

УДК 616-008.9;616.39

МАНЬКОВСКИЙ Б.Н., ЖЕРДЕВА Н.Н.

Кафедра диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

## ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ. ЧТО НОВОГО?

**Резюме.** Статья посвящена вопросам необходимости применения инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. В последние годы показания к проведению инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа значительно расширились. По данным Британского проспективного исследования по изучению СД (UKPDS), ежегодно 5–10 % больных с впервые диагностированным СД 2-го типа требуется инсулинотерапия, а спустя 10–12 лет — 80 % пациентов нуждается в лечении инсулином, что связано со снижением секреции инсулина  $\beta$ -клетками приблизительно на 4 % в год.

Для удобства применения и большей приверженности пациентов к инсулинотерапии на фармацевтическом рынке представлены инсулины Инсуман<sup>®</sup> Рапид, Инсуман<sup>®</sup> Базал, Инсуман<sup>®</sup> Комб 25 в одноразовой шприц-ручке СолоСтар. Они являются единственными на сегодняшний день инсулинами, выпускаемыми в такой форме.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, инсулинотерапия, Инсуман<sup>®</sup> Рапид, Инсуман<sup>®</sup> Базал, Инсуман<sup>®</sup> Комб 25.

Сегодня врач-эндокринолог слышит много доводов как за назначение инсулинотерапии, так и против него. Это происходит по причине малосимптомного течения сахарного диабета (СД) 2-го типа, вследствие чего пациенты не ощущают и не понимают необходимости своевременного назначения инсулинотерапии вместо привычных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Немалую роль играют и психологические барьеры к назначению инсулина. Чаще всего СД 2-го типа диагностируют у пациентов пожилого возраста, которым трудно контролировать результаты лечения в домашних условиях, изменять дозы инсулина и набирать инсулин в такие «неудобные» инсулиновые шприцы. Опасения вызывают и гипогликемии, которые возникают вследствие неправильного подбора схем инсулинотерапии, нарушения режима питания, изменения образа жизни.

Но в последние годы показания к проведению инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа значительно расширились. По данным Британского проспективного исследования по изучению СД (UKPDS), ежегодно 5–10 % больных с впервые диагностированным СД 2-го типа требуется инсулинотерапия, а спустя 10–12 лет 80 % пациентов нуждается в лечении инсулином. Это связано со снижением секреции инсулина  $\beta$ -клетками приблизительно на 4 % в год [1, 2]. Периферическая чувствительность к инсулину остается относительно сохраненной, что определяет подбор сахароснижающей терапии на каждом этапе заболевания.

Монотерапия ПССП эффективна в среднем в первые 5–6 лет, в дальнейшем необходима комбинированная терапия. Но если к моменту постановки диагноза у пациента уже имеется прогрессирующее снижение секреторной функции  $\beta$ -клеток, применение ПССП

малоэффективно. Так, у 40 % больных СД 2-го типа на момент установления диагноза определялось выраженное снижение секреторной активности  $\beta$ -клеток, по данным UKPDS [1, 2].

Клиническая практика лечения СД 2-го типа свидетельствует о позднем начале инсулинотерапии, а также о неудовлетворительной метаболической компенсации диабета. Это может случиться либо по вине врача — из-за опасения прибавки веса и развития гипогликемии, либо из-за негативного отношения пациента к данному виду терапии. Инсулинотерапию необходимо подбирать с учетом физиологического суточного профиля инсулинемии, а именно базальной и прандиальной секреции инсулина. Базальная секреция инсулина обеспечивает:

- торможение глюконеогенеза в печени с последующим уменьшением выделения глюкозы в кровотоки натошак;

- стимуляцию образования эндотелием оксида азота (NO), который является сосудорасширяющим и противовоспалительным фактором;

- восстановление NO-зависимой релаксации сосудов и кровотока, ингибированных повышенным уровнем неэстерифицированных жирных кислот в кровотоке;

- максимальное повышение инсулинзависимого поглощения глюкозы корой головного мозга;

- противовоспалительный эффект.

Постпрандиальная гипергликемия приводит:

- к активации свертывающей системы крови;

- активации функции тромбоцитов;

© Маньковский Б.Н., Жердева Н.Н., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

- повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- изменениям липидного профиля атерогенного характера;
- увеличению образования протеинкиназы C;
- выработке сосудосуживающих факторов;
- снижению биологической активности оксида азота.

