частоты гипогликемических событий и увеличение количества больных, достигших целевых значений гликемии.

Задача исследований последних лет – подтвердить эффективность и безопасность базальных аналогов инсулина в реальной клинической практике. Рассмотрим результаты некоторых из них.

J.L. Leahy и соавт. (2008) провели ретроспективное сравнение показателей гликемического контроля у 2839 пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин гларгин (n=2105) или НПХ-инсулин (n=734). Средний показатель HbA_{1c} за 2 года в группе препарата Лантус® составил 8,03%, инсулина НПХ – 8,37% (p=0,01). Частота эпизодов гипогликемии была 1,55 и 2,51 эпизода на 1 пациента в год соответственно (p=0,014, рис. 5). В связи со значительно меньшей частотой госпитализаций в группе инсулина гларгин средняя общая стоимость лечения за 2 года в этой группе была почти в 1,5 раза ниже, чем в группе НПХ-инсулина, – 30 vs 42,2 тыс. долларов США (p=0,0029).

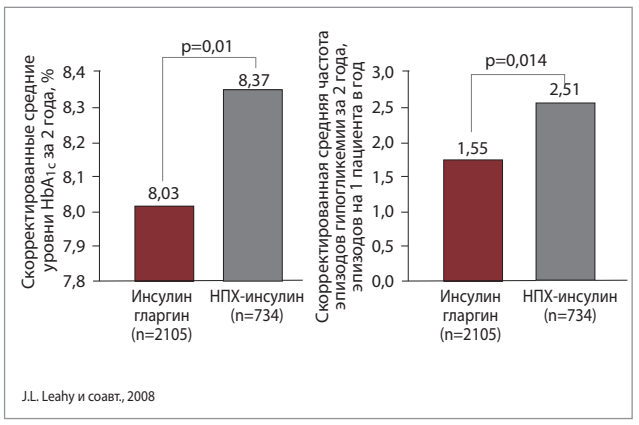

Рис. 5. Ретроспективное сравнение показателей гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин гларгин или НПХ-инсулин

В проспективном 6-месячном наблюдательном исследовании FINE Asia по оценке эффективности базальных инсулинов с участием 2921 пациента с СД 2 типа – представителей монголоидной расы, ранее не получавших инсулин и не компенсированных на фоне терапии ПССП, было показано, что снижение HbA_{1c} к концу периода наблюдения было достоверно больше при применении инсулина гларгин по сравнению с НПХ-инсулином и даже инсулином детемир. В то же время частота гипогликемических состояний в группе Лантуса была более чем в 2 раза ниже по сравнению с группами НПХ-инсулина и инсулина детемир.

В исследовании THIN (ретроспективный анализ изменения уровня HbA_{1c} при переводе пациентов с СД 2 типа с НПХ-инсулина на инсулин гларгин) было показано, что такой подход позволяет достоверно улучшить гликемический контроль у больных с любым исходным уровнем HbA_{1c} (J. Gordon et al., 2009; рис. 6). В том же исследовании был проведен сравнительный анализ приверженности пациентов к терапии инсулином гларгин, НПХ-инсулином и инсулином детемир. Она оказалась достоверно выше в группе инсулина гларгин (p<0,001) по сравнению с группами НПХ-инсулина (p<0,005) и инсулина детемир, в то время как разница между НПХ-инсулином и инсулином детемир не была статистически достоверной (рис. 6).

Рис. 6. Результаты исследования THIN

Более высокая эффективность инсулина гларгин (Лантус®) по сравнению с НПХ-инсулином у пациентов с СД 2 типа в повседневной клинической практике была также продемонстрирована в российской ретроспективной программе LAUREL (координатор – профессор М.В. Шестакова). В ней приняли участие 1192 пациента с СД 2 типа с декомпенсацией заболевания (HbA_{1c} >7%), несмотря на применение достаточно интенсивных схем сахароснижающей терапии: 1 или 2 ПССП + НПХ-инсулин либо инсулин короткого действия + НПХ-инсулин. Пациентов разделили на 2 группы, одна из которых (n=396) продолжала получать НПХ-инсулин 2 р/сут в комбинации с ПССП или инсулином короткого действия, а вторая (n=796) была переведена на инсулин гларгин 1 р/сут в комбинации с ПССП или инсулином короткого действия. Начальная доза инсулина гларгин при переходе с одной инъекции НПХ-инсулина в день составляла 1:1, с двух – уменьшалась на 20%. Титрацию дозы инсулина гларгин осуществляли до достижения уровня гликемии натощак <5,5 ммоль/л.

