

Преимущества терапии сахарного диабета базальным аналогом инсулина детемир (Левемир®)

¹Аметов А.С., ²Солуянова Т.Н.

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
(ректор – академик РАМН Л.К. Мошетова)

¹КДЦ «МЕДСИ»
(главный врач – к.м.н. Маклакова Е.В.)

Сахарный диабет (СД) является одной из серьезнейших проблем современного здравоохранения. По данным IDF, в 2009 г. в мире было зарегистрировано более 285 миллионов больных СД (6,6% населения). При этом, согласно прогнозам экспертов, к 2030 г. ожидается удвоение этого показателя, преимущественно за счет увеличения числа больных с СД 2 типа [1].

В России, по данным Национального Регистра (2007 г.), количество больных СД превысило 2,66 млн человек [2]. При этом лишь четверть больных имеют установленный диагноз и получают лечение.

СД — системное гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным или относительным дефицитом инсулина, вначале вызывающее нарушение углеводного обмена, а затем всех видов обмена веществ и приводящее к поражению всех функциональных систем организма.

Обязательным условием лечения СД 1 типа (СД1) является инсулинотерапия.

Однако современные знания о патогенезе СД 2 типа (СД2) изменили представление о нем, как об инсулиннезависимом заболевании, а также подходы к его лечению.

Результаты крупномасштабного популяционного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показали, что уже к моменту постановки диагноза СД2 приблизительно 50% β -клеток поджелудочной железы утрачивают свою нормальную функциональную активность, и по мере прогрессирования заболевания функция оставшихся β -клеток продолжает ухудшаться, независимо от вида назначенных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) или их комбинации. Прогрессирующий дефицит эндогенного инсулина приводит к тому, что большинству больных с СД2 со временем помимо ПССП приходится назначать инсулин.

Своевременное начало, оптимизация и интенсификация инсулинотерапии не только обеспечивают более эффективный контроль гликемии, но и защищают β -клетку от истощения, а также замедляют развитие осложнений и улучшают отдаленный прогноз при СД2.

Однако, как показывают различные эпидемиологические исследования, традиционно пациентам с СД2 инсулинотерапия назначается и оптимизируется несвоевременно.

Американская диабетологическая ассоциация и Европейская ассоциация по изучению диабета представили новый алгоритм лечения СД2 (рис. 1), где рекомендуется назначать инсулин больным, у которых изменение

образа жизни и метформин не дали желаемого результата (достижения уровня $HbA_{1c} < 7\%$).

Согласно рекомендациям IDF (2005) и алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2009), в качестве старта инсулинотерапии могут использоваться базальные или двухфазные инсулины, как человеческие, так и аналоги. Однако более поздние международные рекомендации (ААСЕ/АСЕ, 2009) предпочтение отдают аналогам инсулина, как наиболее физиологичным, эффективным и безопасным препаратам для замещения относительного и абсолютного инсулинового дефицита.

В качестве основных аспектов безопасности препаратов инсулина в первую очередь рассматриваются риск развития гипогликемии и увеличения массы тела. Каждый из этих факторов является, с одной стороны, барьером на пути к назначению, адекватной оптимизации и интенсификации инсулинотерапии с целью достижения и поддержания адекватного гликемического контроля, а с другой стороны — независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности, в том числе риска внезапной сердечной смерти.

Инсулин детемир (торговое наименование — Левемир®) — ацилированный аналог человеческого инсулина длительного действия — является базальным аналогом инсулина, эффективность и безопасность которого подтверждены многочисленными многоцен-



Рис. 1. Алгоритм лечения СД2 (ADA/EASD, 2008)

