журнал
Профессиональное медицинское издание
для врачей всех специальностей ЛПУ России

РЕПРИНТ

ISSN 2311-2441

Поликлиника

М.Э. Тельнова, доцент кафедры эндокринологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н., ГБОУ ВПО Первый Московский Медицинский Государственный Университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии ИПО

Н.А. Петунина, заведующий кафедрой эндокринологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО Первый Московский Медицинский Государственный Университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии ИПО

Роль инсулинотерапии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Каталог Агентства «Роспечать» – индексы 79778 и 79906

5(1)/2015

Роль инсулинотерапии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

М.Э.Тельнова, *доцент кафедры эндокринологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н., ГБОУ ВПО Первый Московский Медицинский Государственный Университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии ИПО*

Н.А. Петунина, *заведующий кафедрой эндокринологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО Первый Московский Медицинский Государственный Университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии ИПО*

M.E. Telnova[2] N.A. Petunina[1],
[1]Head of the Chair of Endocrinology the State Education Institution of Hight Professional Traning Sechenov First Moscow State Medical University, doctor of Medical Science, professor
[2] Associate Professor of Endocrinology the State Education Institution of Hight Professional Traning. Sechenov First Moscow State Medical University
[1]Chair of Endocrinology of Sechenov First Moscow State Medical University
[2]Chair of Endocrinology of Sechenov First Moscow State Medical University
Key words: type 2 diabetes, glycemic control, vascular complications of insulin
Summary: Presented data from international studies investigated various glycemic control options to prevent vascular complications of diabetes mellitus, shows the importance of choosing the individual treatment goals, reviewed the indications for insulin therapy in type 2 diabetes, as well as the possibility of using new russian genetically engineered insulin.

Резюме: *представлены данные международных исследований, изучавших различные варианты гликемического контроля с целью профилактики и предотвращения сосудистых осложнений сахарного диабета (СД), показана важность выбора индивидуальных целей лечения, рассмотрены показания к инсулинотерапии при СД 2 типа, а также возможности применения новых отечественных генно-инженерных инсулинов.*

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, контроль гликемии, сосудистые осложнения, инсулины.

Сахарный диабет (СД) является глобальной проблемой для здравоохранения всех стран мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2008 г. неинфекционные болезни стали причиной 36 млн смертей [1].

В 2011 г. от СД умерло 1,4 млн (2,6%) человек, что на 400 тыс. больше показателя 2000 г. [2].

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2013 г. насчитывалось 382 млн больных СД. И если в мире распространенность заболевания в возрастной группе 20–79 лет составляла 8,35%, то в России – 10,9% [3]. Распространенность и заболеваемость СД продолжает увеличиваться, эксперты IDF к 2035 г. прогнозируют увеличение количества больных на 55% – до 592 млн [4].

СД – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 1999).

По данным исследований выявлено, что при постановке диагноза более 50% больных уже имеют микро- и макрососудистые осложнения, следовательно, ранняя диагностика заболевания и строгий контроль гликемии без повышения риска развития гипогликемии способны предотвратить или отсрочить развитие тяжелых осложнений СД. Инсулинотерапия является единственным патогенетически обоснованным методом лечения при СД1, а также наиболее эффективным способом достижения целей гликемического контроля по мере прогрессирования СД2 при невозможности их достижения на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и/или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1(ГПП-1) [5;6].

Более того, большинство современных руководств по лечению СД 2 для быстрого достижения целевого уровня гликемии рекомендует начинать инсулинотерапию как можно раньше, в некоторых случаях даже в дебюте заболевания при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) с >9,0%-10%.

Важно отметить, что значение контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД, прежде всего микрососудистых, очень велико и было продемонстрировано в ряде крупных исследований: DCCT [7], UKPDS [8], ADVANCE [9], VADT [10], ACCORD [11] и ORIGIN [12].

Результаты как DCCT [7], так и UKPDS [8] четко показали, что строгая компенсация СД и поддержание уровня гликемии и HbA1c, близкими к референсным значениям, сочетается со статистически значимым снижением, как частоты развития сосудистых осложнений, так и замедления их прогрессирования.

