Аналоги инсулина (инсулин детемир и инсулин аспарт) в сравнении с традиционными человеческими инсулинами (НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия) в базально-болюсной терапии больных сахарным диабетом 1 типа

К. Хермансен[1], П. Фонтен[2], К.К. Куколйя[3], В. Петеркова[4], Г. Лейт[5], М.-А. Галл[5]

[1]*Отделение эндокринологии и обмена веществ Университетской клиники, Аархус, Дания;*
[2]*Отделение диабетологии Университетской клиники, Лилль, Франция;*
[3]*Центр диабета Общеклинической больницы, Вараздин, Хорватия;*
[4]*Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация;*
[5]*Ново Нордиск, Багсверд, Дания*

Задача данного клинического испытания состояла в сопоставлении эффективности и переносимости 2 типов базально-болюсной терапии: растворимым аналогом инсулина длительного действия (инсулин детемир) в сочетании с быстродействующим аналогом (инсулин аспарт) и НПХ-инсулином в сочетании с человеческим инсулином короткого действия, вводимым перед приемом пищи.

Методы. Открытое рандомизированное (1:1) исследование на параллельных группах больных сахарным диабетом 1 типа (595 человек) продолжительностью 18 нед. Больные получали инсулин детемир и НПХ-инсулин утром и перед сном в комбинации соответственно с инсулином аспарт и человеческим инсулином короткого действия перед едой.

Результаты. Контроль гликемии при терапии инсулином детемир и инсулином аспарт улучшился по сравнению с терапией НПХ и человеческим инсулином короткого действия (HbAlc − 7,88 против 8,11%; 95% доверительный интервал: от -0,34 до -0,10; $p<0,001$). Гликемические профили, построенные по 8 точкам на основании результатов определения больными глюкозы в крови, также отличались ($p<0,001$); постпрандиальный уровень глюкозы у больных, получавших инсулин детемир и инсулин аспарт, был относительно ниже. Его колебания в отдельные дни у данного больного при терапии инсулином детемир в сочетании с инсулином аспарт были также слабее, чем у больных, получавших НПХ-инсулин и человеческий инсулин короткого действия (стандартное отклонение: 2,88 по сравнению с 3,12 ммоль/л; $p<0,001$). Риск гипогликемии на протяжении суток и в ночное время (между 23.00 и 06.00) был соответственно на 21% ($p=0,036$) и 55% ($p<0001$) меньше при терапии инсулином детемир и инсулином аспарт, чем при терапии НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия. Вес тела (в пересчете на базальный уровень HbAlc и его динамику) у больных, получавших инсулин детемир и инсулин аспарт, был на 1 кг меньше, чем при терапии НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия ($p<0,001$).

Заключение и интерпретация. Базально-болюсная терапия инсулином детемир в сочетании с инсулином аспарт обеспечивает более сбалансированный гликемический контроль и лучше переносится больными, чем терапия НПХ-инсулином в сочетании с человеческим инсулином короткого действия. Уменьшение индивидуальных колебаний концентрации глюкозы и более физиологичный профиль действия аналогов повышают качество контроля гликемии и снижают риск гипогликемии в отсутствие сопутствующего увеличения веса тела.

Ключевые слова: гликемический контроль, гипогликемия, аналоги инсулина, инсулин аспарт, инсулин детемир, сахарный диабет 1 типа, вариабельность.

К. Хермансен
Department of Endocrinology and Metabolism Aarhus University Hospital, 8000 Aarhus C. Denmark
E-mail: kjeld.hermansen@dadlnet.dk
Tel.: +45-8949-7651

Разрешение на перевод и публикацию статьи в журнале «Сахарный диабет» получено от журнала «Diabetologia» 31.05.2005 г.

Введение

Исследование по контролю сахарного диабета (СД) и его осложнений наряду с другими ключевыми исследованиями [1, 2, 3] показали, что строгий метаболический контроль позволяет снизить частоту и задержать развитие поздних осложнений сахарного диабета 1 типа (СД1). В то же время интенсивная инсулинотерапия повышает риск гипогликемии в дневное и ночное время, что обусловлено фармакодинамическими свойствами традиционных препаратов человеческого инсулина [4]. Инъекция инсулинов длительного и средней продолжительности действия, например, НПХ-инсулина, через 5–7 ч сопровождается выраженными пиками их концентрации в крови. Это повышает риск гипогликемии в ночные часы, при том что общая продолжительность действия этих препаратов слишком мала, чтобы обеспечить требуемый гликемический контроль в течение ночи [5]. Кроме того, точность дозировок НПХ-инсулина зачастую сильно варьирует из-за неадекватного ресуспендирования [6, 7]. Действие человеческого инсулина короткого действия, вводимого перед едой, характеризуется медленным началом и большей продолжительностью по сравнению с эндогенным инсулином. В результате сочетанное введение обоих указанных препаратов сопровождается значительными колебаниями постпрандиального уровня глюкозы и повышает риск гипогликемии между приемами пищи и в ночное время [8].

Применяемые в настоящее время аналоги инсулина позволяют поддерживать концентрацию глюкозы на уровне, близком к нормальному. В частности, быстродействующие аналоги, например, инсулин аспарт, более адекватно имитируют нормальный инсулиновый ответ на прием пищи, чем человеческий инсулин короткого действия, что позволяет улучшить контроль гликемии после еды. Это преимущество указанных аналогов наряду со снижением риска гипогликемии продемонстрировано в нескольких исследованиях [9–12]. В то же время короткий период их активности обусловливает слабый эффект между приемами пищи, что нередко заставляет больных повышать дозу базальных препаратов. Фармакокинетические свойства последних далеки от идеальных, поэтому высказано мнение, что преимущества короткодействующих аналогов нельзя полностью реализовать пока не будут улучшены характеристики базальных препаратов [12]. В последнее время разработаны аналоги с пролонгированным действием, позволяющие более точно воспроизводить физиологический профиль базальной активности инсулина. К их числу относится инсулин детемир.

