

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНСУЛИНА ГЛАРГИН (ЛАНТУС®) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 В РАБОТЕ АМБУЛАТОРНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА РЕГИСТРА LAUREL

М.Б. Анциферов, Е.В. Петранева
Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

Одним из способов улучшения контроля гликемии у больных сахарным диабетом (СД) как 1, так и 2 типа является создание и внедрение новых препаратов инсулина, обладающих улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. С 2005 г. в повседневную клиническую практику вошел беспииковый аналог инсулина пролонгированного действия Лантус (инсулин гларгин). Применение Лантуса в качестве базального инсулина позволяет значительно улучшить контроль гликемии у больных СД1 и СД2 не только при кратковременном, но и при длительном лечении. Клиническая эффективность и преимущества Лантуса были продемонстрированы во многих исследованиях, в большинстве из которых инсулин гларгин сравнивали с инсулином НПХ. Однако наиболее ценную с клинической точки зрения информацию о препаратах дают регистры по наблюдению, позволяющие изучить и оценить применение препарата в повседневной жизни больших групп пациентов. Представлены данные регистра LAUREL (LAntus Utilization in REal Life), основной целью которого была оценка эффективности применения инсулина гларгин у пациентов с СД2. Регистр создавался на базе поликлиник Российской Федерации при участии 366 врачей-эндокринологов. Результаты регистра показали преимущества перевода больных СД2 на терапию инсулином гларгин (Лантус) с доступным алгоритмом титрования дозы. Использование при СД2 Лантуса позволяет улучшить гликемический контроль и снизить частоту гипогликемических состояний в реальной клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, инсулин гларгин, Лантус, гликированный гемоглобин, гипогликемические состояния, регистр LAUREL

Сахарный диабет типа 2 (СД2) является объектом пристального внимания систем здравоохранения большинства стран мира: растущая в геометрической прогрессии распространенность СД2 в сочетании с высокой частотой и тяжестью осложнений этого заболевания [6, 8, 13, 17, 16] ведет к постоянному увеличению как прямых, так и непрямых затрат на ведение пациентов, что является тяжелым бременем для экономики даже промышленно развитых стран [2, 7]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано более 2,5 млн больных СД2, причем их реальное число может быть в 2–3 раза больше.

Одним из основных этапов развития клинической диабетологии стали результаты Британского проспективного исследования по диабету (UKPDS), убедительно продемонстрировавшие необходимость поддержания нормогликемии для профилактики микрососудистых и нейропатических осложнений у больных СД2 и тем самым изменившие подходы к ведению этих пациентов [15]. Следующим значимым этапом можно считать совместный

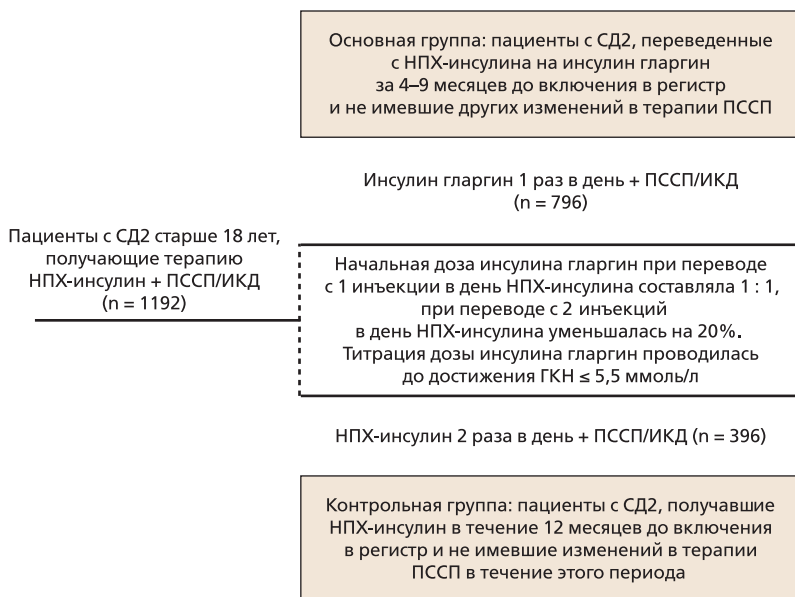
Консенсус Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD) по лечению гипергликемии у пациентов с СД2 (2006, 2008), в котором четко определены цели и этапность терапии: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) должен составлять < 7%, более того, «...у конкретных больных следует стремиться к снижению уровня HbA_{1c} как можно ближе к норме, избегая гипогликемии...», при этом целесообразна ранняя инициация инсулинотерапии, подразумевающая назначение базального инсулина [10].

