

М.В. Власенко

Вінницький національний  
медичний університет  
ім. М.І. Пирогова

## ЗНАЧЕННЯ ІНСУЛІНОВОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЕНСАЦІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

### Резюме

Число хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, які потребують лікування інсуліном, значно збільшується, і на сьогодні їх уже набагато більше, ніж пацієнтів із ЦД 1 типу. Наразі більше 30% усіх хворих на ЦД 2 типу отримують інсулін. При цьому показання для призначення інсуліну і вибір тактики інсулінотерапії при ЦД 2 типу далеко не такі однозначні, як при ЦД 1 типу. Схеми інсулінотерапії та показання до неї на сьогодні є актуальним питанням.

### Ключові слова

Цукровий діабет 2 типу, інсулінотерапія, індивідуальне лікування.

Число хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, які потребують лікування інсуліном, значно збільшується, і на сьогодні їх уже набагато більше ніж пацієнтів із ЦД 1 типу. Наразі більше 30% усіх хворих на ЦД 2 типу отримують інсулін [1]. За новою класифікацією цукрового діабету виключені терміни «інсулінозалежний» або «інсулінонезалежний» ЦД. Це підкреслює той факт, що необхідність в інсулінотерапії не є тільки виключно для хворих ЦД 1 типу, але може визначатись низкою показань і при ЦД 2 типу. При цьому показання для призначення інсуліну і вибір тактики інсулінотерапії при ЦД 2 типу є далеко не такими однозначними, як при ЦД 1 типу.

Тривалість періоду від дебюту захворювання ЦД 2 типу й початку інсулінотерапії сильно варіює та залежить від низки чинників. Найбільш значимими серед них є зниження функціональних можливостей  $\beta$ -клітин і розвитку відносного інсулінодефіциту. Необхідність в інсулінотерапії може бути обумовлена посиленням чинників інсулінорезистентності внаслідок приєднання інтеркурентних захворювань, збільшення маси тіла, вагітності, ятрогенного збільшення цукру крові (приймання діабетогенних медичних препаратів).

Аналізуючи патофізіологію ЦД 2 типу приходимо до висновку про те, що інсулінотерапія може компенсувати всі три головні дефекти, характерні для ЦД 2 типу: недостатність секреції інсуліну, надлишкову продукцію глюкози печінкою (ендогенна гіперглікемія) і зниження утилізації глюкози [2, 3]. Позитивні ефекти інсулінотерапії, особливо покращання ендогенної секреції інсуліну та зменшення інсулінорезистентності, можуть мати вторинний характер за рахунок зниження глікемії – зменшення глюкозотоксичності. Під глюкозотоксичністю розуміють негативний вплив гіперглікемії

на здатність  $\beta$ -клітин секретувати адекватну кількість інсуліну у відповідь на надходження глюкози, а також посилення інсулінорезистентності й продукції глюкози печінкою. Таким чином, гіперглікемія є не тільки наслідком, але й причиною подальших погіршень метаболічного контролю у хворих на ЦД. Клінічно значиме зниження рівня глікемії, яке може бути досягнуто виключно призначенням інсуліну, призводить до покращання чутливості до інсуліну, секреції інсуліну та зниження ендогенної глюкози.

На жаль, на практиці ми часто зустрічаємо пізні призначення інсуліну хворим на ЦД 2 типу, незадовільну компенсацію діабету в пацієнтів, які вже отримують інсулін. Причиною такої ситуації є відсутність чітких протокольних практичних рекомендацій, які стосуються інсулінотерапії при ЦД 2 типу.

**Метою інсулінотерапії при ЦД 2 типу** є попередження кетоацидозу та діабетичної коми, ліквідація симптомів гіперглікемії/глюкозурії (поліурії, спраги, втрати маси тіла тощо); попередження мікро- й макросудинних ускладнень при високому ризику їх розвитку.

Патогенез судинних ускладнень цукрового діабету складний, але пусковою, головною причиною їх розвитку є гіперглікемія. Установлено, що гіперглікемія опосередковано через підвищення окисного стресу, глікозилювання практично всіх білків в організмі та підвищення концентрації кінцевих продуктів глікозилювання, порушення функції ендотелію та інших чинників приймає участь у складних процесах патогенезу судинних ускладнень. Пошук нових медикаментозних препаратів, схем лікування направлених на відновлення порушеного вуглеводного обміну, компенсацію цукрового діабету й можливість її утримання як можна триваліше є пріоритетом у діабетології.