Инсулин детемир – это аналог инсулина пролонгированного действия, растворимый при нейтральных значениях pH. Он является ацилированным производным человеческого инсулина [Lys^{B29}(N^{E}-тетрадеканоил)дез(B30) человеческий инсулин)]. Сочетание повышенной самоассоциации и связывания с альбумином увеличивает длительность действия этого аналога, улучшает всасывание и профиль долгосрочной активности [13]. Результаты нескольких многоцентровых испытаний, в которых разные группы больных получали сходные болюсные препараты инсулина, свидетельствуют о предсказуемом характере гликемического контроля при терапии инсулином детемир, уменьшении индивидуальных колебаний концентрации глюкозы в течение суток и в отдельные дни и о меньшем числе эпизодов гипогликемии, чем при использовании НПХ-инсулина [14-16].

Таким образом, как быстро, так и длительно действующие аналоги обладают клиническим преимуществом перед соответствующими традиционными инсулинами. Задача настоящего исследования состояла в оценке действия комбинации 2 таких аналогов в сравнении с традиционными препаратами при базально-болюсной терапии СД1.

Материалы и методы

В данном открытом исследовании на параллельных группах больных принимали участие 64 исследовательских центра Европы. Оно проводилось в 2 этапа: за 6-недельным периодом титрации следовал 12-недельный период поддерживающей терапии в соответствии с избранным протоколом. Включенные в исследование больные были произвольно поделены на 2 группы. В одной больные вводили инсулин детемир утром и перед сном и инсулин аспарт перед едой, а в другой – НПХ-инсулин утром и перед сном и человеческий инсулин короткого действия перед приемами пищи.

Скрининг 644 больных СД1 выявил 46 человек, не удовлетворявших критериям включения и исключения для данного исследования. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, продолжительность заболевания 14 мес и более, индекс массы тела 35 кг/м^2 или менее, содержание гликированного гемоглобина не выше 12%, общая суточная доза инсулина менее 1,4 ед/кг и текущая терапия в любом базально-болюсном режиме либо двухфазными инсулинами продолжительностью не менее 6 мес. Критерии исключения: наличие пролиферативной ретинопатии, требующей лечения, нарушенная функция почек или печени, тяжелая сердечная патология, некомпенсированная гипертония, рецидивирующая тяжелая гипогликемия, аллергическая реакция на инсулин, наличие в анамнезе наркотической или алкогольной зависимости, беременность и кормление грудью. План исследования был одобрен локальными этическими комитетами и полномочными органами здравоохранения стран-участниц, оно проводилось в соответствии с требованиями Международной конференции по гармонизации и положениями Хельсинкской декларации. Пациенты подписывали письменное информированное согласие на проведение всех процедур, предусмотренных протоколом исследования.

Включенные в исследование пациенты методом случайной выборки разделены на 2 группы. В одной

они дважды в день (утром и перед сном) вводили базальные дозы инсулина детемир (100 ед/мл; Ново Нордиск, Дания), а в другой – НПХ-инсулин (100 ед/мл; инсулин-изофан, Ново Нордиск). В обоих случаях базальная инсулинотерапия дополнялась болюсными инъекциями. В первой группе для этого непосредственно перед едой вводили инсулин аспарт (100 ед/мл; Novo Rapid/Novo Log, Ново Нордиск), а во второй – человеческий инсулин короткого действия (100 ед/мл; Актрапид, Ново Нордиск) за 30 мин до приема пищи. Во время визитов больных в клинику им постоянно напоминали о необходимости вводить человеческий инсулин короткого действия за 30 мин до еды, а инсулин аспарт непосредственно перед приемом пищи, однако формальный контроль за соблюдением этих рекомендаций не проводился. Базальные и болюсные инсулины вводили подкожно соответственно в бедро и в живот с помощью шприц-ручек (NovoPen 3.0, Ново Нордиск). Для снижения риска гипогликемии при переходе с НПХ-инсулина на инсулин детемир и во избежание ошибки при подборе оптимальных режимов их введения начальная доза базальной терапии (инсулином детемир или НПХ-инсулином) составляла 70% общей базальной дозы, применявшейся данным пациентом в предшествовавшем исследованию периоде. Пациентам, ранее получавшим одну инъекцию инсулина в день, рекомендовали поделить базальную дозу на две, в соответствии с практикой лечебного учреждения, в котором проводилось исследование. Альтернативная рекомендация состояла в использовании 25–30% общей базальной дозы утром и 70–75% – перед сном. Одновременно больные примерно на 25% уменьшали дозу болюсного инсулина. Пациентам, ранее получавшим двухфазные инсулины, рекомендовали рассчитать эквивалентную дозу НПХ-инсулина и начинать первую фазу исследования (подбор режима терапии), используя 70% полученной величины.

В течение начального 6-недельного периода титрации больных обучали пользоваться глюкометрами и подбирали индивидуальную дозу базального инсулина, исходя из заранее намеченного целевого уровня глюкозы в крови (5,7–7,3 ммол/л перед завтраком и перед ужином). В последующие 12 нед оптимизировали соотношение доз базального и болюсного инсулинов для поддержания концентрации глюкозы на намеченном уровне (5,7–7,3 ммоль/л натощак и 8,5–10,1 ммоль/л через 90 мин после еды).

Содержание гликированного гемоглобина определяли при включении в исследование (этап рандомизации), а также после 12 и 18 нед инсулинотерапии. Одновременно регистрировали результаты самоопределения глюкозы натощак, перед обедом и ужином в течение 4 дней последней недели терапии. Кроме того, пациенты дважды проводили восьмикратное определение глюкозы в течение недели, предшествовавшей исследованию, и последней недели инсулинотерапии.