Продолжение на стр. 28.

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476

Инсулинотерапия при СД 2 типа: как достичь компенсации заболевания и при этом минимизировать риски, связанные с лечением

Продолжение. Начало на стр. 24.

Перевод пациентов с СД 2 типа с НПХ-инсулина на Лантус® привел к существенному снижению уровня HbA_{1c} (-1,8 vs -0,7% в группе контроля) и гликемии натощак. При этом частота гипогликемических состояний в группе инсулина гларгин была в 4 раза ниже, чем таковая в группе НПХ-инсулина (0,1 vs 0,4 эпизода на одного пациента в месяц; рис. 7). Была установлена также существенная разница между группами по количеству пациентов, достигших к концу периода наблюдения целевых значений HbA_{1c} (23% в группе инсулина гларгин и 3,5% в группе НПХ-инсулина; p<0,01) и гликемии натощак (18,3 и 4,3% соответственно; p<0,01; рис. 8).

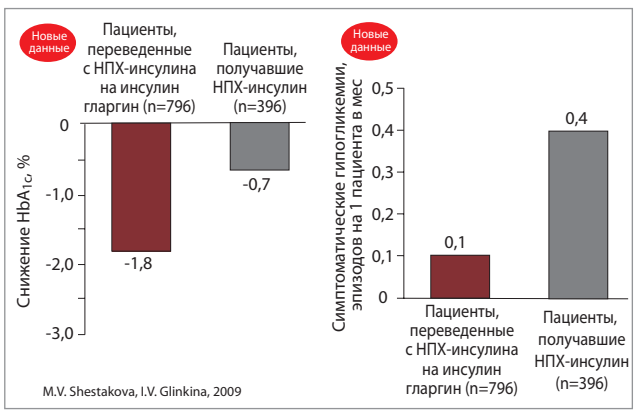

Рис. 7. Результаты программы LAUREL: перевод пациентов с СД 2 типа с НПХ-инсулина на Лантус® в реальной клинической практике приводит к существенному снижению уровня HbA_{1c} с меньшим риском развития гипогликемии

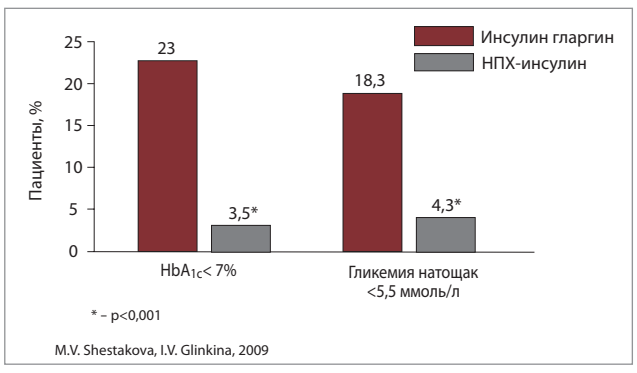

Рис. 8. Результаты программы LAUREL: количество пациентов, достигших целевых уровней гликемии при применении инсулина гларгин и НПХ-инсулина

Таким образом, преимущества базального аналога человеческого инсулина Лантус® перед НПХ-инсулином очевидны. Но у каких категорий больных СД 2 типа начало инсулинотерапии с инсулина гларгин будет наиболее целесообразным?

