

# Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа

**В связи с недавним завершением масштабного исследования ORIGIN вопрос инсулинотерапии при сахарном диабете (СД) 2 типа и особенно сроков ее инициации вновь стал одной из наиболее обсуждаемых тем в эндокринологическом сообществе. Напомнить нашим читателям об основных принципах проведения инсулинотерапии при СД 2 типа и ответить на вопрос «когда начинать?» мы попросили ведущего диабетолога нашей страны, члена-корреспондента НАМН Украины, президента Украинской диабетологической ассоциации, заведующего кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.**



Б.Н. Маньковский

## Почему возникает необходимость в проведении инсулинотерапии при СД 2 типа?

Как неоднократно было показано в проспективных эпидемиологических и клинических исследованиях, СД 2 типа является неуклонно прогрессирующим заболеванием. Это означает, что с течением времени функция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, то есть выработка ими инсулина, постоянно снижается. Как известно, развитие СД 2 типа обусловлено наличием двух основных дефектов — нарушением секреции инсулина и снижением чувствительности к этому гормону периферических тканей, прежде всего печени, жировой ткани, мышц. В исследовании UKPDS было показано, что уже на момент диагностики СД 2 типа функция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы снижена в среднем на 50%. Дальнейшее снижение их функции составляет 4% в год независимо от вида применяемой терапии (метформин, производные сульфонилмочевины или инсулин).

Точные причины и механизмы этого снижения до настоящего времени не установлены. Предполагается роль в этом процессе целого ряда механизмов, включая глюкозотоксичность (гипергликемия приводит к повреждению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы), липотоксичность (повышение уровня свободных жирных кислот в крови также нарушает функцию  $\beta$ -клеток), накопление амилоида в  $\beta$ -клетках, генетическая предрасположенность.

Таким образом, если на момент диагностики СД 2 типа  $\beta$ -клетки функционируют на 50% от своих возможностей, то через 10 лет их функция оказывается сниженной уже примерно в 10 раз. В связи с неуклонно прогрессирующим характером заболевания показатели гликемии, и уровень  $HbA_{1c}$  в частности, все время повышаются, что требует постоянной интенсификации терапии. На определенном этапе развития СД 2 типа возникает необходимость в назначении инсулинотерапии.

Именно поэтому в последние годы мы не используем термины «инсулинзависимый» и «инсулиннезависимый диабет», а говорим о СД 1 и 2 типов. При этом помним, что СД 1 типа всегда является инсулинзависимым, а при СД 2 типа необходимость в инсулинотерапии возникает хоть и не у всех пациентов, но рано или поздно у многих из них. Если при СД 1 типа инсулин необходим для выживания пациентов, то при СД 2 типа — для контроля течения заболевания. Важно также помнить, что при переводе на инсулин СД 2 типа не переходит в СД 1 типа.

## Когда начинать инсулинотерапию при СД 2 типа?

Критерием необходимости назначения инсулинотерапии является уровень  $HbA_{1c}$  выше целевых значений (более 7 или 7,5% у пациентов пожилого возраста) в тех случаях, когда уже использованы другие варианты сахароснижающей терапии (метформин, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и др.).

Существует и другая точка зрения — о целесообразности назначения инсулина в более ранние сроки в качестве препарата второго или третьего ряда в дополнение при недостаточной эффективности монотерапии или двойной комбинации. Такой подход предусмотрен современными клиническими рекомендациями, однако в реальной клинической практике применяется относительно редко. В связи с тем что инсулин все-таки является парентеральным препаратом, мы назначаем его, как правило, уже при исчерпании других возможностей контроля гликемии.

В отношении сроков инициации инсулинотерапии при СД 2 типа интересны данные масштабного международного исследования ORIGIN, результаты которого были представлены в этом году на ежегодной конференции Американской диабетической ассоциации. Это было крупное исследование с участием примерно 12,5 тыс. пациентов из 40 стран мира с СД 2 типа или предиабетом и высоким сердечно-сосудистым риском, которым назначали инсулин гларгин на очень ранних стадиях заболевания

(средний уровень  $HbA_{1c}$  исходно составил 6,4%). Предполагалось, что раннее назначение инсулинотерапии позволит улучшить сердечно-сосудистые исходы у указанной категории больных. Как показали результаты ORIGIN, инсулин гларгин позволял поддерживать отличный гликемический контроль, однако не влиял на риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению со стандартной терапией. Важно подчеркнуть, что согласно современным рекомендациям оснований для назначения инсулина лицам, включенным в исследование, не было. Показатель  $HbA_{1c}$  в начале исследования составлял 6,4%, что свидетельствует о хорошей компенсации заболевания. В реальной клинической практике пациенты с таким уровнем  $HbA_{1c}$  встречаются крайне редко и инсулин им не назначается. Кроме того, хочу отметить, что меня как клинициста результаты ORIGIN в некоторой степени даже успокоили. Ведь если бы оказалось, что инсулин необходимо назначать всем пациентам с СД 2 типа независимо от уровня  $HbA_{1c}$ , то перед врачами встала бы непосильная задача — убедить всех пациентов при хороших показателях гликемии получать инъекции инсулина. Исследование ORIGIN также показало, что вопросы о возможностях инсулинотерапии в предупреждении развития СД 2 типа у лиц с предиабетом требуют дальнейшего изучения и подтверждения. Таким образом, в большинстве случаев мы начинаем инсулинотерапию при СД 2 типа у пациентов с повышенным уровнем  $HbA_{1c}$  при исчерпании других возможностей компенсации заболевания.

Очень важно не тянуть с назначением инсулинотерапии в тех случаях, когда она может улучшить контроль заболевания. Иными словами, инсулинотерапия при СД 2 типа должна быть своевременной.

