

Ежедневные двукратные инъекции двухфазного инсулина аспарта более эффективно улучшают контроль постпрандиальной гликемии у больных диабетом типа 2, чем ежедневные двукратные инъекции НПХ-инсулина, при низком риске гипогликемии

Дж.С.Кристиансен¹, Дж.А.Ваз², З.Метелко³, М.Богоев⁴, И.Дедов⁵

¹ Отдел эндокринологии и диабета, Университетская больница и Муниципальная больница, — Орхус, Дания

² Ново Нордиск А/С, — Багсвэрд, Дания

³ Университетская клиника диабета, эндокринологии и заболеваний обмена веществ, Загреб, Хорватия

⁴ Больница Франклина Рузвельта, Скопле, Македония

⁵ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Сахарный диабет типа 2 — прогрессирующее заболевание, при котором секреция инсулина, особенно в ответ на прием пищи, снижена на фоне инсулинорезистентности. Примерно 20-30% больных СД 2 нуждаются в инсулине для коррекции устойчивой гипергликемии [1], причем число лиц, которым необходима заместительная терапия, возрастает с увеличением продолжительности заболевания [2].

Крупномасштабное проспективное исследование диабета в Великобритании (UKPDS) продемонстрировало возможность снижения частоты и замедления развития поздних осложнений СД типа 2 с помощью интенсивной инсулинотерапии [3, 4]. В то же время большинству пациентов с СД типа 2, у которых в той или иной мере сохранена эндогенная секреция инсулина, не обязательно назначать жесткие режимы базис-болюсной терапии с многократными инъекциями инсулина. По этой причине при СД типа 2 инсулин обычно назначают в форме простых, одно- или двукратных инъекций НПХ, что полностью покрывает базальную потребность в инсулине, но недостаточно для адекватного контроля гликемии после приема пищи.

Двухфазные смеси инсулинов позволяют контролировать как базальный, так и постпрандиальный компоненты гликемии в условиях простого для выполнения режима введения. В настоящее время наиболее широко используется двухфазная смесь (ВН130), содержащая 30% растворимого человеческого инсулина и 70% НПХ инсулина. При введении дважды в течение суток

ВН130 обеспечивает базальную концентрацию инсулина, достаточную, чтобы покрыть потребность в нем между приемами пищи. В то же время из-за замедленной абсорбции введенного подкожно растворимого человеческого инсулина эффективность контроля постпрандиальной гипергликемии ограничена, даже если инъекции производятся перед приемом пищи с целью координации пиков концентрации инсулина в крови и пиков абсорбции глюкозы [5-7]. Следует также отметить, что 25% больных не соблюдают рекомендуемый 30-минутный интервал между инъекцией и приемом пищи [8] для оптимизации контроля постпрандиальной гипогликемии. Но даже выполнение данной рекомендации ВН130 не всегда обеспечивает достижение этой важной цели [9, 10].

Инсулин аспарт — быстродействующий аналог инсулина, который с успехом применяется в качестве прандиального компонента базис-болюсного режима и предназначен для введения непосредственно перед едой. При использовании таким образом он улучшает контроль гликемии по сравнению с терапией на основе человеческого инсулина и снижает риск гипогликемии [11-13].

Двухфазный инсулин аспарт (BIAsp30) представляет собой смешанную лекарственную форму, содержащую 30% растворимого и 70% кристаллического инсулина аспарта; он сохраняет свойственную инсулину аспарт повышенную способность контролировать концентрацию глюкозы после еды [10, 14, 15] и сопоставим с другими двухфазными смесями по простоте применения. Протаминированная фракция инсулина

аспарта имеет такой же профиль абсорбции, как НПХ инсулин [15], а его свободная фракция обеспечивает более эффективный контроль гликемии после еды по сравнению с ВН130 при СД типа 2 [5, 7, 10].

Однократные суточные инъекции НПХ инсулина широко применяются для лечения инсулинзависимых больных СД типа 2. В отсутствие должного контроля гликемии обычно назначают вторую инъекцию НПХ для интенсификации терапии, однако зачастую не проводится введение инсулина перед едой, чтобы покрыть последующее увеличение потребности в гормоне.

В настоящем исследовании оценивались потенциальные преимущества перевода больных СД типа 2 с НПХ инсулина на В1Асп30 для улучшения коррекции гликемии, о результатах которой судили по уменьшению содержания HbA1c и концентрации глюкозы после еды; оценивалась также эффективность применения В1Асп30 для начальной инсулинотерапии СД типа 2 у ранее не получавших ее пациентов.