Регистрировались эпизоды гипогликемии и все нежелательные эффекты. Гипогликемии подразделялись на тяжелые (требовавшие посторонней помощи), легкие (при концентрации глюкозы менее 3,1 ммоль/л) и проявлявшиеся только в форме отдельных симптомов (3,1 ммоль/л и более).

Вес тела измеряли при включении в исследование и после 18 нед инсулинотерапии. Каждые 3 мес рекомендовалось калибровать весы.

Содержание гликированного гемоглобина определяли методом ионообменной ВЭЖХ (Bio-Rad Diamat; Bio-Rad Laboratories, Hercules, Calif., США); нормальной считалась величина 4,3–6,1% при коэффициенте вариации < 2,0%) [17]. Результаты определений анализировали централизованно (Laboratorium fur Klinische Forschung, Raisdorf, Германия). Для самоопределений концентрации глюкозы пациенты использовали глюкометры Precision Xtra (MediScense, Abbot Laboratories, Abbot Park, 111., США).

Размер выборки определяли с помощью двустороннего t-критерия при 5% уровне значимости. Для 80% достоверности результатов каждая группа должна была включать 281 пациента (принимая стандартное отклонение для HbAlc 1,2%, истинное различие его содержания 0,3% (абсолютное) и коэффициент отсева 10%). Рутинный тест базальной несбалансированности не проводили как статистически неоправданный [18].

Первичную конечную точку – содержание гликированного гемоглобина через 18 нед исследования, анализировали с помощью модели ANOVA, используя в качестве фиксированных показателей режим инсулинотерапии, страну и базальное содержание HbAlc (на момент рандомизации). Анализ результатов по странам был включен в статистическую модель, чтобы учесть возможные региональные различия. Анализ по странам вместо анализа по учреждениям проводили потому, что часть последних имела сравнительно немного пациентов. Кроме того, предполагалось сходство характера питания и схем инсулинотерапии у пациентов одной страны. Поскольку изменение содержания гликированного гемоглобина нельзя оценить путем простого вычитания базальной величины из расчетного 18-недельного показателя, его оценивали таким же способом, как первичную конечную точку. Такой подход обеспечивал сопоставимость результатов обоих анализов. Суточные колебания концентрации глюкозы у отдельных больных (натощак, перед обедом и ужином) сравнивали с помощью смешанной модели. Суточные гликемические профили, построенные по 8 точкам, анализировали методом вариационного анализа повторных измерений (ANOVA). Для оценки относительного риска гипогликемии все ее эпизоды за время поддерживающей терапии (последние 12 нед исследования) анализировали как рецидивирующие события путем Cox-регрессивного анализа с использованием гамма-модели. Ночные эпизоды гипогликемии (между 23.00 и 06.00) анализи-

Таблица 1

Исходные характеристики больных СД1, получавших инсулинотерапию		
Показатель	Инсулин детемир/инсулин аспарт (n=298)	НПХ-инсулин/человеческий инсулин короткого действия (n=297)
Мужчины	183 (61,4)	193 (65,0)
Женщины	115 (38,6)	104 (35,0)
Возраст, лет	38,8 (13,5)	39,3 (12,9)
Вес, кг	73,5 (11,4)	74,2 (12,2)
Индекс массы тела, кг/м^2	24,8 (3,0)	24,9 (3,2)
Продолжительность диабета, годы	15,4 (10,1)	15,1 (10,4)
Содержание HbAlc (%) на момент рандомизации[а]	8,48 (1,12)	8,29 (1,19)
Концентрация глюкозы в плазме крови натощак[б], ммоль/л	8,83 (4,31)	9,17 (4,07)
Доза базального инсулина, ед	24,2 (11,0)	24,5 (11,3)
Доза болюсного инсулина, ед	28,5 (12,3)	27,8 (13,3)
Число пациентов, получивших >1 инъекции базального инсулина в день[в]	169 (56,7)	179 (60,3)

Примечание.
Представленные показатели – средние величины (± стандартное отклонение) или число (в %);
[а]исходная величина, [б]величина, рассчитанная из профиля суточной концентрации глюкозы по 8 точкам до начала исследования;
[в]включая инъекции готовых смесей.

ровали отдельно. Различия массы тела у пациентов обеих групп после 18-нед инсулинотерапии анализировали с помощью модели ANOVA, считая группу и страну исследования фиксированными показателями, а исходную массу тела и изменение содержания гликированного гемоглобина в конце исследования по сравнению с его началом – ковариантами. Аналогичным образом анализировали изменения массы тела между началом и концом исследования в качестве конечной точки; при этом исходную массу принимали за дополнительную ковариату. Для оценки нежелательных явлений использовали суммарную статистику.

Все анализы проводили в контексте протокола рандомизированного исследования, согласно которому каждый пациент получает хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Критерием статистической достоверности служила величина $p<0,05$. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием версии SAS 8.0 на базе Unix (SAS Institute, Cary, N.C., США) и версии 6.03 S-plus для Windows.

