Современные подходы к инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2

А.Ю. Майоров, Е.В. Суркова, Г.Р. Галстян, Л.В. Цибина

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Число больных сахарным диабетом (СД) типа 2, требующих лечения инсулином, неуклонно возрастает, уже давно превысив количество больных СД типа 1. В настоящее время около 30% всех больных СД типа 2 получают инсулин [24]. Из новой классификации сахарного диабета (ВОЗ, 1999) исключены термины *инсулинзависимый и инсулиннезависимый* сахарный диабет (оставлены – СД типа 1 и 2); это подчеркивает тот факт, что необходимость в инсулинотерапии не является исключительной характеристикой СД типа 1, но может определяться целым рядом причин и при СД типа 2. При этом показания к назначению инсулина, и выбор тактики инсулинотерапии при СД типа 2 далеко не так однозначны, как при СД типа 1.

Продолжительность периода от дебюта заболевания до начала инсулинотерапии сильно варьирует и зависит от ряда факторов. Наиболее значимый среди них – снижение функциональных возможностей ?-клеток и развитие относительной инсулинопении. В других случаях потребность в инсулине может быть обусловлена усилением фактора инсулинорезистентности вследствие присоединения интеркуррентных заболеваний, нарастания массы тела, беременности, приема определенных медикаментов и т.д.

С позиции патофизиологии, инсулинотерапия может в определенной степени компенсировать все три главных дефекта, характерных для СД типа 2: недостаточность секреции инсулина, избыточную продукцию глюкозы печенью и снижение периферической утилизации глюкозы [1, 16]. Положительные эффекты инсулинотерапии, особенно улучшение эндогенной секреции инсулина и уменьшение инсулинорезистентности, могут быть отчасти вторичными за счет снижения гликемии – уменьшения *«глюкозотоксичности»*. Так называют феномен негативного влияния гипергликемии на способность β-клеток секретировать адекватные количества инсулина в ответ на поступление глюкозы, а также усугубление инсулинорезистентности и продукции глюкозы печенью. Таким образом, гипергликемия является не только следствием, но и причиной последующего ухудшения метаболического контроля у больных СД. Клинически значимое снижение уровня гликемии, которое в ряде случаев может быть достигнуто исключительно применением инсулина, приводит к улучшению чувствительности к инсулину, секреции инсулина и снижению продукции глюкозы печенью [5, 30].

К сожалению, для рутинной практики характерно, во-первых, запоздалое назначение инсулина больным СД типа 2, а во-вторых, неудовлетворительная компенсация диабета у больных, уже получающих инсулинотерапию. Одной из причин такой ситуации является недостаток четких практических рекомендаций, касающихся инсулинотерапии при СД типа 2.

Цели инсулинотерапии при СД типа 2

Цели назначения инсулина при СД типа 2 могут быть сформулированы следующим образом: предупреждение кетоацидоза и диабетической комы; устранение симптомов гипергликемии/глюкозурии (полиурии, жажды, потери массы тела и т.д.); снижение частоты и выраженности инфекционных процессов; предупреждение микро- и макрососудистых осложнений при высоком риске их развития и/или приостановление прогрессирования уже имеющихся осложнений.

Некоторые из перечисленных целей являются ближайшими, они очевидны (достижение первых трех целей приводит к улучшению самочувствия больного) и относительно легко достигаются. Профилактика поздних осложнений СД – цель, которая носит отдаленный и менее очевидный характер, в связи с чем ее достижение сопряжено с большими трудностями.

Показания к инсулинотерапии

1. Временная инсулинотерапия.

Менее всего подлежат обсуждению следующие ситуации, требующие временного назначения инсулина: беременность, крупные хирургические вмешательства, серьезные заболевания инфекционного и воспалительного характера, целый ряд острых состояний (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелые травмы и т.д.).

Для беременных с СД типа 2, так же, как и с СД типа 1, поддержание нормогликемии обязательно для хорошего состояния плода и матери, а применение пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) противопоказано. Больным с тяжелыми инфекциями или нуждающимся в крупных хирургических вмешательствах предпочтительно вводить инсулин в интенсифицированном режиме и поддерживать уровни гликемии, близкие к норме. Следует отметить, что на практике чрезмерные опасения по поводу развития гипогликемии нередко приводят к тому, что и на инсулинотерапии уровень гликемического контроля остается неудовлетворительным.

2. Впервые выявленный СД типа 2.

