

Инсулинотерапия при сахарном диабете 1 и 2 типа: как избежать ошибок и достичь целей лечения?

30 сентября состоялся национальный телемост, посвященный актуальным вопросам инсулинотерапии и собравший более 350 врачей из 17 областей Украины. О том, какую роль играет инсулинотерапия в лечении СД, а также о возможностях повышения ее эффективности и безопасности практикующим врачам рассказали ведущие отечественные специалисты.

Место инсулинотерапии в современном лечении пациентов с сахарным диабетом: мировые тенденции и реалии Украины



Ситуацию с контролем сахарного диабета и проведением инсулинотерапии в мире и Украине осветил член-корреспондент НАМН Украины, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Эндокринология», заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.

— Инсулин применяется в клинической практике уже более 90 лет и является жизнеобеспечивающим препаратом для пациентов с СД 1 типа. При СД 2 типа роль инсулина не настолько критична, но, тем не менее, очень важна. Дело в том, что СД 2 типа является хроническим прогрессирующим заболеванием с неуклонным снижением функции β -клеток поджелудочной железы, что требует интенсификации сахароснижающей терапии с течением времени. Хорошо известное врачам исследование UKPDS показало, что к моменту установления диагноза СД 2 типа отмечается снижение количества функционирующих β -клеток в среднем на 50%. Через 9 лет после установления диагноза почти 80% пациентов, получающих пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), нуждаются в добавлении инсулина. Длительность периода от дебюта СД 2 типа до назначения постоянной инсулинотерапии зависит от скорости снижения функциональной активности β -клеток и усугубления инсулинорезистентности, но рано или поздно такая необходимость возникает у большинства больных.

Ключевой проблемой современной диабетологии, вытекающей из прогрессирующего характера заболевания, является низкий уровень контроля диабета, причем как в развивающихся, так и экономически развитых странах мира. По данным эпидемиологических исследований, в реальной клинической практике только 31-67% пациентов достигают целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). В опубликованном недавно масштабном исследовании PANORAMA с участием 5817 пациентов с СД 2 типа из 8 стран Западной Европы и Турции показатель достижения контроля у пациентов на инсулинотерапии составил всего 37,4%. При этом было отмечено, что по мере прогрессирования заболевания и усложнения схемы терапии все труднее достичь цели. По данным исследования CREDIT с анализом именно украинской популяции, к моменту назначения инсулинотерапии средний уровень HbA_{1c} у лиц с СД 2 типа составлял 10,1%, а по данным проекта IDMPS-5, только у 15% больных, получавших инсулин, имел место уровень $HbA_{1c} < 7\%$.

Причина неудовлетворительного контроля СД в большинстве стран мира, включая Украину, заключается не в отсутствии эффективных средств и методов лечения СД, а в первую очередь в инертности врачей и низкой приверженности пациентов к терапии. Отсрочка интенсификации лечения, несмотря на субоптимальный гликемический контроль или даже его отсутствие, является, к сожалению, сегодняшней реальностью. Так, К. Khunti и соавт. отметили, что к моменту интенсификации терапии у пациентов, принимавших ранее один препарат, уровень HbA_{1c} достигал в среднем 8,7%, два препарата — 9,1%, три препарата — 9,7%. В то же время убедительно показано, что увеличение времени до старта инсулинотерапии ассоциируется со значительным ростом частоты осложнений (K. Kostev et al., 2011).

Таким образом, последствиями клинической инерции является развитие осложнений у пациента.

Хорошая новость заключается в том, что проблема неудовлетворительного контроля СД решаема. Врачи должны прийти к пониманию того, что интенсифицировать терапию СД необходимо практически сразу же после ухудшения контроля диабета, не дожидаясь выраженной декомпенсации и развития осложнений. Если возможности пероральной сахароснижающей терапии исчерпаны (не удается поддерживать HbA_{1c} на целевом уровне с помощью 2-3 препаратов в допустимых комбинациях, максимальных дозах и на фоне адекватных физических нагрузок), пациенту следует назначить инсулинотерапию. Своевременное назначение инсулина пациентам с СД 2 типа позволяет

не только взять под контроль показатели углеводного обмена у большинства больных, но и защитить β -клетки поджелудочной железы от глюкозотоксичности, тем самым замедлив прогрессирование заболевания.

