

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. КОГДА? КОМУ? С КАКОЙ ЦЕЛЬЮ?

СОКОЛОВА Л.К.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко НАМН Украины»

В 2012 г. исполнилась 90-я годовщина применения инсулина для лечения больных сахарным диабетом. В январе 1922 г. произошло событие, которое позволило изменить судьбу обреченных на быструю смерть больных СД и обеспечить большинству из них практически полноценную жизнь. Трудно назвать другой такой препарат, который сохранил бы за эти годы жизнь миллионам больных. Фундаментальные исследования в области диабетологии раскрыли многие стороны этиологии и патогенеза заболевания, были предложены различные подходы к лечению больных СД. Однако сегодня, как и 90 лет тому назад, пожизненное, ежедневное введение инсулина остается единственным условием выживания больных сахарным диабетом 1 типа и части больных сахарным диабетом 2 типа, нуждающихся в инсулинотерапии.

Инсулин занимает в истории науки особое место. За одну и ту же молекулу Нобелевский комитет дважды присуждал премию: в 1923 году – за его открытие (Фредерику Бантингу и Джону Маклеоду), а в 1958-м – за установление его химического состава Фредерику Сенгеру (инсулин и здесь оказался первым – первым белком с полностью расшифрованной последовательностью аминокислот). В 1978 году инсулин стал первым человеческим белком, синтезированным в генетически модифицированной бактерии. С инсулина началась новая эпоха в биотехнологии: в 1982 году появился натуральный человеческий инсулин, синтезированный в биореакторе генно-модифицированными бактериями кишечной палочки.

В производстве инсулина различают несколько периодов развития

- Инсулины первой генерации – свиной и говяжий инсулин
- Инсулины второй генерации – монопиковые и монокомпонентные инсулины
- Инсулины третьей генерации – полусинтетический и генно-инженерный инсулин
- Получение инсулиновых аналогов и ингаляционного инсулина.

За прошедшие годы совершенствовалась технология производства инсулина, внедрен в практику человеческий инсулин, разработаны аналоги инсулина ультракороткого и длительного действия, усовершенствована техника введения препарата. Если на заре инсулинотерапии основной задачей лечения больных сахарным диабетом была борьба за их выживание, то в последние десятилетия совершенствование инсулинотерапии направлено на улучшение качества жизни, воплощение в действительность цели лечения — достижение стабильной компенсации, обеспечивающей больному сахарным диабетом полноценную жизнь.

Согласно современным рекомендациям наиболее влиятельных организаций, занимающихся изучением СД - ADA, EASD, IDF, содержание в крови гликозилированного гемоглобина (HbA1c) должно быть ниже 7,0 %. Миллионы людей знают величины своего артериального давления, имеют достаточно верное представление об оптимальных показателях липидного обмена, однако почти 75% больных сахарным диабетом не имеют представления об уровне содержания у них HbA1c, и такое же число пациентов, вероятно, не знают оптимальных значений этого показателя.

Между тем, данные клинических исследований свидетельствуют о значении достижения этого результата в снижении риска многочисленных осложнений заболевания. Повышение содержания HbA1c у пациентов свидетельствует о плохом контроле уровня глюкозы крови, такие больные характеризуются повышенным риском развития обусловленных сахарным диабетом микро- и макрососудистых осложнений, включая диабетическую ретинопатию, нейропатию, нефропатию и заболевания сердечно-сосудистой системы.

Гипергликемия — это не только основной симптом СД, но и патогенетический фактор развития специфических осложнений — ретинопатии и нефропатии. Феномен глюкозотоксичности определяет прогрессирование заболевания. Существует несколько механизмов повреждающего действия гипергликемии на сосуды: гликозилирование белков, метаболизм глюкозы с образованием сорбитола и фруктозы, оксидативный стресс, как результат аутоксигенирования глюкозы, активация

протеинкиназы C и другие. Сегодня абсолютно доказанным фактом считается то, что адекватный метаболический контроль ведет не только к уменьшению симптомов диабета, но и к снижению прогрессирования болезни и риска развития микроангиопатий.