У некоторых впервые выявленных больных с предположительным диагнозом СД типа 2 на деле имеет место так называемый медленно прогрессирующий

вариант СД типа 1, или аутоиммунный диабет взрослых (Latent Autoimmune Diabetes of Adults, LADA). По данным UKPDS, число таких больных составляет 10-12% от всех больных с впервые выявленным «СД типа 2» [39]. У них обнаруживаются все иммунологические маркеры СД типа 1. Но поскольку в обычной практике определение этих маркеров мало доступно, лечение таких больных обычно проводится по алгоритмам, принятым для СД типа 2. Существует мнение, что лица моложе 40 лет и/или с нормальной массой тела являются наиболее вероятными кандидатами для инсулинотерапии с момента выявления СД. Однако правильнее руководствоваться всем комплексом клинических характеристик, а не только демографическими или антропометрическими критериями. Больной с клинически явным дефицитом секреции инсулина должен получать инсулинотерапию с начала заболевания, невзирая на возраст, массу тела или предполагаемую продолжительность заболевания. Признаками инсулинодефицита являются кетоз, выраженные симптомы гипергликемии/глюкозурии и существенная потеря массы тела. Последний критерий должен оцениваться безотносительно к абсолютному весу тела, т.е. даже больной с ожирением, быстро теряющий массу тела и имеющий прочие симптомы инсулинодефицита, также должен получать инсулин, во всяком случае, на первом этапе лечения. При всех обстоятельствах больному, которому недавно назначена инсулинотерапия, требуется тщательное наблюдение, как с целью достижения и поддержания компенсации углеводного обмена, так и для определения дальнейшей тактики лечения.

Инсулинотерапия назначается впервые выявленным больным СД типа 2, которым помимо диеты требуется медикаментозная сахароснижающая терапия, но при этом имеются противопоказания к назначению ПСП (серьезные нарушения функции печени, почек, аллергия на препараты и т.д.).

Вопрос о конкретном уровне гликемии, на который следует ориентироваться, принимая решение о назначении инсулина впервые выявленным пациентам с СД типа 2, является, в сущности, вторичным. Руководствуясь клиническим опытом, можно говорить о значениях гликемии выше 15 ммоль/л натощак, однако и при более низких показателях должен быть оценен весь комплекс клинических симптомов.

Инсулинотерапия впервые выявленных больных СД типа 2 не обязательно рассматривается (и представляется больному) как пожизненный метод лечения. Как обсуждалось выше, инсулинотерапия может привести к положительным изменениям в патогенетическом процессе, по крайней мере, у некоторых больных, и позже становится возможным успешное применение ПСП. После 6-8 недель эффективной инсулинотерапии снижение уровня гликемии снимает действие глюкозотоксичности и улучшает как чувствительность к инсулину, так и секрецию инсулина [35], улучшая, тем самым, ответ на ПСП.

3. Больные, не имеющие удовлетворительного гликемического контроля на диетотерапии.

Для этой категории больных инсулин и ПСП можно рассматривать как альтернативные и конкурирующие виды лечения. Наиболее важным фактором, определяющим выбор между ними, являются потенциальные различия в эффективности воздействия на гликемию. Второе важное обстоятельство – характеристики безопасности. Такие факторы, как простота и удобство в применении, приемлемость для больного, по значимости следуют за первыми двумя.

Данные по сравнительной эффективности инсулина и ПСП приводятся в большом числе проспективных, рандомизированных, двойных слепых или перекрестных исследований. Одним из крупнейших исследований последнего времени явилось Британское проспективное исследование по контролю СД и развитию осложнений (UKPDS). Оно продолжалось около 20 лет, в нем приняло участие более 5000 больных СД типа 2. Больные были разделены на группы, получавшие с момента выявления СД разные виды лечения: только диету, различные ПСП, инсулинотерапию. Была показана равная эффективность инсулинотерапии и ПСП в течение длительного периода времени у данной категории больных [19, 25].

При этом, вопреки обычному мнению, инсулин и препараты сульфонилмочевины (ПСМ) были примерно одинаково эффективны как у лиц с нормальным весом, так и у лиц с ожирением. Результаты других исследований, посвященных сравнению применения ПСП и инсулина, следует оценивать с известной долей критики, т.к. режимы инсулинотерапии не всегда были адекватны, а максимальные или субмаксимальные дозы – недостаточными. Это могло быть результатом терапевтической стратегии, направленной на профилактику гипогликемий или прибавки веса на инсулине. Например, использование только препаратов инсулина пролонгированного действия не всегда подавляет избыточную продукцию глюкозы печенью, в то время как добавление инсулина короткого действия позволяет добиться этого.