Назначение инсулинотерапии при СД 2 типа необходимо в следующих ситуациях:

- отсутствие контроля гликемии на фоне адекватной пероральной сахароснижающей терапии;
- наличие признаков дефицита инсулина (кетоз, потеря массы тела);
- острые осложнения СД;
- впервые выявленный СД с высокими показателями гликемии натощак и в течение дня, без учета возраста, предполагаемой продолжительности заболевания, массы тела;
- острые макроваскулярные заболевания, необходимость хирургического лечения, тяжелые инфекции и обострение хронических заболеваний;
- впервые выявленный СД 2 типа при наличии противопоказаний к применению пероральных сахароснижающих препаратов;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- беременность и лактация.

В инсулинотерапии, по скромным подсчетам, нуждаются около 40% больных СД 2 типа, однако реально получают инсулин менее 10% пациентов.

Необходимость максимального быстрого достижения гликемического контроля и понимание недопустимости длительной декомпенсации нашли отражение в обновленном руководстве Американской диабетической ассоциации (ADA-2014). Произошли изменения относительно максимальных сроков проведения пероральной (неинсулиновой) терапии до достижения целевого уровня HbA_{1c} с 3-6 мес до 3 мес. То есть отсутствие контроля СД через 3 мес после начала или коррекции лечения требует незамедлительной интенсификации.

Целевые значения HbA_{1c} при проведении инсулинотерапии у больных СД 2 типа определяются так же, как и при неинсулиновой терапии:

- $\leq 7\%$ для большинства пациентов;
- $\leq 6,5\%$ для больных с большой ожидаемой продолжительностью жизни, без высокого риска гипогликемии, при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний и других осложнений, а также при условии реальной достижимости такого показателя;
- $\leq 7,5\%$ для пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, риском гипогликемии, наличием сердечно-сосудистых заболеваний и других осложнений.

В редких случаях целевой уровень HbA_{1c} может быть немного повышен, но составлять не более 8-8,5%.

Целевой уровень глюкозы плазмы крови натощак составляет $< 5,6$ ммоль/л, постпрандиальной гликемии < 10 ммоль/л.

К сожалению, проблема контроля СД не ограничивается только инертностью врачей. Назначение инсулинотерапии еще не гарантирует достижения контроля. По данным литературы, в реальной практике примерно половина пациентов, получающих инсулин, не достигают целей лечения. По-прежнему актуальными проблемами при проведении инсулинотерапии при СД 2 типа остаются назначение неадекватных доз инсулина во время инициации и поддерживающей фазы, а также высокая частота прерывания инсулинотерапии в первые 6-12 мес. В реальной клинической практике примерно 35% пациентов с СД 2 типа прекращают инсулинотерапию в течение первого года (W. Wei et al., 2014). Как правило, причинами прерывания лечения или необоснованного снижения дозы инсулина являются гипогликемии и инсулинассоциированная прибавка в весе, а нередко только страх развития этих осложнений.

Гипогликемия является критическим лимитирующим фактором для эффективного лечения диабета. Гипогликемии ассоциированы с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, со значительными экономическими затратами и выраженным негативным влиянием на качество жизни пациента. Риск гипогликемии на фоне инсулинотерапии особенно высок в период титрации дозы. Ретроспективный анализ исследования US study показал, что частота гипогликемии увеличивалась примерно с 1 до 3,1% в первый квартал инсулинотерапии и далее оставалась на уровне около 2% в последующие 2 года. В более 40% всех случаев прерывание базальной инсулинотерапии происходило в



первом квартале 2-летнего периода после начала лечения. Поэтому период титрации дозы инсулина требует особого внимания со стороны врача.

По результатам исследований, наиболее высокая частота гипогликемических состояний, в том числе тяжелых, наблюдается при применении НПХ-инсулина и минимальная при лечении аналогами инсулина.

Согласно данным реестра МЗ Украины в нашей стране 9 из 10 пациентов получают именно человеческие инсулины. Поэтому в условиях недостаточной доступности аналогов инсулина необходимо сделать терапию человеческими инсулинами максимально эффективной и безопасной.

Основные принципы инсулинотерапии СД 2 типа заключаются в следующем.