Материалы и методы

Исследование включало 403 больных СД типа 2 в возрасте 18 лет и старше. Содержание HbA1c составляло 11,0% или меньше, а индекс массы тела (ИМТ) 35 кг/м² и менее. Суточная доза инсулина у всех включенных в исследование пациентов не превышала 1,8 МЕд/кг. Участники исследования представляли репрезентативный срез популяции больных СД типа 2, в том числе ранее не получавших инсулин, а также получавших терапию ПССП и/или монотерапию НПХ инсулином в форме одно- или двукратных суточных инъекций. Критерием исключения из исследования служило наличие тяжелых поздних осложнений диабета или других серьезных заболеваний. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Данное рандомизированное контролируемое исследование с двойным слепым контролем проводилось в 34 учреждениях 9 стран. Каждый пациент посещал врача 11 раз на протяжении 18 нед. по следующей схеме: скрининговый визит, девять посещений в течение 16 нед. во время проведения терапии и заключительный визит спустя 2 нед. после возобновления режима лечения, предшествовавшего исследованию. Пациенты были произвольно разделены на 2 группы в соотношении 1:1, в одной из которых они подкожно вводили В1Асп30, а в другой НПХ инсулин. В обоих случаях использовали дозы 100 МЕд/мл в картриджах Пенфил* объемом 3 мл и ручки НовоПен* 3 (Ново Нордиск А/С, Багсвэрд, Дания). Инъекции производились перед завтраком и перед вечерним приемом пищи. ПССП отменяли после разделения пациентов на группы.

Начальная доза инсулина для ранее не получавших его больных составляла 8-16 ед/сут, по усмотрению лечащего врача. Для больных на НПХ инсулине исходная доза в начале исследования соответствовала дозе в предшествовавшем периоде. Больных обучали 8-кратному на протяжении суток измерению концентрации глюкозы в крови (ГК) с помощью предоставляемого им глюкометра. Рекомендованный уровень ГК

натощак и после еды составлял 5-8 ммоль/л. Последующая корректировка дозы осуществлялась на основании результатов измерений ГК в соответствии с общепринятыми указаниями по терапии диабета. Спустя 16 нед. после начала инъекций инсулина они отменялись и пациенты переводились на режим лечения, предписанный им в предшествовавший исследованию период (если он не модифицировался лечащим врачом).

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской Декларации и Сводом правил клинической практики.

Оценка эффективности. HbA1c измеряли 4 раза на протяжении 16-недельной терапии, т.е. ежемесячно. Другими показателями эффективности терапии служили результаты 8-кратного на протяжении суток измерения ГК, в том числе степень повышения концентрации глюкозы после каждого приема пищи (среднее различие между концентрациями ГК через 90 мин после и до еды), среднесуточный прирост постпрандиальной гликемии, среднесуточная концентрация ГК и диапазон ее колебаний (от минимальной до максимальной величины).

Оценка безопасности. Регистрировали все гипогликемические эпизоды, как наблюдавшиеся, так и сообщавшиеся больными. Гипогликемию считали слабой, если при наличии ее симптомов (подтвержденных или неподтвержденных измерениями ГК) пациент не нуждался в помощи. Тяжелую гипогликемию определяли как состояние, требовавшее постороннего вмешательства либо введения глюкозы или глюкагона.

Побочные явления. Побочным явлением считали любое нежелательное с медицинской точки зрения состояние, развившееся в ходе проведения исследования, независимо от его связи с изучаемыми препаратами. Изменения клинико-лабораторных показателей квалифицировались как побочное явление только в том случае, если они предполагали наличие патологии и/или токсическое поражение органа и были настолько тяжелыми, что требовали активного вмешательства. К серьезным побочным явлениям относили состояния, угрожавшие жизни больного, требовавшие госпитализации или вызывавшие выраженную и устойчивую потерю трудоспособности.

Статистические методы. Отобранную для терапии (ОДТ) популяцию составляли все пациенты, получавшие исследуемые препараты, для которых получены те или иные данные об эффективности. Критериями включения в допротокольную (ДП) популяцию служили отмена ПССП, соблюдение пациентами предписанного режима терапии с отклонением не более 5 дней и безусловное выполнение всех остальных требований протокола.

