

І.Ю. Головач, О.В. Дячек
 Клінічна лікарня «Феофанія»
 Державного управління справами,
 м. Київ

ІНСУЛІНОТЕРАПІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ: НЕОБХІДНІСТЬ РАНЬОГО СТАРТУ ТА МОЖЛИВОСТІ ВИБОРУ

Резюме

Досягнення цільових значень глікемічного профілю – основна мета терапії цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Раннє призначення інсуліну дозволяє не тільки швидко й ефективно знизити показники глікемії і компенсувати вуглеводний обмін, а й зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Раннє і обґрунтоване призначення інсуліну, своєчасна титрація його дози є вирішальними факторами в тривалій підтримці цільових рівнів глікемії у хворих ЦД2 та відкривають широкі можливості досягнення основних цілей лікування ЦД – підтримання довгострокового метаболічного контролю і запобігання або відстрочки судинних ускладнень.

Ключові слова

Цукровий діабет 2 типу, контроль глікемії, інсулінотерапія.

Безпрецедентні темпи поширення цукрового діабету (ЦД) у світі стають однією з проблем охорони здоров'я та обтяжують у рівній мірі як розвинені, так і країни, що розвиваються. Крім того, сьогодні ми спостерігаємо зростання числа випадків ЦД 2 типу в дітей та підлітків, що в майбутньому може призвести до формування такого катастрофічного тягаря хвороби, як судинні ускладнення, а це, у свою чергу, негативно позначиться і на молодій популяції [3].

ЦД 2 типу – хронічне невиліковне і прогресуюче захворювання, перебіг якого ускладнюється не тільки розвитком специфічних мікро- та макро-судинних ускладнень, що суттєво інвалідизують пацієнтів і призводять до зростання серцево-судинної летальності, але й прогресуванням інсулінорезистентності, внаслідок чого відбувається неминуче зниження дієвості цукрознижувальної терапії, що **проводиться**. Причиною цих змін у перебігу захворювання є гіперглікемія та викликаний нею феномен глюкозотоксичності, котрий призводить до пошкодження фосфоліпідного шару плазматичних мембран тканин-мішеней і β-клітин, сприяючи прогресуванню інсулінорезистентності і зниженню секреторних можливостей інсулярного апарату за рахунок апоптозу β-клітин. За статистичними показниками, щорічно від 5 до 10% хворих на ЦД 2 типу потребують переведення на інсулінотерапію задля здійснення адекватного глікемічного контролю [6]. Отже, причиною розвитку і прогресування ускладнень захворювання є саме хронічна гіперглікемія, тому жорсткий контроль глікемії є зараз основою профілактики розвитку та прогресування судинних ускладнень ЦД [18].

Натепер ЦД 2 типу розглядається як захворювання, що виникає в результаті подвійного дефекту – зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну та порушення його продукції. Дуже важливо відзначити, що ЦД 2 типу є хронічним безперервно прогресуючим захворюванням, так як із плином часу відбувається поступове погіршення продукції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, погіршуються показники глікемії, виникає необхідність у більш інтенсивній цукрознижувальній терапії [5].

Незважаючи на існування безлічі передових принципів роботи і наявності інформаційної підтримки, у цілому контроль глікемії досягається в значно меншій кількості випадків, ніж ми очікуємо. Певною мірою такі незадовільні результати можна пояснити постійно прогресуючою дисфункцією β-клітин, у зв'язку з чим у багатьох пацієнтів із ЦД 2 типу лікування пероральними цукрознижувальними препаратами не дозволяє досягти або підтримувати адекватний рівень глікемії. На жаль, у багатьох із цих випадків гіпоглікемічна терапія не коригується, що зумовлює тривалу гіперглікемію та підвищення ризику розвитку ускладнень. Термін «клінічна інертність» з'явився для позначення відсутності призначення або інтенсифікації терапії за наявності клінічних показів. Найяскравіше це проявляється у випадку призначення інсуліну [1]. Таким чином, для покращання результатів лікування і зменшення ризику виникнення ускладнень захворювання більш активне управління глікемією є виправданим, зокрема можливість більш раннього застосування інсуліну, ніж це прийнято сьогодні.

