

М.В. Власенко

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

ІНСУЛІНОТЕРАПІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ. ТИПОВІ ПОМИЛКИ ПРАКТИКУЮЧОГО ЛІКАРЯ

Резюме

У статті висвітлено типові помилки практикуючого лікаря при інсулінотерапії у хворих на цукровий діабет. Наведені алгоритми введення та дози інсуліну короткої дії (ІКД) – Фармасуліну та інсуліну подовженої дії (ІПД) – Фармасуліну ННР.

Ключові слова

Інсулінотерапія, хворі на цукровий діабет, Фармасулін® Н, Фармасулін® ННР.

Проблеми лікування цукрового діабету (ЦД) і попередження розвитку його ускладнень мають медико-соціальне значення, оскільки це захворювання має постійний ріст розповсюдженості серед населення. Смертність досить висока при ЦД і займає третє місце після кардіоваскулярної та онкологічної захворюваності [1]. Суттєвим, незалежним фактором ризику розвитку ускладнень серцево-судинної й нервової системи, нирок та очей є гіперглікемія: декомпенсація вуглеводного обміну.

Терапія ЦД 1 типу без сумніву є тільки інсуліном. Але більшу частину хворих на ЦД складають пацієнти з ЦД 2 типу, в основі патогенезу якого з одного боку інсулінорезистентність, а з іншого – дисфункції β-клітин підшлункової залози.

На момент діагностики ЦД 2 типу функціональна активність β-клітин знижена на 50% і більше, а периферичні тканини вже мають знижену чутливість до інсуліну. Це пов'язано зі зниженням секреції інсуліну β-клітинами приблизно на 4% на рік [2, 3]. За результатами Британського проспективного дослідження по вивченню ЦД (UKPDS), щорічно 5-10% хворих з уперше діагностованим захворюванням потребують інсулінотерапії, а на 10-12-му роках хвороби – 80%.

Роль інсуліну в лікуванні ЦД ґрунтується на тому, що:

- інсулін є найсильнішим цукрознижуючим препаратом;
- своєчасний початок інсулінотерапії забезпечує оптимальний контроль глікемії, і відповідно, покращує прогноз ЦД 2 типу – гальмує розвиток в організмі незворотних змін;
- доведено вплив інтенсивної інсулінотерапії на попередження розвитку судинних ускладнень при діабеті;
- при прогресуванні діабету захворюванням

важче керувати, інсулін дає додаткові переваги, оскільки його вплив не залежить від остаточної секреторної активності β-клітин.

При ЦД 2 типу важливими є початок, оптимізація та інтенсифікація інсулінотерапії.

За результатами великих тривалих досліджень UKPDS, Steno-2, DCCT доведено, що підтримка цільових значень рівня глікемії знижує ризик розвитку мікро- й макросудинних ускладнень. «Інсулінотерапію починають так рано і так агресивно, як це необхідно» [4]. Згідно з протоколами спеціалізованої медичної допомоги хворим на ЦД (2012 р.) цільовий рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) має бути не вище 7%, глюкоза натще (капілярна кров) – 6,0 ммоль/л, постпрандіальна глюкоза – 7,5-8,0 ммоль/л, перед сном – 6,0-7,0 ммоль/л.

Низка лікарів обмежуються контролем глікемії тільки натще, вважаючи оптимальною глікемію на рівні 7-10 ммоль/л натще, рідко перевіряють рівень HbA_{1c} або не визначають взагалі чи ігнорують результати цього аналізу.

У 90-ті роки були проведені великі проспективні дослідження DCCT (1993 р.) – ЦД 1 типу, UKPDS (1998 р.) – ЦД 2 типу, які довели, що ризик ускладнень діабету значно знижується, якщо рівень глікемії наближується до норми.

Згідно з сучасними уявленнями про лікування ЦД 1 типу, найбільш ефективним є метод гнучкої інсулінотерапії, при якій пацієнти самі розраховують дозу інсуліну короткої дії (ІКД) – Фармасуліну Н перед їжею залежно від глікемії на той момент і кількості вживаних вуглеводів (за хлібними одиницями). Основу цим рекомендаціям поклало дослідження DCCT, яке довело переваги такої терапії перед традиційною.

Роль лікаря-ендокринолога при такому режимі лікування визначається не в призначенні фіксованих доз інсуліну перед прийомами їжі, а в контролі успішності керування діабетом, допомозі пацієнту в прийнятті вірного рішення з розрахунку доз інсуліну, корекції доз інсуліну подовженої дії

(ІПД) – Фармасуліну ННР, яка проводиться за спеціальним алгоритмом.

