Раннее назначение инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2

Ф. Леви

Clinical Professor of Medicine
University of Arizona College of Medicine

PHILIP LEVY, MD, F.A.C.E.

THE EARLY USE OF INSULIN IN TYPE 2 DIABETES

Clinical Professor of Medicine
University of Arizona Medical School

60—70% of all patients with Type 2 Diabetes Mellitus will ultimately require insulin therapy for the management of their diabetes. Insulin may be used alone, or in combination with oral agents. The early use of insulin can be very important in decreasing the incidence of micro-vascular complications and in helping to delay the onset of macro-vascular complications. The United Kingdom Prospective Diabetes Study and the Kumamoto Study have shown the beneficial effects of good glucose control in type 2 diabetes mellitus. The DECODE study has related overall mortality to the level of glucose control and specifically to the postprandial glucose. The American Association of Clinical Endocrinologists has established a goal of 6.5% or less for HgbA1c. The appropriate use of insulin will allow us to achieve this goal without causing the patient any undue harm.

There are many barriers to insulin therapy including psychological barriers of both the patient and the doctor, and unrealistic fears of both insulin therapy and therapy with self-administered injections. These barriers will be discussed as well as methods to overcome them. Insulin therapy is beneficial and has no long term adverse effects. The incidence of severe hypoglycemia is extremely low in type 2 diabetes. Weight gain is minimal. Insulin therapy by reducing glucose toxicity may also increase the effectiveness of oral anti-hyperglycemic agents. The physician taking care of patients with diabetes should be aggressive and should have no fears of initiating insulin therapy. Insulin dosage is flexible and good control is possible in most patients.

The most common use of insulin in type 2 diabetes is as an add-on to oral agents if control with oral agents alone is unsatisfactory. Frequently this involves the use of a single dose of intermediate or long acting insulin or an insulin mixture in the evening. If control is not attained with a single dose, then the patient can be placed on an insulin mixture 2 or 3 times a day. An alternative would be a short acting insulin analogue prior to each meal with a longer acting insulin given 1 or 2 times a day. Titration schedules for insulin dosing will be presented.

Insulin available in Russia will be listed along with some guidelines on using these insulins. Increasing the use of insulin and starting insulin earlier in type 2 diabetes will lead to better control of diabetes, increased patient compliance, and decreased long-term complications of diabetes mellitus.

Около 60-70% пациентов с СД типа 2 для постоянного контроля гликемии нуждаются в инсулинотерапии на долгосрочной основе. Инсулинотерапия часто не назначается в связи с существованием определенных барьеров и страхов как у пациентов, так и у врачей. Раннее назначение инсулина при наличии показаний очень важно в плане снижения частоты микрососудистых осложнений диабета, включая ретинопатию, нейропатию и нефропатию. Нейропатия является основной причиной нетравматических ампутаций у взрослых пациентов. Ретинопатия – ведущая причина слепоты у взрослых, а нефропатия – основной фактор, приводящий к терминальной почечной недостаточности. Проспективное исследование по сахарному диабету в Великобритании (UKPDS) и исследование Kumamoto продемонстрировали положительный эффект инсулинотерапии в плане снижения риска микрососудистых осложнений, а также выраженную тенденцию (хотя статистической достоверности показано не было) к улучшению прогноза в плане макрососудистых осложнений.

В исследовании DECODE дана оценка взаимосвязи между показателем общей смертности и уровнем гликемии, особенно постпрандиальной. Исследование по контролю диабета и его осложнений (DCCT) при СД типа 1 установило жесткие стандарты контроля гликемии. Американская ассоциация клинической эндокринологии (AACE) и Американская коллегия эндокринологии (ACE) установили в качестве целевого показателя HbA1c уровень 6.5% или менее, а также целевые уровни гликемии натощак 100 мг% (5.5 ммоль/л) и 140 мг% (7.8 ммоль/л) для постпрандиальной (через 2 ч после приема пищи) гликемии. Часто эти цели трудно достижимы на фоне пероральной монотерапии, и инсулинотерапия становится необходимостью.

