

Пошаговая индивидуальная интенсификация инсулинотерапии инсулиновыми аналогами при сахарном диабете 2 типа

Аметов А.С., Черникова Н.А.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
(ректор – академик РАМН Л.К. Мошетьова)

В данной статье представлены основные этапы и режимы интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (СД2). Интенсификация инсулинотерапии наиболее часто осуществляется путем присоединения к базальному инсулину прандиального инсулина в основные приемы пищи с учетом постпрандиальной гликемии. Обновленный консенсус ADA/EASD (апрель 2012 г.) особую роль отводит поэтапной, пошаговой, основанной на индивидуальном целевом уровне гликемии интенсификации инсулинотерапии. Назначая инсулиновые аналоги для интенсификации инсулинотерапии пациентам с СД2, врач значительно упрощает схему обучения и самоконтроля своим пациентам. **Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, интенсификация инсулинотерапии, обучение больных сахарным диабетом, самоконтроль, инсулиновые аналоги

Individual stepwise intensification of insulin analogue therapy in type 2 diabetes mellitus

Ametov A.S., Chernikova N.A.

Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Moscow, Russian Federation

Article reviews basic steps and regimens of insulin analogue therapy intensification in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Intensification of insulin therapy is commonly implemented by supplementation of basal insulin with prandial before breakfast, lunch and dinner. Updated EASD/ADA guidelines (August 2012) recommend individual stepwise intensification of T2DM insulin therapy. Application of insulin analogues simplifies diabetes training and patient self-monitoring.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin therapy intensification, diabetes training, self-monitoring, insulin analogues

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, тенденцией к стремительному росту числа больных, хроническим течением, высокой инвалидизацией больных и необходимостью создания системы специализированной помощи.

Согласно современным представлениям, СД 2 типа (СД2) является гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате сочетания нескольких патогенетических процессов. Определение Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Американской диабетической ассоциации характеризует СД2 как тяжелое и прогрессирующее заболевание, в основе которого лежат следующие механизмы повреждения:

- преобладание инсулинорезистентности с относительным дефицитом секреции инсулина;
- преобладание дефицита секреции инсулина с различной степенью инсулинорезистентности.

Из данного определения становится очевидным, что между двумя этими положениями нет существенной разницы, поскольку снижение чувствительности к инсулину и недостаточность функции β -клеток присутствуют в каждом из вариантов, только в разной степени выраженности. Инсулинорезистентность предшествует развитию СД2 в некоторых случаях

за 10–15 и более лет. При инсулинорезистентном варианте СД2 гипергликемия сопровождается гиперинсулинемией, развивающейся многие годы и всегда с дефицитом резервных возможностей в плане секреции инсулина. Для инсулинчувствительного варианта СД2 характерна сниженная функция β -клеток поджелудочной железы в плане секреции инсулина. Нарушения секреции инсулина и дефекты его действия часто сосуществуют у одного и того же больного, и порой неясно, какое нарушение является причиной гипергликемии [1].

Необходимо подчеркнуть, что среди применяемых методов лечения СД2 назначение инсулина направлено на коррекцию всех вышеперечисленных дефектов, в том числе и на инсулинорезистентность. Важно, что ткани-мишени резистентны по отношению к действию инсулина – за счет дисфункции инсулиновых рецепторов на поверхности клеток-мишеней или пострецепторных дефектов. С течением времени продукция инсулина β -клетками начинает снижаться, вплоть до развития абсолютной инсулиновой недостаточности. Следовательно, включение инсулина в комплекс терапии пациентам с СД2 необходимо на своевременном этапе [2, 3]. К сожалению, значительная часть пациентов начинают получать инсулин на поздних стадиях болезни и часто в неадекватных схемах и дозах.