Инсулин гларгин (Лантус) – это аналог базального инсулина 24-часового действия, который активно применяется для лечения больных СД в Российской Федерации с 2003 г. Клиническая эффективность инсулина гларгин в сочетании с хорошим профилем безопасности была продемонстрирована во множестве контролируемых клинических исследований, в большинстве из которых инсулин гларгин сравнивали с НПХ-инсулином [1, 4, 5, 9, 11, 12, 14, 18]. Однако более ценную с клинической точки зрения информа-

цию о фармакологических препаратах дают регистры по наблюдению, позволяющие изучить и оценить их применение в повседневной жизни больших групп пациентов [1, 3]. Это и послужило предпосылкой к созданию регистра LAUREL (LAntus Utilization in REal Life), основной целью которого была оценка эффективности применения инсулина гларгин у пациентов с СД2 в реальной жизни. Первичным критерием эффективности была выбрана динамика уровня HbA_{1c}, вторичными критериями эффективности и безопасности – динамика гликемии натощак (ГКН), доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} ≤ 7% и ГКН ≤ 5,5 ммоль/л, частота гипогликемических состояний.

В регистр включали пациентов с СД2 в возрасте старше 18 лет. Пациенты основной группы были переведены с терапии НПХ-инсулином на терапию инсулином гларгин за 4–9 месяцев до включения в регистр в отсутствие изменений в сопутствующей сахароснижающей терапии. Пациентам контрольной группы терапия НПХ-инсулином проводилась не менее 12 месяцев до момента включения

Рис. 1. Дизайн и протокол регистра LAUREL



Примечание. ПССП – пероральные сахароснижающие препараты, ИКД – инсулин короткого действия.

в регистр и в отсутствие изменений в сопутствующей сахароснижающей терапии в течение этого периода.

В регистр не включали пациентов с СД2, получавших другие, отличные от инсулина гларгин и НПХ-инсулина инсулины среднего и длительного действия, а также смешанные инсулины; пациентов с СД1 и гестационным СД, беременных и кормящих женщин; пациентов на стационарном лечении, а также больных, имеющих любые клинически значимые органы или системные заболевания, делающие невозможными интерпретацию и оценку результатов.

Дизайн и протокол регистра LAUREL представлен на рис. 1. LAUREL является открытым ретроспективным много-

центровым параллельным регистром, в котором у пациентов с СД2 сравнивали продолжение терапии НПХ-инсулином с таковой инсулином гларгин после перевода с НПХ-инсулина. Регистр создавался на базе поликлиник РФ при участии 366 врачей-эндокринологов. Данные о пациентах собирались врачами ретроспективно на единственном визите, являвшемся визитом включения в регистр, и регистрировались в специально разработанных для регистра Картах. Пациенты получали и титровали инсулин гларгин (Лантус) в соответствии с утвержденной Инструкцией по медицинскому применению препарата.