Врач должен убедить пациента в том, что в его ситуации назначение инсулина является вопросом сохранения/продления жизни. Инсулинотерапия при СД 2 типа должна восприниматься врачами как осознанная необходимость, связанная с закономерным и неизбежным истощением инсулярного аппарата поджелудочной железы. Назначение инсулина ни в коем случае не является свидетельством низкой квалификации врача и неадекватности ранее проводившейся терапии. Не следует воспринимать инсулинотерапию как трагическое событие в жизни пациента.

## Безопасность инсулинотерапии при СД 2 типа

Хотя исследование ORIGIN не показало преимуществ ранней инсулинотерапии в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа, оно предоставило солидную доказательную базу по безопасности длительной инсулинотерапии у указанной категории больных. Неоднократно высказывались опасения относительно риска развития рака при применении инсулинотерапии в целом и инсулина гларгин в частности. В исследовании ORIGIN при длительном наблюдении за огромным количеством пациентов было убедительно показано отсутствие повышения риска развития злокачественных новообразований на фоне терапии инсулином гларгин.

Еще одним важным аспектом безопасности инсулинотерапии является гипогликемия. В том же ORIGIN, которое сегодня считается самым масштабным и продолжительным исследованием по изучению эффективности и безопасности инсулинотерапии при СД 2 типа, достижение и поддержание нормогликемии при применении инсулина гларгин сопровождалось низкой частотой развития гипогликемии и тяжелой гипогликемии в частности.

## Инсулин в комбинации с другими сахароснижающими препаратами

Инсулинотерапию пациентам с СД 2 типа в большинстве случаев назначают в дополнение к пероральным сахароснижающим препаратам, прежде всего метформину, одним из механизмов действия которого является уменьшение инсулинорезистентности. Согласно результатам клинических исследований применение метформина в комбинации с инсулинотерапией снижает дозу инсулина и повышает общую эффективность сахароснижающей терапии. Также возможно применение в комбинации с инсулином производных сульфонилмочевины, ингибиторов ДПП-4 и агонистов инсулиноподобного пептида 1 (с или

без метформина). Например, в исследовании A. Nyback-Nakell et al. (2012), результаты которого были представлены на конгрессе EASD в этом году, было показано, что добавление препарата сульфонилмочевины к комбинации инсулинотерапии и метформина достоверно улучшает гликемический контроль у пациентов с длительным анамнезом СД 2 типа.

## Режимы, дозы и выбор препарата инсулина

Инсулинотерапию при СД 2 типа начинают, как правило, с назначения базального инсулина 1 раз в сутки в вечернее время (НПХ-инсулина или аналога инсулина длительного действия — инсулина гларгин или детемир). Также возможны такие режимы терапии: смешанный инсулин в соотношении 30 и 70% утром и вечером, инсулин короткого действия с пролонгатором либо смесь инсулинового аналога короткого и длительного действия 2 раза в день. В ряде случаев мы сразу можем назначать интенсивную инсулинотерапию (по базис-болюсной схеме).

Выбор режима инсулинотерапии зависит от исходного уровня  $HbA_{1c}$  и прогнозируемой эффективности лечения у конкретного больного.

Если речь идет о пациенте молодого возраста с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, инсулинотерапия должна быть более интенсивной, подобной инсулинотерапии при СД 1 типа. У лиц пожилого возраста мы можем ограничиться инъекцией базального инсулина 1 раз в сутки на ночь. Если при достигнутой нормогликемии натошак отмечается повышение гликемии в течение дня, мы можем добавить инсулин короткой продолжительности действия один раз в течение суток (схема «базал плюс») либо перейти на применение базального инсулина 2 раза в день. Каждая из описываемых схем инсулинотерапии дает достаточно хороший эффект относительно компенсации диабета.

Необходимо учитывать, что инсулинорезистентность, которая сыграла важную роль в развитии СД 2 типа, продолжает сохраняться, а при дальнейшем повышении массы тела даже усугубляется, поэтому при СД 2 типа требуется назначение достаточно большой дозы инсулина — до 1 ЕД на килограмм массы тела.

Стартовая доза инсулина выбирается в зависимости от исходных показателей гликемии и постепенно титруется (2-4 ЕД каждые три дня) до достижения целевых значений гликемии — глюкозы крови натошак, если мы говорим о базальном инсулине, или гликемии натошак и в течение дня, если мы начали инсулинотерапию по базально-болюсной схеме, схеме «базал плюс», смешанными или короткими инсулинами 2-3 раза в день.

При лечении пациентов, у которых достижению контроля заболевания препятствует гипогликемия, а также у лиц, у которых развитие гипогликемии крайне нежелательно (пожилые люди, пациенты с серьезной сердечно-сосудистой патологией, лица, работа которых требует повышенной концентрации внимания и т.д.), предпочтение следует отдавать аналогам инсулина, применение которых ассоциируется с более низким риском гипогликемии.

## Особенности наблюдения пациентов с СД 2 типа, получающих инсулинотерапию

Контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа после назначения инсулинотерапии следует проводить более активно по сравнению с лицами, которые получают пероральную сахароснижающую терапию.

Врач обязательно должен предупредить пациента о риске развития гипогликемии и возможном увеличении массы тела.

В период титрации дозы инсулина следует ежедневно определять уровень глюкозы (натошак и если необходимо в течение дня). В период терапии стабильной дозой инсулина уровень гликемии натошак и после приема пищи следует оценивать 1-3 раза в неделю. Уровень  $HbA_{1c}$  определяют так же, как и при проведении пероральной сахароснижающей терапии — один раз в три месяца.

Подготовила Наталья Мищенко

