

ИССЛЕДОВАНИЕ A₁chieve®: ГЛОБАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА*Группа исследователей:*

ПАНЬКИВ Владимир Иванович,
доктор медицинских наук,
профессор, зав. отделом про-
филактики эндокринных заболе-
ваний, Украинский
научно-практический центр
эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных
органов и тканей МЗ Украины



ВЛАСЕНКО
Марина Владимировна,
доктор медицинских наук,
профессор, зав. кафедрой
эндокринологии с курсом
последипломной подготовки,
Винницкий национальный
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова



КРАВЧУН Нонна Александровна,
доктор медицинских наук,
профессор, заместитель
директора ГУ «Институт
проблем эндокринной
патологии
им. В.Я. Данилевского
АМН Украины» по научной
работе



МАРЦИНИК
Евгений Николаевич,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской
терапии и эндокринологии,
Днепропетровская
государственная медицинская
академия

В 2009–2010 годах Украина впервые стала участником глобального проекта A₁chieve® по изучению инсулинотерапии сахарного диабета (СД) 2-го типа. На данное время это самое крупное из исследований в этой области. В исследовании принимает участие 28 стран мира, более 3300 исследователей и более 66 тысяч пациентов, представляющих различные этнические группы Европы, Африки, стран Ближнего и Дальнего Востока, Азии, Северной и Южной Америки. Большое количество пациентов, участвующих в исследовании, вывело программу A₁chieve® в лидеры исследований по применению инсулина. В Украине проект A₁chieve® уже окончен и проведена статистическая обработка результатов локального исследования. Данные из других стран мира, которые были включены в исследование несколько позже, сейчас находятся в процессе статистической обработки.

Программа A₁chieve® является 12-месячным исследованием безопасности и эффективности применения инсулинов Левемир®, НовоМикс® 30 и/или НовоРapid® пациентами с сахарным диабетом 2-го типа, ранее не получавшими инсулинотерапию. Название A₁chieve® состоит из двух элементов: A_{1c} — производная от сокращенного названия гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), показателя текущего уровня гликемического контроля, и английского слова Achieve, которое пере-

водится как «достигать». Это проспективное много-центровое открытое неинтервенционное исследование. Целью программы является обоснование старта и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа, получающих пероральные сахароснижающие препараты и не достигших оптимального уровня контроля. Важнейшим в программе A₁chieve® является не только улучшение, но и достижение адекватного контроля сахарного диабета 2-го типа у каждого отдельного пациента в соответствии с его потребностями.

Программа A₁chieve® — это не просто наблюдательное исследование, это еще и образовательная программа для пациентов и для работников здравоохранения, поскольку она направлена на старт инсулинотерапии и на ее интенсификацию у пациентов с СД 2-го типа, имеющих неудовлетворительный уровень контроля. За время исследования пациент пять раз (каждый третий месяц) приходил на визит к врачу-эндокринологу, он получал глюкометр и тест-полоски для самостоятельного мониторинга гликемии, имел возможность регулярно (каждые 3 месяца) контролировать уровень HbA_{1c} и обязательно проходил обучение в школе для больных диабетом.

В Украине в программе A₁chieve® участвовали 102 врача-эндокринолога и 1066 пациентов с СД 2-го типа. Необходимо отметить, что в программу были вовлечены

врачи и пациенты не только из областных, но также и из крупных районных центров, таких как Кривой Рог, Макеевка, Прилуки, Нежин, Золотоноша и т.п. Таким образом, проведенное исследование позволило оценить состояние компенсации СД 2-го типа в Украине в целом, а также определить возможности и преимущества современных инсулинов в достижении гликемического контроля у таких пациентов.

На результатах программы *Achieve*[®] в Украине мы остановимся немного позже, а сначала ознакомимся с предварительными результатами глобального исследования. Предварительные результаты программы уже были представлены на 71-м ежегодном научном конгрессе Американской диабетической ассоциации (ADA) (Сан-Диего, США) и позволили оценить уровень компенсации СД 2-го типа и тактику лечения этого хронического прогрессирующего заболевания в различных странах мира.

Исследование показало, что клинические подходы к лечению СД отличаются в разных странах, однако глобально прослеживается одна и та же тенденция — врачи во всем мире максимально стараются отсрочить старт инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа. Так, в то время как эндокринологи в странах Южно-Азиатского региона назначают инсулинотерапию пациентам с СД 2-го типа при стаже заболевания в среднем порядка 6,4 года, в странах Латинской Америки — пациентам с 12-летним стажем заболевания. В среднем глобально пациенты с СД прибегают к инсулинотерапии при длительности заболевания порядка 8 лет. При этом уровень HbA_{1c} на старте инсулинотерапии в среднем составляет 9,4–10,0 %. И несмотря на такой неудовлетворительный контроль заболевания, 11 % пациентов с СД не получают никакого медикаментозного лечения в среднем на протяжении 4,6 года после постановки диагноза (от 2,2

года в странах Южно-Азиатского региона и более 8 лет в странах Среднего Востока и Латинской Америки). Среди тех пациентов, которые получают пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), 77 % применяют комбинацию 2 и более препаратов. Однако даже несмотря на проводимую пероральную терапию, у 80 % пациентов с СД 2-го типа на момент начала инсулинотерапии уже имелись хронические диабетические осложнения, у 75 % — заболевания сердечно-сосудистой системы, а у 84 % — поражения почек, ретинопатия и нейропатия.

Профессор Дэвид Кендалл (David Kendall), ведущий научный сотрудник ADA, сообщил: «Программа *Achieve*[®] выявила клиническую инертность эндокринологов всего мира в старте инсулинотерапии и оптимизации терапии пациентов с СД 2-го типа».