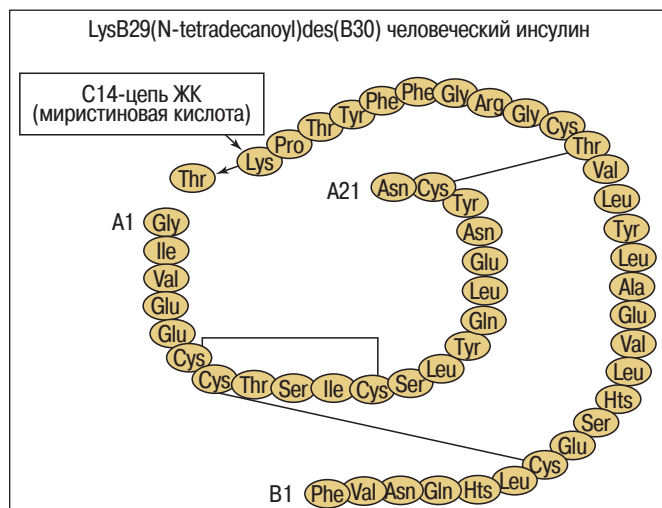


Рис. 2. Структура инсулина детемир (Левемир®, Ново Нордиск)

трованными рандомизированными контролируемыми и наблюдательными эпидемиологическими исследованиями.

Инсулин детемир растворим в нейтральной среде. Его молекулярная структура (рис. 2) отличается от структуры человеческого инсулина отсутствием треонина в положении B30 и присоединением к лизину в положении B29 миристиновой кислоты — жирнокислотного остатка из 14 атомов углерода (C14) [3].

Пролонгированное действие Левемира обусловлено выраженной самоассоциацией его молекул в месте инъекции и связыванием молекул препарата с альбумином посредством соединения с боковой цепью. По сравнению с изофан-инсулином детемир медленнее поступает к периферическим тканям-мишеням. Эти комбинированные механизмы замедленного распределения обеспечивают более воспроизводимый профиль абсорбции и действия Левемира по сравнению с изофан-инсулином.

Взаимодействуя со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток, детемир образует инсулинрецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназы, пируваткиназы, гликогенсинтетазы).

Результаты фармакодинамических исследований показали, что детемир обладает более предсказуемым сахароснижающим эффектом, чем другие базальные инсулины [4, 5]. В исследовании, в котором принимали участие 54 пациента с СД1, каждый из них получал подкожную инъекцию одного и того же базального препарата инсулина (детемира, гларгина или инсулина НПХ) в одной и той же дозе — 0,4 Ед/кг массы тела в течение 4 последовательных дней в условиях эугликемического клэмпа. В ходе исследования в течение 24 ч определялась скорость инфузии глюкозы, необходимая для поддержания стабильной гликемии. Результаты показали, что детемир обладает значительно меньшей вариабельностью действия по сравнению с гларгином и инсулином НПХ.

В 6-месячном международном сравнительном исследовании с параллельными группами 448 пациентов с СД1 были рандомизированы в группы, получавшие терапию детемиром или инсулином НПХ в сочетании с быстродействующим аналогом инсулина аспарт (НовоРapid) препрандиально. Показатели контроля гликемии между группами были аналогичными, однако интраиндивиду-

альная вариабельность при самостоятельном определении уровня гликемии натощак была ниже при терапии детемиром по сравнению с терапией инсулином НПХ ($p < 0,001$). Также значительно снижались общий риск гипогликемии и ночных гипогликемических состояний (22% и 34% соответственно). Это сохранялось в течение всего периода исследования. Ночные профили гликемии были более гладкими и стабильными при терапии детемиром по сравнению с инсулином НПХ.

Эти преимущества были показаны при проведении метаанализа четырех многоцентровых открытых рандомизированных клинических исследований у пациентов с СД1, проводившихся в течение 16–28 недель. На фоне терапии детемиром (схема введения: 1 или 2 раза в день; 1 180 пациентов) и на фоне терапии инсулином НПХ (810 пациентов) в качестве базальных компонентов базис-болюсной инсулинотерапии определялась частота тяжелых и легких гипогликемий (из расчета количества эпизодов на одного пациента в месяц). В группе терапии детемиром риск развития гипогликемии был на 22% ниже, чем в группе терапии инсулином НПХ ($p < 0,001$). Более того, относительный риск развития гипогликемии при применении детемира снижался по мере улучшения показателей HbA_{1c} . В 26-недельном многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 322 пациентов с СД1 на фоне применения детемира было продемонстрировано снижение риска развития ночных гипогликемий на 32% и тяжелых гипогликемий на 72% в сравнении с инсулином гларгин. При этом показатели гликемического контроля были сходны.

