



И.М. Фуштей¹, Л.И. Витохина¹, В.В. Черникова², Э.Ю. Гура²

СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

¹Запорожская медицинская академия последипломного образования,

²КУ «Запорожский областной клинический эндокринологический диспансер»

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, інсулінотерапія, глікований гемоглобін, інсулін гларгін.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, гликированный гемоглобин, инсулин гларгин.

Key words: type 2 diabetes, insulin therapy, glycated hemoglobin, insulin glargine.

Висвітлюються питання раннього призначення інсулінотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Наведено власні дані застосування інсуліну гларгін як у монотерапії, так і в комбінованому лікуванні. Отримані дані свідчать про його достатню ефективність та добру переносимість, що дозволяє рекомендувати препарат для ширшого застосування у якості базального інсуліну.

Обсуждаются вопросы раннего назначения инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Приводятся собственные данные применения инсулина гларгин как в монотерапии, так и в комбинированном лечении. Полученные данные свидетельствуют о его достаточной эффективности и хорошей переносимости, что позволяет рекомендовать препарат для более широкого применения в качестве базального инсулина.

In article questions of early appointment of an insulin therapy in patients, suffers from diabetes mellitus type 2 are discussed. Own results of insulin glargine using, both in monotherapy, and in the combined treatment are cited. The obtained data testify to its sufficient efficiency and well tolerate, that allows recommending a medication for wider application as basal insulin.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) – одно из наиболее тяжелых хронических заболеваний. Распространенность этой патологии постоянно увеличивается во всех возрастных группах, во всех географических зонах как среди мужчин, так и среди женщин. СД 2 типа – одна из 3 нозологий, которые обуславливают наиболее высокую инвалидизацию и летальность. Клинические последствия заболевания, ведущие к ранней инвалидизации и высокой смертности, – это поздние сосудистые осложнения диабета. СД 2 типа является ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности, потери зрения и нетравматической ампутации нижних конечностей у лиц трудоспособного возраста. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа составляет 70–80%.

Хроническая гипергликемия как ведущий фактор развития поздних осложнений заболевания требует оптимального лечения с достижением целевых метаболических показателей с момента дебюта СД 2 типа.

Однако на практике достижение и длительное поддержание нормального уровня глюкозы в крови больных – достаточно сложная задача. Большинство пациентов в развитых странах мира, в том числе и на Украине, не достигают рекомендованных терапевтических целей. Серьезные проблемы в отношении управления СД 2 типа обусловлены, чаще всего, выжидательной врачебной тактикой и неиспользованием активных методов лечения, способных эффективно повлиять на его конечный результат.

В настоящее время четко определены цели лечения СД: гликемия натощак – меньше 5,7 ммоль/л, через 2 часа после еды – ниже 7,5 ммоль/л, перед сном – 6,0–7,0 ммоль/л. Целевой уровень гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}), рекомендованный Американской диабетической ассоциацией (АДА), составляет менее 7%. Рекомендации ВОЗ и Между-

народной федерации диабета (IDF) еще более жесткие: уровень Hb_{A1c} не должен превышать 6,5% [1,2,7].

Необходимость постоянного усиления сахароснижающей терапии связана, в первую очередь, с прогрессирующим естественным течением СД 2 типа. Снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы начинается задолго до манифестации заболевания и к моменту диагностики 50% β -клеток поджелудочной железы приостанавливают продукцию эндогенного инсулина с последующей ежегодной потерей около 5% функционирующих β -клеток.

Еще до недавнего времени отсутствовала четкая единая концепция о назначении инсулинотерапии больным СД 2 типа. Теперь, согласно обновленному консенсусу АДА/EASD по лечению СД 2 типа (2009), необходимо раннее назначение базального инсулина. Этому способствовали доказанная в ряде контролируемых исследований высокая клиническая эффективность инсулина в снижении Hb_{A1c} , а также внедрение в практику новых препаратов инсулина с улучшенными фармакологическими характеристиками (схема 1).

Впервые рекомендации АДА/EASD по лечению СД 2 типа разделены на 2 уровня [2].

Уровень 1 (основной): «хорошо подтвержденная базовая терапия». Эти вмешательства представляют собой наиболее хорошо изученные, самые эффективные и наиболее экономически целесообразные терапевтические подходы, направленные на достижение целевых показателей гликемического контроля.