Отже, зі зростанням тривалості ЦД 2 типу даною недугою все важче управляти, тому для досягнення і підтримання цільових показників гліке-

мії виникає потреба в інсуліні. Цей проміжок часу чітко визначений у дослідженні UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes), де було продемонстровано, що через 6 років після виставлення діагнозу діабету половина пацієнтів із ЦД 2 типу потребувала призначення інсуліну, а згодом (через 10-12 років) вже біля 80% пацієнтів потребують постійної інсулінотерапії [20]. Отже, дослідження UKPDS виявило прогресуюче зниження функції β-клітин при ЦД 2 типу і потребу в інсулінотерапії для більшості пацієнтів. Раннє призначення інсулінотерапії може сприяти досягненню та підтриманню глікемічного контролю в разі неефективності пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП), знижуючи тим самим ризик розвитку ускладнень ЦД [7].

Загально визнано, що успіх будь-якої терапії неінсуліновими засобами залежить від залишкової функції β-клітин [13, 17]. При діагностиці ЦД секреція інсуліну в середньому знижується наполовину. У подальшому функція β-клітин погіршується зі швидкістю приблизно 4-6% щорічно, що прирікає необхідність вибору оптимальної терапії на кожному етапі розвитку захворювання [19]. Зменшення глюкозотоксичності на ранніх стадіях недуги потенційно дозволяє зберегти функціональну активність β-клітин.

Рішення почати інсулінотерапію у хворих на ЦД 2 типу є непростим. У цьому зв'язку можна згадати думку експертів Європейської групи з формування політики в галузі ЦД 2 типу, що лікування інсуліном має починатися не надто рано і не занадто пізно. Не надто рано тому, що дефіцит секреції інсуліну може бути вторинним що до інсулінорезистентності, і у зв'язку з підвищенням ризику розвитку гіпоглікемії, а також збільшення маси тіла і, нарешті, розвитку хронічної периферичної гіперглікемії. Не надто пізно – для того, щоб мати можливість домогтися оптимального глікемічного контролю [1, 5].

Сучасні керівництва рекомендують дотримуватися принципу крокової терапії хворих на ЦД 2 типу. Спочатку ми повинні пояснити пацієнтові, як важливо нормалізувати масу тіла, фізичну активність і дотримуватися дієти. Якщо модифікації способу життя недостатньо для контролю глікемії, необхідно призначити препарат першої лінії – метформін. За наявності протипоказів до прийому метформіну застосовуються препарати сульфонілсечовини. У зв'язку з пізнім виявленням ЦД 2 типу та значною втратою функції β-клітин до моменту маніфестації захворювання монотерапія досить часто не дає належного ефекту. У такій ситуації необхідно негайно переходити на комбіноване лікування, що включає прийом препаратів, що поліпшують чутливість тканин до інсуліну (метформіну) і його секрецію (похідні сульфонілсечовини). Третім кроком є додавання до існуючої терапії глітазону або базального інсуліну. Призначення базального інсуліну є найбільш ефективним у пацієнтів із $HbA_{1c} > 8,5\%$ [5].

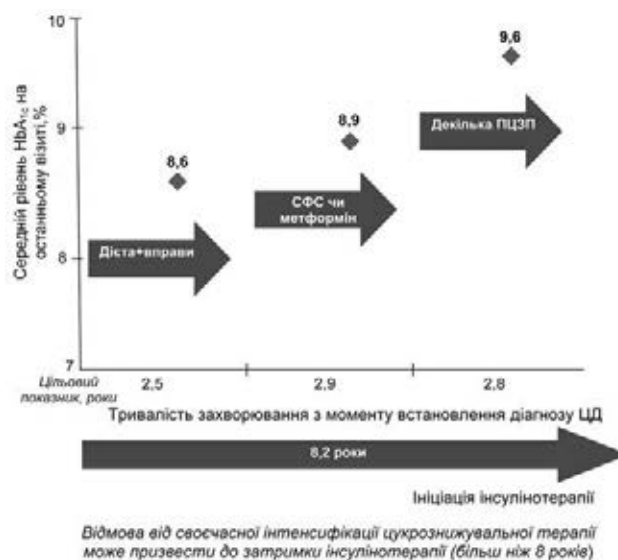
На підставі результатів клінічних випробувань, довіливших ефективність інсулінотерапії в досягнен-