4. Больные, не имеющие удовлетворительного гликемического контроля на ПСП.

Примерно 10% больных СД типа 2 исходно резистентны к ПСП (в основном речь идет о препаратах сульфонилмочевины) и 5-10% больных становятся нечувствительными к этим препаратам каждый год [6, 28].

Для больных, применение ПСП у которых оказывается неэффективным, существует альтернатива: 1) усиление диетических мероприятий; 2) перевод на инсулинотерапию; 3) комбинированная терапия инсулином и ПСП.

Инсулин должен назначаться без промедления в тех случаях, когда состояние больного указывает на

выраженную инсулиновую недостаточность. К сожалению, на практике при назначении инсулина больным после неэффективного лечения ПСП, гликемия не всегда значительно улучшается. Причины этого в большинстве случаев те же, что описаны выше для впервые выявленных больных СД типа 2: использование недостаточных доз инсулина, особенно у больных с ожирением, или неадекватных режимов инсулинотерапии. Кроме того, часто при этом отсутствует самоконтроль гликемии.

Больные с ожирением, у которых применение ПСП было неэффективным, и по-прежнему остающиеся в состоянии декомпенсации при переводе на инсулин, представляются наиболее проблемной («безнадежной» с точки зрения многих врачей) категорией. Снижение массы тела с помощью низкокалорийной диеты и физических упражнений у таких больных – самый эффективный путь достижения компенсации, однако, он требует больших усилий, как от больного, так и от врача. В случае нарастания массы тела на фоне назначения инсулина у больного сохраняются или даже прогрессируют такие неблагоприятные факторы, как гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Снижение массы тела в таких случаях становится важнейшей терапевтической целью. Такие пациенты нуждаются в обучении по специализированным программам, а также в психологической поддержке. В том числе желательна работа с членами семьи пациента.

Если инсулинотерапия назначается в стационаре, после выписки должны быть запланированы последующие визиты к врачу с результатами самоконтроля гликемии для адаптации дозы в амбулаторных условиях. Отсутствие самоконтроля сильно снижает эффективность лечения.

Возможной тактикой ведения таких пациентов является также комбинация инсулина и ПСП (см. ниже).

Биохимические критерии назначения инсулина

В качестве критерия потребности в инсулине обсуждаются различные уровни гликемии натощак, как правило, в интервале от 11 до 15 ммоль/л. Вряд ли можно назвать точный уровень гликемии, который служил бы в этом хорошим независимым индикатором. Например, опыт уже упоминавшегося исследования UKPDS показывает, что даже среди больных с гликемией натощак в указанных пределах, 15% могут достигнуть нормальных ее значений только с помощью диетотерапии в течение 3 месяцев. Поэтому для впервые выявленных больных с таким уровнем гликемии натощак, но без проявлений инсулиновой недостаточности, ни инсулин, ни ПСП не могут считаться абсолютно показанными.

В руководстве Европейской группы в области стратегии лечения СД определены достаточно строгие критерии для назначения инсулина [9]. Фактически показанием для перевода на инсулинотерапию является невозможность достижения близкой к нормальной гликемии как натощак, так и после еды, а также уровня гликированного гемоглобина, превышающего не более чем на 0,5% верхнюю границу нормы, применением максимальных доз ПСП (см. таблицу).

Более реалистичной целью в отношении гликемического контроля у больных СД типа 2 можно считать уровень HbA1c, не превышающий 7%, т.е. не более 1% над верхней границей нормы. Именно такой уровень использовался в неоднократно упоминавшемся исследовании UKPDS. В Российских национальных стандартах оказания помощи больным сахарным диабетом критерием перевода на инсулинотерапию определяется как отсутствие эффекта от лечения диетой и максимальными дозами ПСП, что выражается в уровне HbA1c более 7,5% и гликемии натощак более 8 ммоль/л [2]. Цели инсулинотерапии при СД типа 2, предлагаемые в этих методических рекомендациях, предусматривают достижение гликемии натощак не выше 6,5 ммоль/л, и менее 9 ммоль/л через 2 часа после еды.

Комбинированная с ПСП инсулинотерапия.