Уровень 2: «менее хорошо подтвержденная базовая терапия». Эти вмешательства представляют собой подходящие варианты лечения для некоторых пациентов с СД 2 типа, однако они помещены на 2-й уровень из-за ограниченного опыта клинического применения или соображений безопасности.



Схема 1. Алгоритм по управлению СД 2 типа ADA/EASD (2009).

Примечание: ^апроизводные сульфонилмочевины, иные, чем глибенкламид (глибурид) или хлорпропамид; ^бнедостаточный период клинического применения для уверенности в безопасности.

Есть данные о том, что около 30% больных СД 2 типа получают инсулинотерапию, а 95% таких больных нуждаются в ней.

Раннее и обоснованное назначение инсулинотерапии является основным фактором в достижении и длительном поддержании целевых уровней гликемии. Для больных СД 2 типа с Hb_{A1c} выше 8,5%, а также для пациентов с клиническими симптомами гипергликемии предпочтительно назначение базального инсулина. Введение экзогенного инсулина оказывает положительное влияние на углеводный, жировой и белковый обмен посредством нескольких механизмов. Прежде всего, он стимулирует депонирование и ингибирует расщепление глюкозы, аминокислот и жиров. Инсулин снижает концентрацию глюкозы за счет усиления ее транспорта внутрь клетки через клеточную мембрану миоцитов и адипоцитов, а также ингибирования печеночной продукции глюкозы (гликогенолиз и глюконеогенез). Инсулин стимулирует липогенез (депонирование) и ингибирует использование жира в энергетическом обмене (липолиз и окисление СЖК). Он стимулирует белковый синтез и ингибирует протеолиз в мышечной ткани [2,5,8]. Несмотря на наличие инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии у большей части пациентов с СД 2 типа, применение инсулинотерапии позволяет снизить сердечно-сосудистые риски. Исследования показали, что несвоевременно начатое интенсивное снижение уровня гликозилированного гемоглобина не оказывает выраженного

влияния на развитие атеросклероза. Если же терапевтическое вмешательство начато вовремя (в момент установления диагноза или до развития осложнений), то оно оказывает эффективное действие и снижает риск сердечно-сосудистых событий в дальнейшем [6,8].

Международная группа по консенсусу рекомендует назначать базальный инсулин на ночь или утром, начиная с дозы 10 МЕ в день или 0,2 МЕ/кг. Далее дозу базального инсулина необходимо титровать, повышая на 2 МЕ каждые 3 дня, основывая ее на мониторинге ежедневных показателей глюкозы капиллярной крови натошак (ГКН) до тех пор, пока ГКН не достигает указанного интервала (3,9–7,2 ммоль/л).

При уровне ГКН выше 10 ммоль/л нужно увеличивать дозу на 4 МЕ каждые 3 дня. В случае гипогликемии или неадекватного уровня гликемии, дозу следует снизить на 4 МЕ и больше или на 10%, если доза составляет более 60 МЕ. Указанный режим лечения необходимо соблюдать, определяя в дальнейшем значение Hb_{A1c} каждые 2–3 месяца. В целом, потребность в инсулине индивидуальна и зависит как от инсулинсекреторной способности β -клеток, сниженной на фоне глюкозотоксичности, так и от степени инсулинорезистентности. Для достижения метаболического контроля тучным пациентам с СД 2 типа, имеющим различной степени выраженности ИР, может потребоваться 1 МЕ инсулина и более на 1 кг массы тела в сутки. Следует подчеркнуть, что главным критерием адекватности дозы инсулина является уровень гликемии.

Практически все имеющиеся на сегодня базальные



инсулины (инсулины среднего и длительного действия) обладают таким серьезным недостатком, как выраженные пики активности. Это повышает риск развития гипогликемии, затрудняет подбор эффективной дозы при титрации и, соответственно, достижение терапевтических целей.