ні цільового рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), тепер створені достатньо чіткі алгоритми, що визначають покази для початку інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу залежно від вихідного рівня HbA_{1c} (рис.). Суголосно стратифікації тактики лікування ЦД 2 типу, показом для призначення інсулінотерапії в пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу слугує вихідний рівень $HbA_{1c} > 8,5-9\%$ або ж неможливість досягнення цільового для даного пацієнта рівня HbA_{1c} на максимальних дозах комбінації двох чи трьох пероральних цукрознижувальних препаратів [2, 6]. Своєчасний початок інсулінотерапії при вперше виявленому ЦД дозволяє швидко й ефективно досягти цільового рівня компенсації вуглеводного обміну і, за думкою експертів Американської діабетичної асоціації і Європейської асоціації з вивчення діабету, у деяких випадках перевести пацієнта в подальшому на пероральну цукрознижувальну терапію через зняття феномену глюкозотоксичності і відновлення таким чином секреторної активності інсулярного апарату [16].

На жаль, у реальній клінічній практиці спостерігаються неприйнятні затримки в змінах терапії пацієнтів, що постає однією з причин високого ризику ускладнень ЦД 2 типу, а також незадовільної компенсації вуглеводного обміну навіть на тлі інсулінотерапії [14]. Старт інсулінотерапії доцільно розпочинати з базального режиму [2, 4, 7, 15].

Переваги своєчасного старту інсулінотерапії при ЦД 2 типу з базального режиму:

- сприяє збереженню ендогенної секреції інсуліну;
- дозволяє легко й безпечно додавати інсулін до базової терапії пероральними цукрознижувальними препаратами;
- нормалізує рівень глюкози натщесерце і покращує контроль постпрандіальної глікемії при пероральній цукрознижувальній терапії;



Примітка: СФС – сульфонілсечовина; ПЦЗП – пероральні цукрознижувальні препарати

Рис. Пізній старт інсулінотерапії як причина тривалої декомпенсації ЦД 2 типу (адаптовано авторами за [11])

- дозволяє зменшити добову дозу інсуліну і попереджує збільшення маси тіла.

Основною метою інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу є корекція інсулінодефіциту шляхом моделювання нормальної секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, уникаючи гіпер- або гіпоглікемії. Зрозуміло, що успіх призначеної інсулінотерапії залежить від того, наскільки близько ми можемо відтворити власну фізіологічну секрецію під час їжі для контролю постпрандіальної глікемії і базальну секрецію для контролю глікемії натще, а також глікемії між прийомами їжі [1, 2].

Початок інсулінотерапії із застосуванням базального інсуліну на додаток до пероральної цукрознижувальної терапії в пацієнта з ЦД 2 типу може бути здійснено шляхом однієї щоденної ін'єкції, що, безумовно, дозволяє перебороти страх пацієнта перед початком використання інсуліну. Призначення базального інсуліну у вечірній час має чітке патофізіологічне підґрунтя, оскільки здебільшого в пацієнтів із ЦД 2 типу в нічні години відбувається надмірна печінко-опосередкована продукція глюкози. Уведення базального інсуліну перед сном (чи ввечері) перешкоджає нічному підвищенню глікемії, дозволяє нормалізувати рівень глюкози натщесерце, а також контролювати глікозотоксичність. Своєчасна оптимізація метаболічного контролю має величезне значення в контексті можливості зниження частоти хронічних захворювань. Так, чітко встановлено зв'язок між постпрандіальною гіперглікемією і розвитком серцево-судинних захворювань. При рівні показника, що перевищував 6,1 ммоль/л, ризик розвитку серцево-судинних подій у наступні 12,4 роки збільшувався в 1,33 рази [9]. Отримані докази того, що ізольована постпрандіальна гіперглікемія є незалежним чинником ризику макросудинних ускладнень. За даними одного з мета-аналізів, постпрандіальна гіперглікемія > 7,8 ммоль/л на тлі тощакової глікемії < 6,0 ммоль/л та рівня HbA_{1c} < 6,1% була пов'язана з дворазовим збільшенням серцево-судинної смертності [7].

Стартова доза інсуліну в пацієнтів із ЦД 2 типу, що не отримували інсулін, становить 10 МО або 0,1-0,2 МО/кг маси тіла на добу. Надалі доза може титрувати залежно від середніх показників глюкози крові натще з підвищенням дози до досягнення індивідуального цільового рівня.

Проведені дослідження по ініціації інсулінотерапії підтвердили простоту й ефективність самостійної титрації дози базального інсуліну при щоденному самоконтролі глікемії натще [11, 21]. Найбільш простим і ефективним є алгоритм титрації дози інсуліну кожні 3 дні, до досягнення цільових значень HbA_{1c}. Титрація дози здійснюється за середнім рівнем глікемії натщесерце за 3 попередніх дні. За відсутності протипоказів рівень глюкози плазми натще не повинен перевищувати 6,5 ммоль/л [3].