Исследования, проводимые в течение более пятнадцати лет, показали значение контроля гликемии и важность достижения целевого значения $HbA_{1c} < 7,0\%$ у большинства больных диабетом. Основная часть результатов получена в рамках двух исследований, ставших вехами в диабетологии, — проспективного диабетологического исследования (United Kingdom Prospective Diabetes Study — UKPDS) и исследования по контролю и осложнениям сахарного диабета (Diabetes Control and Complications Trial — DCCT). Согласно имеющимся данным, снижение HbA_{1c} на 1% способно снижать риск развития серьезных осложнений заболевания. Однако, несмотря на совершенствование препаратов инсулина, средств введения инсулина, неконтролируемая гипергликемия является глобальной проблемой: только 31–67 % пациентов достигают целевого уровня HbA_{1c} .

Современный алгоритм лечения СД 2-го типа предусматривает сравнительно раннее начало инсулинотерапии, что можно считать наиболее физиологичным подходом.

Показания к инсулинотерапии

Все больные сахарным диабетом, у которых отсутствует, недостаточна или не поддается стимуляции собственная секреция инсулина, нуждаются в немедленной и пожизненной инсулинотерапии. Промедление в назначении инсулина сопровождается прогрессированием симптомов декомпенсации заболевания (нарастающие признаки дегидратации, потеря массы тела, адинамия, кетоз, кетоацидоз и др.), что приводит к развитию диабетической комы, угрожающей жизни больного. Выраженная и длительная декомпенсация сахарного диабета способствует развитию и быстрому прогрессированию диабетических ангиопатий и нейропатий. В инсулинотерапии нуждаются более 30% всех больных сахарным диабетом 2 типа и 100% больных СД 1 типа.

Показаниями к назначению инсулинотерапии являются:

- Сахарный диабет 1 типа, независимо от возраста.
- Кетоацидоз и диабетическая кома, независимо от типа сахарного диабета.
- Больные после панкреатэктомии.
- Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии и пероральных сахароснижающих средств.

Сахарный диабет 2 типа при:

- значительной и прогрессирующей потере массы тела любого генеза;
- длительных воспалительных процессах любой локализации, заболеваниях крови с лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией, тяжелых поражениях печени, пищеварительного тракта и почек с их функциональной недостаточностью;
- облитерирующем атеросклерозе сосудов ног и диабетических микроангиопатиях с трофическими язвами, гангреной;
- тяжелых дистрофических и острых воспалительных поражениях кожи;
- беременности, родах и лактации.

Цель инсулинотерапии — обеспечить стабильную компенсацию сахарного диабета.

Необходимо особо подчеркнуть, что к критериям компенсации заболевания у каждого больного нужно подходить индивидуально, с учетом возраста, длительности сахарного диабета, наличия, характера и выраженности сосудистых осложнений.

Целевых уровней гликемии, гликозилированного гемоглобина, максимально приближенным к норме, и аглюкозурии следует добиваться у молодых больных с небольшой длительностью заболевания. Прежде всего, с идеально компенсированным сахарным диабетом должны быть больные с впервые выявленным заболеванием, пациенты молодого и среднего возраста без выраженных диабетических ангио-, нейропатий, беременные.

Строгий гликемический контроль не следует рекомендовать маленьким детям до 5 лет из-за возможного развития глубоких неврологических и психических нарушений в результате

гипогликемических реакций. У больных пожилого и старческого возрастов, для которых последствия гипогликемических состояний могут быть более серьезны, чем риск развития поздних осложнений сахарного диабета, можно добиваться только тех уровней гликемии и глюкозурии, при которых ликвидируются клинические симптомы заболевания и достигается удовлетворительное самочувствие. У отдельных пациентов с тяжелым многолетним сахарным диабетом не представляется возможным добиться указанных уровней гликемии без гипогликемических реакций.

В то же время успешное проведение интенсивной инсулинотерапии требует определенных условий:

- Больной должен быть обеспечен инсулином и средствами его введения.
- Больной должен быть обеспечен средствами самоконтроля.
- Больной должен быть обучен и мотивирован к проведению интенсивной инсулинотерапии.

При сахарном диабете 2 типа выделяют показания для временной и постоянной инсулинотерапии. Постоянная инсулинотерапия у больных сахарным диабетом 2 типа может использоваться в следующих ситуациях.

Инсулин должен назначаться сразу и решительно больным с клинически явным дефицитом инсулина, что проявляется кетозом, глюкозурией, снижением массы тела, что чаще всего связано с дегидратацией. Существуют данные, что в 10—20 % случаев сахарного диабета, развившегося в зрелом возрасте, обнаруживаются признаки аутоиммунной деструкции бета-клеток, т.е. маркеры сахарного диабета 1 типа. У таких больных наблюдается медленно-прогрессирующий инсулинзависимый сахарный диабет — латентное аутоиммунное заболевание взрослых (LADA). Это обычно лица после 35 лет, без ожирения, у которых быстро развивается инсулин-зависимость.