Комментируя результаты программы, председатель консультативного совета глобального проекта *Achieve*[®] профессор Филлип Хоум (Philip Home, отделение диabetологии Университета Ньюкасл, Англия) заявил: «Полученные данные свидетельствуют о необходимости улучшения контроля СД 2-го типа во всем мире. Как мы видим, старт и оптимизация инсулинотерапии недопустимо отодвигаются, что приводит к неудовлетворительному контролю заболевания и развитию тяжелых диабетических осложнений».

Окончательные результаты глобального исследования были представлены на ежегодном конгрессе Международной диабетической федерации (IDF) в декабре 2011 г.

Как уже упоминалось, в украинском исследовании приняло участие 1066 пациентов, демографические данные и уровень гликемического контроля которых представлены в табл. 1.

По уровню компенсации заболевания, согласно национальным стандартам терапии СД 2-го типа (приказ МЗ Украины № 574 от 05.08.2009), большинство паци-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (программа *Achieve*[®] Украина, 2009–2010 г.)

Показатель	Средняя величина
Количество включенных пациентов, муж/жен	1066 (440/626)
Возраст, лет	56,7 ± 9,1
Стаж СД, лет	8,4 ± 5,5
Масса тела, кг	86,0 ± 17,0
Индекс массы тела, кг/м ²	30,3 ± 5,5
Гликемия крови натощак, ммоль/л	12,2 ± 2,9
Гликемия крови после приема пищи, ммоль/л	14,3 ± 3,3
HbA_{1c} , %	10,3 ± 1,8
Исходная терапия:	
— диета, количество пациентов/%	24/2,3
— 1 ПССП, количество пациентов/%	405/38,0
— 2 ПССП, количество пациентов/%	594/55,7
— 3 и более ПССП, количество пациентов/%	43/4,0

ентов, включенных в программу A₁chieve[®], находились в состоянии декомпенсации, что, как известно, способствует повышенному риску развития микро- и макроангиопатий (табл. 2) [1]. При этом исходно целевой уровень HbA_{1c} < 7,0 % был только у 12 (т.е. 1,1 %) из 1066 пациентов, включенных в исследование (рис. 1).

Назначение современных инсулинов (Левемир[®], НовоМикс[®] 30 и/или НовоРапид[®]) позволило пациентам с СД 2-го типа значительно улучшить состояние

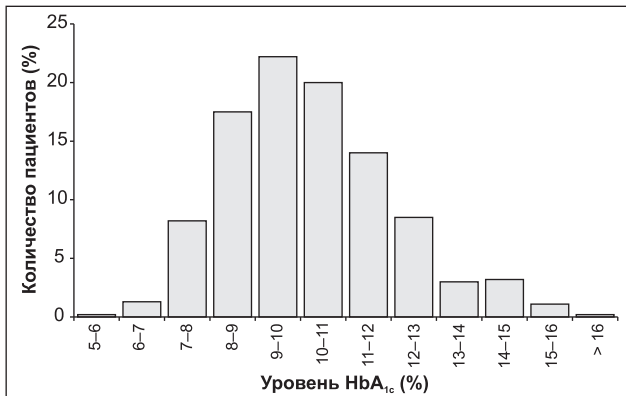


Рисунок 1. Исходное распределение популяции пациентов с СД 2-го типа по уровню HbA_{1c} (программа A₁chieve[®] Украина, 2009–2010 г.)

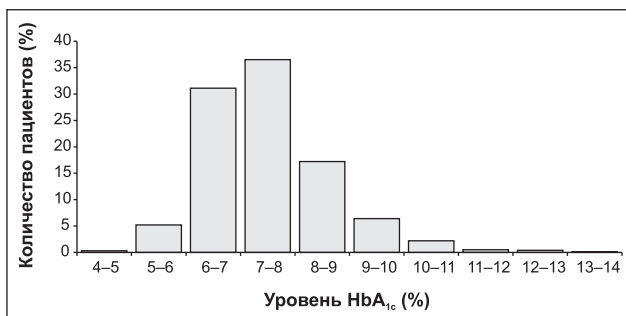


Рисунок 2. Распределение популяции пациентов с СД 2-го типа по уровню гликированного гемоглобина по окончании исследования (программа A₁chieve[®] Украина, 2009–2010 г.)

компенсации заболевания. При этом за год инсулинотерапии уровень гликемии натощак в среднем снизился на 5,2 ммоль/л, постпрандиальной гликемии — на 6,1 ммоль/л и HbA_{1c} — на 2,8 %. Максимальный темп снижения показателей гликемического контроля при применении современных инсулинов отмечался в первые 13 недель инсулинотерапии (табл. 3). Такая положительная динамика позволила большинству участников исследования достигнуть целевого уровня компенсации СД (рис. 2). При этом число пациентов, которые достигли уровня HbA_{1c} < 7,0 %, увеличилось до 383 (36,6 %).

Помимо динамики показателей гликемического контроля программа A₁chieve[®] позволила также оценить риск развития двух побочных явлений инсулинотерапии — гипогликемий и прибавки в весе, — двух барьеров на пути адекватного контроля СД, которые являются одними из основных причин отсрочки инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа. В клинических и наблюдательных исследованиях современных инсулинов Левемир[®], НовоМикс[®] 30 и НовоРапид[®] было неоднократно доказано, что их применение ассоциировано со сниженным риском развития гипогликемий и меньшей прибавкой в весе по сравнению с применением традиционных человеческих инсулинов. Так, применение инсулина НовоРапид[®] на 23 % снижает риск развития тяжелых гипогликемий и на 72 % — частоту тяжелых ночных гипогликемий [2]. А при применении инсулина Левемир[®] не только снижается вероятность развития эпизодов гипогликемий, но и существенно снижается прибавка массы тела [3–5]. И данные, полученные в программе A₁chieve[®] в Украине, еще раз свидетельствуют о том, что применение современных инсулинов позволяет снизить вероятность развития гипогликемии и увеличения массы тела, двух наиболее частых неблагоприятных побочных явлений инсулинотерапии. Как свидетельствуют результаты программы A₁chieve[®], за год инсулинотерапии со-

Таблица 2. Показатели углеводного обмена (European Diabetes Policy Group, 1998–1999)

Показатели		Низкий риск ангиопатии (целевые значения)	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
HbA _{1c} , %		≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия, ммоль/л (капиллярная кровь)	Натощак (перед едой)	≤ 5,5	> 5,5	> 6,0
	Через 2 часа после еды	< 7,5	≥ 7,5	> 9,0

Таблица 3. Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с СД 2-го типа (программа A₁chieve[®] Украина, 2009–2010 г.)