У низці інших досліджень – INITIATE [20], ATLANTUS [10], TREAT-TO-TARGET – було запропоновано алгоритм щотижневої титрації, який був також ефективним і сприяв меншому збільшенню маси тіла.

Водночас, за даними дослідження DECODE (Diabetes Control and Complications Trial) [12], саме постпрандіальна глікемія підвищує ризик прогресування серцево-судинних ускладнень, які є, як відомо, основною причиною підвищення летальності при ЦД 2 типу. Сучасні алгоритми інтенсифікації інсулінотерапії при ЦД 2 типу припускають додавання прандіального інсуліну до базальної інсулінотерапії в наступних ситуаціях:

- глікемія натще близька до мети або на цільовому рівні, але HbA_{1c} вище цілі;
- глікемія натще під контролем, але постпрандіальна глікемія постійно вище цільових показників;
- у період титрації дози базального інсуліну відзначаються неприйнятно часті або важкі гіпоглікемії.

Прогресування інсулінової недостатності при ЦД 2 типу вимагає послідовного додавання додаткових ін'єкцій прандіального інсуліну не тільки перед основним прийомом їжі, але й перед другим, і третім прийомом, виходячи з рівня препрандіальної глікемії з титрацією його дози за рівнем постпрандіальної глікемії. Сучасні рекомендації орієнтують лікарів на наступні цільові рівні пре- і постпрандіальної глікемії при ЦД 2 типу (табл.).

У даний час для пацієнтів, які не потребують або не готові до використання інтенсивних режимів інсулінотерапії, реальною альтернативою є використання готових сумішей, які забезпечують зручний, ефективний і безпечний режим інсулінотерапії. Вважається, що інсулінові суміші зручні в застосуванні в літніх пацієнтів із рівнем HbA_{1c} > 8,5 ммоль/л, не здатних, зважаючи на можливі когнітивні відхилення, до інтенсивного режиму базисно-болусної терапії.

Використання готових сумішей інсуліну в різних країнах сильно варіюється: від більш 60% всіх використовуваних інсулінів у Німеччині до 20-30% у Канаді та США [8]. У більшості країн відзначається стійка тенденція до збільшення використання саме змішаних інсулінів. Готові суміші дозволяють максимально індивідуалізувати лікування. Крім того, дані сучасних зарубіжних і вітчизняних досліджень свідчать, що готові суміші на основі аналогів людського інсуліну, що складаються з ультракороткого і продовженого інсулінів, забезпечують такий же контроль глікемії, як і при використанні більш інтенсивних режимів інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Використання готової суміші в пропорції 30:70,

Таблиця. Відповідність цільових рівнів HbA_{1c} із рівнем пре- і постпрандіальної глікемії

HbA _{1c} с, %	Глюкоза плазми натще / глюкоза плазми перед їдою, ммоль/л	Глюкоза плазми через 2 год. після їди, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

уведеної за допомогою шприц-ручки, представляється раціональним, особливо для літніх пацієнтів із ЦД 2 типу. Такий інсулін володіє перевагою перед базисним інсуліном, оскільки лікування тільки базальним інсуліном, при відсутності короткого, недостатньо для ефективного контролю глікемії після прийому їжі. Терапія готовими сумішами в пропорції 30:70 починається з добової дози 0,4-0,6 ОД/кг маси тіла, зазвичай розділеної порівну на 2 ін'єкції – перед сніданком і вечерею, у частини пацієнтів 2:3 добової дози призначається перед сніданком і 1:3 – перед вечерею. Далі доза інсуліну за необхідності поступово збільшується кожні 2-4 дні на 4-6 ОД, до досягнення цільових рівнів контролю.

Варто зауважити, що в деяких пацієнтів готові суміші можуть підтримувати хороший глікемічний контроль протягом тривалого періоду захворю-

вання [4]. Таким чином, змішані інсуліни на основі аналогів людського інсуліну зручні в застосуванні щодо прийому їжі і кількості ін'єкцій, підвищуючи тим самим якість життя пацієнтів, а також забезпечують імітацію фізіологічної секреції інсуліну [1].