В идеале, главным принципом инсулинотерапии является достижение нормального профиля гликемии, по возможности без набора веса и/или гипогликемий [4]. В качестве инициации инсулинотерапии вариантом выбора является присоединение к пероральной сахароснижающей терапии базального инсулина [5]. Базальный инсулин обеспечивает относительно постоянный профиль глюкозы днем и ночью, подавляя гиперпродукцию глюкозы в печени и таким образом контролируя уровни глюкозы между приемами пищи и ночью. Базальные аналоги человеческого инсулина являются более предпочтительными среди других препаратов инсулина этого типа, поскольку на фоне их применения наблюдается меньшее количество гипогликемий, особенно ночных, и меньшая прибавка массы тела [6, 7].

В соответствии с современными алгоритмами лечения СД2 схема инсулинотерапии с добавлением прандиального инсулина является вариантом выбора дальнейшей терапии не только при неэффективности базального инсулина и таблетированных сахароснижающих препаратов, но и при активном образе жизни пациента, требующем достижения целевых значений гликемического контроля и улучшения качества жизни [8]. Препараты ультракоротких инсулиновых аналогов обеспечивают лучший постпрандиальный контроль гликемии за счет своих фармакокинетических профилей по сравнению с традиционными человеческими инсулинами [9].

Согласно существующим представлениям, идеальная программа лечения инсулином больных СД2 должна быть индивидуально подобрана для пациента с учетом плана питания и физических нагрузок и основана на результатах гликемии по дневнику самоконтроля. Фактически мы переносим подходы лечения и обучения больных СД1 на пациентов с СД2, получающих базис-болюсную терапию. При этом ожидаемый сахароснижающий эффект должен быть пропорционален комфортному режиму инсулинотерапии и индивидуальным целям терапии, что часто является сложно

выполнимой задачей и создает барьеры на пути адекватной и своевременной инсулинотерапии.

В апреле 2012 г. были опубликованы обновленные рекомендации ADA/EASD по управлению гипергликемией у пациентов с СД2. Как уже упоминалось выше, сегодня основным приоритетом лечения является индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом длительности заболевания, мотивированности пациента, наличия и тяжести сосудистых осложнений и сопутствующих заболеваний (рис. 1) [10].

Подобные подходы рекомендованы и в последнем издании алгоритмов лечения СД Российской ассоциации эндокринологов [8].

При достижении целевой гликемии натошак и нецелевом уровне HbA_{1c} необходимо проконтролировать постпрандиальные уровни гликемии. Постпрандиальные подъемы гликемии ($ГК > 8,8$ ммоль/л) свидетельствуют о необходимости инсулинозамещения перед приемами пищи. Современные способы интенсификации инсулинотерапии зависят от количества инъекций прандиального инсулина, необходимых конкретному пациенту для контроля над постпрандиальной гликемией, типа применяемого инсулина, гибкости используемого режима. На рис. 2 представлены возможные варианты интенсификации инсулинотерапии, рекомендованные ADA/EASD в 2012 г.

Мягкая, пошаговая интенсификация инсулинотерапии является предпочтительной, и, в зависимости от гибкости назначаемого режима, пациент может продолжать получать базальный инсулин и 1 инъекцию прандиального инсулина в основной прием пищи в течение длительного времени. На рис. 3 показаны возможные варианты введения прандиального инсулина в разные приемы пищи. Подобная схема интенсификации понятна и проста для пациента, что позволяет преодолеть страх многократных инъекций, при этом значительно улучшить гликемический контроль.

В исследовании STEPwise™, продолжавшемся 36 недель, было проанализировано два подхода к назначе-