Показатель	Визит 1, исходно	Визит 2, неделя 13	Визит 3, неделя 26	Визит 4, неделя 39	Визит 5, неделя 52
ГКН, ммоль/л	12,2 ± 2,9	8,2 ± 1,9	7,7 ± 1,7	7,4 ± 1,5	7,0 ± 1,4
ГКПП, ммоль/л	14,4 ± 3,3	9,6 ± 2,4	9,1 ± 2,1	8,7 ± 1,8	8,3 ± 1,7
HbA _{1c} , %	10,3 ± 1,8	8,6 ± 1,6	8,2 ± 1,4	7,9 ± 1,2	7,5 ± 1,1

временными инсулинами (Левемир[®], НовоМикс[®] 30 и НовоРапид[®]) вес пациентов с СД 2-го типа не увеличился, а даже снизился в среднем на 1,8 кг, а ИМТ — на 0,5 кг/м² (табл. 4), а частота эпизодов всех гипогликемий практически не изменилась (табл. 5).

Анализ частоты эпизодов гипогликемии в течение года применения современных инсулинов предоставляет нам очень интересную информацию: как известно, до включения пациентов в исследование они применяли ПССП и, как мы видим, даже на пероральных сахароснижающих препаратах 50 из 1066 пациентов за 3 недели до включения в исследование перенесли 107 эпизодов легкой гипогликемии, а за 3 предшествующих месяца терапии у 3 пациентов на ПССП было 4 эпизода тяжелой гипогликемии.

Согласно протоколу программы A₁chieve[®], выбор определенного типа инсулина и схемы инсулинотерапии осуществлялся врачом-эндокринологом самостоятельно на основании собственного практического опыта и исходного состояния пациента. И поэтому после старта инсулинотерапии пациенты разделились на несколько групп: одна группа получала базальный инсулин Левемир[®], другая — предварительно смешан-

ный двухфазный инсулин НовоМикс[®] 30, а часть эндокринологов отдала предпочтение базис-болюсной инсулинотерапии с использованием базального инсулина Левемир[®] и болюсного инсулина НовоРапид[®] (табл. 6). Было также незначительное число пациентов (1 %), которые получали только ультракороткий инсулин НовоРапид[®] перед наибольшим или каждым приемом пищи или комбинацию двухфазного инсулина НовоМикс[®] 30 (2 раза в день: утром и вечером) и инсулина НовоРапид[®] (в обед) — 5,7 % пациентов.

Первоначально в исследовании сформировались 3 большие когорты пациентов: 392 пациентам был назначен базальный инсулин Левемир[®], 432 — двухфазный инсулин НовоМикс[®] 30 и 168 пациентам — базис-болюсная инсулинотерапия (Левемир[®] + НовоРапид[®]). Однако в процессе интенсификации инсулинотерапии врачи изменили или тип инсулина, или даже схему инсулинотерапии, и к концу исследования распределение пациентов по режимам инсулинотерапии изменилось: 269 пациентов остались на базальном инсулине Левемир[®], 345 — на инсулине НовоМикс[®] 30 и 247 пациентов применяли базис-болюсную инсулинотерапию (Левемир[®] + НовоРапид[®]). Как показывают данные

Таблица 4. Динамика массы тела и ИМТ у пациентов с СД 2-го типа (программа A₁chieve[®] Украина, 2009–2010 г.)

Показатель	Визит 1, исходно	Визит 2, неделя 13	Визит 3, неделя 26	Визит 4, неделя 39	Визит 5, неделя 52
Масса тела, кг	86,0 ± 17,0	85,4 ± 16,0	85,1 ± 15,6	84,4 ± 15,1	84,2 ± 15,0
ИМТ, кг/м ²	30,3 ± 5,5	30,1 ± 5,1	30,1 ± 5,0	29,9 ± 4,9	29,8 ± 4,9

Таблица 5. Частота эпизодов гипогликемий у пациентов с СД 2-го типа (программа A₁chieve[®] Украина, 2009–2010 г.)

	Визит 1, исходно	Визит 2, неделя 13	Визит 3, неделя 26	Визит 4, неделя 39	Визит 5, неделя 52
Легкая гипогликемия, к-во эпизодов/к-во пациентов за 3 недели перед визитом	107/50	137/70	140/87	98/56	98/53
Тяжелая гипогликемия, к-во эпизодов/к-во пациентов за 3 месяца перед визитом	4/3	0/0	1/1*	0/0	0/0

Таблица 6. Распределение пациентов по видам инсулинотерапии (программа A₁chieve[®] Украина, 2009–2010 г.)

Инсулинотерапия	Визит 1, неделя 1, процент пациентов	Визит 5, неделя 52, процент пациентов
Левемир [®]	36,8	28,1
НовоМикс [®] 30	40,5	37,5
Левемир [®] + НовоРапид [®]	15,9	23,5
НовоМикс [®] 30 + НовоРапид [®]	5,7	9,4
НовоРапид [®]	1,0	0,75
Левемир [®] + НовоМикс [®] 30	0,1	0,75

анализа, большему числу пациентов для достижения контроля потребовалась базис-болюсная инсулинотерапия. Но этого и следовало ожидать, учитывая выраженную декомпенсацию углеводного обмена пациентов исходно, о чем свидетельствует более высокий уровень HbA_{1c} в группе пациентов, которым потребовалась базис-болюсная инсулинотерапия (табл. 7).