Підводячи підсумки, слід зазначити, що з часу відкриття інсуліну Ф. Бантінгом і Ч. Бестом пройшло без малого ціле століття, але інсулін як і раніше залишається найдієвішим цукрознижувальним засобом. Все ще необхідні значні зусилля для підвищення ефективності глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД 2 типу. Раннє і ґрунтоване призначення інсулінотерапії, своєчасна титрація дози вносять незамінний внесок в успішне лікування захворювання, дозволяють максимально оптимізувати лікувальний процес, підвищити комплаєнтність і якість життя пацієнтів, які страждають на цю важку недугу.

Список використаної літератури

1. Аметов А.С. Инсулиноterapia. Роль и место в управлении СД 2-го типа // РМЖ. – 2014. – Т.22, №13. – С. 970-973.
2. Викулова О.К. Базальная инсулиноterapia у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: аспекты раннего назначения, преимущества, ограничения, перспективы // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, №3. – С.53-59.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации). Сахарный диабет (спецвыпуск). – 2010. – С. 9–16.
4. Зяблицева М.В. Эффективность применения препарата Фармасулин® в базисно-болюсном режиме инсулинотерапии // Практикующий лікар – 2013. – №2. – С. 83-85.
5. Маньковский Б.Н. Инсулиноterapia при сахарном диабете 2 типа: важно не упустить время // Здоровье Украины. – 2008. – № 8/1. – С. 13.
6. Недосугова Л.В. Инсулиноterapia при сахарном диабете 2-го типа: когда, как и чем начинать? // Consilium Medicum. – 2013. – №4. – С.42-48.
7. Самтун В.В., Родионова Т.И., Каргина Л.В. Возможности базисно-болюсной инсулинотерапии в контроле сахарного диабета типа 2 // Медицинский альманах. – 2008. – №4. – С.165-170.
8. Шамхалова М.Ш., Чузунова Л.А., Шестакова М.В. Цели и задачи инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2: место готовых инсулиновых смесей // Consilium Medicum. – 2003. – Т.5, №9. – С. 491-494.
9. Coutinho M., Gerstein H., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22(2). – P. 233-240.
10. Dailey G. Optimum management of type 2 diabetes-timely introduction, optimization and intensification of basal insulin // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10 (Suppl 2). – P. 5-13.
11. Davies M., Lavalle-Gonzalez F., Storms F., Gomis R. Initiation of insulin glargine therapy in type 2 diabetes subjects suboptimally controlled on oral antidiabeticagents:results from the ATLANTUS trial // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10. – P. 387-399.
12. Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 617-621.
13. DeWitt D.E., Hirsch I.B. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review // JAMA. – 2003. – Vol. 289(17). – P. 2254-2264.
14. Evans M.L., Sharplin P., Owens D.R. et al. Insulin usage in type 2 diabetes mellitus patients in UK clinical practice: a retrospective cohort-based analysis using THIN database // Br. J. Diabetes & Vasc. Dis. – 2010. – Vol. 10(4). – P. 178-182.
15. Joshi S., Joshi P. A review of insulin and insulin regimens in type 2 diabetes SA // Fam. Pract. – 200. – Vol. 51(2). – P. 97-102.
16. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 193-203.
17. Neumiller J.J., Odegard P.S., Wysham C.H. Update on insulin management in type 2 diabetes // Diabetes Spectrum. – 2009. – Vol. 22. – P. 85-91.
18. Niskanen L., Turpeinen A., Penttila I., Uusitupa M.I. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis // Diabetes Care/ – 1998. – Vol. 21(11). – P. 1861-1869.
19. Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J., et al. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 155(4). – P. 615-622.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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. – Vol. 352. – P. 837-853.
21. Yki-Jarvinen H. et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE) // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 1364-1369.

Надійшла до редакції 02.02.2015

INSULIN THERAPY ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS: NEED FOR EARLY START AND OPPORTUNITY TO CHOOSE

I.Yu. Holovach, O.V. Diachek

Summary

Achieving target values of glycemic profile is considered as the main purpose of therapy of diabetes mellitus. Early administration of insulin let not only to quickly and effectively lower glycemic parameters and compensate carbohydrate metabolism, but also reduce risk of cardiovascular complications. Early and reasonable administration of insulin, timely dose titration are crucial to the long-term maintenance of target blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus and provide numerous opportunities to achieve the main goals of treatment of DM – maintenance of long-term metabolic control and prevention or delay of vascular complications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, glycemic control, insulin.