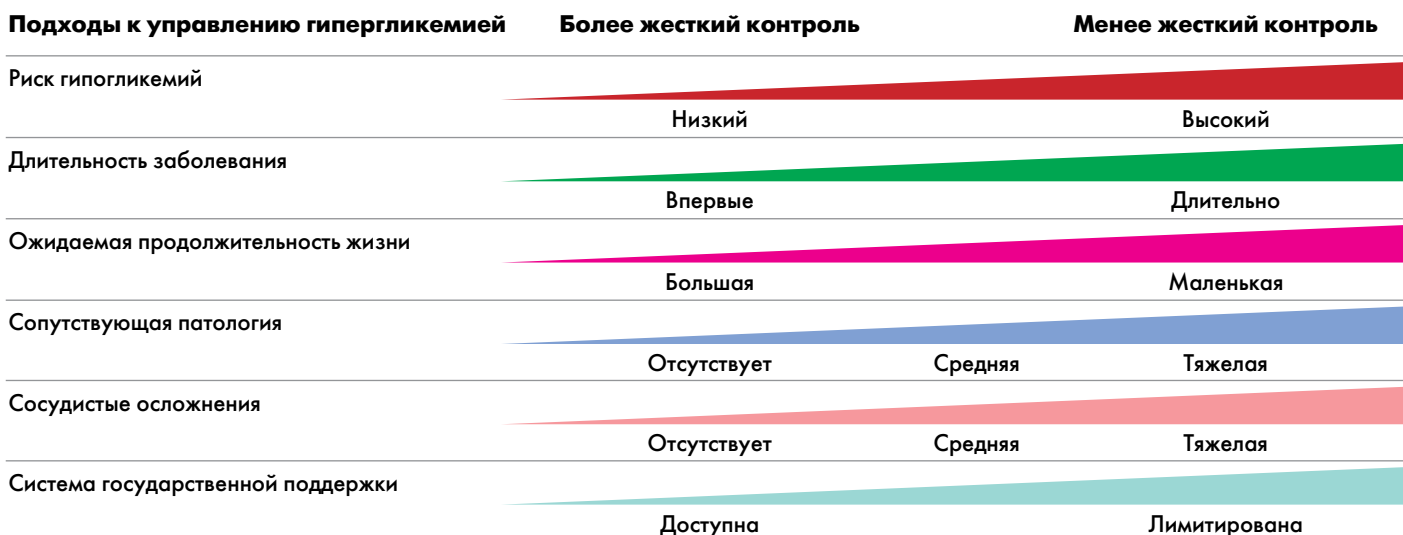
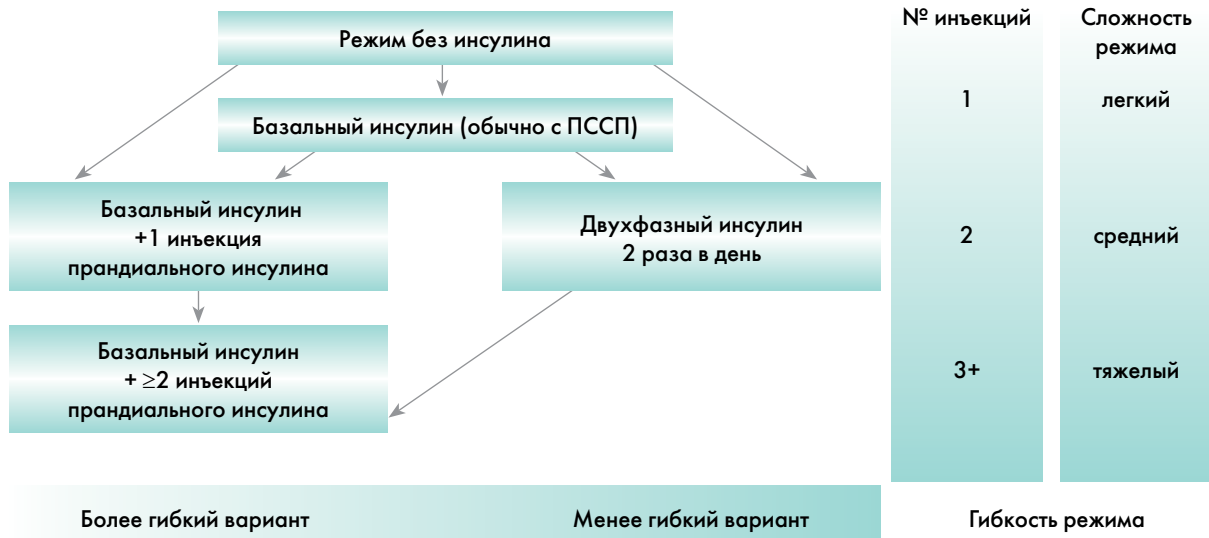


Рис. 1. Подходы к управлению гипергликемией [10].