При ранньому виявленні діабету 1 типу і призначенні інсулінотерапії функція β -клітин, які залишились, тимчасово покращується, що призводить до стабілізації рівня глікемії, тимчасового зниження потреби в інсуліні. Цей феномен виражений по різному у 20-70% пацієнтів. У цей період необхідно своєчасно знижувати дозу інсуліну та уникати його передозування. Повна відміна інсуліну не бажана, оскільки це заважає своєчасному збільшенню дози після «медового місяця», іноді добова доза може бути зменшена до символічних 2-4 ОД під час цього періоду (тип інсуліну залежно від глікемії натще й після їжі).

Розрахунок дози інсуліну виходячи з маси тіла пацієнта (одиниці на 1 кг маси тіла) вважається застарілим. Згідно з сучасними правилами, доза інсуліну визначається глікемією. Вона розраховується так, щоб забезпечити глікемію до їжі та через 2 години після неї на рівні цільових значень, що рекомендуються. Частині пацієнтів для цього потрібно відносно невелика кількість інсуліну, а частині – середні або високі дози. Відношення добової дози інсуліну та маси тіла пацієнта використовують лише для того, щоб відобразити те, які дози інсуліну йому потрібні: низькі (<0,5 ОД на 1 кг маси тіла), середні (0,5-1,0 ОД/кг) чи високі (від 1 до 2 ОД/кг і більше).

Іноді пацієнти (особливо з ЦД 2 типу) отримують недостатню дозу інсуліну через боязнь лікаря призначити адекватну дозу або невірно уявляють, що добова доза інсуліну не повинна перевищувати 1,0 ОД/кг маси тіла, або через страх перед збільшенням маси тіла після досягнення компенсації ЦД. Це призводить до хронічної, часто багаторічної декомпенсації ЦД. Згідно з сучасними рекомендаціями по вивченню діабету [Nathan D.M. et al., 2006], добова доза інсуліну не має верхньої межі. Разова доза ІКД не повинна перевищувати 14-16 ОД (через особливості фармакокінетики великих доз), але при необхідності можливо додатково ввести 4-6 ОД через 2 години після їжі.

При призначенні високих доз інсуліну необхідно паралельно шукати фактори, які здатні послабити дію інсуліну. До них можна віднести: невірну техніку ін'єкції інсуліну чи невірне харчування пацієнта (оскільки той боїться гіпоглікемії), хронічні запальні процеси (сечова інфекція, пародонтози, пролежні або виразки стопи).

Ендокринологах добре відомо, що передозування інсуліну може викликати часті гіпоглікемії та реальне підвищення рівня глюкози «відповіддю на гіпоглікемію».

Типовий приклад – феномен Сомоджі – гіпоглікемія під час сну з наступним викидом контрінсулярних гормонів і у відповідь реактивне підвищення рівня глікемії. У цій ситуації підвищення дози інсуліну подовженої дії перед сном призводить до погіршення ранкових показників глікемії. Цей феномен зустрічається в пацієнтів із доброю

компенсацією та збереженою системою протирегуляції, коли в пацієнтів тривалість ЦД невелика. Таким чином, феномен Сомоджі – не найчастіша – часта причина гіперглікемії натще. Виявити причини гіперглікемії ранком і визначитись із методом вирішення проблеми дозволяє контроль глікемії перед сном, у середині ночі (о 03:00) і ранком протягом декількох днів.

Розглянемо кілька варіантів:

1. Гіперглікемія перед сном (оптимальний рівень 6-8 ммоль/л). Вірним буде рішення: збільшити дози ІКД і зменшення кількості вуглеводів на вечерю. У день, коли визначили високий цукор перед сном - додатково ввести ІКД на кожних небажаних 2 ммоль/л 1 ОД і ІПД перед сном.
2. При нічній гіпоглікемії правильне рішення - зменшити дозу ІПД на ніч.
3. Глікемія перед сном – оптимальна, але о 03:00 і під ранок зростає – правильне рішення: збільшення дози ІПД на ніч.
4. Феномен «ранкової зорі» – оптимальний рівень глікемії перед сном і о 03:00 та збільшення його під ранок, що пов'язано з підвищенням секреції контрінсулярних гормонів у рані ранкової години. Вирішити цю проблему допоможе перенесення ін'єкції ІПД перед сном, тобто на більш пізній час або переведення пацієнта на безпиковий інсулін (аналог). Якщо це не є ефективним, потрібна ін'єкція «підколка» ІКД (4-6 ОД) о 05:00-06:00 без їжі.