Результаты

Отобранные в исследование 598 больных были поделены на 2 группы методом случайной выборки; 595 из них получали изучавшиеся препараты. Инсулин детемир в сочетании с инсулином аспарт использовали 298, а НПХ-инсулин и человеческий инсулин короткого действия 297 человек. В первой группе исследование закончили 289 (97%), а во второй 286 (95,3%) пациентов. В ходе исследования из него были исключены 23 человека, в том числе 9 получавших инсулин детемир и инсулин аспарт, и 14, получавших НПХ-инсулин и человеческий инсулин короткого действия. Из 9 больных 5 были исключены из-за нежелательных эффектов, 2 – из-за несоблюдения требований исследования и еще 2 больных – по иным причинам. Один из 14 пациентов второй группы выбыл из-за побочных эффектов, 4 – из-за отсутствия эффекта терапии, 3 не соблюдали условий исследования и 6 были исключены по иным причинам. Исходные характеристики пациентов обеих

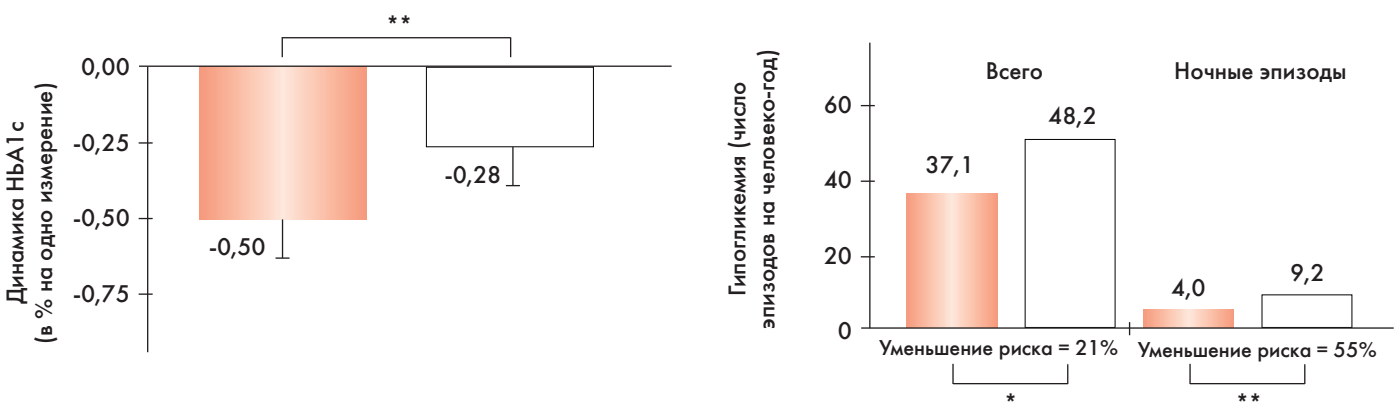


Рис.1. Динамика гликированного гемоглобина и частота эпизодов гипогликемии при терапии инсулином детемир с инсулином аспарт (■) и НПХ-инсулином с человеческим инсулином короткого действия (□). Средние величины или средние ± стандартная ошибка. *p=0,036, **p<0,001.

Таблица 2

Показатели эффективности инсулинотерапии у 595 больных через 18 нед после начала исследования					
Состав пациентов и измерявшиеся показатели	Инсулин детемир/ инсулин аспарт	НПХ/ЧИКД	Разница[г]	95% доверительный интервал	p
Эффективность контроля гликемии					
HbAlc (%) [а]	7,88 (0,05)	8,11 (0,05)	-0,22	(от -0,34 до -0,10)	< 0,001
Концентрация глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л[б]	7,58 (0,19)	8,10 (0,20)	-0,52	(от -1,06 до 0,01)	> 0,05
Суточная доза инсулина					
Базальная, ед	32,1	28,2	-	-	-
Базальная/кг веса тела, ед/кг	0,44	0,38			
Болюсная, ед	26,4	26,3	-	-	-
Болюсная/кг веса тела, ед/кг	0,36	0,35	-	-	-
Вес тела					
Абсолютный вес, кг[в]	73,0 (0,14)	74,1 (0,14)	-1,01	(от -1,37 до -0,66)	< 0,001
Изменение веса, кг[в]	-0,95 (0,14)	0,07 (0,14)	-1,01	(от -1,37 до -0,66)	< 0,001

Примечание.
Представленные показатели – средние величины (± стандартное отклонение). ЧИКД - человеческий инсулин короткого действия; [а]содержание гликированного гемоглобина в пересчете на исходную величину и страну исследования; [б]величина рассчитана из профиля суточной концентрации глюкозы по 8 точкам после 18 нед инсулинотерапии; [в]вес тела с учетом исходного содержания гликированного гемоглобина и его динамики (идентичное различие для абсолютного веса и его изменения, доверительный интервал и величина p); [г]разница показателей при терапии инсулином детемир/инсулином аспарт и НПХ-инсулином/человеческим инсулин короткого действия.

групп существенно не отличались, за исключением несколько более высокого уровня гликированного гемоглобина и меньшей концентрации глюкозы натощак у больных, получавших терапию инсулином детемир и инсулином аспарт (табл. 1). Все участники исследования, кроме одного, были этническими европейцами.

Через 18 нед после начала инсулинотерапии средний уровень гликированного гемоглобина у больных, получавших инсулин детемир и инсулин аспарт, был достоверно ниже, чем у пациентов, получавших НПХ-инсулин и человеческий инсулин короткого действия (7,88% против 8,11%, p<0,001; табл. 2). В первой группе содержание гликированного гемоглобина в конце исследования изменялось на -0,50% по сравнению с его началом (на момент рандомизации), а во второй группе на −0,28% группе (рис. 1). Концентрация глюкозы натощак у больных, получавших терапию инсулином детемир и инсулином аспарт, спустя 18 недель после ее начала была несколько ниже, чем при терапии НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия (соответственно 7,58 и 8,10 ммоль/л; p>0,05, табл. 2).

Профили суточной концентрации глюкозы, построенные по результатам ее определений больными обеих групп, достоверно отличались (p<0,001). При терапии инсулином детемир и инсулином аспарт профили были более гладкими и стабильными, а показатели постпрандиальной гликемии ниже, чем у больных, получавших НПХ-инсулин и человеческий инсулин короткого действия (рис. 2). После 18 нед исследования у 50% пациентов обеих групп концентрация глюкозы понижалась до целевых величин натощак и перед едой (5,7−7,3 ммоль/л).