Последние преимущества были подтверждены в международном наблюдательном исследовании PREDICTIVE 303 с использованием инсулина детемира [7]. В исследование включались около 2000 пациентов с СД2 и неадекватным гликемическим контролем на фоне терапии ПССП. Пациенты продолжали получать терапию ПССП в прежнем объеме, дополнительно им назначали Левемир® — одну инъекцию в сутки (перед ужином или перед сном). Начальная доза инсулина составляла 10 Ед (0,2 Ед/кг). Титрация дозы происходила раз в неделю. Целевым значением являлся уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) не выше 6 ммоль/л. Через 18 недель лечения было отмечено снижение показателей HbA_{1c} на 1,17% ($p < 0,05$), ГПН — на 2,41 ммоль/л ($p < 0,05$), увеличение массы тела — на 0,65 кг ($p < 0,05$). В ходе исследования учитывались побочные эффекты. Так, было установлено 29 эпизодов гипогликемии у 18 (14%) пациентов, из которых 20 были легкими, 8 — симптоматическими и 1 — тяжелым.

Таким образом, добавление Левемира в режиме одной инъекции к ПССП у больных СД2, ранее не получавших инсулин, достоверно улучшило гликемический контроль при незначительном влиянии на массу тела.

В исследовании PREDICTIVE 303 было доказано, что использование Левемира у пожилых пациентов обеспечивает улучшение гликемического контроля, значительно снижает частоту гипогликемий на фоне стабильной массы тела и приводит к ее снижению у пациентов, переведенных на инсулинотерапию с лечения ПССП.

Рандомизированное сравнительное исследование по применению детемира и гларгина продолжалось в те-

чение 1 года [8]. Пациенты были разбиты на две группы: в 1-й группе к терапии ПССП был добавлен детемир, во 2-й — гларгин.

Согласно полученным результатам, было установлено, что эффективность контроля гликемии одинакова в обеих группах: спустя 52 недели уровень HbA_{1c} снизился на 1,5% в обеих группах и составил 7,2 и 7,1% соответственно. При терапии инсулином детемир в конце исследования средний уровень HbA_{1c} был таким же, как и у применявших гларгин (7,1%), и не зависел от кратности введения базального инсулина (1 или 2 раза в день). В ходе исследования также было выявлено, что увеличение массы тела было значительно менее выражено у пациентов, получавших детемир 1 раз в сутки (2,3 кг), по сравнению с пациентами, получавшими гларгин 1 раз в день (3,9 кг) или Левемир® 2 раза в сутки (3,7 кг). Частота эпизодов тяжелой гипогликемии была низкой и составила 4,7% в группе применявших Левемир® и 5,7% — в группе пациентов, применявших гларгин.

Эффективность и безопасность базальных аналогов инсулина, продемонстрированная рандомизированными клиническими исследованиями, полностью подтверждается результатами наблюдательных исследований.

Так, результаты наблюдательного исследования LIGHT [9], проведенного во Франции (длительность исследования 3 месяца, $n=2541$), показали, что добавление инсулинов детемир ($n=1423$) и гларгин ($n=368$) к ранее проводимой терапии ПССП (длительность предшествующей терапии ПССП — 9 лет) сопровождается значительным и сопоставимым улучшением гликемического контроля. Через 3 месяца при использовании инсулинов детемир и гларгин в одинаковых суточных дозах в обеих группах уровень ГПН снизился на 0,5 ммоль/л, HbA_{1c} — на 1,3% и достиг целевого уровня ($<7\%$) у 28% и 25% соответственно. При этом 95,5% больных использовали базальный инсулин в режиме 1 раз в день. Данное улучшение гликемического контроля не ассоциировалось с повышением риска гипогликемий (через 3 месяца частота гипогликемий составила +0,2 и +0,3 эпизода/пациента-месяц при терапии инсулином детемир и гларгин соответственно). Кроме того, терапия инсулином детемир сопровождалась достоверным снижением массы тела ($\Delta -0,5$ кг, $p<0,0001$), что является неоспоримым

преимуществом данного аналога инсулина при лечении СД2 по сравнению с другими базальными инсулинами.