**Таблиця 1. Рекомендації по компенсації діабету**

Організації та наукові діабетичні асоціації	Рівень глюкози натще (ммоль/л)	Рівень постпрандіальної глікемії (ммоль/л)	HbA <sub>1c</sub> (%)
Всесвітня організація охорони здоров'я [7]	6,1	<7,5	6,5
Американська діабетична асоціація – АДА [8]	5-7,2	<10,0	<7,0
Всесвітня Федерація діабету – ВФД [Європейське відділення] [9]	<6,0	<7,5	<6,5
Американський коледж ендокринологів/Американська асоціація клінічних ендокринологів	<6,1	<7,8	<6,5
Канадська діабетична асоціація [CDA]	4,0-7,0	5,0-10,0	<7,0
Національна агенція по оцінці здоров'я (ANAES, Франція, 1999)	5,0-7,2	<10,0	<6,5
Російські національні стандарти	<6,0	<7,7	<7,0

Результати як DCCT [4], так і UKPDS [5, 6] чітко показали, що більш строга компенсація цукрового діабету за показаннями глюкози натще та рівня глікозильованого гемоглобіну в крові, близьких до нормальних їх значень, збігається зі статистично значимими зниженнями як частоти судинних ускладнень, так і гальмуванням їх прогресування.

Розуміння значимості гіперглікемії в механізмах розвитку судинних ускладнень віднаходять практичне відображення й у змінах критеріїв компенсації вуглеводного обміну при цукровому діабеті, які наближуються до показників глікемії та вмісту глікогемоглобіну в крові практично здорових людей.

З урахуванням наведеного, часто переглядаються критерії компенсації вуглеводного обміну у хворих цукровим діабетом. Значення їх граничних відхилень можна бачити в табл. 1.

Із таблиці видно, що практично всі національні діабетичні асоціації, ВООЗ і Всесвітня Федерація діабету рекомендують підтримувати «жорстку» компенсацію вуглеводного обміну, HbA<sub>1c</sub> у крові має складати < 7 або 6,5%.

Такі жорсткі рекомендації по контролю вуглеводного обміну є наслідком проведеного проспективного дослідження UKPDS, результати якого чітко свідчать про те, що зменшення рівня HbA<sub>1c</sub> на 1% призводить до зниження загальної летальності при ЦД 2 типу на 21%, ризик розвитку мікросудинних ускладнень – на 37%, а інфаркту міокарда – на 14% [10].

Адекватність цукрознижувальної терапії ЦД залишається найактуальнішим питанням, оскільки досягнення компенсації захворювання й її підтримка протягом тривалого часу дозволить затримати або віддалити час появи пізніх ускладнень ЦД і здійснити первинну профілактику судинних ускладнень.

Ми проаналізували стан компенсації ЦД 2 типу за показником HbA<sub>1c</sub> обстежених пацієнтів у Вінницькому обласному клінічному ендокринологічному диспансері протягом місяця.

Було виконано 355 визначень HbA<sub>1c</sub> у хворих на ЦД 2 типу. 162 пацієнти з обстежених отримували переважно інсуліни виробництва Фармака, Індару й Ново Нордіска. Усі обстежені були

в декомпенсації, незалежно від виду інсуліну та фірми виробника. Величина до 10% HbA<sub>1c</sub> була лише в 41 пацієнта, а в 121 - HbA<sub>1c</sub> складав понад 10%. Пацієнти, які отримували цукрознижувальні таблетовані препарати (193 пацієнта) мали HbA<sub>1c</sub> від 9 до 12%. Аналіз результатів свідчить про нездовільну компенсацію пацієнтів із ЦД 2 типу незалежно від виду терапії.

Постає питання про вибір тактики лікування пацієнтів із ЦД 2 типу: таблетовані препарати, комбінована терапія з інсуліном чи самостійна інсулінотерапія? Іншими питаннями є такі: якою має бути інсулінотерапія при ЦД 2 типу (традиційна, інтенсифікована) та які добові дози будуть вважатись оптимальними?

У 2010 р. Російська діабетична асоціація почала роботу над удосконаленням алгоритмів лікування ЦД 2 типу. В основу покладено термін ініціації, інтенсифікації фармакотерапії для досягнення індивідуальних цільових параметрів глікемії та HbA<sub>1c</sub>. Основою персоніфікації терапії вважають три ключові критерії: наявність або відсутність на фоні лікування підтвердженої важкої гіпоглікемії (коли пацієнту необхідна стороння допомога), наявність коморбідної патології та ускладнень ЦД, вік пацієнта (табл. 2).