Статистический анализ проводился с использованием дисперсионного

анализа повторных измерений ANOVA для оценки переменных эффективности – величин концентрации ГКН и HbA1c, дозы инсулина. В необходимых случаях параметрический анализ подтверждался непараметрическими критериями. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось путем анализа таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера, методом χ^2 , при помощи метода Мантель–Хенцеля. Сравнение внутри группы по качественным признакам осуществлялось при помощи критерия Мак-Немара. Описательная статистика для демографических характеристик, HbA1c, ГКН, дозы инсулина представлена в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее арифметическое значение, m – стандартное отклонение). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

В регистр были включены 1192 пациента старше 18 лет с СД2, из них 796 пациентов за 4–9 месяцев до момента включения были переведены с терапии НПХ-инсулином на инсулин гларгин (основная группа) и 396 пациентов в течение минимум 12 месяцев до момента включения получали НПХ-инсулин (контрольная группа). Характеристика пациентов, включенных в LAUREL, представлена в табл. 1.

Анализ эффективности: динамика уровней HbA1c и ГКН

К концу регистра отмечено статистически значимое снижение уровней HbA1c и ГКН как в группе,

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в регистр LAUREL

Показатель	Основная группа: перевод с НПХ-инсулина на инсулин гларгин (n = 796)	Контрольная группа: терапия НПХ-инсулином (n = 396)
Мужчины, n	276	133
Женщины, n	520	263
Возраст, годы	57,9 ± 8,5	60,8 ± 8,9
Длительность СД, годы	9,9 ± 5,6	10,9 ± 5,6
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	29,7 ± 4,7	29,6 ± 4,3
Доза базального инсулина, ЕД	26,8 ± 12,4	27,7 ± 10,6
Сопутствующая терапия ПССП, n (%)	416 (52,3)	172 (43,4)
Сопутствующая терапия прандиальными инсулинами, n (%)	313 (39,3)	188 (47,5)
HbA1c, %	9,0 ± 1,6	9,1 ± 1,6
ГКН, ммоль/л	9,5 ± 2,3	9,5 ± 2,3

Правильный выбор

эффективного инсулина на старте



Всего одна инъекция в сутки*



*Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус (рег. номер П № 014855/01 от 21.07.2006).

Представительство АО "Санofi-авентис груп" (Франция). 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2. Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11. www.sanofi-aventis.ru


ЛАНТУС®
инсулин гларгин

24-часовой гликемический контроль. День за днем.

Рис. 2. Динамика уровня HbA_{1c} у пациентов с СД2 в обеих группах

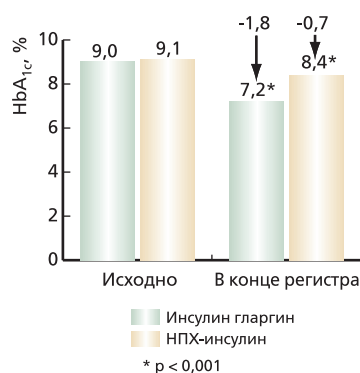


Рис. 3. Динамика уровня гликемии натощак у пациентов с СД2 в обеих группах

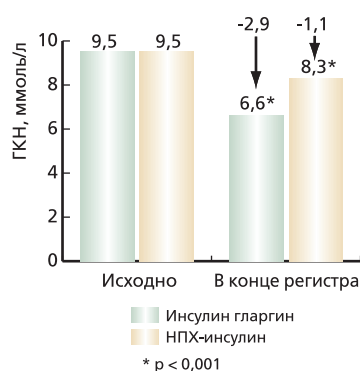
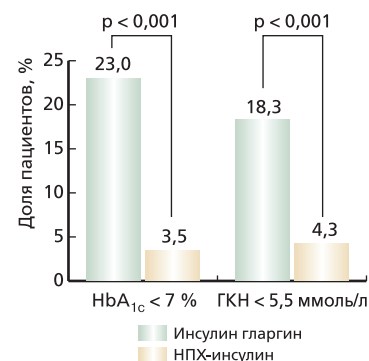


Рис. 4. Доля пациентов с СД2, достигших целевых значений HbA_{1c} и гликемии натощак в обеих группах к окончанию регистра



получавшей инсулин гларгин, так и в группе, получавшей НПХ-инсулин. Среднее снижение уровней HbA_{1c} и ГКН в группе, переведенной на терапию инсулином гларгин, составило $-1,8 \pm 1,4 \%$ и $-2,9 \pm 2,3$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей), а в группе, продолжившей лечение НПХ-инсулином, $-0,7 \pm 1,10 \%$ и $-1,2 \pm 2,1$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$ для обеих групп). Однако и уровень HbA_{1c}, и уровень ГКН в группе инсулина гларгин в конце регистра были значимо ниже, чем в группе НПХ-инсулина (рис. 2, 3).