Можно рассмотреть возможность назначения инсулина в качестве первоначальной терапии всем пациентам с СД типа 2. Хорошо известно, что глюкотоксичность может быть фактором, определяющим сложность достижения адекватного контроля гликемии. Инсулинотерапия практически всегда может контролировать глюкотоксичность. По мере того как токсический эффект глюкозы нивелируется, пациент может либо продолжить монотерапию инсулином, либо перейти на комбинированную терапию инсулином в сочетании с таблетированными сахароснижающими препаратами или на пероральную монотерапию. Сопротивление необходимости жестких рамок контроля при сахарном диабете может привести к повышению риска осложнений в будущем. Кроме того, существуют предположения и факты, свидетельствующие о том, что своевременный и ранний контроль может облегчить эффективность терапии в будущем в плане достижения лучшего контроля.

С точки зрения пациента и врача, существует много барьеров к инсулинотерапии. Чтобы старт инсулинотерапии был удачным, эти препятствия необходимо преодолевать. В сознании пациента страх перед инъекцией является основным барьером. В свою очередь, в сознании врача скрывается страх перед необходимостью обучения пациента технике инъекций. Инструк-

ции по технике инъекций относительно просты и не требуют много времени. Если в кабинете врача нет условий для демонстрации техники инъекций, пациента можно направить на курс амбулаторного обучения. Новые системы для введения инсулина и шприц-ручки облегчают сам процесс инъекции и делают его менее болезненным, чем забор сахара крови из пальца для мониторинга гликемии. Несколько минут времени, потраченного доктором на обучение и подбадривание пациента, могут дать большие дивиденды. Никто не должен бояться инъекций.

Многие пациенты считают, что инсулинотерапия – это наказание за ошибки или плохой контроль. Инсулин никогда не должен рассматриваться как наказание. Необходимо просто представить, что это терапия, необходимая вследствие естественного прогрессирования СД типа 2. Пациенты получат возможность лучшего контроля и хорошего самочувствия, если симптомы связаны с длительной гипергликемией. Они часто удивляются, почему им пришлось ждать начала инсулинотерапии так долго, поскольку начинают чувствовать себя намного лучше.

Некоторые люди думают, что инсулинотерапия предвещает осложнения в ближайшем будущем и плохой прогноз. Они вспоминают своих бабушек и дедушек, которые начали лечение инсулином, затем перенесли ампутацию, потеряли зрение или стали нуждаться в гемодиализе. Необходимо переубедить пациентов в том, что инсулинотерапия не определяет плохой прогноз, а является предиктором значительно лучшего прогноза.

Увеличение массы тела и гипогликемия указываются в списке осложнений инсулинотерапии. Эти эффекты могут быть сведены к минимуму при тщательном подборе дозы инсулина наряду с соблюдением диетических рекомендаций и самостоятельным мониторингом гликемии. Врачи часто опасаются тяжелых гипогликемий. Но тяжелые гипогликемии относительно редки при СД типа 2. Они гораздо чаще возникают на фоне применения некоторых производных сульфонилмочевины длительного действия, чем на инсулине. Значительное повышение частоты тяжелых гипогликемий коррелировало с уровнем контроля в исследовании DCCT, но это касалось пациентов с СД типа 1. Цели лечения пациентов с СД типа 2 должны соответствовать рекомендациям AACE/ACE, которые были указаны выше.

Мужчины часто беспокоятся по поводу того, что инсулинотерапия может вызвать эректильную дисфункцию и/или потерю либидо. Хотя эректильная дисфункция возникает часто у пациентов с СД типа 2, нет никаких подтверждений тому, что инсулин при этом играет какую-то роль. На самом деле, исследование UKPDS не продемонстрировало каких-либо побочных эффектов любого рода, связанных с инсулинотерапией. Роль инсулина как безопасного препарата в управлении СД типа 2 доказана.