! Лантус® может быть инсулином первого выбора в качестве стартового препарата для инсулинотерапии в следующих клинических ситуациях:

– у пациентов, ранее не получавших препараты инсулина;

– при уровне HbA_{1c} >7,5%, гликемии натощак >7,5-8 ммоль/л;

– у лиц, для которых гипогликемические состояния представляют серьезную опасность (учитывается возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, недостаточную мотивацию пациента);

– у пациентов, которые, скорее всего, не будут контролировать уровень постпрандиальной гликемии;

– у больных, у которых возможна дальнейшая интенсификация инсулинотерапии при необходимости;

– у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

В среднем от трети до половины больных, которым был назначен базальный инсулин, в дальнейшем нуждаются в интенсификации лечения для достижения или же поддержания компенсации диабета. Интенсифицировать инсулинотерапию необходимо, когда:

– HbA_{1c} превышает целевой уровень на фоне базального режима инсулинотерапии;

– применяется максимально переносимая доза базального инсулина в одной инъекции (дальнейшая титрация невозможна);

– режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии.

В таких случаях к базальному инсулину добавляется инсулин короткого действия 1 или несколько раз в сутки перед основными приемами пищи, в идеале – ультракороткий аналог человеческого инсулина (например, инсулин глюлизин – Эпайдра®).

Отдельного внимания заслуживает одна из наиболее актуальных проблем инсулинотерапии – гипогликемии. Часто в кругу эндокринологов возникает дискуссия о том, характерны ли гипогликемии для больных СД 2 типа или же это бич пациентов с СД 1 типа. В UK Hypoglycaemia Study было показано, что частота эпизодов гипогликемии у лиц с непродолжительным анамнезом СД 2 типа, принимающих ПССП, действительно невелика. Однако по мере прогрессирования заболевания, увеличения количества и дозы ПССП и особенно при назначении инсулинотерапии этот показатель возрастает, достигая значений, характерных для пациентов с СД 1 типа с длительностью заболевания до 5 лет.

Значительно снизить риск развития гипогликемии при проведении инсулинотерапии, в том числе при СД 2 типа, позволяет применение аналогов человеческого инсулина, обладающих значительно более предсказуемыми фармакокинетикой и фармакодинамикой. Так, суммарный анализ исследований с применением инсулина Лантус® и НПХ-инсулина (J. Rosenstock, 2005) показал, что при достижении одинаковых значений HbA_{1c} и/или гликемии натощак частота гипогликемических событий при применении инсулина гларгин меньше на 20%, тяжелых и ночных гипогликемий – на 40%, тяжелых ночных гипогликемий – на 49%.

Нередко организаторы здравоохранения задают эндокринологам вопрос: необходимо ли назначать аналоги инсулина пожилым пациентам с СД 2 типа? K. Matyka и соавт. (1997) в эксперименте со здоровыми добровольцами молодого и пожилого возраста наглядно продемонстрировали, что у пожилых лиц симптоматика гипогликемии появляется при более низких цифрах гликемии, чем у молодых. У них гораздо позже и в значительно меньшей степени активируются контринсулярные гормоны, поэтому эпизод гипогликемии у пожилых лиц протекает более длительно. В результате усугубляются ишемические явления в миокарде и существенно возрастает риск развития нефатального и фатального ИМ. Поэтому на пожилых пациентах с СД 2 типа не следует экономить, при назначении инсулинотерапии целесообразно отдавать предпочтение аналогам инсулина, при применении которых существенно снижается риск развития гипогликемических состояний. Так, в исследовании P. Lee и соавт. (2009) добавление инсулина гларгин к терапии ПССП у пациентов с СД 2 типа пожилого возраста приводило к более выраженному снижению уровня HbA_{1c} и в то же время сопровождалось достоверно меньшей частотой гипогликемических эпизодов по сравнению с НПХ-инсулином (рис. 9).

Безусловно, огромную роль в снижении риска развития гипогликемии при проведении инсулинотерапии играют мотивация и обучение пациентов. Интересные данные получены при анализе результатов исследования ACCORD, которое было завершено досрочно из-за значительного повышения смертности в группе интенсивного гликемического контроля (целевой уровень HbA_{1c} <6,0 vs 7-7,9% в группе стандартной терапии). Действительно, в группе интенсивной сахароснижающей терапии была выше частота эпизодов гипогликемии, что могло быть одним из факторов повышения смертности, однако в каждой из групп была отмечена обратная зависимость между риском развития гипогликемии и уровнем HbA_{1c}, то есть наименьшее число гипогликемических состояний было зарегистрировано у пациентов, достигших целевых значений гликемии, которые, по всей видимости, были лучше обучены и мотивированы (рис. 10).