ПССП – Пероральные сахароснижающие препараты

Рис. 2. Варианты интенсификации инсулинотерапии [10].



ГПН – глюкоза плазмы натощак

Рис. 3. Интенсификация инсулинотерапии при $HbA_{1c} \geq 7\%$ [10].

нию прандиального ультракороткого инсулина аспарт (НовоРапид®) при СД2 [11]. Дизайн исследования был подобран согласно алгоритму ADA/EASD. В начале были оптимизированы дозы базального инсулина детемир (Левемир®) с последующей интенсификацией (дополнительная доза прандиального инсулина аспарт) при $HbA_{1c} \geq 7,5\%$. Инсулин аспарт назначался последовательно: 1 раз в день, затем 2 или 3 раза в день при необходимости. Критериями включения в исследование были следующие:

- СД2 более 6 месяцев;
- HbA_{1c} выше 7,5%, но ниже 10,0%;
- базальный инсулин в сочетании с 1–3 пероральными сахароснижающими препаратами пациенты получали не менее 3 месяцев.

Все участники исследования были разделены на 2 группы: 1-я группа **SimpleSTEP** и 2-я группа **ExtraSTEP**. В группе **SimpleSTEP** аспарт назначался в наибольший прием пищи, а во 2-й группе **ExtraSTEP** – в зависимости от наибольшей постпрандиальной гликемии с последующей соответствующей титрацией доз. В группе **SimpleSTEP** целью титрации было достижение глюкозы плазмы натощак (ГПН) 4–6 ммоль/л. В группе

ExtraSTEP инсулин аспарт титровали до целевых значений постпрандиальной гликемии (ГПП) 6–8 ммоль/л.

В таблице 1 приведены исходные характеристики пациентов, принявших участие в исследовании.

По данным исследования, 61,6% пациентов имели максимальную постпрандиальную гликемию утром и получили первую инъекцию инсулина аспарт в завтрак (группа **ExtraSTEP**), у 55,3% пациентов основным

Таблица 1

Характеристика пациентов в исследовании STEPwise™		
	ExtraSTEP	SimpleSTEP
Количество пациентов, N (ж/м)	146 (70/76)	150 (67/83)
Возраст, годы	58,3	58,3
Вес, кг	88,8	88,0
ИМТ, кг/м ²	31,26	31,38
HbA_{1c} %	8,9	8,7
ГПН, ммоль/л	8,4	8,1
Продолжительность СД, годы	11,8	12,7
Средняя доза базального инсулина на скрининге, Ед/кг	0,41	0,41
Средняя доза базального инсулина на рандомизации, Ед/кг	0,57	0,57

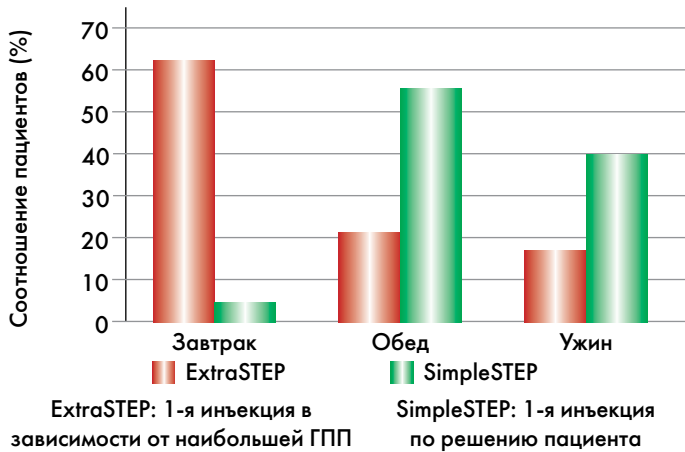


Рис. 4. STEPwise™: первая болюсная инъекция [11].