В настоящее время инсулин гларгин (Лантус) является единственным беспииковым аналогом человеческого инсулина для 24-часового контроля уровня гликемии. Введение гларгина, оправданное с патофизиологической точки зрения, эффективно подавляет избыточную продукцию глюкозы печенью, позволяет снизить глюкозотоксичность и уменьшить инсулинорезистентность. Однократная инъекция Лантуса обеспечивает максимально эффективный контроль гликемии независимо от времени введения в течение суток, значительно снижает риск гипогликемии и вариабельность концентрации глюкозы в течение суток, в отличие от препаратов человеческого инсулина среднего и длительного действия, что значительно улучшает качество жизни больных и облегчает переход к инсулинотерапии как для врача, так и для пациента.

Отличительной чертой инсулина Лантус является одинаковая эффективность его применения, не зависящая от места подкожного введения.

Важно и то, что длительная эффективная терапия Лантусом больных СД 2 типа, из которых у 85–90% отмечается ожирение, не оказывает отрицательного влияния на массу тела.

Инсулинотерапия СД 2 типа может применяться как самостоятельный метод, однако, учитывая многокомпонентность патогенеза заболевания, наличие у таких больных инсулинорезистентности и ожирения, большинство из них нуждается в комбинированной терапии. Высокая эффективность и безопасность комбинации инсулина гларгин с ПССП продемонстрирована в ряде исследований [2,4,5].

Целесообразна комбинация 1 инъекции Лантуса на ночь и прием 1 таблетки амарила или амарила М утром – при этом быстрее достигается оптимальный уровень гликемического контроля при использовании меньшей дозы Лантуса, в сравнении с монотерапией Лантусом. В случае недостаточной эффективности контроля гликемии от такой комбинации рекомендуется присоединение к инсулину гларгин аналога инсулина ультракороткого действия Эпайдра [3,5,9].

Врачи-эндокринологи Запорожской области и КУ «Областной клинический эндокринологический диспансер», в частности, также имеют достаточный клинический опыт использования Лантуса в терапии пациентов с СД 2 типа. В настоящее время 181 больной СД 2 типа получает лечение инсулином Лантус как в монотерапии, так и в комбинации с Эпайдрой или ПССП.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение эффективности и безопасности использования базального инсулина Лантус в терапии больных СД 2 типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы показатели гликемического контроля 142 пациентов (86 женщин и 56 мужчин). Средний возраст составил $58,2 \pm 6,4$ года. Длительность заболевания – $10,1 \pm 4,8$ года. Индекс массы тела (ИМТ) составил $31,8 \pm 2,3$ кг/м²,

окружность талии – $96,2 \pm 11,6$ см. У 12 пациентов имелось ожирение (индекс массы тела – $32,4 \pm 2,3$ кг/м²).

Главными причинами перевода больных на инсулинотерапию Лантусом были отсутствие эффекта от предшествующей терапии, в том числе и на инсулине, а также развитие поздних осложнений сахарного диабета. У 57 человек (40,1%) выявлена диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии (74%) и протеинурии (26%). 108 человек имели диабетическую ретинопатию. Диабетическая полинейропатия диагностирована у 112 пациентов (78%), ишемическая болезнь сердца – у 54 (38,1%).

Инсулин Лантус назначался однократно в 21–22 часа по 20–40 ЕД (средняя доза 28 ЕД). Титрацию дозы проводили раз в 3 дня с изменением дозы на 2–4 ЕД, в зависимости от уровня гликемии натощак с учетом показателей гликемии перед сном. Пациенты с ожирением получали Лантус в комбинации с метформином (2–3 г в сутки). Пациентам, имеющим показания к назначению инсулина короткого действия, присоединяли к терапии инсулин Эпайдра (средняя доза 16 ЕД) или Актрапид НМ (средняя доза 22 ЕД). Эффективность терапии оценивали по уровню гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и уровню Hb_{A1c} через 12 и 24 недели.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ Microsoft Excel с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До назначения базального инсулина колебания гликемии натощак составляли от 8,6 ммоль/л до 12,4 ммоль/л (средняя гликемия $9,6 \pm 0,2$ ммоль/л), средний уровень постпрандиальной гликемии составлял $16,2 \pm 0,8$ ммоль/л. Гликированный гемоглобин был также существенно повышенным – от 8,6 до 13,2% (средний показатель – 9,8%).