Размер выборки рассчитывали, исходя из оценок изменения HbA1c в фазе III предшествовавших крупномасштабных испытаний при СД типа 2. Выборка из 400 пациентов (размер ОДТ популяции, послужившей основой для анализа) позволяет выявить разницу в содержании HbA1c порядка 0,3% с достоверностью 85%.

Эффективность. Первичный параметр исследования (уровень HbA1c в течение 16-недельного периода исследования) оценивали для ОДТ и ДП популяций путем анализа дисперсии повторных измерений (ANOVA), при котором значения HbA1c в ходе периода исследования считались динамическими переменными величинами, а исходные значения HbA1c — ковариантом. Вторичные параметры исследования (последняя достоверная оценка HbA1c, конечные кон-

центрации ГК и доза инсулина) анализировались только для ОДТ популяции. Профили ГК, построенные по 8 точкам, анализировали как первичные параметры исследования без поправки на исходные показатели. Динамику значений HbA1c в течение 16 недель анализировали также с использованием моделей ANOVA, которые учитывали такие прогностические демографические показатели, как пол пациента, страна проведения исследования, исходные ИМТ, длительность диабета и предшествовавшей терапии. Исходный уровень HbA1c считался ковариантом, а терапия — константой.

Безопасность. Показатели безопасности рассчитывали для всех пациентов, получавших изучаемые препараты, при уровне значимости 5%. Формальный статистический анализ случаев тяжелой гипогликемии не проводили, поскольку они были очень редки. Для регрессионного анализа эпизодов легкой гипогликемии использовали логарифмическую линейную модель Пуассона. Их частота оценивалась только в зависимости от характера терапии и страны проведения испытаний. Распределение гипогликемических эпизодов по времени суток анализировали с помощью критерия Мантеля Хэншеля, сравнивая вероятность одного или более эпизодов в дневные (с 06.00 до полуночи) и ночные (от полуночи до 06.00) часы.

Все статистические анализы проводили, используя версию SAS 6.12 и версию 8.0 с процедурой StatXact. При анализе повторных измерений (ANOVA) использовали смешанные процедуры, а при регрессионном анализе (модель Пуассона) — процедуру Genmod.

Результаты

Все больные получали по меньшей мере одну дозу BIAsp30 (n=201) или НПХ инсулина (n=202). 11 пациентов выбыли из исследования, у 2-х или менее пациентов каждой группы причиной исключения послужили побочное явление или отсутствие эффекта терапии. Рутинное медицинское обследование

выявило несколько случаев сопутствующей патологии, среди которых преобладали нейропатические или сердечно-сосудистые осложнения диабета. Демографические данные представлены в табл. 1.

Уровень HbA1c

За время терапии на протяжении 16 нед. содержание HbA1c линейно и достоверно уменьшалось у больных обеих групп (на 0,67 и 0,61% при введении соответственно BIAsp30 и НПХ инсулина, $p < 0,0001$ в сравнении с базальной величиной), а также в ОДТ и ДП популяциях (рис. 1). В течение месяца, разделявшего последовательные посещения больными лечебного учреждения, содержание HbA1c в крови параллельно снижалось примерно на 0,1–0,2% ($p < 0,0001$ между посещениями) и не стабилизировалось ко времени завершения исследования. Низкий ИМТ служил достоверным прогностическим показателем уменьшения содержания HbA1c по истечении 16-недельного периода терапии ($p = 0,01$).

При включении в анализ данных о терапии в предшествовавший исследованию период как наиболее достоверного предиктора содержания HbA1c по истечении 16 нед. ($p = 0,02$), его наиболее значительное снижение отмечали у больных, ранее получавших НПХ инсулин и у нелеченных инсулином больных. У больных, переведенных на двукратные в течение суток инъекции BIAsp30 после монотерапии НПХ инсулином, содержание HbA1c по прошествии 16 нед. уменьшалось значительно сильнее чем после перевода на ежедневные двукратные инъекции НПХ (соответственно -0,78% по сравнению с -0,58% $p = 0,003$), (рис. 2). Улучшение было связано, прежде всего со значительным

Таблица 1

Исходные демографические характеристики больных (среднее $\pm$ SD)