Очень интересные данные получены при отдельном анализе групп пациентов, которым в процессе исследования не был изменен тип инсулина, а только оптимизирована его доза. Ниже приведены результаты группы пациентов, которые стартовали с инсулина Левемир® и в течение года оставались на базальной инсулинотерапии (табл. 8).

За год исследования в этой группе пациентов не только значительно улучшился гликемический контроль:

уровень гликемии натощак снизился на 4,88 ммоль/л, постпрандиальной гликемии — на 5,28 ммоль/л и HbA_{1c} — на 2,55 %, но снизилась также масса тела пациентов и ИМТ — на 2,65 кг и 0,9 кг/м² соответственно. И самое интересное то, что чем выше был ИМТ пациента, тем более выраженным было снижение массы тела. Так, пациенты с ожирением (ИМТ ≥ 31 кг/м²) за год исследования потеряли в среднем 5,2 кг. Это очень существенно, учитывая, что таких пациентов в группе терапии инсулином Левемир® была почти половина — 122 из 269 пациентов. При этом за год инсулинотерапии в группе инсулина Левемир® не было ни одного эпизода тяжелой гипогликемии, а количество эпизодов легкой гликемии снизилось на 64 % по сравнению с исходным, когда пациенты применяли ПССП. И для достижения таких прекрасных результатов потребовалась отнюдь не

Таблица 7. Динамика HbA_{1c} в зависимости от выбранного режима инсулинотерапии (программа A_{chieve}® Украина, 2009–2010 г.)

Инсулинотерапия	Исходный HbA_{1c} (%)	HbA_{1c} , неделя 52 (%)	Динамика HbA_{1c} (%)
Левемир®	10,1 ± 1,7	7,52 ± 1,2	-2,58
НовоМикс® 30	10,34 ± 1,9	7,58 ± 1,14	-2,76
Левемир® + НовоРапид®	10,59 ± 2,0	7,61 ± 1,11	-2,98

Таблица 8. Анализ группы терапии инсулином Левемир® (программа A_{chieve}® Украина, 2009–2010 г.)

Показатель	Визит 1, исходно	Визит 5, неделя 52
Количество пациентов	269	
Возраст, лет	57,09 ± 8,92	58,09 ± 8,92
Стаж диабета, лет	8,51 ± 5,41	9,51 ± 5,41
Масса тела, кг	89,90 ± 18,04	87,25 ± 15,85
ИМТ, кг/м ²	31,26 ± 5,85	30,36 ± 5,20
Гликемия крови натощак, ммоль/л	11,83 ± 2,86	6,95 ± 1,37
Гликемия крови после приема пищи, ммоль/л	13,45 ± 3,06	8,17 ± 1,53
HbA_{1c} , %	10,07 ± 1,73	7,52 ± 1,17
Суточная доза инсулина, ЕД	18,10 ± 9,04	26,81 ± 11,67
Суточная доза инсулина на 1 кг веса, ЕД/кг	0,20	0,31
Частота легких гипогликемий, количество эпизодов/количество пациентов	39/19	14/8

Таблица 9. Анализ группы терапии инсулином НовоМикс® 30 (программа A_{chieve}® Украина, 2009–2010 г.)

Показатель	Визит 1, исходно	Визит 5, неделя 52
Количество пациентов	345	
Возраст, лет	57,71 ± 9,37	58,71 ± 9,37
Длительность СД, лет	7,91 ± 5,43	8,91 ± 5,43
Масса тела, кг	84,38 ± 16,01	83,25 ± 13,43
ИМТ, кг/м ²	30,20 ± 5,40	29,82 ± 4,58
Гликемия крови натощак, ммоль/л	12,25 ± 2,97	6,97 ± 1,27
Гликемия крови после приема пищи, ммоль/л	14,53 ± 3,44	8,24 ± 1,61
HbA_{1c} , %	10,39 ± 1,92	7,60 ± 1,26
Суточная доза инсулина, ЕД	30,34 ± 13,55	39,86 ± 14,02
Суточная доза инсулина на 1 кг веса, ЕД/кг	0,36	0,48
Частота легких гипогликемий, количество эпизодов/количество пациентов	33/17	39/20

большая доза базального инсулина Левемир® — в среднем 27 единиц в сутки.

Теперь остановимся на анализе группы пациентов, которые в течение 1 года получали терапию предвзвешенно смешанным двухфазным инсулином НовоМикс® 30 (табл. 9).

В этой группе пациентов исходно отмечались более высокие уровни гликемии натощак и постпрандиально и, соответственно, более высокий показатель HbA_{1c} . Однако применение инсулина НовоМикс® 30 в течение года позволило и в этой группе достичь адекватного уровня компенсации СД 2-го типа; при этом и в данной группе пациентов практически не было прибавки в весе. Суточная доза инсулина НовоМикс® 30 к концу исследования составила порядка 40 ЕД, причем большая часть пациентов (87 %) получала инсулин НовоМикс® 30 два раза в сутки (перед завтраком и ужином), 7 % пациентов получали 3 инъекции (перед каждым приемом пищи), а 6,4 % пациентов получала инсулин 1 раз в сутки перед ужином/самым большим приемом пищи. За год исследования в группе терапии инсулином НовоМикс® 30 только у одного пациента был 1 эпизод тяжелой гипогликемии из-за пропуска приема пищи после инъекции инсулина, а количество эпизодов легкой гипогликемии по сравнению с исходным, когда пациенты применяли ПССП, изменилось несущественно.