**Показання до інсулінотерапії при ЦД 2 типу.** Тимчасова інсулінотерапія показана: вагітним, при великому хірургічному втручанні, при серйозних захворюваннях (інфекційні та запальні), при низці гострих станів (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, важкі травми).

Уперше виявлений ЦД 2 типу в 10-12% пацієнтів є повільно прогресуючим (варіант ЦД 1 типу або автоімунний діабет дорослих Latent Autoimmune Diabetes of Adults, LADA). У них віднаходять імунологічні маркери ЦД 1 типу. Лікування таких пацієнтів проводиться за алгоритмом прийнятим для ЦД 2 типу. Існує думка, що пацієнт лише молодше 40 років і/або з нормальною масою тіла є найбільш вірогідним кандидатом для інсулінотерапії з моменту виявлення ЦД.

Хворий із клінічно явним дефіцитом секреції інсуліну повинен отримувати інсулінотерапію від

**Таблиця 2. Індивідуальні цільові значення HbA<sub>1c</sub> при ЦД 2 типу**

Показник	Молодий вік	Середній вік	Похилий вік
Немає ускладнень і/або немає ризику розвитку гіпоглікемій	≤6,5%	≤7,0%	≤7,5%
Важкі ускладнення і/або ризик розвитку гіпоглікемій	≤7,0%	≤7,5%	≤8,0%

початку захворювання, не зважаючи на вік, масу тіла або тривалість хвороби.

Ознакою інсулінодефіциту є кетоз, виражені симптоми гіперглікемії/глюкозурії та суттєва втрата маси тіла, навіть якщо вона залишається надлишковою. За новими підходами до інсулінотерапії, при перерахованих вище ознаках інсулін необхідно призначити хоча б на першому етапі лікування.

Пацієнт, якому призначена інсулінотерапія, потребує ретельного нагляду з метою досягнення та підтримання компенсації вуглеводного обміну й для визначення подальшої тактики лікування.

Інсулінотерапія призначається хворим із уперше виявленим ЦД 2 типу, яким, окрім дієти, потрібна медикаментозна терапія, але є протипоказання до призначення пероральних препаратів (важкі порушення печінки, нирок, алергія, хірургічні втручання, захворювання крові тощо).

Питання про конкретний рівень глікемії, на який слід орієнтуватись при прийнятті рішення призначення інсуліну при вперше виявленому ЦД 2 типу, є по суті вторинним. Керуючись клінічним досвідом, можна говорити про: значення глікемії вище 13-15 ммоль/л, натще; глікозильованого гемоглобіну HbA<sub>1c</sub> > 9%. Але й при більш низьких показниках потрібно оцінювати весь комплекс клінічних симптомів (наявність кетозу, характер зміни маси тіла, стан функції нирок і печінки).

Інсулінотерапія у вперше виявлених хворих на ЦД 2 типу не обов'язково розглядається (та акцентується для пацієнта) як позитивний метод лікування. Як обговорювалось вище, інсулінотерапія може призвести до позитивних змін у патогенетичному процесі, швидкої ліквідації глюкозотоксичності, а в частини хворих позитивним є подальше застосування пероральної цукрознижувальної терапії. Після 6-8 тижнів ефективної інсулінотерапії (зниження рівня глікемії змінює дію глюкозотоксичності й покращує як чутливість до інсуліну, так і секрецію інсуліну) покращується й відповідь на пероральні цукрознижувальні препарати [11].

Для пацієнтів, які не мають задовільного глікемічного контролю на дієтотерапії, інсулін і пероральні цукрознижувальні препарати можуть розглядатись як альтернатива. Найбільш важливим чинником, який визначає вибір між ними, є потенційно різні за ефективністю впливи на глікемію. Інший чинник – характер безпеки (гіпоглікемія). Такий чинник як простота в застосуванні та оптимальність для пацієнта по значимості на третьому місці. У дослідженнях були показані рівні ефектив-

ності інсулінотерапії та пероральної цукрознижувальної терапії в цієї категорії хворих: при цьому однакову ефективність спостерігали як у пацієнтів з ожирінням та без нього [12]. Використання таблетованих препаратів не завжди гальмує надлишкову продукцію глюкози печінкою, а додавання короткого інсуліну дозволяє цього досягти.

Хворі, які не мають задовільного глікемічного контролю на пероральних препаратах, а таких приблизно до 10% хворих на ЦД 2 типу із початковою резистентністю до таблетованої цукрознижувальної терапії (мова про препарати сульфонілсечовини) і 5-10%, що стають нечутливими до цих ліків кожний рік, повинні отримувати інсулін незалежно від стажу захворювання [13].