Целевого уровня HbA_{1c} < 7,0 % удалось достичь у 23,0 % пациентов, переведенных на терапию инсулином гларгин, и у 3,5 % пациентов, оставшихся на терапии НПХ-инсулином ($p < 0,001$). Сходные результаты получены при анализе долей пациентов, достигших целевого уровня ГКН в обеих группах: в группе инсулина гларгин доля пациентов, достигших уровня гликемии < 5,5 ммоль/л, составила 18,3 %, в то время как в группе пациентов, продолжавших получать НПХ-инсулин, она составила 4,3 % ($p < 0,001$; рис. 4).

Средние дозы базального инсу-

лина исходно были одинаковыми в обеих группах и к концу анализируемого периода выросли незначительно: в группе, переведенной на инсулин гларгин, – до $27,9 \pm 10,2$ ЕД (медиана – 28,0 ЕД), в группе, продолжившей терапию НПХ-инсулином, – до $31,4 \pm 10,6$ ЕД (медиана – 30,0 МЕ) соответственно. При этом доза базального инсулина была выше у пациентов, продолжавших терапию НПХ-инсулином (табл. 2).

Результаты анализа данных показали достоверно большее снижение уровней HbA_{1c} и ГКН, а также более частое достижение целевых значений этих показателей на фоне терапии инсулином гларгин по сравнению с терапией НПХ-инсулином. Однако, если вспомнить результаты таких широкомасштабных клинических исследований, как Treat-To-Target, LANMET и др., станет очевидным, что в этом исследовании доля пациентов, достигших целевых уровней HbA_{1c} и ГКН, существенно ниже [12, 18, 19]. При этом динамика доз обоих инсулинов в течение анализируемого периода была незначительной. Так, в конце исследования средняя доза инсулина гларгин составляла 27,9 МЕ, что значительно ниже,

чем в вышеупомянутых контролируемых клинических исследованиях, где динамика достигала 47–68 % [12, 18, 19]. Таким образом, не было использовано в полном объеме одно из основных преимуществ инсулина гларгин – достаточно простой и понятный алгоритм титрации, который может эффективно и безопасно использоваться пациентом. Это позволяет активно увеличивать дозу препарата, чтобы не только снижать уровни HbA_{1c} и ГКН, но и добиваться целевых значений этих показателей.

Какими бы улучшенными свойствами ни обладал инсулин гларгин, для достижения хорошего гликемического контроля его мало только назначить, как и любой другой новый сахароснижающий препарата, – необходима активная постоянная титрация дозы. Вместе с тем нельзя отрицать факт постоянно растущей нагрузки на врача-эндокринолога, что обусловлено, в частности, постоянно увеличивающимся числом пациентов с СД2 и увеличением количества фармакологических препаратов и схем лечения в их арсенале. Таким образом, у врачей отмечается хронический дефицит ресурсов для проведения полноценного обучения каждого пациента, что

Таблица 2. Динамика дозы базального инсулина у пациентов с СД2

Показатель	Основная группа: перевод с НПХ-инсулина на инсулин гларгин (n = 796)	Контрольная группа: терапия НПХ-инсулином (n = 396)
Исходная доза базального инсулина, ЕД	26,8 ± 12,4	27,9 ± 10,6
Доза базального инсулина через минимум 4 месяца терапии, ЕД	27,9 ± 10,2	31,4 ± 10,6
p	0,156	< 0,001

Таблица 3. Количество эпизодов гипогликемии на одного пациента в месяц в обеих группах в течение месяца перед завершением регистра

Гипогликемии	Основная группа: перевод с НПХ-инсулина на инсулин гларгин (n = 796)	Контрольная группа: терапия НПХ-инсулином (n = 396)
Общее количество	0,5 ± 1,0 *	1,7 ± 2,1
Симптоматические ¹	0,1 ± 0,5 *	0,4 ± 1,0
Ночные	0,1 ± 0,5 *	0,7 ± 1,1
Тяжелые	0,01 ± 0,1 **	0,04 ± 0,3

¹ Типичные симптомы + глюкоза крови < 3,9 ммоль/л.