Таким образом, основным преимуществом инсулинотерапии как метода лечения СД 2-го типа является воздействие на основные патофизиологические дефекты, присущие этому заболеванию [3]. В первую очередь это касается компенсации недостатка эндогенной секреции инсулина на фоне прогрессирующего снижения функции β-клеток, что было подтверждено в многоцентровом рандомизированном в параллельных группах исследовании, проведенном в Китае. В исследование было включено 436 пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, ранее не получавших сахароснижающую терапию, которые были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты, находящиеся на терапии с помощью инсулиновых дозаторов, во вторую — на интенсивной инсулинотерапии, в третью — получавшие ПССП. В этом исследовании было показано, что именно пациенты, находящиеся на инсулинотерапии, в среднем за 4,0 дня достигали целевых значений гликемии в сравнении с группой получавших ПССП (9,3 дня). Через 2 недели после достижения стабильной нормогликемии лечение было остановлено. Частота ремиссии через один год была выше в группе инсулинотерапии (51,1 % — на инсулиновых дозаторах и 44,9 % — на

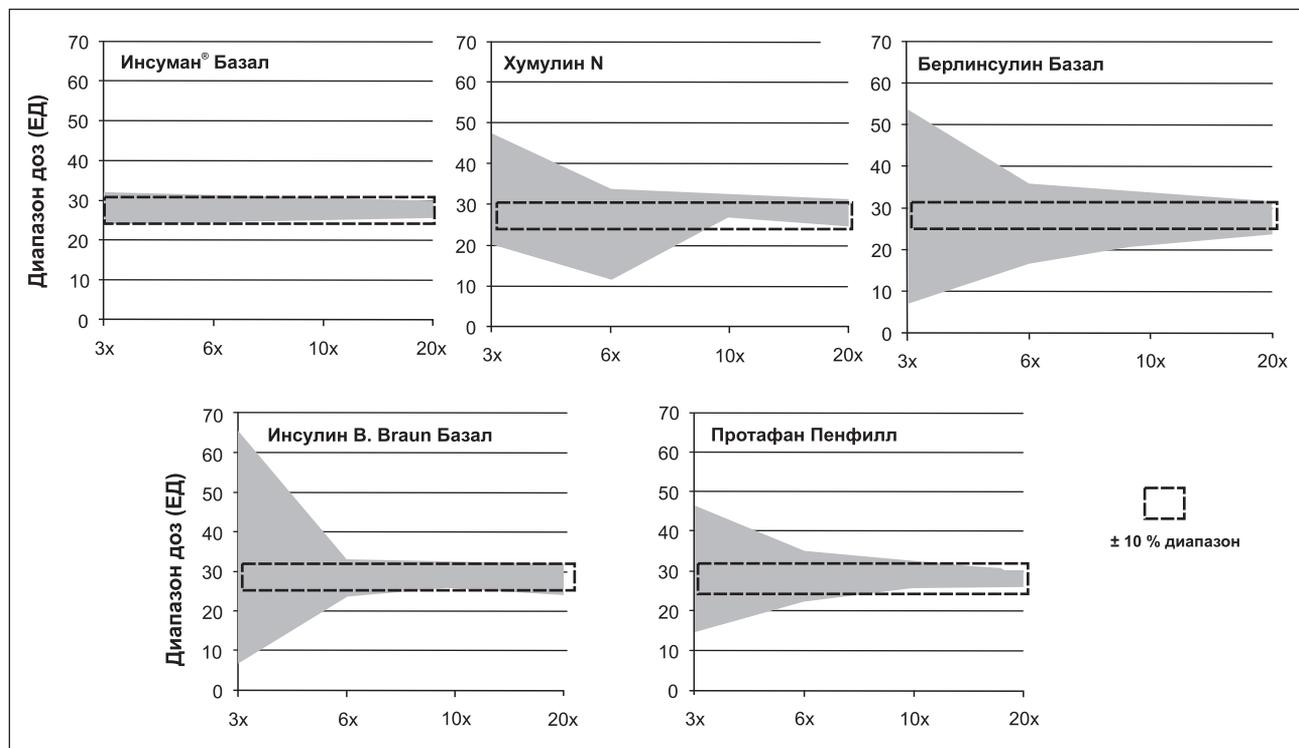
интенсивной инсулинотерапии), в то время как в группе получавших ПССП частота ремиссии составила 26,7 %. Функциональное состояние β-клеток и острый инсулиновый ответ статистически значительно улучшились в группе интенсивной инсулинотерапии при наблюдении через 1 год, в то время как у принимавших ПССП произошло статистически значимое ухудшение ответа [4]. Это исследование показало, насколько важно вовремя начинать инсулинотерапию.