1. Раннее/своевременное начало:
 - рассмотреть необходимость назначения инсулина при впервые выявленном СД 2 типа и уровне $HbA_{1c} \geq 9\%$;
 - своевременно назначить инсулин при отсутствии контроля СД на фоне терапии ПССП.
2. Физиологичный режим:
 - начать с базального режима;
 - при отсутствии контроля перейти на базально-болюсный режим.
3. Достаточная агрессивность (подбор адекватной дозы для достижения цели).
4. Безопасность (контроль и профилактика гипогликемии с особым вниманием к периоду титрации дозы инсулина).

Сложности и ошибки при проведении инсулинотерапии

Практические аспекты инсулинотерапии, сложности и ошибки при назначении и применении инсулина раскрыла в своем выступлении доцент кафедры диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Надежда Николаевна Жердева.

— Инсулин как лекарственное средство уникален тем, что его клиническая эффективность зависит не только от характеристик препаратов как таковых, но и в огромной степени от особенностей применения (условий хранения, техники введения и т.д.). Значительная доля случаев так называемого лабильного диабета, т.е. нерегулярных и непредсказуемых колебаний уровня глюкозы крови, на самом деле являются следствием нарушения принципов и правил инсулинотерапии.



В Национальном протоколе по ведению пациентов с СД 2 типа (2012) изложены основные принципы назначения инсулина.

1. Начать лечение с базального инсулина перед сном или 2 раза в день при необходимости.
2. Рассмотреть как альтернативу аналог инсулина пролонгированного действия в следующих случаях:
 - пациенту необходима помощь в проведении инъекций, а аналог инсулина может сократить кратность введений до 1 раза в день;
 - регулярные симптомные гипогликемии ограничивают образ жизни;
 - больному необходимо принимать НПХ-инсулин дважды в сутки в комбинации с ПССП;
 - пациент не может использовать устройство для введения НПХ-инсулина.
3. Рассмотреть прием предварительно смешанного (двухфазного) человеческого инсулина 2 раза в день (особенно в тех случаях, когда уровень $HbA_{1c} > 9,0\%$). Вариантом может быть режим приема 1 раз в сутки.
4. Рассмотреть использование предварительно смешанного инсулина, включающего аналог человеческого инсулина короткого действия, в случаях, если:
 - пациент хочет вводить препарат непосредственно перед едой;
 - существует проблема гипогликемии;
 - уровень глюкозы значительно повышается после приема пищи.
5. Рассмотреть переход с НПХ-инсулина на аналоги инсулина пролонгированного действия:
 - у пациентов, которые не достигают целевого HbA_{1c} из-за выраженной гипогликемии;
 - у больных с частыми гипогликемиями на НПХ независимо от уровня HbA_{1c} ;
 - если пациент не может использовать устройство для введения НПХ, но сможет вводить точно и безопасно при переходе на аналог;
 - больному необходима помощь в проведении инъекций, а аналог инсулина может сократить кратность введений до 1 раза в день.

С какими же проблемами сталкиваются врачи и пациенты при проведении инсулинотерапии? Трудности чаще всего возникают при применении человеческих инсулинов. Так, человеческий инсулин средней продолжительности действия, который используется для базисной инсулинотерапии, имеет пик действия при большой дозе, характеризуется дозозависимым эффектом (низкая доза – недостаточный эффект; высокая доза – риск гипогликемии), необходимостью двукратного введения в сутки и вариабельностью всасывания. Точность дозирования НПХ-инсулина во многом зависит от качества ресуспензирования.

Человеческий инсулин короткой продолжительности действия (болусный) обладает более длительным и медленным профилем действия по сравнению с аналогами, требует введения за 30–45 мин до еды и обладает дозозависимым эффектом (высокая доза подразумевает увеличение продолжительности действия и, соответственно, повышение риска гипогликемии). Н. Overmann и соавт. (1999) установили, что доля пациентов, которые принимают инсулин в соответствии с рекомендациями за 30–45 мин до еды, составляет всего 21%, в то время как более половины больных вводят инсулин за 15 мин до приема пищи.

Предварительно смешанные инсулины (премиксы) на основе НПХ-инсулина также имеют пик действия и, что очень важно, высокую интра- и интерсубъектную вариабельность эффекта. По этой причине применение премиксов не рекомендовано при СД 1 типа. Таким пациентам показана только базально-болусная инсулинотерапия.