Багато лікарів (частіше без підставно) констатують передозування інсуліну на ніч. Якщо є підозра на приховані гіпоглікемії, їх необхідно довести шляхом самоконтролю глюкози або добового моніторингу глікемії (CGMS).

Часто в лікарів можна зустріти термін «лабільний перебіг» ЦД, перебіг зі схильністю до гіпоглікемій або кетозів. Це є результатом невірно проведеної інсулінотерапії. Насправді, дійсний лабільний перебіг діабету пов'язаний із порушенням усмоктування вуглеводів у кишківнику та неможливістю запропонувати відношення між введеною дозою інсуліну та кількістю вжитих вуглеводів зустрічається рідко. Якісне управління рівнем глікемії не можливе без постійного самоконтролю глікемії. Хворий повинен підрахувати ХО, розрахувати дозу інсуліну перед їжею з урахуванням фізичних навантажень. Якщо лікар провів навчання пацієнта цим навичкам, а пацієнт не виконує їх на практиці, виражені коливання глікемії – неминучі.

Найбільш грубими помилками при проведенні інсулінотерапії при самостійному введенні інсуліну пацієнтом і при введенні інсуліну не в спеціалізованих стаціонарах є невірний вибір дози інсуліну. Часто замість 4 ОД вводять 4 малих поділки, що при стандартній концентрації інсуліну 100 ОД в 1 мл складає цілих 40 ОД. Натепер необхідно відмовитись від інсулінових шприців U-40, оскільки при невідповідності концентрації інсуліну у флаконах (1 мл – 100 ОД) шприцем U-40 буде введена доза інсуліну у 2,5 рази вища.

Тривалі інсуліни або мікс-інсуліни містять частки «гальмування» дії й тому виглядають каламутними. Перед введенням таких інсулінів їх необхідно перемішати шляхом перекочування між долонями перед уведенням, а при використанні шприц-ручки – перевертати її голкою вниз-вверх 5-7 разів.

Уведення інсуліну з низькою температурою значно послаблює його дію, перебування інсуліну в холодильнику вимагає лише тривале збереження.

Відкритий флакон може зберігатись до 3-х місяців у темному місці при кімнатній температурі. Якщо інсулін зберігається в холодильнику, його необхідно достати за 40 хвилин до введення (гріти флакон руками - не ефективно).

Якщо шкіру перед ін'єкцією протирають спиртом (насправді немає потреби) спирт повинен повністю випаруватись, інакше відбудеться руйнування інсуліну.

Якщо при ін'єкції інсуліну місця введення розташовані кучноравно, то це сприяє утворенню підшкірних інфільтратів.

Якщо при ін'єкції інсуліну голка потрапляє в інфільтрат, інсулін погано всмоктується в кров, що призводить до підвищення рівня глюкози в крові. При правильній техніці інсулінотерапії використовують всю поверхню живота, тоді добові ін'єкції інсуліну можуть виконуватись у живіт – найкраще місце введення інсуліну.

Допустимо використовувати чотири зони для ін'єкції інсуліну: живіт, плече, стегно та сідниці. Але при великій кількості ін'єкцій (більше 2-х) за добу необхідно регулярно міняти місця введення, а не зони. Для цього є декілька схем зміни місця ін'єкції, що є профілактикою утворення інфільтратів у підшкірній клітковині. Але потрібно пам'ятати, що в кожній зоні своя швидкість всмоктування інсуліну. Тому при хаотичному введенні інсуліну, зміни зони введення дія інсуліну змінюється, що призводить до псевдолабільності діабету.

Можна запропонувати такі схеми. Перша, кілька тижнів вводити інсулін у праве чи ліве плече, наступні два тижні – у праве чи ліве стегно, при цьому контролювати цукор при зміні зони. Іншою схемою є схема, коли кожен день використовують для кожного інсуліну свою зону. При цьому ін'єкції ІКД бажано виконувати в живіт для прискорення дії інсуліну.