Усилия, необходимые для достижения целей в отношении гликемического контроля, как со стороны врача, так и со стороны пациента, возрастают с течением заболевания. В значительном проценте случаев компенсации не удается добиться ни с по-

Контрольные параметры (цели лечения) при сахарном диабете типа 2 (European Diabetes Policy Group, 1998-1999)

Контроль глюкозы	Низкий риск	Макро-сосудистый риск	Микро-сосудистый риск
HbA1c (%) – при норме до 6,05 (DCCT)	<6,5	>6,5	>7,5
Глюкоза венозной плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	<6,0	>6,0	>7,0
Самоконтроль глюкозы крови, ммоль/л			
натощак/перед едой	<5,5	>5,5	>6,0
после еды (пик)	<7,5	>7,5	>9,0
Контроль липидов	**Низкий риск**	**Риск**	**Высокий риск**
Общий холестерин, ммоль/л	<4,8	4,8-6,0	>6,0
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	<3,0	3,0-4,0	>4,0
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	>1,2	1,0-1,2	<1,0
Триглицериды, ммоль/л	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Контроль АД, мм рт.ст.	Низкий риск <140/85		

мощью сочетания различных ПСП, ни назначением больших доз инсулина [12]. Причина, отчасти, заключается в двойственности патогенеза СД типа 2, т.е. сочетании инсулинорезистентности и нарушения секреции инсулина. Этим определяется рациональность использования комбинированной терапии у ряда больных.

Пять основных классов ПСП оказывают разностороннее влияние на различные звенья патогенеза и бывают эффективны в условиях достаточной инсулиновой секреции [3]. Однако с течением времени большая доля больных требует назначения инсулина. Так, в исследовании UKPDS 22% пациентов, получавших метформин, и 30%, получавших препараты сульфонилмочевины, за 6 лет наблюдения были переведены на инсулинотерапию [40].

Возможные варианты комбинированной терапии.

1. Инсулин и препараты сульфонилмочевины (ПСМ).

Оба медикаментозных средства приводят к повышению инсулинемии путем стимуляции эндогенной секреции и экзогенного введения. При этом ПСМ обеспечивают более физиологичное поступление инсулина в кровь.

Клинические наблюдения за больными, получающими указанную комбинацию препаратов, свидетельствуют об уменьшении на 30% суточной дозы инсулина, необходимой для достижения определенного уровня гликемического контроля [26, 33]. Кроме того, существует экономическая выгода такой комбинации, поскольку ПСМ наименее дорогостоящие из сахароснижающих препаратов. Сочетание ПСМ и инсулина может быть уместным этапом в процессе перевода на инсулинотерапию, так как такой «промежуточный» вариант для некоторых пациентов более приемлем психологически. Наиболее изученной и распространенной является схема: ПСМ днем и инсулин средней продолжительности действия на ночь. Введение инсулина приводит к снижению избыточной продукции глюкозы печенью в ранние утренние часы и снижает гликемию натощак. В условиях близкой к нормальной утренней гликемии дальнейшего стимула ПСМ может быть достаточно для поддержания гликемии в течение дня. Схема введения смешанного инсулина перед ужином (например 30/70), может быть полезна в случае, когда пациент не желает отказаться от обильного ужина и дополнительного приема пищи перед сном [34].

2. Инсулин и прандиальные регуляторы гликемии (меглитиниды).

В отличие от ПСМ, при применении данного класса препаратов стимуляция секреции инсулина распространяется исключительно на постпрандиальный период с восстановлением первой фазы секреции инсулина. Кроме того, прандиальные регуляторы гликемии не оказывают значительного влияния на массу тела [18].

Комбинация инсулина средней продолжительности действия с репаглинидом в сравнении с монотерапией инсулином или монотерапией репаглинидом показала значительные преимущества в эффективности воздействия на гликемический контроль [29].

Короткий период действия этих препаратов позволяет больному свободнее варьировать время приемов пищи и даже при необходимости пропускать их, не увеличивая риск возникновения гипогликемий.

3. Инсулин и метформин.

В основе успеха такой комбинации лежит сенситизирующий эффект метформина к действию инсулина в печени, что может обеспечивать дополнительное снижение гликемии, в частности натощак. Кроме того, привлекательным является тот факт, что метформин не увеличивает риск прибавки массы тела у больных на инсулинотерапии [10, 32]. Было также показано, что присоединение метформина к инсулинотерапии приводит к уменьшению суточной дозы инсулина на 17-30% при одновременном улучшении гликемического контроля и, по некоторым данным, снижении уровня циркулирующего инсулина. Кроме того, присоединение метформина ассоциируется со снижением уровня холестерина и триглицеридов [10, 32].