Результаты последних исследований продемонстрировали возможность дополнительного улучшения контроля при СД2 при использовании инсулина детемир в комбинации с инкретиновыми препаратами. Так, по данным исследования TRANSITION™ [10], терапия инсулином детемир и ингибитором ДПП-4 ситаглиптином (+метформин) позволяет более существенно снизить показатели ГПН ($-3,7$ ммоль/л) и HbA_{1c} ($-1,4\%$) и достичь целевого контроля у 44,7% больных, чем терапия ситаглиптином в комбинации с сульфамочевой и метформинном (Δ ГПН $-2,5$ ммоль/л, Δ HbA_{1c} $-0,55$ между вариантами терапии; $p<0,001$). При этом добавление к терапии ПССП инсулина детемир не оказывает негативного влияния на риск гипогликемий и вес.

Перевод больных с СД2 с других типов инсулина на инсулин детемир осуществляется следующим образом:

- пациентов, получающих НПХ-инсулин, переводят на ту же дозу детемира (по принципу единица на единицу) и в последующем проводят ее корректировку;
- если больной получал базальный инсулин 1 или 2 раза в сутки, то после перевода на детемир этот режим сохраняется;
- для перевода пациентов, ранее получавших предварительно смешанный инсулин, следует рассчитать дозу базального инсулина в общей дозе двухфазного инсулина. Начальную дозу детемира, которая должна составлять 50% общей дозы предварительно смешанного инсулина, вводят вечером и в дальнейшем производят корректировку.

Таким образом, Левемир® является современным инсулином длительного действия, который применяют для обеспечения потребности в базальном инсулине. Левемир® высвобождается постепенно, поэтому вызывает менее резкое изменение уровня глюкозы в крови по сравнению с обычными длительно действующими НПХ-инсулинами. Препарат вводят 1–2 раз в сутки вечером, во время ужина или перед сном. Подбор дозы для каждого пациента проводят индивидуально. Предварительно заполненная шприц-ручка Левемир ФлексПен обеспечивает легкое введение лекарственного средства.

Литература

1. International Diabetes Federation Atlas, 4th edition, 2009.
2. Дедов И.И. и др. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // Сахарный диабет. — 2011. — № 1. — С. 95–105.
3. Kurtzals P. et al. // J Pharm Sci. — 1996. — № 85. — P. 304–308.
4. Hermansen K., Fontaine P., Kukolja K.K. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes // Diabetologia. — 2004. — № 47(4). — P. 622–629.
5. Standi E., Roberts A., Lang H., et al. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes // Diabetes Technology Therapeutics. — 2004. — № 6(5). — P. 579–88.
6. Philis-Tsimikas A., Charpentier G., Per Clauson et al. Comparison of One-daily Insulin Detemir with NPH Insulin Added to a Regimen of Oral Antidiabetic Drugs in Poorly Controlled Type 2 Diabetes // Clinical Therapeutics. — 2006. — V. 28 (10). — P. 1569–1581.
7. Dornhorst A., et al. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and 2 diabetes patients in the PREDICTIVE // European cohort Int J Clin Practice. — 2007.
8. Hollander P. et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes // Сд Ther. — 2008. — № 20(11). — P. 1976–1987.
9. Verges B. et al. Long-acting insulin analogue therapy initiation and follow-up by healthcare practitioners in patients with T2DM uncontrolled with oral antidiabetic drugs: the LIGHT study. Novo Nordisk book of abstracts // EASD. — 2009; poster № 972.
10. Hollander P. et al. Efficacy and safety of insulin detemir once-daily in combination with sitagliptin and metformin: the Transition™ randomised controlled trial // Diabetes, Obesity and Metabolism. — Published online, 3 December 2010.

Аметов А.С.

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования, Москва
E-mail: endocrin@mtu-net.ru

Солуянова Т.Н.

к.м.н., врач-эндокринолог, КДЦ «МЕДСИ»