приемом пищи был обед, и им был назначен прандиальный инсулин в обед (группа SimpleSTEP) (рис. 4). Полученные результаты свидетельствуют о том, что не у всех пациентов максимальная постпрандиальная гликемия прямо пропорциональна объему принятой пищи и количеству углеводов, а может зависеть и от гиперпродукции глюкозы печени (61,6% vs 55,3%) (рис. 4).

В обеих группах наблюдалась положительная динамика по HbA_{1c} к 36-й неделе терапии, уровень которого снизился на 1,3% в группе ExtraSTEP и на 1,1% в группе SimpleSTEP (рис. 5).

В течение года наблюдения пациенты, включенные в исследование, строго следовали предложенному алгоритму титрации, и при нецелевых показателях гликемии добавлялись 2-я и 3-я инъекции инсулина аспарт.

Наиболее значимое влияние на гликемический контроль оказали 1-я и 2-я инъекции прандиального инсулина как в группе SimpleSTEP, так и ExtraSTEP. В группе SimpleSTEP при назначении 1-й инъекции HbA_{1c} снизился на 0,5%, а при назначении 2-й инъекции – еще на 0,5%. Назначение 3-й инъекции привело к минимальному улучшению контроля (дополнительное снижение на 0,1%) (рис. 5). Аналогичная картина наблюдалась и в группе интенсификации инсулинотерапии ExtraSTEP, где каждая последующая инъекция инсулина аспарт назначалась в прием пищи с наибольшим постпрандиальным уровнем гликемии. Первая

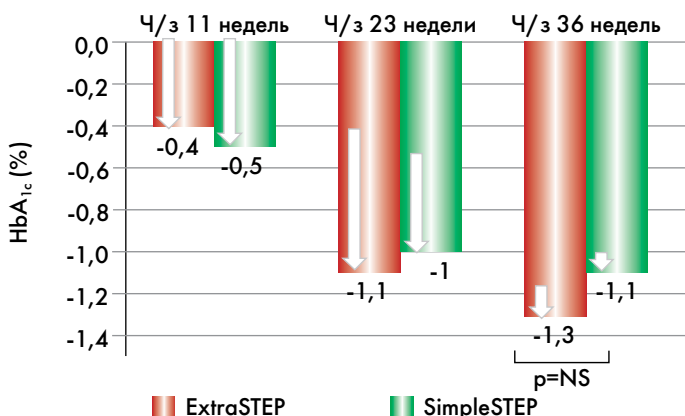


Рис. 5. STEPwise™: динамика HbA_{1c} [11].

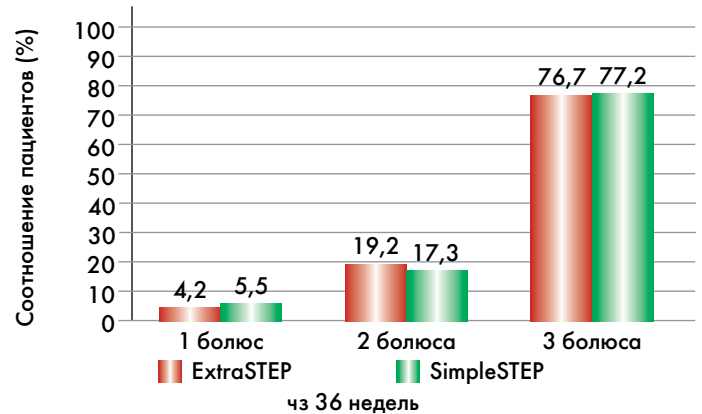


Рис. 6. STEPwise™: количество инъекций прандиального инсулина [11].