Анализ результатов пациентов, которые стартовали с базис-болюсного режима инсулинотерапии (Левемир® + НовоРапид®), показал, что у этих пациентов были самые высокие уровни гликемии крови (как натощак, так и постпрандиально) и HbA_{1c} (табл. 10). И

поэтому эндокринологи предпочли сразу назначить базис-болюсную инсулинотерапию. К завершению исследования суточная доза инсулина в этой группе была самой высокой — в среднем 51,85 ЕД, из которых 27,4 ЕД пришлось на долю базального инсулина Левемир® и 24,4 ЕД — на долю болюсного инсулина НовоРапид®. За год интенсивной базис-болюсной терапии в этой группе не было ни одного эпизода тяжелой гипогликемии, а частота эпизодов легкой гипогликемии к концу исследования составила 0,13 эпизода/пациент/год. Необходимо также отметить, что и в группе интенсивной инсулинотерапии современными инсулинами Левемир® и НовоРапид® также не отмечалось прибавки в весе (в среднем вес пациентов даже снизился на 0,5 кг за год исследования).

Проведя анализ результатов, представленных в табл. 11, можно сделать вывод, что достоверно после лечения в каждой из трех групп изменялись только показатели гликемии натощак и после приема пищи, хотя все показатели имели положительную тенденцию на фоне увеличения дозы инсулина. Сравнивая динамические показатели, следует отметить лучший эффект снижения гликемии натощак, гликемии после еды и HbA_{1c} в третьей группе, которая получала Левемир® с инсулином НовоРапид®. Однако в этой группе сам вес пациентов практически не изменился. Можно предположить, что это связано с наличием в схеме ультракороткого инсулина. Особых различий в динамике показателей гликемического контроля у пациентов второй и третьей группы нет, однако более выраженное снижение веса зарегистрировано у пациентов второй группы, которые

Таблица 10. Анализ группы терапии Левемир® + НовоРапид® (программа A,chieve® Украина, 2009–2010 г.)

Показатель	Визит 1, исходно	Визит 5, неделя 52
Количество пациентов	145	
Возраст, лет	53,61 ± 9,78	54,61 ± 9,78
Длительность СД, лет	8,35 ± 5,25	9,35 ± 5,25
Масса тела, кг	84,27 ± 17,56	83,77 ± 15,79
ИМТ, кг/м ²	29,13 ± 5,63	29,01 ± 5,12
Гликемия крови натощак, ммоль/л	12,62 ± 2,70	7,03 ± 1,42
Гликемия крови после приема пищи, ммоль/л	14,90 ± 2,93	8,42 ± 1,80
HbA_{1c} , %	10,67 ± 2,04	7,50 ± 1,06
Суточная доза инсулина НовоРапид®, ЕД	22,34 ± 8,33	24,40 ± 8,65
Суточная доза инсулина НовоРапид® на 1 кг веса, ЕД/кг	0,27	0,29
Суточная доза инсулина Левемир®, ЕД	22,13 ± 9,81	27,42 ± 11,98
Суточная доза инсулина НовоРапид® на 1 кг веса, ЕД/кг	0,26	0,33
Суточная доза инсулина, ЕД	44,47 ± 13,69	51,85 ± 15,70
Суточная доза инсулина на 1 кг веса, ЕД/кг	0,53	0,62
Частота легких гипогликемий, количество эпизодов/количество пациентов	5/18	20/41

получали инсулин НовоМикс® 30. В отношении первой группы, пациенты которой применяли Левемир®, хотелось бы отметить, что пациентам с первично высоким HbA_{1c} ($10,07 \pm 1,73$ %) более оправданно изначально назначать базис-болюсную инсулинотерапию. Вместе с тем при учете более низких показателей гликемии натощак и после еды по сравнению с пациентами из других групп возможно проведение комбинированной терапии базальным инсулином с пероральными секретагогами инсулина. Как мы видим, вес у пациентов этой группы снизился значительно, а суточная доза инсулина была минимальной.

Обсуждение

По данным ВОЗ, в экономически развитых странах мира до 4–6 % населения болеет СД. В Европе удель-

ный вес таких больных составляет около 4 %. В Украине на 1 января 2009 г. зарегистрировано 1 221 300 больных СД (2,7 % населения). Однако хорошо известно, что количество людей с недиагностированным СД 2-го типа превышает в 3–4 раза зарегистрированное количество. В соответствии с мировой статистикой, каждые 13–15 лет количество больных СД удваивается. Аналогичная тенденция наблюдается и в Украине: так, показатель заболеваемости СД увеличился с 115,6 (1993 г.) до 249,8 (2011 г.) больного на 100 тыс. населения. По данным МДФ, стоимость лечения одного больного хотя бы с одним хроническим осложнением СД составляет в среднем от 6 до 18 тыс. долларов в год, из которых почти 80 % приходится на лечение осложнений, 20 % — на закупку сахароснижающих препаратов и систем контроля [15].

Таблица 11. Сравнительный анализ динамики показателей гликемического контроля, массы тела и суточной дозы инсулина в зависимости от группы инсулинотерапии (программа A,chieve® Украина, 2009–2010 г.)