4. Инсулин и тиазолидиндионы.

Изучено сочетание с инсулином троглитазона, пиоглитазона (Актос) и розиглитазона. Принцип комбинации основан на улучшении действия экзогенного инсулина в периферических тканях – мышцах и жировой ткани. В двойных слепых исследованиях в зависимости от дизайна исследования наблюдалось снижение суточной потребности в инсулине на 28-57% [13, 36] по сравнению с 18% в группе с плацебо, параллельно с улучшением гликемического контроля. При этом могло наблюдаться незначительное увеличение веса, в то же время отмечалось некоторое снижение уровня липидов по сравнению с группой плацебо [30, 36].

5. Инсулин и ингибиторы α-глюкозидаз.

Основное обоснование такого сочетания состоит в способности ингибиторов α-глюкозидаз предотвращать постпрандиальный подъем гликемии и (возможно) снижать риск увеличения массы тела [41]. В исследованиях у больных СД типа 2 на инсулинотерапии в сочетании с ингибиторами α-глюкозидаз продемонстрировано умеренное снижение HbA1c, массы тела, триглицеридов плазмы и дозы инсулина [15, 23, 27] по сравнению с плацебо. Однако снижение HbA1c было значительным только при потреблении углеводов более 50% от общей калорийности [23]. Таким образом, ингибиторы α-глюкозидаз могут быть добавлены к инсулину с целью предотвращения постпрандиальных пиков гликемии, но альтернативой могут служить мономерные аналоги инсулина (Хумалог) [20].

6. Комбинации инсулинотерапии с двумя и более ПСП.

Такие комбинации, как правило, не приводят к

дальнейшему улучшению гликемического контроля, но при этом существенно удорожают лечение.

Большинство исследований, посвященных оценке эффективности комбинированной терапии, продемонстрировали небольшое улучшение гликемического контроля или отсутствие различий по сравнению с монотерапией. Однако необходимость лечить не только гипергликемию, но и другие факторы риска при СД типа 2, в ряде случаев делает значимыми наблюдаемые снижение атерогенности липидного профиля и отсутствие прибавки веса при комбинации инсулинотерапии с ПСП. Комбинация инсулина и ПСП в ряде случаев позволяет уменьшить число инъекций, упростить адаптацию дозы инсулина, добиться большей комплаентности больного. Однако всегда следует принимать во внимание возможное побочное действие ПСП, а также их стоимость.

Препараты и дозы инсулина при СД типа 2

Следует отметить, что препаратов инсулина, которые использовались бы исключительно при СД типа 2, нет. Лечение часто начинают, используя только препарат инсулина средней продолжительности действия (он может быть назначен и в дополнение к ПСП, которые больной получал до назначения инсулина). У некоторых больных СД типа 2 для поддержания оптимального уровня гликемии натощак достаточно бывает однократного введения (вечером); в других случаях, если требуется дополнительный сахароснижающий эффект в течение дня, целесообразно назначить инсулин в двух инъекциях (вторая – утром).

В связи с тем, что большое значение в отношении риска развития осложнений диабета придается постпрандиальной гликемии [14, 22], во многих случаях к инсулину пролонгированного действия необходимо добавлять инъекции инсулина короткого действия. Как минимум, он вводится дважды в сутки – перед завтраком и ужином. В последние годы широко применяют *смешанные (комбинированные) препараты инсулина*. Они представляют собой комбинацию инсулина короткого действия и инсулина средней продолжительности действия (НПХ-инсулина) в определенном соотношении. Фирмы-производители в настоящее время выпускают смешанные препараты с содержанием инсулина короткого действия от 10 до 50%. Вводятся такие препараты, как правило, 2 раза в сутки: перед завтраком и перед ужином. Они производятся как в обычных флаконах, так и в картриджах для шприц-ручек. Наиболее распространенное соотношение: 30% инсулина короткого действия и 70% инсулина средней продолжительности действия (например, Хумулин М3).