Для хворих, в яких терапія пероральними цукрознижувальними препаратами була неефективною, альтернативою є інсулінотерапія або комбінована терапія інсуліном із пероральними засобами.

Хворі з ожирінням, в яких застосування таблетованих препаратів було неефективним, часто залишаються в стані декомпенсації при переведенні на інсулін. У випадках збільшення маси тіла на фоні призначення інсуліну у хворих зберігаються гіперглікемія, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія. Зниження маси тіла є важливим терапевтичним засобом у такої категорії пацієнтів. Можливою тактикою ведення таких пацієнтів є комбінація інсуліну і пероральних препаратів.

**Біохімічні критерії призначення інсулінотерапії.**

В якості критеріїв потреби в інсулінотерапії обговорюються різні рівні глікемії натще: від 13 до 15 ммоль/л. Останні керівництва з лікування ЦД визначають достатньо жорсткі критерії – HbA<sub>1c</sub> вище 7%.

У консенсусі Американської асоціації ендокринологів запропоновано диференційний підхід до лікування некомпенсованого ЦД залежно від рівня HbA<sub>1c</sub>. Для досягнення цільового значення HbA<sub>1c</sub> < 6,5% при початковому HbA<sub>1c</sub> 6,5-7,5% рекомендована монотерапія метформіном або інші гіпоглікемічні препарати, які мають малий ризик розвитку гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Для ліквідації гіперглікемії, інтенсифікації гіпоглікемізуючої терапії рекомендується при HbA<sub>1c</sub> – 7,6-9% застосовувати комбіновану терапію метформіном із похідними сульфонілсечовини. Пацієнти з HbA<sub>1c</sub> > 9% потребують інсулінотерапії, як мінімум, на першому етапі.

За даними Міжнародної федерації діабету на кінець 2004 р. більш ніж у 65% країн світу для лікування хворих на ЦД використовують тільки

генно-інженерні інсуліни людини. Такими є інсуліни виробництва ПАТ «Фармак»: Фармасулін Н – інсулін короткої дії, Фармасулін ННР – інсулін середньої тривалості дії та Фармасулін Н 30/70 – комбінований людський інсулін.

**Схеми та режими інсулінотерапії при ЦД 2 типу.** Сучасні схеми інсулінотерапії засновані на фізіологічній секреції інсуліну, яка включає базальну та стимульовану (харчову) секреції. Базальна секреція забезпечує оптимальний рівень глікемії натще й у період між прийомами їжі, під час сну. Імітувати базальну секрецію можна введенням інсуліну Фармасулін ННР.

Секреція інсуліну, стимульованого прийомом їжі, відповідає постпрандіальній глікемії. Рівень глюкози залежить від кількості вжитих вуглеводів. У середньому на 1 харчову одиницю (ХО) декретується 1-1,5 ОД інсуліну. Залежно від часу доби на 1 ХО в середньому необхідно:

- на сніданок – на 1 ХО – 1,5-2,5 ОД інсуліну;
- на обід – на 1 ХО – 1,1-1,3 ОД інсуліну;
- на вечерю – на 1 ХО – 1,1-1,3 ОД інсуліну.

Одна одиниця інсуліну здатна знизити цукор крові в середньому на 2 ммоль/л, а 1 ХО підвищує його на 2,2 ммоль/л. Імітує харчову секрецію інсуліну – Фармасулін Н.

Із середньодобової дози інсуліну кількість «харчового» інсуліну Фармасуліну Н складає приблизно 50-60%, а на долю базального інсуліну – Фармасуліну ННР – 50-40%.

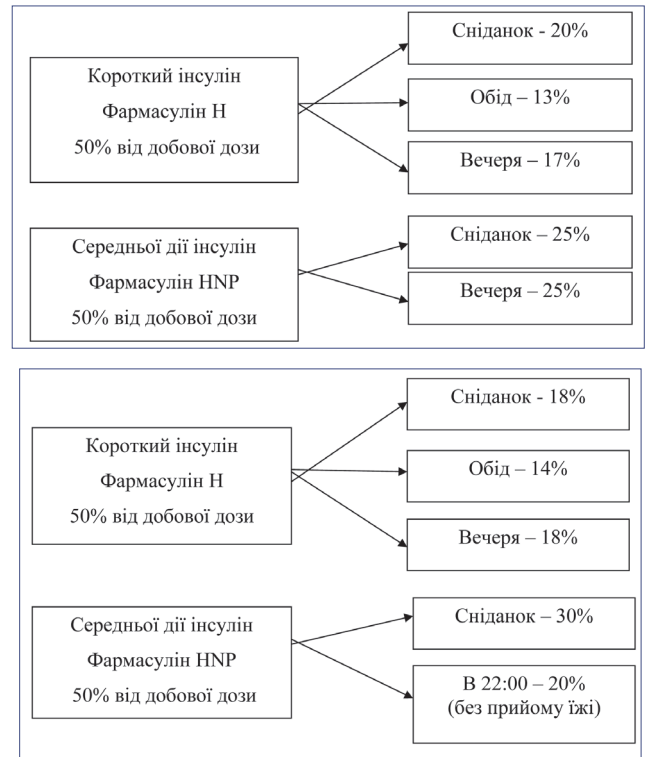
Існують такі схеми інсулінотерапії при ЦД 2 типу:

1. Традиційна (Фармасулін Н перед сніданком і вечерею за 30 хв до їжі, разом із Фармасуліном ННР – середньої дії перед сніданком і вечерею). Ця схема натеper пропонується.
2. Інтенсивна інсулінотерапія або режим багаторазових ін'єкцій:
  - Інсулін короткої дії Фармасулін Н – перед сніданком, обідом і вечерею за 30 хв до їжі та середньої дії Фармасулін ННР перед сніданком і вечерею.

При такій схемі початковий розрахунок від добової дози має скласти:

Можлива й така схема:

Після проведеної корекції доз інсуліну за глікемічним профілем у випадку відповідності відношення ранкової дози інсуліну короткої/середньої тривалості як 30/70% можлива заміна на комбінований інсулін.



Ефективність інсулінотерапії залежить від багатьох чинників: вірно підбраного режиму інсулінотерапії до режиму харчування пацієнта, виконання рекомендацій пацієнтом, регулярність самоконтролю глікемії хворим.

Для вирішення питання дози інсуліну короткої дії чи дози базального інсуліну в конкретного пацієнта необхідно визначити цукор крові натще й через 2 години після прийняття їжі.

На закінчення можна констатувати, що достатня компенсація вуглеводного обміну й тривалість її підтримання за допомогою інсулінотерапії у хворих на ЦД 2 типу є безумовно можливою. Ефективність інсулінотерапії визначається компетенцією лікарів, свідомістю та мотивацією пацієнта. Важливою є і взаємодія хворого та лікаря, що проявляється організацією навчання, адекватністю відносин, психологічним станом хворого, особливостями індивідуальної ситуації.

Використання клінічних рекомендацій у поєднанні з персоніфікованим підходом до лікування ЦД дозволить зменшити кількість некомпенсованих хворих і максимально наблизити пацієнта до цільових значень  $HbA_{1c}$ , а значить знизити ризик розвитку ускладнень.

## Література

1. *IDF Diabetes Atlas, 2010.*
2. *Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М.: 2003. - 526 с.*
3. *Defronzo R.A., Bonadonna R.S. Diabetes mellitus 1992 - 15. P. 318-368 .*
4. *Lazio S.D., Dunseath G., Lockett A. et al. Comparison of an oral insulin (capsulin) and actrapid an isoglycaemic clamp study in persons with type 2 diabetes // Diabetes - 2007 - Vol. 66 - Suppl. 1 - P. A10.*
5. *Diabetes Control and complications trial research group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus // Arch Ophthalmol – 1995 - Vol. 113. - P. 36-51.*
6. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment of risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. - 1998. - Vol. 352. - P. 837-853.*
7. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. - 1998. - Vol. 352. - P. 854-865.*
8. *World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication- Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva: WHO, 1999.*
9. *American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care - 2007 - Vol.30. - Suppl. 1, S1-S-103.*
10. *Cezziello A. // Diabetologie, 2003, 46 (Suppl.I) M9.*
11. *Rossetti L. // Clin Invest Med - 1995 - 18; 255-260.*
12. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. // lancet - 1998 - 352:854-865.*
13. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. // Lancet - 1998 - 352: 837-853.*

## IMPORTANCE OF INSULIN THERAPY IN DIABETES COMPENSATION

*M.V. Vlasenko*

### Summary

The number of patients with type 2 diabetes requiring insulin treatment significantly increases, and today, there are many more patients with type 2 diabetes, than ones with type 1 diabetes. Currently, more than 30% of all patients with type 2 diabetes receive insulin. At the same time, indications for insulin institution and choice of tactics of insulin therapy in type 2 diabetes are not as unambiguous as in type 1 diabetes. Schemes of insulin therapy and its institution are key issues today.

**Keywords:** type 2 diabetes, insulin therapy, individual treatment.