Исходя из вышесказанного, основной целью инсулинотерапии является нормализация углеводного обмена, которую условно можно разделить на два варианта.

Оптимальный вариант — нормализовать уровень глюкозы в крови натощак и не допускать его избыточного повышения после приема пищи, исключить гипергликемию, глюкозурию и гипогликемию.

Удовлетворительный вариант:

- добиться ликвидации симптомов СД, избыточной гипергликемии, резко выраженной и часто возникающей гипогликемии, а также кетоза;
- нормализовать жировой (липидный) и белковый обмен;
- обеспечить возможность полноценного питания при поддержании нормальной массы тела;
- предупредить развитие сосудистых, почечных и других хронических осложнений СД или свести их к минимуму;
- повысить качество жизни больных, включая возможность вести образ жизни, максимально приближенный к нормальному и свободному.



**Рисунок 1. Концентрация дозы различных видов инсулина НПХ при разном количестве перемешиваний (Journal of Diabetes Science and Technology, May 2010, Vol. 4, Issue 3)**

Однако своевременное назначение инсулинотерапии не является гарантией компенсации СД. Причиной этому служит нарушение техники инсулинотерапии.

Один из факторов, влияющих на вариабельность абсорбции инсулина НПХ, — это гомогенность кристаллической суспензии, для обеспечения которой шприц-ручку с находящимся в нем картриджем или флакон необходимо равномерно перевернуть 20 раз. Только 9,0 % пациентов выполняют данную процедуру с достаточной тщательностью. Большая часть пациентов переворачивают картридж не более 3–6 раз, что является нарушением техники введения инсулина и приводит к колебаниям гликемии.

В Германии группой исследователей проведено испытание, целью которого было определить наиболее эффективную процедуру перемешивания суспензии инсулина [5]. Были взяты инсулины НПХ разных производителей (Sanofi-Aventis, Lilly, Novo Nordisk, Berlin-Chemie, B. Braun).

В течение 5 дней утром и вечером в инсулиновый шприц набирали дозу инсулина 28 ЕД после 3, 6, 10 и 20 раз предварительного перемешивания картриджа.

Как видно из рис. 1, только при наборе дозы инсулина Инсуман® Базал за счет наличия в картридже 3 металлических шариков, независимо от количества перемешивания препарата, концентрация инсулина оставалась одинаковой. В то время как при использовании других видов инсулина разница в концентрации препарата значительно отличалась в зависимости от количества перемешиваний инсулина. Так, отклонение при перемешивании 3, 6, 10 и 20 раз составило соответственно 8,3; 2,1; 2,1 и 0,0 % для Инсуман® Базал; 33,3; 8,3; 2,1 и 0,0 % для Хумулин N; 56,3; 18,8; 4,2 и 0,0 % для Протафан Пенфилл.

На сегодняшний день для большего удобства и приверженности пациента к инсулинотерапии инсулины Инсуман® Рапид, Инсуман® Базал, Инсуман® Комб 25 выпускаются в одноразовой шприц-ручке СолоСтар. Особенностью этой ручки является возможность набора инсулина с шагом в 1 единицу с максимальным набором 80 ЕД препарата. Использование инсулинов Инсуман в одноразовой шприц-ручке СолоСтар дает возможность легко установить и адаптировать дозу инсулина, а также ввести инсулин с минимальным усилием. Дизайн ручки СолоСтар позволяет легко дифференцировать разные виды инсулина, так как кнопки введения препарата разного цвета, цветокодирование на шприц-ручке и тактильные маркировки на кнопке введения препарата соответствуют разным видам инсулина — Инсуман® Рапид, Инсуман® Базал, Инсуман® Комб 25.

На сегодняшний день Инсуман® Рапид, Инсуман® Базал, Инсуман® Комб 25 — это единственные человеческие инсулины, доступные для украинских пациентов, выпускаемые в одноразовой шприц-ручке СолоСтар.