В ситуациях, когда есть противопоказания к применению ПСС.

Почечная или печеночная недостаточность, беременность, явные признаки инсулиновой недостаточности (развитие кетоза) — классические противопоказания к применению любых пероральных сахароснижающих средств. Тяжелые формы диабетических ангиопатий, выраженная периферическая нейропатия с болевым синдромом, развитие синдрома диабетической стопы с выраженными трофическими расстройствами также являются показанием к инсулинотерапии.

В связи с первичной или вторичной сульфаниламидорезистентностью.

У 20% больных сахарным диабетом 2 типа (по некоторым данным у 30%) отмечается отсутствие или минимальный эффект пероральных сахароснижающих препаратов в течение первых 3 мес. лечения и возникает необходимость в инсулинотерапии. Первичная нечувствительность к ПСС наблюдается у тех больных, у которых сахарный диабет 2 типа диагностируется значительно позже его фактического существования, и связано это чаще с развитием инсулиновой недостаточности.

У 5—10 % больных ежегодно развивается вторичная сульфаниламидорезистентность, когда происходит ухудшение гликемического контроля, несмотря на соблюдение диеты и прием максимальной дозы таблетированных препаратов. Обычно это лица, болеющие 12—15 лет. Бета-клетки этих пациентов уже не в состоянии вырабатывать достаточное количество инсулина, несмотря на стимулирующий эффект сульфаниламидов. Для этих категорий больных инсулинотерапия является методом выбора.

Инсулин необходимо назначать, не откладывая, если проявляется его недостаточность или имеются симптомы выраженной декомпенсации заболевания. При постоянной гликемии 13 ммоль/л и выше альтернативы инсулинотерапии нет. У пациентов без избыточной массы тела лечение инсулином быстро и существенно улучшает состояние метаболического контроля. У больных с ожирением не всегда наблюдается сразу положительный эффект. Поэтому, если гликемия у них не превышает 11 ммоль/л от инсулинотерапии можно воздержаться. Больные с ожирением, у которых заболевание было декомпенсировано при приеме ПСС и остается плохо компенсированным при инсулинотерапии, представляют наиболее сложную проблему сахарного диабета 2 типа.

Временное назначение инсулинотерапии чаще связано с развитием обратимой вторичной резистентности к таблетированным сахароснижающим препаратам у больных сахарным диабетом 2 типа и показано в следующих случаях.

При некоторых острых состояниях (инфаркт миокарда, инфекционные заболевания с высокой лихорадкой, тяжелые интеркуррентные заболевания или стрессовые ситуации), когда возможна резкая декомпенсация заболевания, в основном, за счет выброса большого количества контринсулиновых гормонов (катехоламинов, глюкагона, кортизола), а также цитокинов.

При заболеваниях, требующих сопутствующей кортикостероидной терапии.

При хирургических вмешательствах, требующих общего наркоза, травмах, ожогах, интоксикациях.

При симптомах дефицита инсулина — кетозе и значительной потере массы тела даже у лиц с ожирением. Инсулинотерапия позволит быстро восстановить метаболическую компенсацию и успешно использовать позже терапию ПСС. Переводить больного снова на ПСС или диету возможно, если доза инсулина не превышает 20 ЕД у лиц с нормальной массой тела или 40 ЕД у лиц с ожирением.

Иногда временно назначается инсулинотерапия больным с хронической декомпенсацией заболевания в целях восстановления эффективности ПСС. Введение экзогенного инсулина дает отдых бета-клеткам и, после снятия отрицательного влияния глюкозотоксичности, секреция инсулина восстанавливается. Однако подобное назначение инсулинотерапии не поддерживается некоторыми диабетологами, так как при длительных наблюдениях не отмечено преимуществ такого подхода.

Неправильными являются представления о том, что сахарный диабет 2 типа — это нетяжелое заболевание. Среди таких больных в 2—4 раза чаще диагностируются различные проявления макроангиопатии (сердечно-сосудистая патология, нарушение церебрального кровообращения) по сравнению с лицами того же возраста, не болеющими сахарным диабетом. У значительной части больных развиваются нефропатия и ретинопатия. Несмотря на то, что метаболические нарушения могут быть умеренными, вероятность развития поздних осложнений такая же, как и при сахарном диабете 1 типа.