В ряде стран использование предварительно смешанных препаратов инсулина составляет значительную часть от всех инсулиновых препаратов, например, в Германии их доля равна примерно 2/3, в Канаде – 1/3 [38]. Преимуществами смешанных препаратов инсулина являются точность дозирования и удобство в применении для пациентов. Имеются данные о большей эффективности применения готовых смесей в отношении гликемического контроля (там же) при сравнении с самостоятельным смешиванием препаратов пациентами. В последнем случае худшие результаты связывают с ошибками в приготовлении таких смесей, что особенно существенно при использовании малых доз инсулина [11]. Применение готовых смесей препаратов инсулина имеет некоторые ограничения, касающиеся преимущественно стабильности образа жизни, хотя по результатам исследований у больных СД типа 2 они, как правило, не вызывают больших затруднений [38]. В основном эти ограничения связаны с тем, что фиксированное соотношение компонентов смеси и отсутствие инъекции инсулина короткого действия перед обедом не позволяют свободно варьировать количество углеводов пищи в течение дня.

Можно выделить категории больных СД, применение смешанных препаратов инсулина у которых представляется наиболее рациональным. Это, прежде всего, пожилые пациенты, испытывающие трудности в самостоятельном приготовлении смесей [42]. Можно также говорить о преимуществах инсулиновых смесей для применения у больных с низкой комплаентностью в отношении сложных режимов инсулинотерапии.

Наконец, значительному числу больных СД типа 2 требуется режим интенсифицированной инсулинотерапии. В исследовании продолжительностью 6 лет, выполненном в Японии (Kumamoto Study), были продемонстрированы преимущества хорошего гликемического контроля на фоне интенсифицированной инсулинотерапии в отношении профилактики микроангиопатий у больных СД типа 2 [31].

Обсуждать соотношение инсулина короткого и продленного действия в течение суток и конкретные дозы препаратов не имеет смысла, так как они очень индивидуальны. Следует лишь снова подчеркнуть, что многим больным СД типа 2, особенно с ожирением, для достижения компенсации требуются достаточно большие дозы инсулина – суммарная суточная доза 100 ЕД в практике лечения таких больных не является чем-то необычным. Использование соотношения единицы инсулина на 1 кг массы тела в качестве ориентира для расчета дозы инсулина не является обязательным; лучшим критерием правильности доз являются удовлетворительные показатели гликемии. Начальные дозы могут составлять, например, 4-8 ЕД инсулина короткого действия перед основными приемами пищи и 6-8 ЕД инсулина продленного действия дважды в день. Даль-

нейшую адаптацию дозы проводят под контролем уровня гликемии в течение суток до тех пор, пока не наступит «прорыв» в инсулинорезистентности и гликемия не начнет снижаться. Иногда для этого требуются недели или даже месяцы, важно упорно добиваться результата и не оставлять наблюдения за больным. При этом следует принимать во внимание психологическое состояние больного, который не видит быстрого результата от назначения инсулина и может испытывать разочарование. В этот период пациенту требуются разъяснения по поводу адаптации доз инсулина, обсуждение возможных перспектив, а также психологическая поддержка.

С течением времени, после купирования гипергликемии, инсулинорезистентность может существенно снижаться, что закономерно влечет за собой уменьшение потребности в инсулине и соответственно дозы инсулина. В некоторых случаях не исключается перевод на терапию ПСП или только диетотерапию. Обычно об этом может идти речь тогда, когда суточная доза инсулина составляет менее 20 ЕД у лиц с нормальным весом или 40 ЕД у лиц с ожирением.

Таким образом, стоит еще раз подчеркнуть, что подбор адекватной дозы исулина должен быть индивидуализированным и базироваться на частых определениях гликемии, с одной стороны, а с другой – учитывать возможности и потребности больного. Среди последних проблему могут представлять существенное снижение зрения, нарушение координации движений в пожилом возрасте, а также само согласие больного с назначениями врача (как собственно факт применения инсулина, так и режим его введения). Решение этих проблем существенно облегчает использование простых в применении шприц-ручек (например, Хумапен). Эти технические устройства делают процесс введения инсулина более удобным, легко контролируемым и позволяют добиться более высокой степени комплаентности больных.

В заключение можно резюмировать, что хорошая компенсация углеводного обмена у больных СД типа 2, безусловно, достижима при проведении инсулинотерапии опытным врачом у обученных и комплаентных больных [4, 7], что предотвращает в будущем развитие хронических осложнений СД [25, 31, 40].

Нежелательные эффекты инсулинотерапии

Более правильно говорить именно о нежелательных, а не побочных эффектах инсулинотерапии, поскольку они так или иначе связаны с основным действием инсулина. Наиболее часто наблюдаемые нежелательные эффекты при применении инсулина – это увеличение массы тела и гипогликемия [19, 25, 37, 40].