инъекция снизила уровень HbA_{1c} на 0,4%, вторая инъекция – на 0,7%. Назначение 3-й инъекции привело к незначительному как клинически, так и статистически улучшению контроля на 0,2% (рис. 5).

Однако абсолютному большинству пациентов (77%) было назначено три инъекции инсулина аспарт. На двух инъекциях осталось только 20% пациентов (рис. 6).

Таким образом, исследование STEPwise™ продемонстрировало высокую эффективность мягкой пошаговой интенсификации инсулинотерапии.

Ниже представлены основные выводы исследования:

- среднее дополнительное снижение HbA_{1c} при интенсификации инсулинотерапии инсулином аспарт составило 1,2%;
- наибольшее снижение HbA_{1c} наблюдалось после первой и второй инъекций аспарта;
- улучшение гликемического контроля было сравнимо в обеих группах;
- большинству пациентов при интенсификации инсулинотерапии может быть рекомендован алгоритм простого добавления инсулина аспарт в наибольший прием пищи и титрации по уровню гликемии перед едой «simple stepwise»;
- при принятии решения о вводе первой прандиальной инъекции необходимо учитывать гликемию не только после основного приема пищи, но и в ранние утренние часы.

Еще одно исследование *Fix vs Flex* было посвящено обучению пациентов с СД2, находящихся на базисно-болюсной схеме инсулинотерапии [12]. Не секрет, что многие пациенты с СД2 имеют трудности в подсчете углеводов по хлебным единицам (ХЕ). Не всех больных можно научить свободному подсчету ХЕ и самостоятельной коррекции дозы инсулина, сопряженной с многократным в течение суток самоконтролем. Сложности в обучении больных с СД2 и выполнении ими рекомендаций являются важным барьером на пути интенсификации инсулинотерапии.

Годичное исследование *Fix vs Flex* показало, что фиксированный режим питания без расчета ХЕ и дозы прандиального инсулина тоже имеет высокую эф-

Таблица 2

Характеристика пациентов в исследовании <i>Fix vs Flex</i>		
Характеристики	Группа <i>Fix</i>	Группа <i>Flex</i>
Пациенты, n	182	190
Мужчины, %	54	57
Средний возраст, годы (SD)	63,4 (±9,2)	61,8 (±8,7)
Средний ИМТ, кг/м ² (SD)	31,6 (±4,5)	31,4 (±4,6)
Длительность диабета, годы (SD)	10,1 (±7,0)	10,1 (±7,0)
HbA _{1c} , % (SD)	8,20 (±0,81)	8,24 (±0,95)

Таблица 3

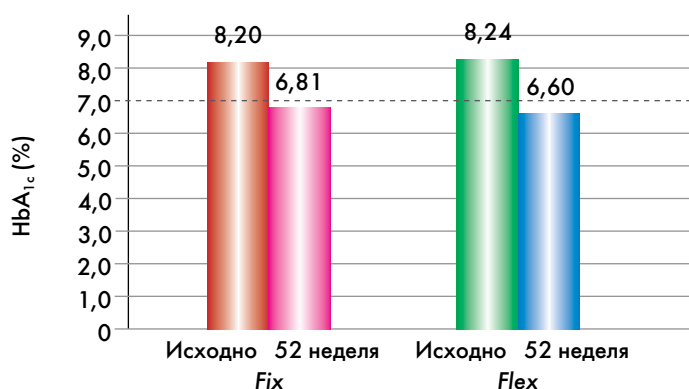
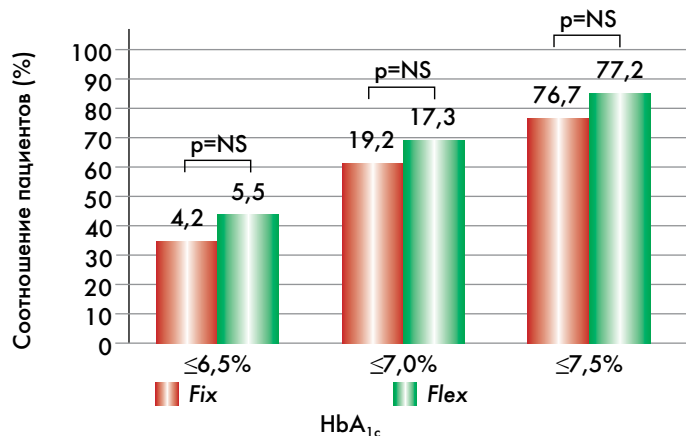
Обучение, самоконтроль и коррекция дозы в группах		
	<i>Fix</i>	<i>Flex</i>
Обучение	Базовое	Базовое + ХЕ + коррекция дозы
Самоконтроль	0,5–2 профиля в неделю	Ежедневный профиль
Коррекция дозы	Только с врачом при визите	Самостоятельно ежедневно
Доза зависит от ХЕ	Нет	Да, каждый прием пищи