Показатель	Двухфазный инсулин аспарт 30	НПХ инсулин
Число больных, n	201	210
Возраст, годы	59,3 $\pm$ 9,7	59,6 $\pm$ 9,1
Пол (% мужчин)	47	50
Индекс массы тела, кг.м ²	28,0 $\pm$ 3,7	28,4 $\pm$ 3,7
Длительность диабета, годы	9,2 $\pm$ 5,6	10,5 $\pm$ 6,8
Исходное содержание HbA1c, %	8,8 $\pm$ 1,3	8,8 $\pm$ 1,2
Предшествовавшая терапия, % монотерапия НПХ инсулином	66 (33%)	66 (33%)
НПХ + пероральные сахароснижающие препараты	55 (27%)	59 (29%)
Только пероральные сахароснижающие препараты	78 (39%)	75 (37%)
Отсутствие терапии	2 (1%)	2 (1%)

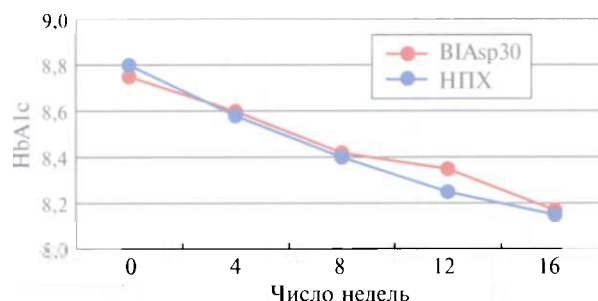


Рис. 1. Двухфазный инсулин аспарт 30 (BIAsp30) и НПХ инсулин значительно снижали содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) при двукратном в течение суток введении на протяжении 16 нед. (отобранная для терапии (ОДТ) популяция; $p < 0,0001$ по сравнению с исходным значением и уровнем HbA1c между последовательными ежемесячными определениями).

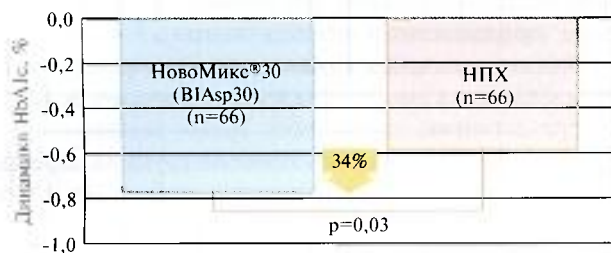


Рис. 2. У больных, получавших до начала исследования монотерапию НПХ-инсулином, содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) после перевода на ежедневные двукратные инъекции двухфазного инсулина аспарт 30 (BIAsp30) уменьшалось значительно сильнее, чем после перевода на НПХ-инсулин дважды в день ($p=0,03$).

понижением уровня HbA1c в течение первых 4 недель терапии (-0,42%). В этой подгруппе больных с исходным средним уровнем HbA1c 8,7% (меньшим чем у нелеченных инсулином больных и у пациентов, получавших НПХ в сочетании с ПССП), конечное содержание HbA1c после завершения исследования составляло 7,9%.

Хотя введение BIAsp30 и НПХ инсулина дважды в день вызывало заметное снижение уровня HbA1c у больных, ранее не получавших инсулин или получавших комбинированное лечение НПХ и ПССП (табл. 2), различия между результатами обоих видов

Таблица 2

Уменьшение содержания гликированного гемоглобина у больных, ранее не получавших инсулин или получавших комбинированное лечение НПХ и пероральными сахароснижающими препаратами до начала ежедневных двукратных инъекций двухфазного инсулина аспарт 30 или НПХ инсулина				
Показатель	Больные, не получавшие инсулин		Сочетанная терапия НПХ и пероральными гипогликемизирующими препаратами	
	Двухфазный инсулин аспарт	НПХ инсулин	Двухфазный инсулин аспарт	НПХ инсулин
Содержание HbA1c, %				
исходно	9,00	9,10	8,80	8,80
через 16 нед.	8,24*	8,24*	8,36*	8,54*
Уменьшение содержания HbA1c, %	-0,76	-0,86	-0,26	-0,44

* $p<0,0001$ по сравнению с исходной величиной. (Достоверные различия между результатами обоих видов терапии в каждой подгруппе отсутствовали).

терапии в пределах каждой группы были недостоверными. Отсутствовали также статистически достоверные различия между группами больных, ранее не получавших инсулин и получавших НПХ инсулин вместе с ПССП.