Группа инсулинотерапии	Показатель	Визит 1, исходно	Визит 5, неделя 52	Динамика показателя
Группа инсулина Левемир®	HbA_{1c} , %	$10,07 \pm 1,73$	$7,52 \pm 1,17$	-2,55
	Гликемия крови натощак, ммоль/л	$11,83 \pm 2,86$	$6,95 \pm 1,37^*$	-4,88
	Гликемия крови после приема пищи, ммоль/л	$13,45 \pm 3,06$	$8,17 \pm 1,53^*$	-5,28
	Вес, кг	$89,90 \pm 18,04$	$87,25 \pm 15,85$	-2,65
	ИМТ, кг/м ²	$31,26 \pm 5,85$	$30,36 \pm 5,20$	-0,9
	Суточная доза инсулина, ЕД	$18,10 \pm 9,04$	$26,81 \pm 11,67$	+8,7
	Суточная доза инсулина на 1 кг веса, ЕД/кг	0,20	0,31	+0,11
Группа инсулина НовоМикс® 30	HbA_{1c} , %	$10,34 \pm 1,9$	$7,58 \pm 1,14$	-2,76
	Гликемия крови натощак, ммоль/л	$12,25 \pm 2,97$	$6,97 \pm 1,27^*$	-5,28
	Гликемия крови после приема пищи, ммоль/л	$14,53 \pm 3,44$	$8,24 \pm 1,61^*$	-6,29
	Вес, кг	$84,38 \pm 16,01$	$83,25 \pm 13,43$	-1,13
	ИМТ, кг/м ²	$30,20 \pm 5,40$	$29,82 \pm 4,58$	-0,38
	Суточная доза инсулина, ЕД	$30,34 \pm 13,55$	$39,86 \pm 14,02$	+9,52
	Суточная доза инсулина на 1 кг веса, ЕД/кг	0,36	0,48	+0,12
Группа инсулинов Левемир® + НовоРапид®	HbA_{1c} , %	$10,59 \pm 2,0$	$7,61 \pm 1,11$	-2,98
	Гликемия крови натощак, ммоль/л	$12,62 \pm 2,70$	$7,03 \pm 1,42^*$	-5,59
	Гликемия крови после приема пищи, ммоль/л	$14,90 \pm 2,93$	$8,42 \pm 1,80^*$	-6,48
	Вес, кг	$84,27 \pm 17,56$	$83,77 \pm 15,79$	-0,5
	ИМТ, кг/м ²	$29,13 \pm 5,63$	$29,01 \pm 5,12$	-0,12
	Суточная доза инсулина, ЕД	$44,47 \pm 13,69$	$51,85 \pm 15,70$	+7,38
	Суточная доза инсулина на 1 кг веса, ЕД/кг	0,53	0,62	+0,9

Примечание: * — достоверное изменение показателей.

Такие осложнения диабета, как ретинопатия, нефропатия, синдром диабетической стопы, включая прежде всего гангрену, ишемическую болезнь сердца, полинейропатию, являются основной причиной инвалидизации и смертности больных с СД. В настоящее время имеются научно обоснованные эффективные методы ранней диагностики, лечения и профилактики осложнений диабета [1, 16]. Однако ключевым фактором в профилактике осложнений является оптимальная компенсация метаболических нарушений и прежде всего нормализация гликемии. Поэтому перед врачами-эндокринологами в первую очередь стоит насущная необходимость выбора наиболее эффективного и безопасного варианта сахароснижающей терапии, которая позволяет достичь адекватного контроля гликемии и снизить риск развития осложнений сахарного диабета. Как показывают данные международного проекта *Achieve*[®], уровень компенсации заболевания и интенсификация терапии СД 2-го типа в Украине не соответствуют как рекомендациям ведущих диабетологических организаций [16–19], так и протоколам оказания медицинской помощи по специальности «Эндокринология» МЗ Украины [1].

Согласно анализу исходных показателей метаболического контроля у пациентов, включенных в исследование в Украине, проблема адекватной компенсации СД 2-го типа в нашей стране также стоит очень остро. Так, несмотря на проводимую пероральную сахароснижающую терапию (2 и более ПССП в максимальной дозировке), у пациентов с СД 2-го типа имелась выраженная декомпенсация заболевания: HbA_{1c} более 10,3 %, гликемия натощак — выше 12,2 ммоль/л и гликемия после еды более 14,3 ммоль/л. При этом средний возраст пациентов составил $56,7 \pm 9,1$ года (медиана 57 лет), т.е. в исследовании участвовали относительно молодые пациенты трудоспособного возраста. Что же мешает эндокринологам и пациентам своевременно и адекватно компенсировать СД?

Хорошо известно, что СД 2-го типа является прогрессирующим заболеванием с неуклонным снижением функции β -клеток, что в конечном счете определяет неизбежность инсулинотерапии. Поэтому все современные руководства рекомендуют раннюю инсулинотерапию с подбором адекватной и эффективной дозы инсулина с последующей своевременной интенсификацией. Однако очень часто и пациенты, и врачи избегают назначения инсулина вследствие необоснованных страхов и неверного толкования смысла инсулинотерапии, что приводит к длительному периоду декомпенсации и увеличению риска развития микро- и макрососудистых осложнений.

Основными барьерами на пути старта инсулинотерапии являются:

- страх перед осложнениями инсулинотерапии (особенно риск развития гипогликемии и увеличения массы тела);

- возникновение дополнительных неудобств вследствие необходимости делать инъекции и усложнения режима дня;

- трудности выполнения рекомендаций по достижению компенсации СД, особенно у пожилых пациентов;

- непонимание проблемы со стороны пациента и игнорирование рекомендаций врача;

- инертность в отношении начала инсулинотерапии со стороны врача.

Для преодоления существующих барьеров врачу необходимо объяснять пациентам следующие ключевые моменты:

- инсулинотерапия неизбежна у всех пациентов с СД 2-го типа;

- инсулинотерапия — это эффективный метод управления СД, а не показатель неудачного лечения или неблагоприятного течения заболевания;

- можно подобрать режим инсулинотерапии с учетом образа жизни пациента;

- субоптимальный гликемический контроль на фоне максимально переносимых доз ПССП уже является поводом задуматься об инсулинотерапии;

- безопасность инсулинотерапии абсолютно доказана.

Однако эти меры не будут достаточно эффективны, если врач не сможет предложить пациенту действительно эффективный и безопасный инсулин в современном средстве введения, которое позволит выполнять инъекции точно и безболезненно.