фективность при использовании инсулинового аналога аспарт (НовоРапид®) [12]. В исследование были включены 372 пациента с СД2, ранее получавшие базальный или двухфазный инсулин в сочетании с таблетированными сахароснижающими препаратами и нуждающиеся в интенсификации инсулинотерапии. На этапе скрининга все пациенты были переведены на базальный инсулиновый аналог детемир в одной инъекции (99% пациентов).

В таблице 2 представлены основные характеристики участников исследования.

Пациенты были распределены на 2 группы. В группе *Fix* при подборе дозы прандиального инсулинового аналога аспарт проводилось обучение по программе фиксированного режима питания с заменой продуктов без расчета ХЕ. Коррекция дозы инсулина аспарт проводилась только на приеме у врача по результатам суточного профиля гликемии, проводимого не более 2 раз в неделю. Такое обучение заняло около 7 часов в течение 12 недель титрации дозы прандиального инсулина.

В группе *Flex* обучение проводилось по программе расчета ХЕ, самостоятельной коррекции дозы пран-

Рис. 7. *Fix vs Flex*: динамика HbA_{1c} [12].Рис. 8. *Fix vs Flex*: сопоставимое достижение целей HbA_{1c} [12].

диального инсулина в зависимости от уровня гликемии, количества съеденных ХЕ в каждый прием пищи (табл. 3). Подобное обучение заняло в 2 раза больше времени в течение 12 недель титрации инсулина аспарт.

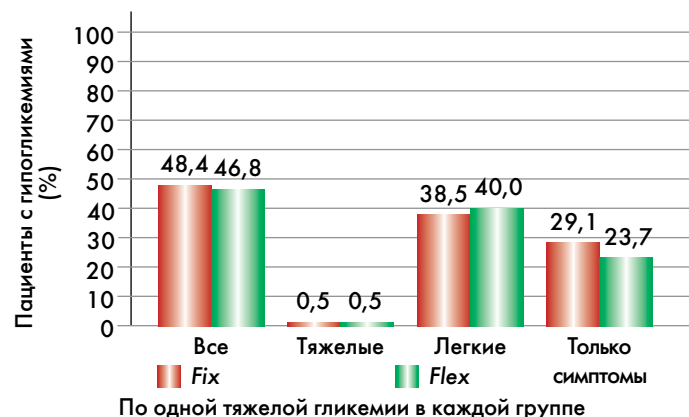
Через 52 недели наблюдения были получены высокоэффективные результаты в обеих группах. Уровень HbA_{1c} в группе *Fix* снизился на 1,4%, в группе *Flex* – на 1,6% (p=НД) (рис. 7).

Количество пациентов, достигших индивидуальных целевых значений HbA_{1c} от 6,5% до 7,5%, было сопоставимо в группах *Fix* и *Flex* (рис. 8).