Ежедневный контроль уровня глюкозы. Среднесуточные концентрации ГК у больных, получавших BIAsp30 или НПХ инсулин, до начала исследования составляли соответственно 11,2 и 11,3 ммоль/л, а после его завершения в обеих группах достоверно уменьшались до 9,4 ммоль/л ($p<0,0001$ по сравнению с исходной величиной). Аналогичным образом изменялся диапазон концентраций ГК (уменьшение на 1,55 и 1,57 ммоль/л у больных, получавших соответственно BIAsp30 и НПХ инсулин); различия между обоими видами терапии недостоверны. Начиная с первой недели исследования, у больных, ранее получавших монотерапию НПХ, среднесуточная концентрация ГК под воздействием BIAsp30 уменьшалась значительно сильнее, чем под влиянием НПХ инсулина ($p=0,03$).

Контроль постпрандиальной гликемии. Концентрация ГК после еды на протяжении 16-недельной терапии снижалась в обеих группах; после завтрака — на 2,3 и 2,2 ммоль/л под воздействием соответственно BIAsp30 и НПХ инсулина. После обеда снижение составляло соответственно 1,9 и 2,1 ммоль/л, после ужина — 2,3 и 2,1 ммоль/л. Средний суммарный прирост концентрации глюкозы после всех трех приемов пищи при терапии BIAsp30 достоверно уменьшался (на 0,69 ммоль/л, $p<0,0001$) благодаря снижению гликемии после завтрака (на 1,26 ммоль/л, $p<0,0001$) и после ужина (1,33 ммоль/л, $p<0,0001$), хотя после обеда концентрация глюкозы повышалась (на 0,56 ммоль/л, $p=0,003$), (рис. 3).



Рис. 3. При терапии двухфазным инсулином аспартом 30 (BIAsp30) повышение концентрации глюкозы после завтрака и ужина было слабее, чем при терапии НПХ-инсулином, однако концентрация ГК после обеда была выше. Уровень суммарной среднесуточной постпрандиальной гликемии при терапии BIAsp30 был на 0,69 ммоль/л ниже. Результаты анализа данных для всей группы. * $p<0,005$; ** $p<0,0001$.

Контроль уровня глюкозы натощак и в ночное время. Концентрация ГК в 23.00 или перед сном (если он имел место раньше) у получавших BIAsp30 больных уменьшалась на 0,72 ммоль/л ($p < 0,004$), однако к 02.00 ч различие исчезало. Концентрация ГК натощак также уменьшалась в обеих группах (на 1,4 и 1,5 ммоль/л при введении им соответственно BIAsp30 и НПХ инсулина), но ее конечная величина у пациентов, получавших BIAsp30, была на 0,95 ммоль/л выше ($p < 0,0001$). В группе больных, ранее получавших монотерапию инсулином НПХ, концентрация глюкозы натощак при введении BIAsp30 была на 0,96 ммоль/л выше, чем при ежедневных двукратных инъекциях НПХ инсулина ($p = 0,0009$ при анализе, начиная с первой недели исследования). Качество контроля гликемии в ночное время было практически одинаковым при обоих режимах терапии: при введении BIAsp30 и НПХ инсулина соответственно у 10,9 и 11,4% пациентов зарегистрированы один или более ночных эпизодов слабой гипогликемии ($P = NS$).

Доза инсулина. Среднесуточная доза инсулина в обеих группах на протяжении периода терапии возрастала и не стабилизировалась ко времени завершения исследования (рис. 4). Больным, получавшим BIAsp30, требовалось большее ее увеличение (0,23 МЕд/кг) нежели при терапии НПХ инсулином (0,15 междунар.ед/кг, $p = 0,004$).

Безопасность

Гипогликемия. Тяжелая гипогликемия имела место менее чем у 2% больных обеих групп. Легкие эпизоды гипогликемии при терапии BIAsp30 отмечались чаще (341 эпизод у 77 больных по сравнению с 285 у 68 больных при терапии НПХ инсулином). Тем не менее, относительный риск легкой гипогликемии в обеих группах существенно не отличался ($RR = 1,21$ [95% CI: 0,77;

1,90]; $p = 0,40$). У больных обеих групп эпизоды гипогликемии чаще регистрировались в течение первой недели терапии; их частота уменьшалась по мере продолжения исследования. Распределение гипогликемических эпизодов на протяжении суток достоверно не отличалось в зависимости от характера лечения.