Чаще всего при СД типа 1 инсулин назначается в дополнение к пероральной комбинированной терапии в ситуации, когда монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) не позволяет добиться хорошего гликемического контроля. Назначение третьего таблетированного препарата в дополнение к предшествующей пероральной терапии, как правило, не позволяет снизить уровень HbA1c более чем на 1%. ПССП могут обеспечивать адекватный постпрандиальный контроль в том случае, если уровень гликемии натощак может быть снижен до нормального с помощью пролонгированного инсулина. Инсулины средней продолжительности действия, длительного действия или готовые смеси инсулинов могут назначаться в вечернее время в дополнение к прежней пероральной терапии. Если режим однократной инъекции инсулина не позволяет добиться адекватного контроля, пациенту можно рекомендовать готовые смеси инсулина в режиме дву- или трехкратного введения. Можно сочетать инсулин длительного действия в 1-2 инъекциях с аналогами короткого действия, вводимыми в связи с каждым основным приемом пищи.

Инсулины классифицируются по длительности действия. Прандиальные инсулины представлены инсулином короткого действия и быстродействующими аналогами – аспарт и лизпро. Применение человеческих инсулинов короткого действия в значительной степени вытеснилось аналогами ультракороткого действия, поскольку, аналоги быстрее начинают действовать, обеспечивают более ранний пик инсулинемии и быструю элиминацию. Эти характеристики в лучшей степени соответствуют понятию прандиальный инсулин, который идеально соответствует нормальному потреблению пищи. Кроме того, риск поздней постпрандиальной гипогликемии значительно меньше при назначении аналогов короткого действия в связи с их быстрой элиминацией. В дополнение к ним базальный инсулин может обеспечивать контроль гликемии между приемами пищи и натощак.

К инсулинам средней продолжительности действия относятся инсулин НПХ и инсулин Ленте. В настоящее время, не существует аналогов инсулина средней продолжительности действия. Инсулин промежуточного действия может применяться в качестве базального инсулина в 1- или 2-кратном режиме введения либо в монотерапии, либо в сочетании с быстродействующими инсулинами.

В настоящее время доступны для клинического применения двухфазные аналоги. К ним относятся двухфазный аналог инсулина аспарт 30/70, который содержит 30% свободного инсулина аспарт и 70% протаминированного инсулина аспарт и Лизпро микс 25/75. Эти аналоговые смеси могут применяться в двухразовом режиме, с введением перед завтраком и ужином, и могут быть удобной альтернативой четырехразовому многократному режиму инсулинотерапии. Готовые смеси инсулина вводятся с помощью шприц-ручек. Кроме того, они обеспечивают сочетание 2 различных эффектов инсулина, без необходимости введения 2 препаратов или их смешивания перед инъекцией.

К инсулинам длительного действия относятся инсулин Ультраленте и инсулин Гларгин. В ближайшее время будет доступен для клинического применения инсулин Детемир. Применение инсулина Ультраленте на сегодняшний день сведено к минимуму. Инсулин гларгин начинает действовать через 2-4 ч и обеспечивает постоянный эффект в течение 22-24 ч. Изоэлектрическая точка у инсулина Гларгин отличается от любого другого инсулина длительного действия. Он представляет собой прозрачный раствор и не может смешиваться в шприце с любым другим инсулином или раствором. Инсулин Гларгин может применяться в качестве базального инсулина в сочетании с ПССП, в монотерапии или в сочетании с прандиальным введением инсулина Аспарт или Лизпро.

Инсулинотерапия должна максимально имитировать нормальный базис-болюсный профиль инсулиновой секреции. Как правило, доза базального инсулина составляет примерно 40-50% общей суточной дозы, а оставшаяся часть вводится в виде болюсных инъекций перед каждым из 3 основных приемов пищи приблизительно в равных дозах. Уровень гликемии перед приемом пищи и содержание углеводов могут влиять на дозу прандиального инсулина. Необходимо подчеркнуть, что шприц-ручки для введения инсулина обеспечивают большое удобство и облегчают технику инъекций, что в свою очередь улучшает согласие пациента на соблюдение рекомендаций и улучшает контроль. Комбинация инсулиновой шприц-ручки и глюкометра в одной системе – еще один из вариантов удобных в применении инъекторов, позволяющих пациенту определять уровень глюкозы в капиллярной крови и вводить болюсный инсулин. Инсулинотерапия, как правило, терапия пожизненная, поэтому удобство и простота в применении очень важны с точки зрения выполнения пациентом данных ему рекомендаций.