Колебания концентрации глюкозы в разные дни у отдельных больных в течение 4 дней последней неде-

Таблица 3

Индивидуальные колебания концентрации глюкозы на протяжении последней недели исследования у 595 больных					
	Инсулин детемир/инсулин аспарт		НПХ-инсулин/человеческий инсулин короткого действия		p
время измерения	средняя концентрация глюкозы в крови, ммоль/л	стандартн. отклонение (коэффициент вариации, %)	средняя концентрация глюкозы в крови, ммоль/л	стандартн. отклонение (коэффициент вариации, %)	
Натощак	7,80	2,60 (33,4)	8,34	3,04 (36,4)	< 0,001
Перед обедом	7,34	2, 61 (35,6)	7,35	2,82 (38,4)	0,014
Перед ужином	8,30	2,87 (34,6)	7,91	3,06 (38,7)	0,037
В целом	7,81	2,88 (36,9)	7,87	3,12 (39,6)	< 0,001

Таблица 4

Частота гипогликемии в течение последних 12 нед терапии							
Характеристика гипогликемии	Инсулин детемир/ инсулин аспарт		НПХ-инсулин/ человеческий инсулин короткого действия		[Инсулин детемир/аспарт]/ [НПХ-инсулин/инсулин человеческий короткого действия]		
	число больных, абс. (%)	число эпизодов	число больных абс. (%)	число эпизодов	относительный риск	95% доверительный интервал	p
Гипогликемия (24 часа)							
Всего	219 (75,0)	2497	238 (82,9)	3192	0,79	от 0,63 до 0,98	0,036
Тяжелая	19 (6,5)	40	18 (6,3)	45	0,89	от 0,35 до 2,22	0,796
Легкая	202 (69,2)	1780	222 (77,4)	2282	0,79	от 0,62 до 0,99	0,045
Только симптомы	121 (41,4)	677	148 (51,6)	865	0,79	от 0,56 до 1,12	0,182
Ночная гипогликемия (23.00-06.00)							
Всего	113 (38,7)	271	173 (60,3)	608	0,45	от 0,35 до 0,58	<0,001
Тяжелая	3 (1,0)	4	12 (4,2)	24	0,17	от 0,04 до 0,63	0,008
Легкая	98 (33,6)	196	142 (49,5)	427	0,46	от 0,35 до 0,61	<0,001
Только симптомы	41 (14,0)	71	72 (25,1)	157	0,46	от 0,30 до 0,71	<0,001

ли терапии инсулином детемир и инсулином аспарт были выражены значительно слабее, чем у пациентов, получавших НПХ-инсулин и человеческий инсулин короткого действия (табл. 3).

После 18 нед терапии среднесуточная потребность больных в базальном инсулине детемир составляла 32,1 ед (0,44 ед/кг) по сравнению с 28,2 ед (0,38 ед/кг) для НПХ-инсулина. Среднесуточная доза болюсного инсулина при терапии инсулином детемир и инсулином аспарт равнялась 26,4 ед (0,36 ед/кг) по сравнению с 26,3 ед (0,35 ед/кг) при терапии НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия. В конце исследования 40% среднесуточной дозы базального инсулина больные обеих групп вводили утром, а 60% перед сном.

Частота гипогликемии в пересчете на человеко-год на протяжении суток и в ночное время при терапии инсулином детемир и инсулином аспарт была достоверно меньше, чем у пациентов, получавших НПХ-инсулин и человеческий инсулин короткого действия (см. табл. 1). Риск гипогликемии в первой группе был на 21% меньше чем во второй, при расчетной величине относительного риска 0,79 (p<0,036; табл. 4). Риск всех ночных и тяжелых ночных гипогликемий у больных, получавших терапию инсулином детемир и инсулином аспарт, был соответственно на 55% (p<0,001, табл. 4) и 83% (p=0,008, см. табл. 4) ниже чем при терапии НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия, при расчетной величине относительного риска соответственно 0,45 и 0,17. Аналогичные результаты были получены при пересчете этих данных с учетом содержания гликированного гемоглобина (не приводятся).

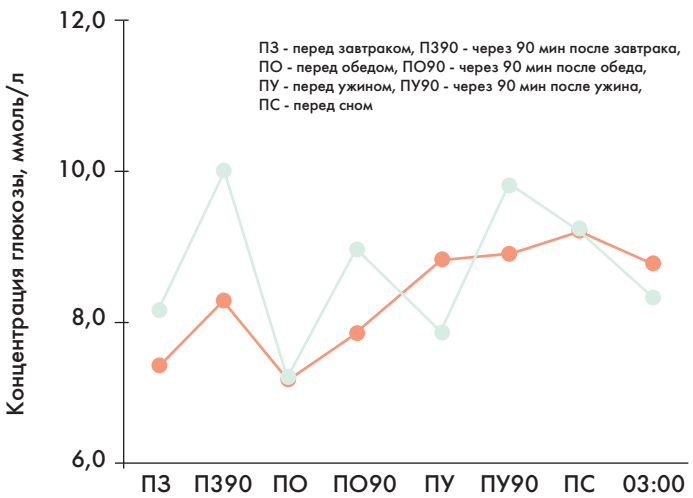


Рис.2. Профили концентрации глюкозы в плазме крови, построенные по 8 точкам, при терапии инсулином детемир с инсулином аспарт (●) и НПХ-инсулином с человеческим инсулином короткого действия (●). Средние величины ± 2 стандартных ошибки.

После 18 нед инсулинотерапии масса тела пациентов обеих групп с поправкой на базальное содержание гликированного гемоглобина и его изменение была в среднем на 1 кг меньше у больных, получавших инсулин детемир и инсулин аспарт, чем у пациентов, получавших НПХ-инсулин и человеческий инсулин короткого действия (p<0,001, см. табл. 2).