Увеличение массы тела происходит за счет жировой ткани и коррелирует со средним уровнем инсулинемии в течение дня и суточной дозой инсулина [37]. По данным исследования UKPDS, пациенты с ожирением, получающие лечение инсулином, прибавили в среднем на 4 кг больше за 10 лет наблюдения, чем пациенты на диете [25]. Поскольку избыток веса считается одной из основных причин инсулинорезистентности [43] и представляет собой независимый фактор риска поражения коронарных артерий, гипертонии и дислипидемии [16], увеличение массы тела является нежелательным. Для ее профилактики врачу необходимо организовать обучение больного одновременно с началом лечения инсулином, а еще лучше, – предваряя его. Следует предупредить больного об опасности нарастания массы тела на новом виде терапии, но в то же время объяснить, что этого можно избежать, уменьшив калорийность рациона питания. Обучение больного может проводиться как в группе (она должна состоять из пациентов с аналогичными терапевтическими задачами), так и индивидуально. Основное внимание следует уделять вопросам калорийности пищевых продуктов, физическим нагрузкам (с учетом индивидуальных противопоказаний и предосторожностей) и тактике контроля веса тела. Программа должна также предусматривать обучение больного принципам подсчета углеводов по системе «хлебных единиц» и организацию самоконтроля гликемии с учетом предписанного режима инсулинотерапии.

Другое потенциальное последствие инсулинотерапии – это гипогликемия. В исследовании UKPDS показано, что за 10 лет процент тяжелых гипогликемий (потребовавших помощи со стороны или госпитализации) составил 0,5% в группе ПСМ и 2,3% в группе инсулинотерапии [25]. Все (в том числе легкие) гипогликемические реакции составляли 14% в группе ПСМ, 36% в группе инсулинотерапии и 4% в группе метформина [19]. Для профилактики данного нежелательного эффекта следует в процессе обучения уделять достаточное место теме «Гипогликемия», а также регулярно проверять наличие у больных легко усваиваемых углеводов. Эти меры помогают значительно снизить количество тяжелых гипогликемий.

В свое время одной из причин излишней осторожности в назначении инсулина при СД типа 2 были сообщения о неблагоприятном влиянии гиперинсулинемии у лиц без СД на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [17, 21]. Однако по данным UKPDS роста числа этих заболеваний и смертности от них в группе больных на инсулинотерапии по сравнению с другими лечебными группами не наблюдалось [8]. Кроме того, было показано, что интенсивная тактика контроля гликемии при СД типа 2, осуществляемая как с помощью ПСМ, так и с применением инсулина, достоверно снижает риск не только микрососудистых осложнений (на 25%), но и инфаркта миокарда (на 16%) [25]. Таким образом, ни инсулин, ни ПСМ, несмотря на индуциру-

емую гиперинсулинемию и прибавку массы тела, не оказали негативного воздействия в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