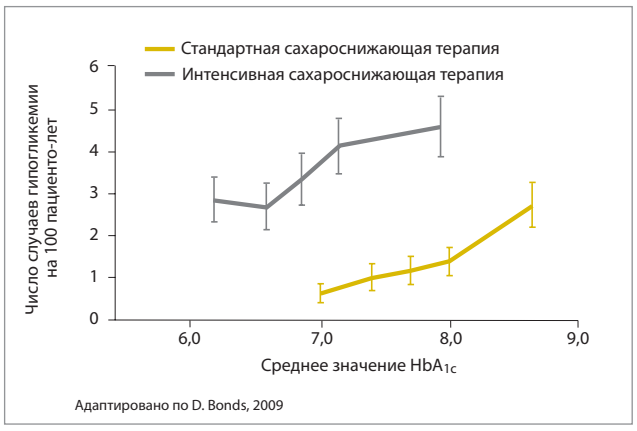

Рис. 10. Частота развития гипогликемии в исследовании ACCORD в зависимости от уровня HbA_{1c}

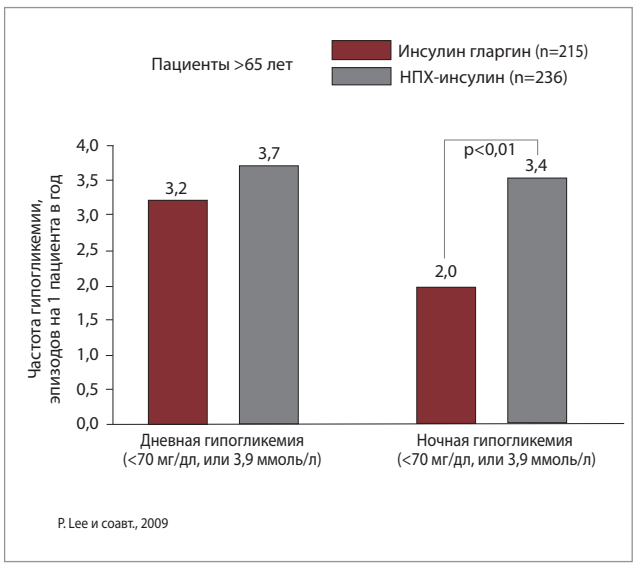

Рис. 9. Добавление инсулина гларгин к терапии ПССП у пациентов с СД 2 типа пожилого возраста сопровождается достоверно меньшей частотой гипогликемических эпизодов по сравнению с НПХ-инсулином

Ввиду этого разумными представляются не только обучение и мотивация пациентов, но и установление индивидуальных целей при проведении инсулинотерапии с учетом не только широко обсуждаемых факторов (длительности диабета, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сердечно-сосудистых заболеваний), но также мотивации пациента и его умения контролировать свое заболевание. Возможно, для недостаточно мотивированного, с невысоким комплайенсом больного более безопасным с точки зрения риска развития гипогликемии будет целевой уровень HbA_{1c} 7-7,5%.

Еще одним аспектом инсулинотерапии, который волнует как врачей, так и пациентов, является динамика массы тела на фоне проводимого лечения. Действительно, в первое время после начала инсулинотерапии возможно небольшое увеличение массы тела – за счет лучшего усвоения глюкозы (ликвидации глюкозурии) и, соответственно, увеличения суточной калорийности. Например, при высоком уровне гликемии – 15-20 ммоль/л – количество выводимой с мочой глюкозы в сутки соответствует 300-1000 ккал. Соответственно, чем хуже компенсация диабета, тем большей может быть прибавка массы тела: при HbA_{1c} 7,5% – 1 кг, 8% – 2 кг, 9% – 4 кг, 10% – 6 кг, 11% – 8 кг, 12% – 10 кг (S. Makimattila et al., 1999). Однако при грамотном проведении инсулинотерапии уже через несколько месяцев

(по мере достижения целевых значений гликемии) увеличение массы тела прекращается и ее средняя прибавка составляет не более 3 кг (S. Vehkavaara et al., 2004). В то же время при применении аналогов инсулина риск повышения массы тела существенно ниже и даже отмечается уменьшение веса (у лиц с избыточной массой тела и ожирением).