Инсулинотерапия больных сахарным диабетом 2 типа обеспечивает:

- Быстрое исчезновение симптомов гипергликемии.
- Улучшение гликемического контроля, уменьшает отрицательное влияние глюкозотоксичности на секрецию инсулина бета-клетками.
- Подавление избыточной продукции глюкозы печенью, что значительно влияет на уровень гликемии натощак.
- Повышение чувствительности периферических тканей к инсулину.
- Нормализацию липидного профиля крови за счет повышения уровня холестерина ЛПВП и снижения содержания холестерина ЛПНП.
- Профилактику развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений.

Больным сахарным диабетом 2 типа инсулинотерапия может быть назначена в качестве монотерапии или в виде комбинированного лечения с различными пероральными сахароснижающими средствами. Несомненным преимуществом комбинированной терапии является возможность одновременного влияния на разные патогенетические звенья: содержание инсулина в крови, секрецию инсулина бета-клетками, продукцию глюкозы печенью, утилизацию глюкозы, всасывание углеводов и на чувствительность периферических тканей.

Отмечено, что при комбинированной терапии уменьшается доза инсулина, необходимая для компенсации заболевания, практически в 2 раза, улучшаются показатели гликемического контроля, гликозилированного инсулина, а также увеличивается содержание С-пептида.

Комбинированная терапия ПСС и инсулином при сахарном диабете 2 типа имеет следующие преимущества:

- улучшает метаболический контроль
- необходима меньшая доза инсулина;
- отмечается меньшая прибавка массы тела;
- легче убедить больного перейти на этот вид терапии.

Согласно современным отечественным рекомендациям препаратом выбора для лечения пациентов с СД в Украине является генно-инженерный человеческий инсулин

Не вызывает сомнений, что современные препараты инсулина должны одновременно обеспечивать эффективность, безопасность и удобство применения.

Вариабельность абсорбции инсулина приводит к непредсказуемым колебаниям уровня глюкозы в крови, повышает риск гипогликемий и, таким образом, может приводить к снижению приверженности пациентов лечению. К факторам, влияющим на вариабельность абсорбции инсулина НПХ относятся:

- Выбор места инъекции
- Скорость всасывания из подкожной клетчатки
- Точность дозирования инъекционными устройствами
- Тип инсулина
- Физическая нагрузка
- Условия окружающей среды
- Гомогенность кристаллической суспензии

Чем более гомогенна суспензия инсулина, тем меньше вариабельность действия, а значит ниже риск развития гипо- и гипергликемии.

Интенсивная инсулинотерапия позволяет в какой-то степени приблизить к физиологической секреции инсулина пациентов с диабетом, снижая риск развития осложнений диабета 1 и 2 типов. Несмотря на постоянное усовершенствование режимов инсулинотерапии (появление инсулиновых аналогов, новых систем для введения), неудобство многократных инъекций инсулина может представлять собой препятствие к хорошему гликемическому контролю. Таким образом, остается потребность в усовершенствовании устройств для введения инсулина, которые были бы просты и удобны для больных.

Часто и пациенты, и врачи избегают назначения инсулина вследствие необоснованных страхов, что приводит к длительному периоду декомпенсации и увеличению риска развития микрососудистых и макрососудистых осложнений. Одним из барьеров на пути старта инсулинотерапии является возникновение дополнительных неудобств из-за необходимости делать инъекции и трудности выполнения рекомендаций по введению инсулина, особенно у пожилых пациентов и у больных с впервые назначенной инсулинотерапией.

Все это подчеркивает актуальность появления на отечественном рынке новых высококачественных и доступных одноразовых шприц-ручек для введения препаратов генно-инженерного человеческого инсулина, выпускаемых фирмами-производителями инсулина с целью повышения комплаентности больных к лечению.

Таким образом, применение хорошо зарекомендовавших себя в терапии СД препаратов инсулина, выпускаемых в одноразовой шприц-ручке, может помочь в лечении больных, обеспечивая безопасное, точное и удобное введение современных препаратов инсулина.

И отвечая на вопросы, озвученные в заглавии.

Когда? Своевременно

Кому? Больным сахарным диабетом 1 и 2 типа

С какой целью? Для обеспечения стабильной компенсации сахарного диабета с целью предотвращения осложнений заболевания и улучшения качества жизни людей с диабетом.