Таким образом, наличие трех металлических шариков в картриджах Инсуман® Базал и Инсуман® Комб 25 обеспечивает лучшее перемешивание суспензии инсулина, что, в свою очередь, приводит к уменьшению вариабельности действия, а значит, и к снижению риска развития гипо- и гипергликемии. Использование шприц-ручки СолоСтар также придаст дополнительную уверенность в правильном наборе необходимой дозы инсулина. Результат — уверенность врача в назначении, высокая приверженность пациентов к лечению — компенсация СД.

Мы можем резюмировать, что начало инсулинотерапии у больных с СД 2-го типа сопряжено с преодолением определенных барьеров со стороны как пациента, так и врача. Максимально возможное облегчение самого процесса введения инсулина при обеспечении точности дозирования препарата, естественно, помогает преодолеть психологический барьер и убедить больного начать и продолжать инсулинотерапию. Использование одноразовых шприц-ручек значительно облегчает инициацию инсулинотерапии у таких пациентов. Поскольку в основном в настоящее время больные с СД 2-го типа в нашей стране получают инсулинотерапию с помощью человеческих инсулинов, представляется важным возможность использования в клинической практике одноразовых шприц-ручек, содержащих именно человеческие инсулины. Кроме этого, возможность дозирования и введения больших доз инсулина (до 80 ЕД) важна для больных с СД 2-го типа, у которых имеется инсулинорезистентность и часто требуется введение больших доз инсулина.

Таким образом, внедрение в клиническую практику новых одноразовых шприц-ручек для введения человеческого инсулина позволит облегчить назначение и проведение инсулинотерапии у больных СД 2-го типа.

## Список литературы

1. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — 352. — 837-853.
2. UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. — 2000. — Vol. 321. — P. 405-412.
3. Genuth S. A case for blood glucose control // *Adv. Int. Med*. — 1995. — 40. — 573-623.
4. Weng J., Li Y. et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371. — P. 1753-1760.
5. Kaiser P., Maxeiner S. et al. Assessment of the Mixing Efficiency of Neutral Protamine Hagedorn Cartridges // *Journal of Diabetes Science and Technology*. — 2010. — Vol. 4. — P. 652-657.

Получено 22.04.13 □

Маньковський Б.Н., Жердева Н.Н.  
Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика, кафедра діабетології,  
м. Київ

### ІНСУЛІНОТЕРАПІЯ. ЩО НОВОГО?

**Резюме.** Стаття присвячена питанням необхідності застосування інсулінотерапії в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. В останні роки показання до проведення інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2-го типу значно розширилися. За даними Британського проспективного дослідження з вивчення ЦД (UKPDS), щорічно 5–10 % хворих із уперше діагностованим ЦД 2-го типу потрібна інсулінотерапія, а через 10–12 років — 80 % пацієнтів має потребу в лікуванні інсуліном, що пов'язано зі зниженням секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами приблизно на 4 % на рік.

Для зручності застосування й більшої прихильності пацієнтів до інсулінотерапії на фармацевтичному ринку представлені інсуліни Інсуман® Рапід, Інсуман® Базал, Інсуман® Комб 25 в одноразовій шприц-ручці СолоСтар. Вони є єдиними на сьогодні інсулінами, що випускаються в такій формі.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, інсулінотерапія, Інсуман® Рапід, Інсуман® Базал, Інсуман® Комб 25.

Mankovsky B.N., Zherdeva N.N.  
Department of Diabetology of National Medical Academy  
of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Kyiv,  
Ukraine

### INSULIN THERAPY. WHAT'S NEW?

**Summary.** The article deals with the need for insulin therapy in patients with diabetes mellitus (DM) type 2. In recent years, the indications for insulin therapy in patients with DM type 2 have increased significantly. According to the UK prospective DM (UKPDS), annually 5–10 % of patients with newly diagnosed DM type 2 require insulin therapy type, and after 10–12 years — 80 % of patients in need of treatment with insulin, which is associated with decreased insulin secretion by  $\beta$ -cells by approximately 4 % per year.

For ease of use and greater patient adherence to insulin therapy in the pharmaceutical market there are presented insulins Insuman® Rapid, Insuman® Basal, Insuman® Comb 25 in disposable injection pen SoloStar. They are the only insulins being released in that form as of today.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, insulin therapy, Insuman® Rapid, Insuman® Basal, Insuman® Comb 25.