Но в исследовании UKPDS, в отличие от исследований VADT, ACCORD и ADVANCE включались только больные с впервые выявленным СД и с достаточно низкой частотой сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

Было показано значительное уменьшение смертности, частоты развития микро- и макрососудистых осложнений (на 25%), а также, инфаркта миокарда (на 16%) у больных со строгим контролем уровня гликемии и артериального давления, причем это снижение оставалось значимым в течении 10 лет (p = 0,01) [8].

Следовательно, ранний контроль гликемии очень важен для профилактики не только микро-, но и макрососудистых осложнений.

Turnbull F.M. и соавт. [13] провели метаанализ, включавший результаты исследований UKPDS, VADT, ACCORD и ADVANCE, в котором было отмечено снижение на 9 % относительного риска кардиоваскулярных событий, в основном за счет снижения риска инфаркта миокарда на 15 %, в группе интенсивной сахароснижающей терапии по сравнению с группой контроля. Лучший результат продемонстрировали пациенты, которые имели наименьшую продолжительность заболевания и отсутствие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Таким образом, было продемонстрировано, что с помощью интенсивной сахароснижающей терапии можно снизить риск развития сосудистых осложнений у больных СД, но начинать лечение и осуществлять контроль гликемии следует как можно раньше.

В тоже время, определенная противоречивость и ограниченность сведений о влиянии инсулинотерапии на факторы кардиоваскулярного риска и клинические исходы у больных СД2 послужили основой для проведения крупномасштабного международного исследования ORIGIN.

Исследование ORIGIN было предназначено для оценки эффектов терапии инсулином гларгин на макро- и микроваскулярные события и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ранним СД2 и предиабетом, а также на риск прогрессирования предиабета в СД2 по сравнению со стандартной терапией [13].

Исследование ORIGIN отличалась от группы исследований VADT, ACCORD и ADVANCE тем, что в него были включены пациенты с относительно непродолжительным анамнезом СД 2 типа и предиабетом, средний исходный уровень HbA1c 6,49%, высокая частота ССЗ.

Результаты исследования ORIGIN показали, что достижение целевых значений глюкозы натощак не влияет на сердечно-сосудистые исходы, но раннее назначение инсулина позволяет не только достигнуть и длительно поддерживать целевой гликемический контроль, но и замедлить переход предиабета в СД 2 типа.

Однако, существует ряд причин, по которым инсулинотерапия у больных СД 2 типа назначается существенно позже, чем это необходимо, в том числе и для профилактики поздних осложнений. Наиболее значимыми препятствиями для своевременного назначения инсулина являются опасения по поводу риска развития гипогликемии, прибавки массы тела, ощущение сложности инсулинотерапии [14].

Гипогликемические состояния накладывают серьёзный отпечаток на качество жизни больных и уменьшают их приверженность к лечению, вынуждают использовать меньшие, недостаточно эффективные дозировки и нивелируют усилия, направленные на компенсацию заболевания [15].

Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) разработала Консенсус сахароснижающей терапии СД 2 типа, предусматривающий индивидуальный подбор препаратов в зависимости от исходных уровней HbA1c [16]. При уровнях HbA1c 6,5–7,5% и 7,6–9,0% в случае неэффективности трехкомпонентной комбинированной терапии рекомендуется инициировать, а в последующем оптимизировать и интенсифицировать инсулинотерапию. При исходном значении данного показателя > 9,0% инсулинотерапия является первым шагом в лечении.

Обновлённый совместный Консенсус по ведению пациентов с СД 2 типа Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) с момента диагностики заболевания рекомендует снижение уровня HbA1c как можно ближе к целевым значениям при отсутствии гипогликемических состояний. Если увеличения дозы инсулина недостаточно , в дальнейшем по показаниям проводится интенсификация инсулинотерапии путем добавления прандиального инсулина (базально-болюсная терапия). Альтернативой болюсного компонента может быть назначение агониста ГПП-1 [17].