Другие побочные явления. В обеих группах зарегистрировано одинаковое количество побочных явлений (141 у 72 пациентов при лечении BIAsp30 по сравнению со 141 у 76 пациентов при лечении НПХ инсулином). В большинстве случаев побочные явления были слабыми или умеренной тяжести. Чаще всего отмечались такие симптомы, как головная боль и «гриппозное» состояние. Из исследования были исключены 3 пациента с побочными явлениями, однако только 1 из этих случаев был связан с проводившейся терапией (аллергия на протамин в группе больных, получавших НПХ инсулин). У 1-го пациента в каждой группе изменился вес (прирост на 5 и 8% при терапии соответственно BIAsp30 и НПХ инсулином). Серьезные побочные явления имели место менее чем у 5% больных каждой группы, хотя при терапии НПХ инсулином они развивались несколько чаще (8 случаев у 7 пациентов), чем при терапии BIAsp30 (5 случаев у 5 пациентов). Ни одно из них не было связано с применением исследуемых препаратов. Клинически значимые изменения биохимических и гематологических параметров отсутствовали.

Обсуждение

Результаты эпидемиологических исследований взаимосвязи между уровнем постпрандиальной гликемии и частотой макрососудистых осложнений позволили предположить, что коррекция концентрации глюкозы после еды может служить средством профилактики некоторых осложнений СД.

Во время постпрандиальных пиков гипергликемии имеет место характерное для плохо компенсированного диабета избыточное гликирование белков [16-20]. Это обстоятельство имеет большое значение, поскольку уровень HbA1c коррелирует с риском поздних микро- и макрососудистых осложнений и плохими исходами [21-24]. Кроме того, несмотря на отсутствие проспективных исследований с целью поиска методов снижения концентрации глюкозы после еды, результаты нескольких крупномасштабных эпидемиологических проектов показывают, что концентрация ГК после пероральной нагрузки глюкозой более тесно коррелирует с неблагоприятным исходом сердечно-сосудистых расстройств и гибелью больных нежели концентрация ГК натощак [25-29].

Идеальная терапия СД типа 2 должна имитировать

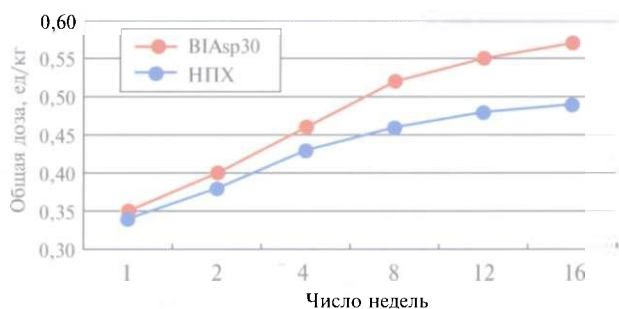


Рис. 4. Среднесуточная доза инсулина повышалась у больных, получавших как BIAsp30, так и НПХ-инсулин, и не стабилизировалась до конца исследования; при терапии двуфазным инсулином аспартом 30 BIAsp30 требовалось более значительное повышение дозы ($p = 0,004$).

«физиологический профиль инсулина», при котором его концентрация в плазме крови быстро возрастает после еды, хотя базальный уровень между приемами пищи не обязательно повышен, что снижает риск гипогликемии и увеличения веса. Прежде единственной формой готовых смесей инсулина был ВНІ30, однако с появлением новых аналоговых смесей инсулина, в том числе ВІАsp30, стало возможным сочетать преимущества инсулинов для нормализации базальный и постпрандиальной гликемии в составе одной инъекции, вводимой непосредственно перед приемом пищи. Обеспечивая более гибкую адаптацию образа жизни, эти новые средства значительно облегчают выполнение больными предписанного режима терапии, что является важным средством предупреждения тяжелых последствий диабета.

В описываемом исследовании инъекции производились дважды в день, непосредственно перед завтраком и ужином, в соответствии с рекомендациями по использованию ВІАsp30. Могут возразить, что такой план исследования обеспечивает повышенную эффективность ВІАsp30, поскольку инъекции НПХ инсулина обычно не столь тесно привязаны ко времени приема пищи. Однако, это выбрано для обеспечения проведения испытаний с двойным слепым контролем. Такой протокол позволит получить более достоверные данные чем альтернативное исследование открытого типа. В данном исследовании инъекции НПХ инсулина и ВІАsp30 дважды в день на протяжении 16 нед. значительно повышали качество метаболического контроля на фоне снижения, из месяца в месяц, содержания HbA1c в крови больных обеих групп. Содержание HbA1c продолжало уменьшаться на всем протяжении исследования и не стабилизировалось ко времени его окончания.