Головним питанням інсулінотерапії є глибина ін'єкції інсуліну. Інсулін необхідно вводити підшкірно, шкіру взяти в складку, кут нахилу ін'єкції – 90 градусів. Кут уведення 45 градусів допускається для голки 12,7 мм, щоб не була дуже глибокою ін'єкція (тобто введення в м'яз). Це попереджує непередбачені помилки дії інсуліну. Рекомендують не відпускати складку шкіри до кінця ін'єкції, щоб запобігти потраплянню в м'яз.

Часом складається враження, що якась доля введенного інсуліну не потрапила в організм. Для того, щоб уникнути таких відхилень необхідно виймати голку через 5-10 сек. Після введення препарату необхідно ввести 50% дози, а потім змінити на

30 градусів напрямок голки й ввести залишок дози.

Найбільш частими помилками є невиконання інтервалу між прийомами їжі та введенням ІКД. При використанні звичайного ІКД інтервал між ін'єкцією та прийомом їжі має складати 20-30 хвилин. При введенні інсуліну ІКД і ІПД перед сніданком, враховуючи накладення піку дії ІКД і початку ІПД необхідний невеличкий «перекус» через 2 години після ін'єкції (для профілактики зниження цукру крові в ці години). «Перекус» має бути саме у відповідний час, а не годиною пізніше або раніше.

Що стосується інсулінотерапії ЦД 2 типу, то слід пам'ятати, що ЦД 2 типу є прогресуючим захворюванням із безперервним зниженням функції β-клітин, що й визначає неминучість інсулінотерапії. Багато пацієнтів із ЦД 2 типу знаходяться в стані вираженої декомпенсації, що призводить до розвитку ускладнень діабету, їх прогресування не зважаючи на розпочату інсулінотерапію. Тому сучасні рекомендації ADA/EASD, 2013 р. вказують на те, що інсулін повинен вводитись у лікування за неможливості досягти цільових параметрів глікемії на фоні пероральної цукрознижувальної терапії з дієтою й незалежно від давності ЦД. Інсулінотерапія показана пацієнтам із класичними симптомами вперше виявленим ЦД 2 типу та HbA_{1c} більше 9%.

Існує багато невірних уявлень про інсулінотерапію як серед пацієнтів, так і серед ряду лікарів. Наприклад, інсулін викликає залежність, припиняти інсулінотерапію потім неможливо – це «небезпека життю». Реальність же полягає в тому, що ЦД – хронічне захворювання й недостатність функціонування β-клітин при цьому потребує пожиттєвого лікування. При достатній функції β-клітин тимчасова інсулінотерапія може бути успішно припинена. При ЦД 2 типу відміна інсуліну не така небезпечна, як при ЦД 1 типу. Наступний міф: «Пацієнт на інсуліні повинен вводити його і приймати їжу за годинником». Час прийому їжі може зсуватися в межах 1-2 години на терапії мікс-інсулінів (Фармасулін® Н 30/70). Уявлення третє: «Введення інсуліну є болючою процедурою, пацієнт прив'язаний до холодильника, де зберігається інсулін, вводити інсулін складно». Сучасні тонкі голки роблять ін'єкції практично безболісними, сучасні засоби введення інсуліну (шприц-ручки) дозволяють виконувати ін'єкції в дорозі, на роботі, у гостях. Шкіру не потрібно обробляти, ін'єкцію роблять через одяг. Технічно зробити ін'єкцію інсуліну легше ніж іншу ін'єкцію.

Далі: «Інсулін сприяє збільшенню маси тіла». При відсутності явного передозування інсуліну, збільшення маси тіла не більше ніж приблизно на 2-3,5 кг. «Їсти потрібно після будь-якої ін'єкції інсуліну». Насправді їсти після ін'єкції ІПД перед сном не потрібно, ця ін'єкція забезпечує лише базальний рівень цукру крові. «Пропускання прийому їжі або невідповідність між дозою інсуліну та цукровою цінністю продуктів». Якщо ввести ІКД, прийом їжі пропускати не можна.

Сучасні керівництва рекомендують ранню інсулінотерапію при ЦД 2 типу з підбиранням адек-

ватної та ефективної дози інсуліну, із наступною інтенсифікацією.

Перший етап - старт інсулінотерапії при ЦД 2 типу - це може бути вечірня перед сном ін'єкція ІПД 10-20 ОД або комбінованого інсуліну перед вечерею, у разі високої постпрандіальної глікемії після вечері. Другим етапом буде оптимізація процесу інсулінотерапії: титрація дози до досягнення індивідуальних цілей лікування. Третій етап – інтенсифікація - зміна режиму інсулінотерапії для досягнення або тривалої підтримки контролю глікемії.