И одной из заслуг проведения проекта *Achieve*[®] в Украине является то, что и врачи, и пациенты смогли побороть барьеры на пути старта инсулинотерапии и убедиться в том, что современные инсулины Левемир[®], НовоМикс[®] 30 и НовоРапид[®] в удобных и точных средствах введения ФлексПен[®] [20] являются эффективным, безопасным и удобным методом контроля СД.

Благодаря эффективности и безопасности современных инсулинов Левемир[®], НовоМикс[®] 30 и НовоРапид[®] за год инсулинотерапии состояние пациентов радикально изменилось и пациенты достигли адекватных параметров гликемического контроля: HbA_{1c} в среднем снизился до 7,5 %, гликемия натощак — до 7,0 ммоль/л и гликемия после еды — до 8,3 ммоль/л. При этом благодаря высокой безопасности современных инсулинов компенсация заболевания не сопровождалась ни повышением риска гипогликемии (за год исследования среди 1066 пациентов зарегистрирован только 1 случай тяжелой гипогликемии, связанный с пропуском приема пищи, а частота эпизодов легкой гипогликемии стала даже ниже, чем при применении ПССП), ни увеличением массы тела.

Тщательный гликемический контроль в проекте *Achieve*[®] — измерение HbA_{1c} каждые 3 месяца и регуляр-

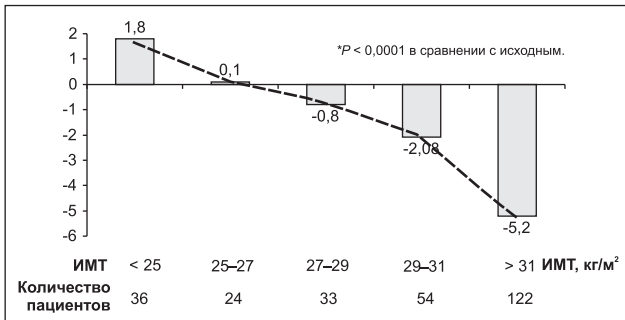


Рисунок 3. Зависимость динамики массы тела от ИМТ при применении инсулина Левемир® (программа A₁chieve® Украина, 2009–2010 г.)

ный самоконтроль гликемии натощак и после приема пищи — позволил достоверно оценить эффективность применения различных режимов инсулинотерапии с использованием современных инсулинов. Это позволило украинским эндокринологам на собственном опыте убедиться, что назначение и использование современных инсулинов Левемир®, НовоМикс® 30 и/или НовоРапид® в амбулаторных условиях совпадают с результатами международных клинических и наблюдательных исследований эффективности и безопасности современных инсулинов (PREDICTIVE™, IMPROVE™).

Так, в широкомасштабном (более 40 тысяч пациентов из 12 стран мира) исследовании PREDICTIVE™ было доказано, что инсулин Левемир® эффективно снижает уровень HbA_{1c} с низким риском гипогликемии и снижением массы тела [6, 7]. При этом 82 % пациентов в исследовании PREDICTIVE™ применяли инсулин Левемир® 1 раз в день в средней дозе 22,1 ЕД/сут (0,34 ЕД/кг). В украинском проекте A₁chieve® 65 % пациентов применяли инсулин Левемир® 1 раз в день в средней дозе 22,8 ЕД/сут (0,27 ЕД/кг).

В исследовании PREDICTIVE™ впервые было установлено, что динамика веса пациентов при применении инсулина Левемир® зависит от исходного ИМТ: чем выше был ИМТ пациента, тем более выраженное снижение веса отмечалось. В проекте A₁chieve® это уникальное влияние инсулина Левемир® на массу тела также было подтверждено, при этом максимальное снижение массы тела также было отмечено у пациентов с избыточной массой тела и ожирением (рис. 3).

Существует несколько гипотез о физиологических механизмах действия инсулина Левемир® в отношении массы тела, среди которых выделяют ЦНС-гипотезу и печеночную гипотезу. ЦНС-гипотеза основана на том, что в области зрительного бугра, гиппокампа и гипоталамуса головного мозга имеется высокая концентрация инсулиновых рецепторов, которые отвечают за регуляцию чувства насыщения. У здоровых людей в качестве регуляторов аппетита выступают инсулин и лептин. Уникальная структура инсулина Левемир® с включени-

ем в молекулу жирной (миристиновой) кислоты усиливает его проникновение через гематоэнцефалический барьер и воздействие на инсулинозависимые рецепторы гипоталамуса, оказывая анорексическое действие [9]. Сигнал инсулина Левемир® за счет облегченного проникновения значительно сильнее в гипоталамусе, чем сигнал человеческого инсулина [10]. В настоящее время предполагается, что среди патофизиологических механизмов СД 2-го типа и ожирения значительную роль играют дефекты инсулиновой сигнальной системы на уровне ЦНС [11, 12]. Печеночная гипотеза основана на том, что при лечении экзогенным инсулином снижение концентрации глюкозы в крови происходит за счет уменьшения глюконеогенеза и увеличения ее захвата периферическими тканями. Введение экзогенного инсулина подкожно изначально нефизиологично, поскольку, всосавшись, он попадает в системный кровоток, тогда как нативный эндогенный инсулин выделяется β-клетками в воротную вену, откуда поступает в печень. Считается, что увеличение массы тела при лечении экзогенным инсулином происходит в результате чрезмерно сильного сигнала инсулина на жировую ткань и относительно слабого воздействия на печеночные клетки. Уникальный механизм пролонгации действия инсулина Левемир® (связывание с альбумином) уменьшает его поступление к рецепторам периферических тканей (мышц, жира) и обеспечивает проникновение крупных комплексов инсулин + альбумин в печеночные синусы, воспроизводя таким образом физиологический путь воздействия эндогенного инсулина. За счет этого большая часть снижения уровня глюкозы в крови при применении инсулина Левемир® обусловлена подавлением глюконеогенеза в печени при одновременном ослаблении липогенеза в клетках жировой ткани. По сравнению с другими инсулинами, вводимыми экзогенно, действие инсулина Левемир® на печеночные клетки пропорционально выше, чем на периферические ткани. Соотношение эффекта инсулина Левемир® на уровне печени и в периферических тканях равно 7 : 3 по сравнению с инсулином НПХ — 6 : 3. Предполагается, что относительное снижение эффекта на уровне периферических тканей и обуславливает уменьшение накопления жировой массы [12, 13]. Помимо этого, благодаря большей предсказуемости действия (низкой вариабельности) инсулина Левемир® его применение сопровождается меньшим риском гипогликемий, особенно ночных, и у пациентов с сахарным диабетом отпадает необходимость в защитных перекусах/приемах пищи [14].