Что касается риска развития онкологических заболеваний на фоне инсулинотерапии, то взволнованность медицинской общественности относительно безопасности в этом отношении инсулина гларгин не нашла объективного подтверждения. Тщательный анализ нескольких национальных реестров больных СД (Германия, Швеция, Шотландия, Великобритания) показал, что риск развития онкопатологии при применении инсулина гларгин как минимум сопоставим с таковым при лечении НПХ-инсулином, а по некоторым данным – даже ниже.

При всех преимуществах аналогов человеческого инсулина перед НПХ-инсулином многие врачи и пациенты воздерживаются от применения данных препаратов по причине высокой стоимости. Действительно ли терапия пациентов с СД 2 типа с использованием аналогов инсулина является более дорогостоящей, чем лечение с применением генно-инженерных инсулинов? На этот вопрос ответил **заведующий лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор Олег Ильич Карпов**, выступивший с докладом «Фармакоэкономика аналогов инсулина при СД 2 типа».

– Прежде чем перейти непосредственно к теме доклада, необходимо определиться с тем, что в целом представляет собой фармакоэкономика. Ее задачей является оценка стоимости результата лечения, а вовсе не сравнение цены различных препаратов и схем терапии. Стоимость результата лечения более дорогим препаратом нередко оказывается меньше, чем при использовании более дешевого.

Почему фармакоэкономический аспект терапии СД 2 типа становится в последнее время все более актуальным? Объяснение простое – стоимость лечения этого заболевания и его осложнений неуклонно увеличивается: по данным S. Martin и соавт., приблизительно на 10 и 36% в год соответственно. Это связано как с более высокой стоимостью новых препаратов, так и с ростом стандартов качества жизни и требований пациентов к лечению. Если еще 10 и более лет назад больной СД был согласен на то, что ценой за контроль гликемии и возможность продлить жизнь являются гипогликемические состояния, то сегодня пациенты с СД хотят сохранить не только жизнь, но и ее высокое качество.

Значительная роль, которая сегодня отводится сохранению высокого качества жизни больных СД, нашла свое отражение в существовании двух подходов к фармакоэкономике этого заболевания – утилитарного (оценка затрат на лекарственные препараты, госпитализацию, связанную с основным заболеванием, нетрудоспособность по поводу СД 2 типа и др.) и концептуального (оценка затрат на предупреждение осложнений СД, стоимости сохраненной жизни, предупреждение инвалидности, годы жизни сохраненного качества).

Соответственно в современной фармакоэкономике выделяют следующие виды расходов:

– прямые (direct costs) – связанные с использованием материальных ресурсов для лечения заболевания (стоимость фармакотерапии, пребывания в стационаре, амбулаторного лечения, реабилитации);

– непрямые (indirect costs) – связанные с уменьшением социальной продуктивности вследствие болезни и инвалидности;

– нематериальные (intangible costs) – связанные со снижением качества жизни.

В лечении больных СД 2 типа, как и СД 1 типа, важнейшую роль играет инсулинотерапия. Ее своевременное начало позволяет не только быстро достичь компенсации заболевания (если это не удается с помощью ПССП), но и уже через 3-6 мес после инициации инсулинотерапии существенно повысить качество жизни больных (рис. 11).

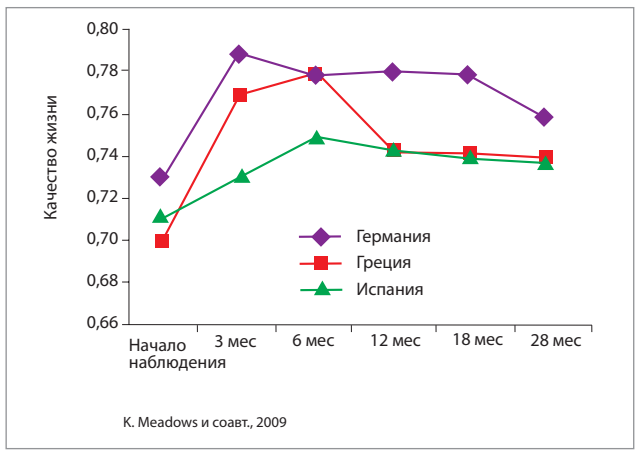

Рис. 11. Уже через 6 мес инсулинотерапия повышает качество жизни больных СД 2 типа

С каких препаратов инсулина предпочтительно начинать инсулинотерапию при СД 2 типа с фармакоэкономической точки зрения? Сделать оптимальный выбор помогут результаты фармакоэкономических исследований по этой проблеме.