Частота нежелательных явлений была одинаковой при обоих режимах терапии. По меньшей мере одно нежелательное явление имело место у 141 больного (47,3%) при терапии инсулином детемир и инсулином аспарт и у 139 пациентов (46,8%), получавших НПХ-инсулин с человеческим инсулином короткого действия. Серьезные побочные эффекты отмечались соответственно у 12 и 7 пациентов этих групп; 5 человек, получавших инсулин детемир с инсулином аспарт, и 1 пациент из получавших НПХ-инсулин в сочетании с человеческим инсулином короткого действия были исключены из исследования в связи с побочными эффектами. Три нежелательных явления при терапии инсулином детемир и инсулином аспарт (гипергликемия, аллергическая реакция и реакция в

месте инъекции), по-видимому, были связаны с применением исследуемых препаратов. Один пациент в группе больных, получавших НПХ-инсулин и человеческий инсулин короткого действия, умер во время исследования из-за опухоли легких. Смерть не была связана с проведением инсулинотерапии.

Обсуждение

Исследование показало, что комбинация аналогов инсулина – инсулина детемир и инсулина аспарт обеспечивает достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина по сравнению с терапией НПХ-инсулином в сочетании с человеческим инсулином короткого действия. Более того, аналоги снижают риск гипогликемии при СД1. Инсулин детемир в комбинации с инсулином аспарт уменьшает колебания концентрации глюкозы в отдельные дни у данного больного, что позволяет лучше прогнозировать уровень гликемии, чем при терапии НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия. При этом масса тела больных не повышается.

Общепризнано, что традиционные препараты инсулина для базально-болюсной терапии (НПХ-инсулин и человеческий инсулин короткого действия) не позволяют точно воспроизвести физиологический инсулиновый профиль. В данном исследовании для сравнения с традиционным базально-болюсным режимом выбрана комбинированная терапия инсулином детемир и инсулином аспарт, каждый из которых обеспечивает более физиологичный профиль суточной концентрации гормона, чем НПХ-инсулин и человеческий инсулин короткого действия [11, 13]. Кроме того, сочетанное введение инсулина аспарт и инсулина детемир сопровождается улучшением клинических показателей по сравнению с наблюдающимся при терапии НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия [9–12, 14–16]. Можно предположить, что сочетание 2 аналогов в условиях базально-болюсной терапии позволит реализовать преимущества каждого из них и получить более выраженный клинический эффект чем при терапии НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия. Несмотря на возможный разброс результатов, было выбрано открытое клиническое испытание, так как прозрачный раствор инсулина детемир легко отличим от опалесцирующей суспензии НПХ-инсулина, что облегчало больным введение инсулина перед едой в соответствии с индивидуальными предписаниями. Двойное слепое исследование с контролем плацебо, требующее двукратного увеличения числа инъекций, было признано нецелесообразным с этической точки зрения и в связи с его потенциальной опасностью для больных.

За время исследования у больных обеих групп снизилось содержание гликированного гемоглобина, которое достоверно отличалось на -0,22% у больных, получавших инсулин детемир в сочетании с инсулином аспарт и НПХ-инсулин с человеческим инсулином короткого действия. Исходя из результатов исследования по контролю диабета и его осложнений (DCCT study [I], Pickup и соавт. [19] рассчитали, что абсолютный риск устойчивой ретинопатии при уменьшении содержания гликированного гемоглобина на 0,5% снижается примерно на 0,5 случаев/100 пациентов/год. Это значит, что сохранение пониженного на 0,22% содержания гликированного гемоглобина в течение 10 лет позволило бы уменьшить число больных с вновь развившейся ретинопатией приблизительно на 2–3%. Весьма существенно, что клиническое улучшение после терапии аналогами инсулина сопровождалось заметным уменьшением числа гипогликемических эпизодов и небольшим снижением веса тела. В отличие от этого, оптимизация метаболического контроля в исследовании DCCT ассоциировалась с увеличением частоты гипогликемии и веса тела [1].

Недавние испытания базально-болюсного режима инсулинотерапии с использованием быстродействующих аналогов инсулина и НПХ-инсулина продемонстрировали значительное улучшение качества контроля постпрандиальной гликемии [9, 10, 20], однако оно не переросло в столь же существенное снижение содержания гликированного гемоглобина. Это свидетельствовало о возможности дальнейшего повышения качества гликемического контроля посредством оптимизации базального профиля инсулина при переводе больных на терапию базальным аналогом [21, 22]. В данном испытании и в более ранних исследованиях было показано, что инсулин детемир характеризуется плавным действием, обеспечивая потребность больного в базальном инсулине [13, 14]. Результаты определения его концентрации в крови, а также показатели общего и постпрандиального контроля гликемии, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что комбинированная терапия инсулином детемир и инсулином аспарт позволяет практически полностью нормализовать суточный профиль гормона и демонстрируют преимущества обоих аналогов по сравнению с традиционными препаратами.

Это исследование является первым крупномасштабным многоцентровым испытанием, показавшим, что комбинированная терапия аналогами инсулина (инсулином детемир и инсулином аспарт), помимо достоверного улучшения динамики гликированного гемоглобина, существенно снижает риск развития гипогликемии по сравнению с терапией НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия. Опасность возникновения гипогликемии служит главным препятствием на пути достижения строгого метаболического контроля в условиях интенсивной инсулинотерапии СД1, особенно в ночное время. Именно этого осложнения инсулинотерапии больше всего опасаются как сами больные, так и медицинский персонал [23, 24]. Исследование DCCT показало, что снижение со-

держания гликированного гемоглобина на каждые 10% в результате инсулинотерапии на 26% повышает риск тяжелой гипогликемии, т.е. гипогликемии, при которой больной нуждается в посторонней помощи [1].