* Различие с контрольной группой достоверно (p < 0,001).

** Различие с контрольной группой достоверно (p = 0,003).

является залогом успешной терапии в дальнейшем. В связи с этим интересными представляются результаты исследования INITIATE (Yki-Jarvinen H. и соавт.), продемонстрировавшего одинаковую эффективность терапии инсулином гларгин как при индивидуальном, так и при групповом обучении в момент начала инсулинотерапии [19]. Таким образом, более широкое внедрение образовательных программ для обучения основным принципам и навыкам, необходимым пациентам при инсулинотерапии, может явиться одним из способов повышения эффективности лечения при одновременной экономии кадровых и материальных ресурсов.

Анализ безопасности: количество гипогликемических эпизодов

Анализ количества эпизодов гипогликемии в обеих группах в течение месяца перед завершением регистра показал, что в группе, получавшей инсулин гларгин, количество всех типов гипогликемических состояний, в т. ч. наиболее опасных ночных и угрожающих жизни тяжелых, было статистически значимо ниже, чем в группе, продолжившей лечение НПХ-инсулином (табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют о более благоприятном профиле безопасности инсулина гларгин по сравнению с НПХ-инсулином и сходны с таковы-

ми крупномасштабных исследований, также доказавших более низкий риск развития всех типов гипогликемии на фоне терапии инсулином гларгин.

Заключение

Перевод пациентов с СД2 на терапию инсулином гларгин (Лантус), имеющим по сравнению с НПХ-инсулином беспиковый профиль и более длительный период действия, а также использование доступного алгоритма титрования дозы позволяют улучшить гликемический контроль и снизить частоту гипогликемических состояний не только в условиях контролируемых исследований, но и в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Оценка клинического применения Лантуса (инсулина гларгин) в практике работы эндокринологической службы Москвы // Сахарный диабет. 2005. № 2. С. 36–41.
2. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. Arch Intern Med 1999;159:1873–80.
3. Dixon S, Peters JR. Curr Med Res Opin 2007;23(Suppl. 1):S1–S6.
4. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, et al. Arch Med Res 2006;37:495–501.
5. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring H-U; 4001 study group. Ann Intern Med 2003;138:952–959.
6. Gray RP, Yudkin JS. In Textbook of Diabetes 2nd Edition, 1997. Blackwell Sciences.
7. http://www.eatlas.idf.org/Costs_of_diabetes/Empirically_derived_cost_estimates. Last accessed 28/02/08 – Diabetes Atlas second edition – IDF.
8. IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 3rd Edition (2006): Page 5
9. Massi Benedetti MM, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. Horm Metab Res 2003;35:189–96.
10. Nathan D, Buse JB, Davidson MB, et al. Diabetes Care 2006; 29(8):1963–72.
11. Pan C-Y, Sinnassamy P, Chung K-D, et al; LEAD Study Investigators Group. Diabetes Res Clin Pract 2007;76:111–18.
12. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. Diabetes Care 2003;26:3080–86.
13. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. Diabetes Care 2005;28:2130–35.
14. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, et al. Diabetes Care 2001;24:631–36.
15. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, et al. BMJ 2000;321:405–12.
16. UK Prospective Diabetes Study 6. Diabetes Res 1990;13(1):1–11.
17. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Diabetes Care 2004;27(5):1047–53.
18. Yki-Jarvinen, Dressler A, Ziemer M; HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care 2000;23:1130–36.
19. Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, et al. Diabetes Care 2007;30:1364–69.