В заключение можно констатировать, что хорошая компенсация углеводного обмена и длительное ее поддержание с помощью инсулинотерапии у больных СД типа 2, безусловно, возможны. Эффективность инсулинотерапии во многом определяется компетентностью врачей в этой области, а также осведомленностью и мотивацией больных. Важна также продуктивность взаимодействия больных и медицинских работников: как организовано обучение, насколько адекватно складываются отношения врач-больной, принимается ли во внимание психологическое состояние больного, его индивидуальная ситуация и т.д. Если все эти факторы учтены, многие проблемы в данной непростой области решаются значительно легче. В частности, широко распространенная в рутинной практике проблема отказа больных от инсулинотерапии практически перестает существовать.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. Универсум Паблишинг, М. 2003.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М. 2002.
3. Майоров А.Ю., Науменкова И.В. Современные сахароснижающие средства в лечении сахарного диабета типа 2. Русский медицинский журнал, 2001, т.9, № 24, с.1105-1111.
4. Науменкова И.Н. Клинико-диагностические аспекты инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии. Дисс. М. 2002.
5. Науменкова И.В., Майоров А.Ю., Анциферов М.Б., Чернова Т.О. Материалы IV Всероссийкого конгресса эндокринологов «Актуальные проблемы современной эндокринологии», Санкт-Петербург, 2001, с. 144.
6. Суркова Е.В. Эффективность применения структурированной программы лечения и обучения в комплексной терапии инсулиннезависимого сахарного диабета. Дисс. М. 1995.
7. Abraira C., Colwell J.A., Nagel N.J., Comstock J.P. et al. //Diabetes Care- 1995- 18:1113-1123.
8. ADA position statement. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. //Diabetes Care- 1999- 22 (Suppl.1): S27-S36.
9. A desktop Guide to Type 2 diabetes mellitus (European Diabetes Policy Group, 1998-1999). International Diabetes Federation, European region.
10. Aviles-Santa L., Sinding J., Raskin P. //Ann Intern Med- 1999- 131(3):182-188.
11. Bell D., Clements R., Perentesis G., Roddam R., Wagennect L. //Arch Int Med- 1991- 151: 2263-2269.
12. Buse J.B. // Diabetes Care – 1999- 22 (Suppl.3): C65-C76.
13. Buse J.B., Gumbiner B., Nelson D.M., Faja B.W et al. // Diabetes Care- 1998 – 21:1455-1461.
14. Ceriello A. // Diabetologia, 2003, 46 (Suppl.1) M9.
15. Chiasson J.L., Josse R.G., Hunt J.A., Ross S.A. et al. // Ann Intern Med – 1994 – 121: 928-935.
16. DeFronzo R.A., Bonadonna R.S., Ferrannini E. // Diabetes Care – 1992 – 15: 318-368.
17. Despres J-P., Lamarche B., Mauriige B., Lupien P-J. et al. // N Engl J Med – 1996 – 334: 952-957.
18. Dornhorst A. // Lancet – 2001 – 358: 1709-1716.
19. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. // Lancet – 1998 – 352:854-865.
20. Feinglos M.N., Thacker C.H., English J., Lane J.D et al. // Diabetes Care – 1997- 20:1539-1542.
21. Haffner S.M., Miettinen H. // Am J Med – 1997 – 103:152-162.
22. Haller H. // Diabet Med – 1997 – 14: S50-S56.
23. Hara T., Nakamura J., Takeuchi N., Hotta N. et al. // Diabetes Care – 1996 – 19: 642-647.
24. IDF Diabetes Atlas, 2000.
25. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. // Lancet – 1998 – 352: 837-853.
26. Johnson J.L., Wolf S.L., Kabadi U.M. // Arch Intern Med – 1996 – 156: 259-264.
27. Kelley D.E., Bidot P., Taylor T., Magner J. et al. // Diabetes Care – 1998 – 21: 2056-2061.
28. Kronsbein P., Mulhauser I., Venhaus A. et al. // The Lancet – 1988 – 17: 1407-1411.
29. Landin-Olsson M, Brogard JM, Eriksson J, et al. // Diabetes – 1999 – 48: abstract 0503.
30. Naumenkova I., Mayorov A., Antsiferov M., Dedov I. // Diabetologia – 2002 – 45 (Suppl. 2): A181.
31. Onkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. // Diabetes Res Clin Pract – 1995 – 28:103-117.
32. Relimpio F., Pumar A., Losada F., Astorga R. et al. // Diabetic Medicine – 1998 – 15: 997-1002.
33. Riddle M.C. // Horm Metab Res – 1996 – 28: 430-433.
34. Riddle M.C., Schneider J. // Diabetes Care – 1998 – 21: 1052-1057.
35. Rossetti L. // Clin Invest Med – 1995 – 18: 255-260.
36. Schwartz S., Raskin P., Fonseca V., Graveline J.F. // N Engl J Med – 1998 – 338: 861-866.
37. Sinha A., Formica C., Hendrich E., DeLuise M. et al. // Diabet Med – 1996 – 13: 40-46.
38. Turner H.E., Matthews D.R. // Eur J Clin Pharmacol – 2000 – 56:19-25.
39. Turner R., Stratton I., Horton V., Manley S., Zimmet P., Mackay I.R., Shattock M., Bottazzo G.F., Holman R. // Lancet – 1997 – 350: 1288-1293.
40. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-years, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. // Ann Intern Med – 1998 – 128: 165-175.
41. Wolever T.M., Chiasson J.L., Ross S.A., Tan M.N. et al. // Int J Obes Relat Metab Disord – 1997 – 21: 756-763.
42. Wolfenbuttel B., Sels J., Rondas-Colbers G., Menheere P., Kruseman A. // Diabetes Care – 1996 – 19:1325-1332.
43. Yki-Jarvinen H., Ryysy L., Kauppila M., Marjanen T. et al. // J Clin Endocrinol Metab- 1997 – 82: 4037-4043.