Если инсулин длительного действия применяется в сочетании с ПССП, стартовая доза инсулина, как правило, невысокая, приблизительно 10 Ед/сут. В дальнейшем она может титроваться еженедельно, в зависимости от средних показателей уровня гликемии натощак, с повышением дозы до достижения показателя 100 мг% (5.5 ммоль/л). Один из вариантов титрации предполагает увеличение дозы инсулина на 8 Ед в том случае, если гликемия натощак 180 мг% (10 ммоль/л) или выше. Если гликемия натощак 5.5 ммоль/л или ниже, доза инсулина не повышается. Для показателей гликемии натощак от 100-180 мг% (5.5-10 ммоль/л) необходимо умеренное повышение дозы инсулина на 2-6 Ед. Альтернативный метод определения стартовой дозы инсулина предполагает расчет из соотношения 0.25 Ед/кг массы тела. Мы предпочитаем начинать терапию с меньшей дозы с последующим ее увеличением, поскольку гипогликемии на ранних этапах лечения могут вызвать у некоторых пациентов недоверие к инсулинотерапии и нежелание ее продолжать.

Старт инсулинотерапии может предприниматься в абмулаторных условиях. Если у пациента выраженная гипергликемия и симптомы декомпенсации, может возникнуть необходимость в стационарном лечении. При наличии диабетического кетоацидоза может потребоваться срочная госпитализация.

У пациентов с СД типа 2 с выраженной инсулинорезистентностью усиление эффективности терапии может быть достигнуто дополнительным назначением инсулин-сенситайзеров. Но необходимо осознавать риск значительных отеков на фоне комбинированной терапии инсулином и глитазонами. Комбинация инсулина с производными сульфонилмочевины может позволить снизить дозу инсулина. Если суточная потребность в инсулине одного типа превышает 100 Ед., терапия может осложняться тем, что инсулиновые шприцы ограничены в возможности набора указанной дозы. При наличии инсулинорезистентности следует исключить другие возможные ее причины. Также необходимо дифференцировать СД типа 2 от медленно прогрессирующего СД типа 1 (латентный аутоиммунный диабет с манифестацией у взрослых). Определение уровня С-пептида и титра антител к ГАД может помочь в дифференциальной диагностике.

Самостоятельный мониторинг гликемии является важным дополнением к инсулинотерапии. Доза инсулина должна корригироваться заранее, а не ретроспективно. При применении прандиального инсулина важен контроль пациентом уровня гликемии после еды, чтобы доза болюсного инсулина была адекватной. Периодическое определение как пре-, так и постпрандиальной гликемии – необходимое условие для идеальной инсулинотерапии. Уровень постпрандиальной гликемии оптимально коррелирует с показателем HbA1c при условии, что уровень HbA1c ниже 8.5%. При HbA1c выше 8.5% лучшая корреляция прослеживается с гликемией натощак.

Инсулинотерапия при СД типа 2 – проверенный, правильный и доказанный вариант управления заболеванием. У врача не должно быть сомнений по поводу инсулинотерапии; необходимо быть настойчивым в назначении инсулина. Обученный пациент будет помощником в лечении, и инсулинотерапия улучшит его самочувствие.

Литература

1. UKPDS Group. Lancet.1998; 352:837-852
2. DCCT Research Group. Diabetes 1995; 34:222-234
3. Ohkubo Y et al. DiabResClinPract 1995;28 :103-117
4. Heineman, et al Diabet Med. 1996;13:625-629
5. Mudaliar et al Diabetes Care. 1999;22:1501-1506
6. DECODE Study Group. Lancet.1999;354:617-621
7. Garvey TW et al Diabetes. 1985;34:222-234
8. American College of Endocrinology Concensus Conference on Guidelines for Glycemic Control. Endocrine Practice.2002;8(Suppl 1):40-82