По данным T.L.Thomsen и соавт. (2009), в Нидерландах в качестве стартовой инсулинотерапии в 66% случаев назначают аналоги инсулина (из них 61% – базальные аналоги). Установлено, что в течение 220 дней после назначения инсулинотерапии прекратили лечение 22% больных, получавших НПХ-инсулин, и 17% пациентов, получавших аналоги. Смена терапии в течение 190 дней потребовалась в 32 и 17% случаев соответственно.

По данным немецких исследователей (W. Kotowa et al., 2009), после 2-летнего наблюдения интенсификация инсулинотерапии понадобилась у 46,6% когорты, получавшей инсулин гларгин, и 68,8% когорты, получавшей НПХ-инсулин. Через 3 года только базальный инсулин получали 50 и 24%, переход на базис-болюсную схему в среднем произошел через 8,25 и 6,5 года соответственно. Если вначале стоимость лечения инсулином гларгин составляла 115% (стоимость монотерапии НПХ-инсулином была принята за 100%), то через 10 лет с учетом необходимости интенсификации инсулинотерапии стоимость лечения в когорте НПХ-инсулина достигла 183%, а инсулина гларгин – только 134%. Таким образом, сокращение расходов при старте инсулинотерапии с инсулина гларгин за 10 лет составило не менее 25%.

Хорошо известно, что львиную долю расходов на ведение больных СД 2 типа составляют затраты на лечение осложнений этого заболевания. R. Lightelm и соавт. (2009) показали, что при применении аналогов инсулина осложнения у пациентов с СД 2 типа развиваются в среднем на 1,5 года позже, чем при лечении смешанными генно-инженерными инсулинами (рис. 12).

Продолжение на стр. 30.

Инсулинотерапия при СД 2 типа: как достичь компенсации заболевания и при этом минимизировать риски, связанные с лечением

Продолжение. Начало на стр. 24.

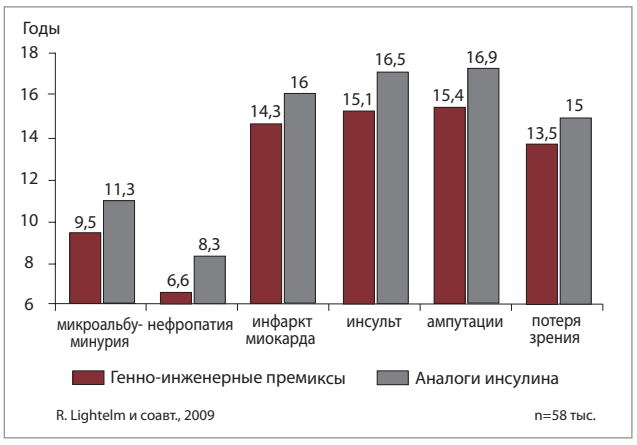

Рис. 12. Аналоги инсулина эффективнее задерживают развитие осложнений СД 2 типа по сравнению с комбинированными генно-инженерными инсулинами