Следовательно, необходимо более длительное изучение максимальных возможностей этих терапевтических режимов и различий между ними. В обоих случаях параллельно уменьшению содержания HbA1c уменьшались среднесуточные концентрации ГК, а также диапазон их колебаний, тогда как концентрация глюкозы после еды увеличивалась слабее, чем в отсутствие терапии. ВІАsp30 значительно эффективнее контролировал постпрандиальную гликемию. Его повышенная активность подтверждается тем обстоятельством, что у больных с гораздо более высокой концентрацией ГК натощак чем у пациентов, получавших НПХ инсулин, он вызывал такое же уменьшение содержания HbA1c, как НПХ. Не исключено, что при более тщательном подборе доз ВІАsp30 для достижения такой же гликемии натощак, как при терапии НПХ инсулином, можно добиться более выраженного снижения содержания HbA1c.

Как и ожидалось, вероятность уменьшения содержания HbA1c возрастала у пациентов с низким

ИМТ; вес тела не учитывался при статистическом анализе данных, так как он увеличивался лишь у небольшого числа больных каждой группы.

Полученные результаты подтверждают целесообразность терапии ВІАsp30 в качестве «следующего шага» на пути повышения эффективности лечения диабета, слабо компенсированного ПССП или разовыми инъекциями НПХ инсулина. При традиционном подходе в отсутствие эффекта ПССП больных обычно переводят на однократные в течение суток инъекции НПХ инсулина; если у больных, получающих такую терапию, качество метаболического контроля ухудшается, им дополнительно назначают вторую инъекцию. Настоящее исследование продемонстрировало потенциальную возможность успешности терапии путем перевода больных на инъекции ВІАsp30 вместо увеличения суточных доз НПХ инсулина. Существенно, что преимущества терапии ВІАsp30 достигаются без повышения риска гипогликемии, поскольку ее тяжелые случаи в данном исследовании регистрировались лишь у небольшого числа больных (менее чем у 2% в каждой группе). Частота легких гипогликемий достоверно не отличалась от наблюдавшейся в группе больных, получавших НПХ инсулин. Относительно более высокая частота гипогликемии в течение первой недели терапии в обеих группах позволяет предположить, что больные быстро обучаются подбирать время введения и дозы инсулина, чтобы снизить вероятность нежелательных явлений.

Дозу инсулина в ходе исследования пришлось увеличить в обеих группах. Это показывает, что для поддержания его достаточной базальной концентрации с помощью препарата, содержащего 70% базального инсулина, доза должна быть выше, чем при использовании препарата со 100% базальной активностью (НПХ инсулина). Повышение дозы было более значительным у больных, получавших ВІАsp30. Это, возможно, отражает тот факт, что пациенты подбирали дозу инсулина, стремясь прежде всего добиться желаемой концентрации глюкозы натощак; для достижения этой цели они эффективно уравнивали ночную базальную дозу. Это обстоятельство не имело клинического значения, поскольку повышение дозы при терапии ВІАsp30 не сопровождалось гипогликемией или утратой контроля концентрации глюкозы после еды. Прогрессивное увеличение потребности в инсулине, имевшее место в настоящем исследовании, свидетельствует о необходимости дальнейших испытаний, чтобы выяснить возможность еще более значительного уменьшения содержания HbA1c при оптимизации инсулинотерапии.

Результаты анализа следует интерпретировать с осторожностью, поскольку для них отсутствовал протокол, гарантировавший устойчивую терапию. Тем не менее, выявленные тенденции клинически значимы и потому включены в публикуемые мате-

риалы. Как и ожидалось, интенсификация терапии у пациентов, которые ранее лечились только НПХ или вообще не получали инсулин, приводила к более выраженному улучшению метаболического контроля по сравнению с больными, которые в предшествовавшем исследовании периоде получали сочетанную терапию НПХ инсулином и ПССП. Перевод больных, ранее получавших ежедневные однократные инъекции НПХ инсулина, на двукратные инъекции ВІАсп30, приводил к более значительному и достоверному уменьшению содержания HbA1c по сравнению с больными, которым назначали вторую инъекцию НПХ. Кроме того, у пациентов этой группы прослеживалась общая, но более выраженная тенденция снижения концентрации ГК после завтрака и ужина, несмотря на повышенный уровень гликемии натощак. Дополнительным преимуществом двукратных инъекций ВІАсп30 по сравнению с двумя инъекциями НПХ инсулина было небольшое, но достоверное снижение среднесуточной концентрации ГК, которое имело место у больных, получавших монотерапию в форме одной ежедневной дозы НПХ инсулина, но отсутствовало у остальных пациентов. Это обстоятельство подтверждает, что при неудовлетворительной компенсации диабета ежедневными однократными инъекциями НПХ перевод больных на ВІАсп30 даст более благоприят-

ный результат, чем назначение второй инъекции НПХ инсулина.