Одной из наиболее частых ошибок при ведении пациентов с СД является пассивная лечебная тактика. Она недопустима, поскольку длительная декомпенсация заболевания ассоциируется с высоким риском развития и прогрессирования осложнений, кроме того, с повышением уровня HbA_{1c} снижается вероятность достижения целевого уровня HbA_{1c} при последующей интенсификации лечения.



! Интенсифицировать сахароснижающую терапию следует тогда, когда реальный уровень HbA_{1c} пациента превышает целевой не более чем на 0,5%. При показателе $HbA_{1c} > 9,0\%$ целесообразна интенсификация лечения при помощи инсулина.

Причиной несвоевременного начала инсулинотерапии обычно являются опасение врача относительно риска гипогликемии и увеличения массы тела, а также страх пациентов перед инъекциями. В значительной степени решить эту проблему позволяет старт инсулинотерапии в базальном режиме. Простота и удобство схемы применения (1 раз в день) повышает приверженность к лечению и снижает риск ошибок. В базальном режиме значительно проще титровать инсулин (с наименьшим риском увеличения массы тела и гипогликемии) и контролировать эффективность и безопасность лечения.

Второй частой ошибкой является отсутствие обучения пациентов алгоритму титрации инсулина, частоте самоконтроля, правилам купирования гипогликемии на старте инсулинотерапии. Все это чревато развитием осложнений и снижением приверженности к лечению даже при исходно высокой мотивации. Врачу и пациенту следует знать, что показателем правильно подобранной дозы инсулина является нормальный уровень глюкозы в крови утром натощак при отсутствии гипогликемии ночью, а также нормальный уровень постпрандиальной гликемии.

При применении базального инсулина всем пациентам обязательно следует контролировать гликемию:

- натощак – ежедневно;
- после еды – один раз ежедневно;
- перед сном – один раз еженедельно.

Дополнительные измерения уровня глюкозы в крови показаны в следующих случаях:

- при терапии производными сульфонилмочевины;
- при наличии симптомов гипогликемии;
- при вождении автомобиля;
- у лиц, занимающихся спортом/физическими упражнениями;
- при интеркуррентном заболевании/стрессе;
- если изменяется стереотип лечения;
- при высоком уровне HbA_{1c} ;
- во время беременности.

При применении инсулина короткого действия в базально-болусной схеме всем пациентам обязательно следует контролировать гликемию:

- натощак – ежедневно;
- перед каждой инъекцией/приемом пищи – ежедневно;
- после еды – при необычном объеме пищи;
- перед сном – один раз еженедельно.

Дополнительные измерения уровня глюкозы в крови показаны в следующих случаях:

- при использовании помпы;
- при наличии симптомов гипогликемии;
- при вождении автомобиля;
- у лиц, занимающихся спортом/физическими упражнениями;
- при интеркуррентном заболевании/стрессе;
- при изменении стереотипа лечения;
- во время беременности.

Следующая ошибка – неадекватно низкие дозы инсулина. Большое распространение получил миф о том, что получать высокие дозы инсулина хуже, чем низкие.

! Согласно современным рекомендациям ADA и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), суточная доза инсулина не ограничена. Если для достижения целевого уровня гликемии нужно увеличить суточную дозу инсулина, это необходимо сделать.

Масса тела (идеальная или фактическая) не может быть критерием выбора правильной дозы инсулина.

Основным фактором, сдерживающим врача от назначения адекватной дозы инсулина, является гипогликемия. Это клинически значимая и распространенная проблема, но она решается в большинстве случаев не снижением дозы инсулина, что приводит к ухудшению контроля заболевания. Основными стратегиями борьбы с проблемой гипогликемии являются образовательные программы для пациентов, назначение адекватной диеты и физических нагрузок, регулярный самоконтроль большими гликемии и тщательное клиническое наблюдение.

Врачи должны информировать пациентов о факторах риска развития гипогликемии на фоне инсулинотерапии.

К факторам риска развития гипогликемии на фоне инсулинотерапии относятся:

- нерациональное питание (пропуск приема пищи);
- изменение места введения инсулина (введение в область липодистрофии);
- необычная, чрезмерная или длительная физическая нагрузка;
- наличие сопутствующего заболевания;
- злоупотребление алкоголем.

И наконец, частой причиной снижения эффективности и безопасности инсулинотерапии являются нарушения техники введения и правил хранения инсулина.