В наблюдательной программе IMPROVE™ по изучению эффективности и безопасности применения инсулина НовоМикс® 30 при СД 2-го типа приняло участие более 58 000 пациентов и 6800 врачей из 13 стран мира [12]. Согласно полученным данным у пациентов с плохо

контролируемым СД 2-го типа независимо от предшествующей терапии (диета, ПССП, инсулинотерапия) применение инсулина НовоМикс® 30 позволяет достигнуть целевого уровня гликемии без развития гипогликемии и изменения веса.

В исследовании установлено, что инсулин НовоМикс® 30 способствует:

— снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 2,2 % от исходного (с 9,3 до 7,1 %);

— повышению количества пациентов, достигших целевого показателя $HbA_{1c} \leq 7\%$, до 53 %;

— снижению количества пациентов с тяжелыми гипогликемиями на 92 %;

— отсутствию достоверного увеличения веса тела пациентов после старта инсулинотерапии;

— повышению удовлетворенности пациентов проводимой терапией с 10 до 59 %.

Как мы видим, результаты компенсации СД у пациентов украинской когорты программы A_1 chieve®, которые в течение года применяли инсулин НовоМикс® 30, совпадают с данными программы IMPROVE™ и с результатами клинических рандомизированных исследований.

Таким образом, благодаря программе A_1 chieve® мы в очередной раз получили подтверждение, что современные инсулины Левемир®, НовоМикс® 30 и НовоРapid® являются безопасной и эффективной терапией, способствующей компенсации СД 2-го типа. Схемы инсулинотерапии зависят от поставленных целей компенсации СД у каждого конкретного пациента.

Список литературы

1. Приказ МЗ Украины № 574 от 05.08.2009.
2. Heller S., Colagiuri S., Vaaler S., Wolffenbuttel B.H.R. et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes // *Diabetic Medicine*. — 2004. — Vol. 21. — P. 769-775.
3. De Leeuw I., Selam J.-L., Skeie S. et al. Insulin detemir-based used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin // *Diabetes Obes. Metab.* — 2005. — Vol. 7, № 1. — P. 73-82.
4. Garber A.J., Clauson P., Pedersen C.B., Kølendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with NPH insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase 3 trials // *J. Am. Geriatric Soc.* — 2007. — 55(11). — 1735-40.
5. Meneghini L.F., Rosenberg K.H., Koenen C., Merilainen M.J., Luddeke H.J. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE™ // *Diabetes Obes. Metab.* — 2007. — 9(3). — 418-27.
6. Luddeke et al. PREDICTIVE™ — a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of

hypoglycaemia from the European cohort // Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2007. — 9. — 428-434.

7. Dornhorst A., Hernandez F.O., Koenen C., Luddeke H.-J. Levemir (insulin Detemir) Reduces Weight and Improves Blood Glucose Levels Poster presentation at: 19th world congress of the International Diabetes Federation. — Capetown, South Africa, December 3–7, 2006.

8. Selam J.L., Koenen C., Weng W., Meneghini L. Improving glycaemic control with insulin detemir using the 303 algorithm in insulin naive patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the US PREDICTIVE 303 study // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2008. — 24(1). — 11-20.

9. Porte D.Jr., Baskin D.G., Schwartz V.W. Insulin signaling in the central nervous system a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to human // *Diabetes.* — 2005. — 54(5). — 1264-76.

10. Hennige A.M., Sartorius T. et al. Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo // *Diabetologia.* — 2006. — 49. — 1274-1282.

11. Schwartz M.W. Brain pathways controlling food intake and body weight // *Science.* — 2000. — 289. — 2066-7.

12. Horden S.V.M., Wrigt J.E. et al. Comparison of effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-hr euglycaemic clamp // *Diabetologia.* — 2005. — 48. — 420-426.

13. Hermanse K., Tamer S. The advantage of less weight gain with baseline obesity when insulin Detemir rather than NPH insulin added to oral agents in Type 2 Diabetes // *Diabetes.* — 2005. — 54 (Suppl. 1). — A 64.

14. Haak T. et al. Lower within subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obesity Metabolism.* — 2005. — 7(1). — 56-64.

15. Постанова Кабінету міністрів України від 19 серпня 2009 р. № 877 «Про затвердження Державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009–2013 роки.

16. Global guideline for Type 2 diabetes. — Brussels: International Diabetes Federation, 2005.

17. Nathan D.M. et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 Diabetes Mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetologia.* — 2009. — 52. — 17-30.

18. Va/DoD Clinical practice Guideline for the management of diabetes mellitus, August 2010, Version 4.0.

19. Road Maps To Achieve Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus // *Endocrine Practice.* — 2007. — Vol. 13, № 3 May/June.

20. Asakura T., Seino H. Dosing accuracy of two insulin pre-filled pens // *Current Med. Research and Opinion.* — 2008. — 24. — 1429-1434.

21. Valensi et al. Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix® 30) in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE™ observational study // *Int. J. Clin. Pract.* — 2009. — 63, 3. — 522-531.

Получено 01.03.12 □