На момент контроля отмечено достоверное снижение уровня гликемии натощак до $6,7 \pm 1,3$ ммоль/л ($p < 0,01$) и постпрандиальной гликемии до $7,8 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Через 12 недель от начала лечения содержание Hb_{A1c} снизилось до $7,2 \pm 0,4\%$ и не превышало указанного значения на протяжении всего наблюдения.

У пациентов с выраженными поздними осложнениями и со сниженной массой тела положительный эффект был достигнут назначением Лантуса с инсулином короткого действия. В общей сложности, компенсации углеводного обмена удалось достичь у 58% пациентов, получавших базальный инсулин гларгин, что свидетельствует об эффективности назначения последнего в адекватной дозе перед сном, для достижения компенсации углеводного обмена у больных СД 2 типа, у которых ранее не удавалось достичь нормогликемии на других сахароснижающих препаратах.

Компенсация СД сопровождалась значительным улучшением общего состояния больных и исчезновением основных жалоб. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы через 24 недели не обнаружила динамики в клинической картине и изменений на ЭКГ



и эхокардиографическом обследовании. Не отмечены также существенные сдвиги в липидном обмене. На протяжении всего периода наблюдения без ухудшения оставались показатели функционального состояния печени и почек. За время наблюдения ни у одного пациента не наблюдались увеличение массы тела более 0,5 кг и значимых ночных гипогликемий.

ВЫВОДЫ

1. Пациентам с СД 2 типа, у которых не удается достичь или поддерживать целевые уровни гликемии с помощью модификации образа жизни и применения терапии первой линии, целесообразно раннее назначение инсулинотерапии, особенно пациентам с уровнем $Hb_{A1c} > 8,5$.

2. Ранняя инсулинотерапия имеет явные преимущества в лечении пациентов с СД 2 типа и играет важную роль в достижении адекватного контроля гликемии и снижении риска осложнений.

3. Высокая эффективность и хороший профиль безопасности инсулина Лантус обеспечивают эффективную стратегию лечения пациентов с СД 2 типа при его присоединении к пероральной сахароснижающей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под. ред. *И.И. Дедова, М.В. Шестаковой*. – М., 2006.
2. *Анциферов М.Б.* Инициация инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа / *М.Б. Анциферов* // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, №5. – С. 3–5.
3. Роль инсулиновой терапии в компенсации сахарного диабета / *М.И. Балаболкин, Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова и др.* // РМЖ Эндокринология. – 2007. – Т. 15, №27. – С. 2072–2076.
4. *Бирюкова С.В.* Современные проблемы лечения сахарного диабета 2-го типа – новые перспективы (консенсус ADA/EASD, 2008) / *С.В. Бирюкова* // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, №6. – С. 3–7.
5. *Глинкина И.* Использование современных препаратов инсулина в комбинированном лечении больных сахарным диабетом 2 типа / *И. Глинкина, М. Павлова, В. Пронин* // Врач. – 2006. – №3. – С. 16–19.
6. *Питерс-Хармел Э.* Инсулинотерапия [текст] / *Э. Питерс-Хармел, Р. Матур*; пер. с англ. *Д.Е. Колоды, А.Л. Красновского, А.В. Мишарина и др.* // Сахарный диабет. – М., 2008. – С. 121–158.
7. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. – Brussels, 2005.
8. LeRoith D. Metabolic memory in diabetes – focus on insulin / *D. LeRoith, V. Fonseca, A. Vinik* // Diabetes Metab Res Rev. – 2005. – Vol. 21, № 2. – P. 85–90.
9. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups / *H. Yki-Järvinen, L. Juurinen, M. Alvarsson et al.* // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, № 6. – P. 1364–1369.

Сведения об авторах:

Фуштей И.М., д. мед. н., профессор, проректор по научной работе, зав. каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ЗМАПО.

Витохина Л.И., к. мед. н., доцент каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ЗМАПО.

Черникова В.В., главный врач КУ «Областной клинический эндокринологический диспансер», внештатный областной эндокринолог.

Гура Э.Ю., ординатор диабетического отделения КУ Областной клинический эндокринологический диспансер».

Адрес для переписки:

Витохина Людмила Ивановна. 69001, г. Запорожье, бул. Шевченко, 25, каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии.

Тел.: (0612) 224 09 03.

E-mail: zmapo15@gmail.com.