Кроме этого, были получены интересные результаты по частоте гипогликемий и динамике веса в обеих группах исследования. Количество гипогликемий в группе на фиксированных режимах питания и инсулинотерапии было не выше, чем в группе с хорошим уровнем обучения и свободным подсчетом ХЕ (рис. 9).

В группе *Fix* суточная доза инсулина аспарт (НовоРапид®) составила 48,6 Ед, инсулина детемир (Левемир®) 27,1 Ед. В группе *Flex* суточная доза инсулина аспарт составила 45,2 Ед, инсулина детемир 25,4 Ед (p=НД). Практически все пациенты (99%) были на одной инъекции в сутки инсулина детемир.

Главный вывод данного наблюдения – фиксированное назначение углеводов и дозы ультракороткого инсулина на прием пищи одинаково эффективно, как и гибкая самостоятельная коррекция дозы ультракороткого инсулина в зависимости от количества употребляемых ХЕ у пациентов

Рис. 9. *Fix vs Flex*: гипогликемии [12].

с СД2.

Таким образом, применение инсулиновых аналогов ультракороткого действия аспарт (НовоРapid®) в сочетании с базальным инсулиновым аналогом детемир (Левемир®) позволяет упростить патогенетически обоснованную интенсификацию инсулинотерапии у пациентов с СД2. Назначение прандиального инсулина в наибольшие приемы пищи в фиксированной дозе, обучение и контроль уровня гликемии по фиксированной схеме позволяет значительно улуч-

шить гликемический контроль, минимизируя неудобства и сложности интенсификации инсулинотерапии у больных СД2.

Индивидуальная интенсификация инсулиновыми аналогами (аспарт, детемир) обеспечивает эффективное и безопасное долгосрочное улучшение гликемического контроля и позволяет широко использовать разные режимы в зависимости от степени и способности к обучению пациентов с СД2.

Список литературы

1. Ametov AS. «Type 2 Diabetes Mellitus. Challenges and decisions». Moscow: GEOTAR-Media; 2011. p. 10-11.
2. Ametov AS. «Type 2 Diabetes Mellitus. Challenges and decisions». Moscow: GEOTAR-Media; 2011. p. 254-255.
3. Jabbour S. Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both? *Int J Clin Pract.* 2008 Jun;62(6):845-847.
4. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia.* 2002 Jul;45(7):937-948. Epub 2002 Apr 26.
5. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Oct 29;361(18):1736-1747. Epub 2009 Oct 22.
6. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2006 Oct;28(10):1569-1581.
7. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when added to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008 Mar;51(3):408-416. Epub 2008 Jan 16.
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Aleksandrov An.A., Galstyan G.R., Grigoryan O.R., Esayan R.M., Kalashnikov V.Yu., Kuraeva T.L., Lipatov D.V., Mayorov A.Yu., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Yu., Tokmakova A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Jarek-Martynova I.R. *Algoritmy spetsializirovanoi meditsinskoï pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom.* 5th ed. *Diabetes mellitus.* 2011;(suppl.1):4-72
9. Heller S, Bode BW, Kozlovski P, Svendsen A. Examining the glycaemic and hypoglycaemic benefits with rapid acting insulin's analogues: a meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin in randomized controlled trials. *Diabetologia* 2009; 52 (Suppl.1): S359.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. 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 Jun;55(6):1577-1596. Epub 2012 Apr 20.
11. Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen AL, Hermansen K. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study. *Endocr Pract.* 2011 Sep-Oct;17(5):727-736.
12. Milek K, Wizemann E, Martin S, B hme K, Rendschmid T. Near normoglycaemic control under supplementary insulin therapy in type 2 diabetes with insulin aspart and insulin detemir – is a fixed dose regimen as effective as a flexible therapy regimen? *Diabetologia.* 2007; 50(Suppl.1):S412.

Аметов Александр Сергеевич

д.м.н, проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Черникова Наталья Альбертовна

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

E-mail: nachendoc@yandex.ru