Целью российского исследования ЛАУРУС была оценка фармакоэкономической эффективности перевода пациентов с СД 2 типа с НПХ-инсулина (при отсутствии компенсации на фоне 12-месячной терапии этим препаратом в комбинации с ПССП) на инсулин Лантус® (дозу ПССП при этом не изменяли). В этом исследовании приняли участие 200 больных из 31 города РФ: 100 были включены в группу инсулина гларгин и 100 продолжили применение НПХ-инсулина. Через 6 мес количество пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c}, составило 53,6% в группе инсулина Лантус® и всего 14,8% в группе НПХ-инсулина, целевого уровня гликемии натощак – 58 и 17% соответственно. В результате параметр «стоимость-эффективность» (отражает затраты на 1% эффективности) в группе препарата Лантус® составил 314,35 руб., НПХ-инсулина – 780,57 руб. (рис. 13); показатель оправданности расходов (отношение стоимости инсулинотерапии к параметру «стоимость/ эффективность») – 49,74 и 12,29; параметр прироста затрат (отношение общей стоимости к стоимости инсулинотерапии) – 7,78 и 23,71; параметр эффективности затрат – 1,08 и 0,16 соответственно. Таким образом, инсулин гларгин оказался более экономически эффективным, чем НПХ-инсулин (М.В. Шестакова и соавт., 2009).

Рис. 13. Инсулин гларгин более экономически эффективен по сравнению с НПХ-инсулином

Так как на фармацевтическом рынке сегодня представлено 2 базальных аналога инсулина, закономерным является их сравнение с фармакоэкономической точки зрения. Цена инсулина детемир в РФ несколько ниже, чем инсулина гларгин. Но в то же время для получения сопоставимой эффективности требуется большая доза инсулина детемир, чем инсулина гларгин, – по данным А.С. Колбина (2008), 71,09 vs 40,08 МЕ/сут на 1 пациента соответственно. Похожие данные получены также J. Rosenstock (2008) и A. Neilson (2009). В результате базальная схема инсулинотерапии инсулином детемир обходится дороже (на 57-64% в разных странах) по сравнению с монотерапией инсулином Лантус®.

Суммируя вышеизложенное, можно сделать следующие выводы:

– при разработке современных рекомендаций по ведению пациентов, в частности с СД 2 типа, следует обязательно учитывать результаты фармакоэкономических исследований, при этом важна не утилитарная стоимость, а стоимость получения результата лечения;

– материальные вложения в контроль СД с помощью эффективных и экономически оправданных средств окупаются за счет уменьшения количества осложнений диабета, что имеет большую социальную значимость;

– оптимальным средством инсулинотерапии СД 2 типа с клинической и экономической точки зрения является базальный аналог инсулина Лантус®.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

Открытия в медицине

Адреналин: история открытия «короля гормонов»

Крестными отцами адреналина считают англичан Джорджа Оливера и Эдварда Шэфера. Именно они в 1894 г. впервые продемонстрировали научному сообществу вазоконстрикторный (сужающий сосуды) и прессорный (повышающий артериальное давление) эффекты вытяжки экстракта надпочечников. Сенсационному заявлению предшествовали следующие обстоятельства. Врач из г. Харрогейта Дж. Оливер все свободное время использовал для опытов с изменением толщины лучевой артерии руки с помощью сконструированного им прибора. У знакомого мясника он брал почки овец, извлекал из них вытяжку и делал внутривенные инъекции своему маленькому сыну. В ходе этого опыта Дж. Оливер и обнаружил изменение толщины лучевой артерии на руке сына. (Обстоятельства, сопутствующие открытию, описал сэр Генри Дэйл в статье «Случайность и удача в медицинских открытиях», опубликованной в 1948 г. в «Британском медицинском журнале».)

Приехав по делам в г. Лондон, Дж. Оливер отправился к профессору Шэферу сообщить о результатах своих экспериментов. Э. Шэфер в это время был увлечен опытами по исследованию изменений артериального давления у собак. Профессор скептически отнесся к результатам экспериментов коллеги, но тот настаивал, чтобы одна доза привезенного им экстракта была введена собаке после завершения собственного эксперимента Э. Шэфера. Чтобы доказать Дж. Оливеру несостоятельность его предположений, профессор Шэфер прервал свой эксперимент, ввел внутривенно собаке вещество и был поражен: на его глазах уровень ртути на артериальном манометре стал подниматься до максимального показателя на шкале прибора. Публикация по результатам экспериментов стала первым описанием действия гормона, и это открытие послужило одной из отправных точек для дальнейшего развития эндокринологии.