Если консенсус ADA/EASD рекомендует старт терапии инсулином с базального, то консенсус РАЭ предлагает персонифицированный выбор на старте с выбором между базальным инсулином и премиксами в зависимости от уровня HbA1c и степени превышения его над целевым значением. На этапе интенсификации лечения выбор между премиксами (в случае старта с базального) или базис-болюсной терапией будут определять в основном возраст пациента и его образ жизни.

Согласно рекомендациям ВОЗ для стабильного обеспечения пациентов инсулином в странах с населением более 50 млн. человек должно быть создано собственное производство данных препаратов.

В настоящее время среди применяемых в клинической практике инсулинов используются, в том числе и препараты отечественного производства. Например, препараты Росинсулин Р (инсулин человека короткого действия), Росинсулин С (инсулин человека средней продолжительности действия) и Росинсулин М Микс 30/70 (инсулин человека смешанного действия) являются представителями человеческих генно-инженерных инсулинов, производимых ООО «Медсинтез» на территории России в г. Новоуральск. Производство налажено из субстанции фирмы Diosynth (Франция) в трех формах выпуска (флаконы, картриджи, предзаполненные шприц-ручки). Выпуск препаратов «Росинсулин» ведется в соответствии со стандартом GMP. Завод «Медсинтез» созданный в рамках Стратегии Правительства РФ ФАРМА-2020, ориентирован на выпуск высококачественных недорогих отечественных препаратов на основе новейших технологий.

Использование препаратов отечественных производителей позволяет достигать эффективного и безопасного гликемического контроля, получая при этом финансовые преимущества..

В 2009 году при участии кафедры эндокринологии Первого МГМУ им.И.М.Сеченова было проведено многоцентровое открытое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препаратов Росинсулин Р и Росинсулин С у больных с СД 1 и СД 2 типа. Длительность наблюдения составила 90 дней. В исследовании участвовало 96 больных в возрасте от 18 до 78 лет, которые исходно находились на инсулинотерапии препаратами инсулина человека. С целью оценки эффективности определяли уровень HbA1c и гликемию натощак. Безопасность оценивали по динамике уровня контринсулярных антител, данных лабораторных анализов и оценке побочных реакций. В ходе исследования отмечена тенденция к снижению HbA1c – с 7,56±1,34 до 7,03±0,82% и гликемии натощак – с 8,91±3,32 до 6,93±2,41 ммоль/л. Полученные данные свидетельствует о сохранении контроля гликемии, как на протяжении всего исследования так и ко времени заключительного визита, Не было отмечено эпизодов тяжелой гипогликемии, кетоацидоза и липодистрофии. Концентрация антител к инсулину за 90 дней исследования достоверно не изменилась: в начале исследования составила 4,16±1,28 и 3,92±0,89 ЕД/мл (иммуноферментный метод) в конце наблюдения. [18].

Исследование О.Д. Рымар и соавт. [19] показало, что назначение Росинсулина С в комбинации с ПССП у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на предшествующей комбинированной терапии метформина с сульфонилмочевиной в максимально переносимых дозах обладает выраженным сахароснижающим эффектом. Под наблюдением находились 28 пациентов с СД 2 типа (4 мужчин и 24 женщины). Исходно показатели HbA1c составили 8-14%, медиана 11 (10; 13)%, средний возраст больных – 63 (57; 72) лет, ИМТ 33(30; 35) кг/м^2, окружность талии – 105 (99; 111) см, стаж СД 2 типа-7 (2; 11) лет. Введение Росинсулина С производилось шприц-ручками Автопен. На скрининге и через 3 и 6 мес определяли уровень HbA1c и гликемии натощак. Через 6 мес было отмечено статистически значимое снижение уровня HbA1c и гликемии натощак (p=0,001). Назначенная доза Росинсулина С составила 23 (20; 29) Ед/сут, через 24 недели терапии – 27 (24; 33) Ед/сут. Тяжелых гипогликемических реакций, прибавки массы тела и других эффектов на фоне интенсификации терапии Росинсулином С отмечено не было.