Пациенты, лечение которых начато ВІАсп30, получали такие же преимущества, как больные, переведенные на этот препарат после монотерапии НПХ инсулином. У них значительно уменьшались концентрация ГК после завтрака и ужина, а также среднесуточный уровень постпрандиальной гликемии по сравнению с больными, лечение которых началось ежедневными двукратными инъекциями НПХ инсулина. Терапия ВІАсп30 позволяет сочетать общий метаболический контроль и контроль концентрации ГК после еды, низкий риск гипогликемии и простоту терапевтического режима.

Настоящее исследование показывает, что этот вид терапии значительно улучшает оба аспекта гликемического контроля и хорошо переносится больными, нуждающимися в инсулине для лечения СД типа 2. Она дает особенно хорошие результаты при неудовлетворительной компенсации на фоне терапии ПССП или однократными в течение суток инъекциями НПХ инсулина.

Настоящее исследование является частью программы клинических разработок для терапии ВІАсп30 и было поддержано компанией Ново Нордиск

Литература

1. European NIDDM Policy Group. A. Desktop Guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), 2nd edn. European NIDDM Policy Group. Berlin: Springer-Verlag, 1987.
2. European diabetes policy group 1999. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 1999; 16: 716-730.
3. Gaster B., Hirsch I. Arch Intern Med 1998; 158: 134-140.
4. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E et al Diabetes Res Clin Pract 1995;28;103-117.
5. Hermansen K. Vaaler S., Madsbad S. Metabolism 2002; 51(7):896-900.
6. Hermansen K Colombo M, Strorgaard H et al. Diabetes Care 2002; 25(5): 883-888.
7. Mcorley P, Bell P, Jacobsen L et al Clin Ther 2002; 24(4): 530-539.
8. Overmann H, Heinemann L. Diabetes Res Clin Pract 1999;43;137-142.
9. Hermansen K. Vaaler S., Madsbad S. Diabetes 2001;50(2):A95.
10. Boehm B, Home P, Behrend C et al. Diabet Med 2002; 19(5): 393-399.
11. Home P, Lindholm A, Riis A, Diabet Med 2000; 17: 762-770.
12. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Diabetes Care 2000;23; 583-588.
13. Colagiuri S, Heller S, Vaaler S et al. Diabetologia, 2001;44(Suppl. 1):A210.
14. Jacobsen L, Sogaard B, Riis A, Eur J Clin Pharmacol 2000; 56(5): 399-403.
15. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Diabetes Care 1997; 20: 1612-1614.
16. Hall P, Cook J, Sheldon J et al Diabetes Care 1984;7:147-150.
17. Little R, England J, Wiedmeyer H et al Diabetes 1998;37:60-64.
18. Larsen M. Diabetes Res 1989;12:67-70.
19. Shima K, Abe F, Chikakiyo H, Ito N. Diabetes Res Clin Pract 1989;7;243-250.
20. Lebovitz H. Diabetes Res Clin Pract 1998;40;S27-S28.
21. Klein R. Diabetes Care 1995;18:258-271.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. JAMA 1996;276(17):1409-1415.
23. Standl E, Balletshofer B, Dahl B et al. Diabetologia, 1996;39:1540-1545.
24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Lancet 1998; 352 (9131):837-853.
25. Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al. Diabetologia, 1996;39:1577-1583.
26. Haffner S. Endocr Rev 1998; 19:583-592.
27. Balkau B, Shipley M, Jarrett R. Diabetes Care 1998;21:360-367.
28. Tominaga M, Igarishi K, Eguchi H et al. Diabetes Care 1999;22:920-924.
29. The DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. // Lancet 1999;354(9179):617-621.

Получено разрешение №48053 от 30 января 2004 г. на публикацию перевода данной статьи на русском языке. Настоящее разрешение дано Blackwell Publishing Ltd.