При обучении пациента следует обязательно обращать внимание на такие важные моменты:

- перед использованием инсулина обязательно следует перемешивать;
- перед каждой инъекцией нужно проводить тест на безопасность;
- иглу использовать однократно;
- внимательно выбирать место инъекции;
- соблюдать правила хранения инсулина и доставочного устройства.

! Ошибкой является проведение лишь теоретического обучения технике инъекции, без контроля со стороны врача использования пациентом практических навыков. Большой в присутствии врача должен попробовать сделать себе инъекцию хотя бы физиологическим раствором – это позволит сразу скорректировать многие возможные ошибки.

Уже было отмечено, что качество ресуспензирования (перемешивания) инсулина перед введением инъекции влияет на эффективность терапии. В случае применения НПХ-инсулина необходимо как минимум 10–20 раз перевернуть флакон или картридж для перемешивания суспензии перед каждой инъекцией. Считается, что это раздражает пациентов и снижает их приверженность к терапии. Только 9% больных выполняют данную процедуру с достаточной тщательностью и эффективностью. В целях повышения эффективности процедуры ресуспензирования как компонента безопасности лечения производители стали помещать в картриджи небольшие шарики, которые помогают перемешиванию содержимого. Например, Инсуман Базал® содержит три шарика в картридже, что обеспечивает лучшее перемешивание суспензии инсулина. Исследование Р. Kaiser и соавт., в котором для определения выпущенной после перемешивания инсулина дозы применяли высокоэффективную жидкостную хроматографию, показало более высокую стабильную концентрацию инсулина в дозах, которые выпущены из картриджей Инсуман Базал®, по сравнению с таковой в дозах из картриджей других производителей. Даже при небольшом количестве переворачиваний (3–6 раз) концентрация инсулина, выпускаемого из картриджей Инсуман Базал®, не выходила за допустимый диапазон вариабельности. В картриджах с меньшим количеством шариков при несоблюдении официальной инструкции по применению велика вероятность выпуска неправильной дозы.

Что касается хранения инсулина, то его запас необходимо держать в холодильнике при температуре +2–8°C, но ни в коем случае не замораживать. Шприц-ручки, которые используются для ежедневных инъекций, могут храниться при комнатной температуре в течение 1 мес. В холодное время года носить инсулин (шприц-ручку) необходимо только во внутреннем кармане. Нельзя допускать перегревания инсулина, т.е. не стоит оставлять его на солнце или летом в закрытой машине. Флакон инсулина после инъекции следует хранить в бумажной упаковке, так как инсулин разрушается под воздействием солнечного света. Во время авиаперелетов инсулин не стоит сдавать в багаж, так как существует риск механического или термического повреждения. Нарушение этих правил может снизить не только эффективность, но и безопасность терапии.

Н.Н. Жердева завершила выступление практическим занятием по применению новой инсулиновой шприц-ручки компании Санофи-Авентис Allstar®.

Allstar™ – это многодозовая шприц-ручка, срок эксплуатации которой составляет 3 года, что будет оценено пациентами. Следует отметить, что картридж крепится к устройству безрезьбовым соединением, что повышает долговечность ручки. Шприц-ручка Allstar® дает возможность вводить от 1 до 80 ЕД инсулина с шагом в одну единицу. Удобство и легкость применения позволяют повысить качество жизни пациентов и их приверженность к лечению.

По словам докладчика, еще больше повысить эффективность и безопасность инсулинотерапии при использовании любой шприц-ручки поможет соблюдение следующих простых правил:

- проведение теста на безопасность (с помощью выпуска пробной дозы инсулина 2 ЕД в воздух при вертикальном положении ручки; если имеет место окклюзия иглы, что часто наблюдается при ее многократном использовании, инсулин вытекает в местах соединений);
- при длине иглы 4–5 мм инъекцию проводят под углом 90 градусов, при длине 8 мм – 45 градусов, что минимизирует риск ее попадания в мышцу;
- исключение досрочного извлечения иглы и, соответственно, введения неточной дозы (после выполнения инъекции пациент должен медленно сосчитать до 10 и только после этого извлечь иглу);
- на случай непредвиденных обстоятельств пациент должен иметь при себе обычный инсулиновый шприц.

Подготовила **Наталья Мищенко**