В предшествовавших исследованиях уменьшение риска гипогликемии при терапии инсулином детемир по сравнению с НПХ-инсулином отмечалось на фоне сопоставимого снижения содержания гликированного гемоглобина и концентрации глюкозы [14, 15]. Настоящее исследование продемонстрировало возможность снижения риска гипогликемии с одновременным улучшением качества гликемического контроля. По-видимому, совместное введение аналогов инсулина короткого и продолжительного действия обеспечивает более физиологичный профиль гормона, что и объясняет снижение числа гипогликемических эпизодов. Уменьшение риска гипогликемии может быть связано также с более стабильной и предсказуемой концентрацией глюкозы, как это имело место при комбинированной терапии инсулином детемир и инсулином аспарт, которая сопровождалась ее относительно слабыми колебаниями в отдельные дни у одного и того же больного. Понижение уровня гликемии натощак у пациентов, получавших эти аналоги инсулина, создает хорошие предпосылки для улучшения контроля глюкозы на протяжении остального времени суток. В частности, уменьшаются количество пиков и амплитуда колебаний концентрации глюкозы по сравнению с наблюдающимися при терапии НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия.

Изменение концентрации глюкозы в крови является одним из основных факторов, лимитирующих достижение желаемого безопасного уровня гликемии с помощью таких препаратов инсулина, как НПХ [6, 25]. Уменьшение частоты и амплитуды колебаний концентрации глюкозы (натощак, перед обедом и перед ужином), наблюдавшееся при комбинированной терапии инсулином детемир и инсулином аспарт, свидетельствует о преимуществе этих аналогов перед традиционными препаратами, поскольку более прогнозируемый уровень гликемии облегчает проведение и повышает безопасность титрации дозы инсулина для максимально адекватного гликемического контроля.

Включенные в исследование пациенты получали инсулинотерапию, исходя из заранее намеченных целевых показателей гликемии: 5,7–7,3 ммоль/л натощак или перед едой и 8,5–10,1 ммоль/л после приема пищи. Однако не у всех больных удалось достигнуть этих показателей после 18 нед исследования. Большинство пациентов вводили меньшую долю общей суточной дозы инсулина утром и бóльшую – перед сном. Ранее было установлено, что продолжительность действия инсулина детемир составляет 20 ч при дозе 0,4 ед [13]. Это позволяет повышать дозу базального инсулина утром или дозу прандиального инсулина перед обедом для улучшения качества контроля в дневные и вечерние часы (см. рис. 2) и, таким образом, достигать целевого препрандиального уровня в оставшееся время суток. Последние исследования с использованием быстродействующих аналогов инсулина, в частности инсулина аспарта, в режиме базально-болюсной терапии позволяют предполагать, что их применение снижает риск гипогликемии при СД1 и что это преимущество в наибольшей степени проявляется в условиях жесткого контроля концентрации глюкозы в крови [22]. Благодаря уменьшению колебаний концентрации глюкозы в отдельные дни у данного больного дальнейшая титрация доз для достижения целевых показателей гликемии сопровождается еще более выраженным положительным эффектом инсулина детемир и инсулина аспарт в виде снижения частоты и тяжести гипогликемиии. В то же время при подборе дозировок человеческих инсулинов для достижения той же цели число эпизодов гипогликемии было значительно больше [1].

Как и ожидалось, в данном исследовании доза базального аналога инсулина была выше, чем при терапии традиционными препаратами, из-за использования разных инсулинов для болюсных инъекций. Накануне исследования примерно 45% пациентов вводили одну дозу базального инсулина в сочетании с инъекциями быстродействующего инсулина перед приемами пищи. Такой режим рассматривался как интенсивная инсулинотерапия, хотя ее точное определение отсутствует. Быстродействующие аналоги инсулина не вносят существенного вклада в базальный профиль инсулинемии, так как продолжительность их активности меньше, чем у человеческого инсулина короткого действия; нередко это требует компенсаторного увеличения дозы базального инсулина. Такая необходимость была продемонстрирована в ряде крупномасштабных исследований [9, 10]. Избыточный прирост веса является одним из нежелательных явлений, ассоциирующихся с долгосрочной интенсивной терапией СД1 [26]. В настоящем исследовании средняя масса тела больных, получавших комбинированную терапию инсулином детемир и инсулином аспарт, была достоверно меньше, чем после 18 нед терапии НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия. Это наблюдение согласуется с данными других клинических испытаний инсулина детемир [14, 16]. Различие в динамике веса, по-видимому, обусловлено разным характером питания, в частности, менее выраженным эффектом «защитных» промежуточных приемов пищи у больных, получавших инсулин детемир и инсулин аспарт, благодаря более стабильному уровню глюкозы и снижению частоты гипогликемии. В дальнейшем целесообразно сосредоточить внимание на анализе благоприятных последствий динамики массы тела и связанных с ней клинических преимуществ для больных, получающих инсулин детемир.

В заключение следует подчеркнуть, что комбинированная терапия аналогами инсулина (инсулином детемир и инсулином аспарт) является перспектив-

ным вариантом базально-болюсной терапии СД1. Более физиологичный профиль концентрации инсулина и его стабильность при использовании этих аналогов способствуют улучшению гликемического контроля с одновременным снижением риска гипогликемии без сопутствующего увеличения массы тела.

Настоящее исследование было поддержано компанией Ново Нордиск (Дания). Мы хотели бы выразить благодарность за участие в исследовании перечисленным ниже специалистам.