Борьба за первенство

Дж. Оливер и Э. Шэфер были не одиноки в своих экспериментах в этой области. В 1897 г. их соотечественнику Джону Абелю удалось выделить адреналин в чистом виде из надпочечников овец. Он заявил об открытии активного вещества, способного быстро повышать артериальное давление и частоту сердечных сокращений, а также улучшать проходимость дыхательных путей, которое назвал эпинефрином, а результаты своих экспериментов опубликовал в научных изданиях. К сожалению, Дж. Абель не подал патентной заявки на открытие и применение препарата. В дальнейшем этот факт сыграл против него и послужил поводом к спорам о первооткрывателе адреналина.

Американец японского происхождения Джокичи Такамине оказался более предприимчивым и, разработав в 1900 г. технологию получения активного вещества, синтезируемого мозговым слоем надпочечников, описал его химическую формулу, дал название «адреналин» и запатентовал в США. Ему-то и достались лавры первооткрывателя.

Научные исследования продолжались, и в 1900 г. немецкий ученый Отто фон Фюрт опубликовал сообщение о новом препарате, выделенном из экстракта надпочечников, который назвал супраренином. Технология, предложенная О. фон Фюртом, позволяла получить достаточно стойкое и обладающее сильными физиологическими эффектами вещество. Дж. Абель после известия об открытии супраренина со свойственным ему упорством занялся другой проблемой – исследованиями различий между супраренином, адреналином и эпинефрином.

Собственные эксперименты долгое время проводил и ученый Томас Олдрич, в 1902 г. ему удалось определить наиболее верную формулу адреналина и дать подробную характеристику структуры адреналина и норадреналина.

В научном медицинском сообществе выделение адреналина вызвало живейший интерес. Доктор Бартрина из г. Барселоны в статье «Об употреблении адреналина при больных мочевых путях» отмечал, что данное вещество действует в 625 раз сильнее вытяжки из надпочечных желез, а главным его действием является сосудосуживающий эффект.

Лаборатория адреналина

Важнейшую роль в исследовании свойств адреналина и его практическом применении сыграло смелое предложение хирурга из г. Лейпцига Генриха Брауна использовать препарат при местной анестезии. В 1902 г. для местного обезболивания он стал добавлять адреналин к раствору кокаина. Его эксперименты показали, что адреналин существенно усиливает анестезирующее действие кокаина. Сочетание этих препаратов увеличивает продолжительность обезболивания, а также значительно снижает опасность общей интоксикации кокаином. К тому же благодаря сосудосуживающему действию адреналина риск развития кровотечения при операции значительно уменьшается.

В начале XX в. для местной анестезии в хирургии начинают широко использовать таблетки кокаина с адреналином английского производства. Между тем профессор Генрих Браун в 1904 г. стал активно сотрудничать с заводами красителей «Хехст». Именно тогда химикам этой компании – докторам Фридриху Штольцу и Францу Флэхеру – после нескольких лет научно-исследовательской работы удалось завершить синтез адреналина, который до того времени получали исключительно из надпочечников животных. Это был первый синтетически полученный гормон.

На фоне общей эйфории начали поступать сообщения о побочных эффектах адреналинотерапии. Стало известно, что у человека доза адреналина 0,2-0,3 мг вызывает чувство стеснения в груди и одышку. Эти симптомы свидетельствовали о высокой степени токсичности препарата. И действительно, применение адреналина во врачебной практике в начале XX ст. нередко приводило к осложнениям со смертельным исходом.

С введением в практику растворов новокаина и сочетания его с адреналином стали быстро развиваться уже известные способы местного обезболивания и появились новые: инфильтрационная, внутривенная, спинномозговая, проводниковая, интралигаментарная анестезия, блокады в различных областях. Кроме использования для повышения эффективности, длительности и безопасности местной анестезии, адреналин нашел широкое применение в общей медицинской практике, например в терапии – для стимуляции альфа- и бета-адренорецепторов при различных заболеваниях, купирования приступов бронхиальной астмы. В анестезиологии и реаниматологии адреналин используют при аллергических реакциях во время анестезии, при остановке сердца, для устранения атриовентрикулярной блокады. И вероятно, это далеко не предел свойств и возможностей «короля гормонов».

Подготовила ***Виктория Куриленко***