Варіанти початку інсулінотерапії при ЦД 2 типу можуть бути такими:

а) ІПД:

- одна ін'єкція ввечері, ранком таблетований препарат;

- дві ін'єкції ранком і ввечері з метформіном.

б) Комбінований інсулін:

- одна ін'єкція ввечері, коли висока постпрандіальна глікемія після вечері з метформіном;

- дві ін'єкції інсуліну ранком і ввечері.

При $HbA_{1c} > 7,5\%$, але $< 8,5\%$ необхідно стартувати з ІПД, при $HbA_{1c} > 8,5\%$ – із комбінованого інсуліну. Вибір схеми лікування вимагає індивідуального підходу, оцінки динаміки глікемії, ваги, ризику гіпоглікемії, приємності пацієнта та можливості моніторингу.

На другому етапі – оптимізації – рекомендуються схеми титрування інсулінів, які не відрізняються від звичайних. Пацієнт повинен самостійно корегувати дозу, приймати активну участь у керуванні ЦД. При призначенні інсулінотерапії при ЦД 2 типу рекомендації щодо таблетованих засобів не однозначні. Але існують кілька загальних правил:

- продовжити прийом метформіну;
- глітазони відмінити у зв'язку з небажаним впливом на масу тіла;
- при призначенні прандіального інсуліну самостійно або в комбінованому інсуліні прийом ранком секретогогів вранці слід відмінити;
- при призначенні прандіального інсуліну два рази, сульфаніламід відмінити.

На третьому етапі – інтенсифікації – призначення обумовлюються високим рівнем $HbA_{1c} (>7\%)$ протягом 3-х місяців. Необхідно вирішити такі задачі:

- вибрати режим інсулінотерапії;
- вирішити потребу організму в базальному і прандіальному інсуліні;
- оптимізувати дози.

Варіанти інтенсифікації інсулінотерапії:

Таблиця 1. Алгоритм тирації дози базального інсуліну в режимі 1 раз на день

Глікемія натще (ммоль/л)	Зміна дози інсуліну (ОД)
<3,1	-4
3,1-4,0	-2
4,0-6,5	0
6,5-8,0	+2
8,1-9,0	+4
9,1-10,0	+6
>10	+8

Таблиця 2. Алгоритм тирації дози двофазного інсуліну

Глюкоза плазми перед їжею (ммоль/л)	Зміна дози інсуліну перед попереднім прийомом (ОД)
<4,4	-2
4,4-6,5	0
6,6-7,8	+2
7,9-10,0	+4
>10	+6

- базисно-болісний режим - 2 ін'єкції Фармасуліну НРР ранком і ввечері та Фармасуліну Н - перед сніданком, обідом і вечерею;
- режим багаторазових ін'єкцій готових сумішей інсулінів: три ін'єкції перед сніданком, обідом і вечерею;
- режим багаторазових ін'єкцій перед їжею: Фармасуліну Н перед сніданком, обідом і вечерею на фоні метформіну.

Титрація проводиться один раз на 3 дні по середньому або найменшому цукру крові.

Навіть пацієнтам з уперше встановленим діагнозом ЦД 1 типу без кетозу може призначатись інсулінотерапія двофазним інсуліном (розрахувати дозу 0,4-0,6 ОД/кг, поділити на 2 ін'єкції, контроль шагу корекції 2-4 ОД кожні 3-4 дні. Це приклад «м'якого» варіанту початку інсулінотерапії, що знижує тривожність пацієнта та знімає страх перед інсуліновою терапією.

Досягнення цільових значень глікемічного контролю для попередження розвитку ускладнень і покращання якості життя пацієнтів визначає активну тактику ведення хворих із підбором адекватних доз, виконанням самоконтролю та моніторингу HbA_{1c} .

Слід зазначити необхідність активної участі самих хворих у процесі управління ЦД шляхом їх навчання та тісного контакту між лікарем і пацієнтом, розуміння мети та шляхів досягнення суттєво покращити результати лікування.

Список використаної літератури

1. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia*. - 2001. - V. 44, Suppl. 2. - P. 14-21.
2. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. - 1998. - 352. - P. 837-853.
3. UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. - 2000. - Vol. 321. - P. 405-412.
4. UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease // *Diabetes*. - 1995. - Vol. 44. - P. 1249-1258.

Надійшла до редакції 06.01.2014