Представляет интерес исследование INSULAR-01 и INSULAR-02 по оценке сопоставимости сахароснижающего эффекта Росинсулина Р и Хумулина Р(INSULAR-01) и Росинсулина С и Хумулина НПХ (INSULAR-02) у больных СД1 и СД 2 типа. Дизайн обоих исследований – открытое, сравнительное, рандомизированное, в параллельных группах. Было включено 88(INS-01) и 80 (INS-02) больных обоего пола с СД1 и СД 2 типа. Исследование было проведено на Украине.

Авторы сделали вывод, что инсулины торговой марки Росинсулин терапевтически эквивалентны референтным препаратам Хумулин в обоих исследованиях, переносимость препарата была хорошей, что свидетельствует об эквивалентной безопасности препаратов Росинсулина и Хумулина, а зарегистрированные в исследовании побочные явления не являлись серьезными.

Следует также подчеркнуть, что в основе выбора сахароснижающей терапии должен лежать индивидуальный подход с достижением индивидуального целевого уровеня HbA1c. В каждом случае при выборе лечения необходимо учитывать возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний, риск развития тяжелых гипогликемий.

Подводя итог, следует отметить, что ранняя диагностика СД 2 типа и своевременное назначение инсулинотерапии приводят к значительному улучшению гликемического контроля, что позволяет предотвратить или отсрочить развитие тяжелых сосудистых осложнений СД.

Литература

1. *Preventing chronic diseases a vital investment. World Health Organization, 2008.*
2. *The top 10 causes of death. World Health Organization, 2014.*
3. *Deabetes Atlas. 5 ed. International Diabetes Federation, 2011.*
4. *Deabetes Atlas. 6 ed. International Diabetes Federation, 2013.*
5. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012;55(6):1577–1596. doi: 10.1007/s00125 012 2534.*
6. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7 й выпуск). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Сахарный диабет. 2015; 18(1S):1–121.*
7. *Lazio S.D., Dunseath G., Lockett A. et al., Comparison of an oral insulin (capsulin) and actrapid an isoglycaemic clamp study in persons with type 2 diabetes // Diabetes – 2007 – Vol. 56 – Suppl. 1 – P.A10.*
8. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et.al. 10-Year follow-up of intensive glucose in type 2 diabetes // N. Eng J Med 2008; 359:1577-89.*
9. *The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med2008;358:2560–2572.*
10. *Ismail-Beigi F, Moghissi ES. Glycemia management and cardiovascular risk in type 2 diabetes: an evolving perspective. Endocr Pract. 2008; 14: 639-643.*
11. *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Eng J Med. 2008; 358: 2545-2559.*
12. *The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 319-328*
13. *Turnbull F, Abraira C, Anderson R, et al. Intensive glucose control and macrovascularoutcomes in type 2 diabetes // Diabetologia. 2009. Vol. 52.№ 11.P. 2288-2298.*
14. *Larme A.C., Pugh J.A. Attitudes of primary care providers toward diabetes: barriers to guideline implementation. // Diabetes Care. 1998; 21:1391-1396.*
15. *Sorngard H., Lagging E., Lindh A., Jorgensen L. Health related quality of life and EQ-5D utilities in a type 2 Diabetes population: results from a Swedish survey. // Value in Health. 2010; 13(7): A 296.*
16. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. // Сахарный диабет. 2011; 4:6-17.*
17. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2015; 38(1):140-149.*
18. *Шустов С.Б., Смоленская О.Г., Петунина Н.А., Мкртумян А.М. Отчет о клинических испытаниях препаратов инсулина человека «Росинсулин Р» и «Росинсулин С» // М., – СПб., – Екатеринбург, 2009. – 8с.*
19. *Рымар О.Д., Иванчихин А.Н., Козлова Т.В., Рузаева Е.Д., Долинская Ю.А. Опыт применения Росинсулина С в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами у больных сахарным диабетом 2-го типа в повседневной клинической практике // Бюллетень сибирской медицины. 2014., том 13, №2, с.61-65.*