Аргентина – д-ру Hector Cintora, д-ру Sonia Hermida.
Греция – профессору Nikolas Katsilambros, д-ру Thomas Katsaros, д-ру Marian Benroubi.
Дания – д-ру Kjep Hermansen, д-ру Karsten Soiling, д-ру Birger Thorsteinsson, д-ру Klaus Kolendorf, д-ру Erik Berg Schmidt, д-ру Jens Moller, д-ру Lotte Orskov, д-ру Michael Hansen-Nord, д-ру Hans Perrild, д-ру Henning Juhl.
Италия – д-ру Luigi Gentile, д-ру Guiseppe Rosti, профессору Domenico Fedele, д-ру Alberto Michele Di Carlo, д-ру Francesco Cannata, профессору Renzo Cordxa.
Македония – профессору Gordana Pemovska.
Норвегия – д-ру Christian Fossum, д-ру Thor Kristian Stole, д-ру Gunnar Mouland, д-ру Odd Erik Johansen, д-ру Roger Apelseth, д-ру Sten Reimer.
Польша – профессору Lilianna Majkowska, д-ру Anna Mikolajczyk-Swatko, д-ру Miroslawa Polaszewska-Muszynska, профессору Jacek Sieradzki, д-ру Ewa Jarosz-Skokowska, Roman Junik, д-ру Ewa Semetkowska-Jurkiewicz.
Россия – профессору Эльвире Касаткиной, профессору Валентине Петерковой.
Румыния – профессору Viorel Serban.
Словакия – д-ру Milan Behuncik, д-ру Zbynek Schroner.
Финляндия – д-ру Leo Niskanen, д-ру Pirkko Nylanden, д-ру Toini Virkkala, д-ру Hiltunen, д-ру Tulokas.
Франция – профессору Pierre Fontaine, д-ру Pierre-Yves Benhamou, д-ру Beatrice Bouhanick, д-ру Jean-Pierre Courreges, д-ру Michel Issa Sayegh, профессору Richard Marechaud, профессору Louis Monnier, д-ру Helen Mosnier-Pudar, д-ру Barnard Schmitt, профессору Michel Marre.
Хорватия – Zelemir Beer.
Республика Чехия – д-ру Milan Kvapil, д-ру Jindriska Perusicova, д-ру Terezie Pelikanova, д-ру Ludmila Treslova, д-ру Alena Smahelova, д-ру Alena Klimovicova, д-ру Zdenek Rusavy.
Эстония – д-ру Hella Vides, д-ру Liina Viitas.

Все исследователи получили вознаграждение в соответствии со степенью участия в данном исследовании и за другие работы, выполненные в сотрудничестве с компанией Ново Нордиск. M.-A. Gall и G. Leth являются сотрудниками Ново Нордиск.

Литература

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1996). The absence of a glycaemic threshold for the development of long-term complications. Diabetes 45: 1289-1298
2. Reichard O, Nilsson BY, Rosenqvist U (1993) The effect of long-term intensified insulin treatment in the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 329:304-309
3. Wang PH, Lau J, Chalmers TC (1993) Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. Lancet 341:1306-1309
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1997) Hypoglycaemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 46:271-286
5. Starke A, Heinemann L, Hohlmann A, Berger M (1989) The action profiles of human NPH insulin preparations. Diabet Med 6:239-244
6. Kolendorf K, Bojsen J, Deckert T (1983) Clinical factors influencing the absorption of 125I-NPH insulin in diabetic patients. Horm Metab Res 15:274-278
7. Jehle PM, Micheler C, Jehle CR, Breitig D, Boehm BO (1999) Inadequate suspension of neutral pmiaminc Hagc-dorn (NPH) insulin in pens. Lancet 354:307-335
8. Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P (1993) Nocturnal blood glucose control in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Cure 16:71-89
9. Home PD, Lindholm A, Riis A (2000) Insulin aspan vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellilusia randomized controlled trial. Diabet Med 17:762-771
10. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L (2000) Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog as the mealtime insulin in the management of patients with Type 1 diabetes. Diabetes Care 23:583-588
11. Lindholm A, McEwen J, Riis AP (1999) Improved postprandial glyccmic control with insulin aspart. Diabetes Care 22:801-805
12. Lindholm A (2002) New insulins in the treatment of diabetes mellitus. Best Pract Res Clin Gastroenterol 16:475-492
13. Pieber TR, Plank J, Goerzer E et al. (2002) Duration of action, pharmacodynamic profile and between-subject variability of insulin detemir in subjects with type 1 diabetes. Diabetologia 45 [Suppl 2]:A254 (Abstract)
14. Vague P, Selam J-L, Skeie S et al. (2003) Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycaemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. Diabetes Care 26:590-596
15. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M (2001) Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin. Diabetes Care 24:296-301
16. Russell-Jones D, Simpson R. Bolinder J. Staedes A, Stender A (2002) Lower and more predictable fasting blood glucose and reduced risk of nocturnal hypoglycaemia with once daily insulin detemir versus NPH in subjects with type 1 diabetes. Diabetologia 45 [Suppl 2]:A51 (Abstract)
17. DCCT Research Group (1987) Feasibility of centralized measurements of glycated hemoglobin in the Diabetes Control and Complications Trial: a multicenter study. Clin Chem 33:2267-2271
18. Senn S (1994) Testing for baseline balance in clinical trials. Stat Med 13:1715-1726
19. Pickup J, Mattock M, Kerry S (2002) Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 324:705
20. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P et al. (1999) Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. Diabetes Care 22:468-477
21. Madsbad S (2002) Insulin analogues: have they changed insulin treatment and improved glycaemic control? Diabe-tes Metab Res Rev 18:S21-S28
22. Heller S (2002) Reducing hypoglycaemia with insulin analogues. Int J Obes 26:S33-S36
23. McCrimmon RJ. Frier BM (1994) Hypoglycaemia, the most feared complication of insulin therapy. Diabetes Metab 20:503-512
24. Cryer PE (2002) Hypoglycaemia: The limiting factor in glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 45:937-948
25. Lauritzen T, Pramming S, Gale EA, Deckert T, Binder C (1982) Absorption of isophane (NPH) insulin and its clinical implications. Br Med J 285:159-162
26. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD (1998) Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1