

Координационный совет по ранней инсулинотерапии

Шестакова М.В. от лица Координационного совета

Координационный совет указал на важность ведения пациентов в соответствии с принципами, заложенными в российские и международные рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа (СД2), а также на важное место инсулинотерапии в лечении пациентов. Инсулинотерапия при СД2 сохраняет инсулинсекреторную функцию поджелудочной железы, является самым эффективным гипогликемическим средством, предотвращает или задерживает развитие микрососудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинотерапия, гликемический контроль

Early insulin therapy Coordination Council

Shestakova M.V. on behalf of Coordination Council

Coordination Council has denoted the importance of adherence to Russian and international guidelines and prominent role of insulin therapy in management of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Insulin therapy in T2DM preserves endogenous insulin secretion, prevents or decelerates development of microvascular complications and is known to be the most effective glucose-lowering treatment.

Keywords: diabetes mellitus, insulin therapy, glycemic control

Беспрецедентные темпы распространения сахарного диабета (СД) в мире становятся одной из основных проблем здравоохранения, обременяющей в равной степени как развитые, так и развивающиеся страны. В настоящее время, по данным Международной Федерации Диабета, в мире 366 млн человек страдают СД, и к 2030 г. эта цифра, по прогнозам, составит 552 млн человек, в основном за счет больных СД 2 типа (СД2) [1]. Еще 20 лет назад численность больных СД на всей планете не превышала 130 млн человек [2]. Важно отметить, что в десятку стран, в которых наибольшее число людей страдают СД, помимо Индии, Китая, США, Индонезии, Японии, Пакистана, Бразилии, Италии, Бангладеш, в настоящее время входит и Россия [1]. Не вызывает сомнений и тот факт, что речь идет о тяжелом и прогрессирующем заболевании, связанном с развитием как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений диабета. Развитие осложнений связывают, в первую очередь, с нарушением гликемии [3]. Очевидно, что единственным способом предотвратить или отсрочить развитие грозных осложнений СД является ранняя диагностика заболевания и строгий самоконтроль с поддержанием показателей уровня глюкозы крови, максимально приближенных к физиологическим без повышения риска развития гипогликемии и без ущерба для качества жизни пациентов. Следует отметить, что, несмотря на существование множества современных препаратов и наличия информационной поддержки, в целом контроль гликемии у пациентов с СД2 достигается в значительно меньшем количестве случаев, чем ожидается [4].

В определенной мере такие неудовлетворительные результаты можно объяснить постоянно прогрессирующей дисфункцией β -клеток [5], в связи с чем у многих пациентов лечение пероральными сахароснижающими препаратами не позволяет достичь или поддерживать

адекватный гликемический контроль в течение длительного времени.

Термин «клиническая инертность» появился для обозначения отсутствия назначения или интенсификации терапии при наличии клинических показаний. Наиболее ярко на сегодняшний день это проявляется в отношении назначения инсулина [4].

Данной проблеме было посвящено собрание Координационного Совета по ранней инсулинотерапии, которое проходило в Москве 26 мая 2012 года.

В рамках Совета выступил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздравсоцразвития России, профессор, д.м.н. Александр Сергеевич Аметов с докладом «Сахарный диабет 2 типа: от понимания механизмов секреции инсулина к прогрессу подходов инсулинотерапии».

В своем докладе проф. А.С. Аметов подчеркнул, что при СД2 происходит прогрессирующее усиление гибели β -клеток и, соответственно, снижение секреции инсулина. Все это протекает на фоне 100% генетической предрасположенности, глюкозотоксичности, хронического воспаления. При этом, дегенерация островкового аппарата поджелудочной железы и β -клеток в частности проходит в несколько этапов:

1-й этап – адаптация к инсулинорезистентности, гипертрофия и гиперплазия β -клеток;

2-й этап – потеря первой острой фазы секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой с сохраненной при этом секрецией инсулина на неглюкозные стимулы, а также уровнем инсулина, близким к нормальным значениям;

3-й этап – декомпенсация на фоне тяжелой гипергликемии, потеря глюкозостимулируемой секреции инсулина, с выпадением как первой, так и второй фазы,

изменением (увеличением) соотношения проинсулин/инсулин, снижением уровня эндогенного инсулина;

4-й этап – декомпенсация с развитием структурных изменений, апоптозом, фиброзом и замещением функционального аппарата жировой тканью.

Проф. А.С. Аметов отметил, что для β -клетки одинаково опасны как высокие значения гликемии, так и низкие показатели. Поэтому необходимо добиваться нормальных, близких к физиологическим, значений гликемии. Известно, что β -клетки при СД2 разрушаются со средней скоростью 4% в год. При этом в начале заболевания средняя скорость гибели β -клеток может составлять 2% в год, через 3–4 года после назначения лечения эта цифра может составлять уже 18% в год. В этом аспекте своевременное назначение терапии базальным инсулином является патогенетическим аспектом терапии, направленной на защиту островкового аппарата. Назначение экзогенного инсулина нивелирует глюкозотоксичность, воспаление, что способствует восстановлению и сохранению функции β -клеток, а также снижает липотоксичность на фоне нормализации отношения проинсулин/инсулин и улучшения липидного спектра.

К сожалению, в России базальный инсулин часто назначают лишь через 15–18 лет после начала заболевания, что, при условии недостигнутых целей терапии, противоречит как российским, так и международным рекомендациям по лечению СД2. Президент Американской Диабетической Ассоциации (ADA) даже использует слово «background» инсулин, говоря о базальном инсулине, что переводится как «фундамент», или «начальный инсулин», и подчеркивает важность своевременного начала терапии инсулином. В докладе проф. А.С. Аметов подчеркнул, что у врачей и руководителей здравоохранения должно появиться новое чувство срочности в назначении препаратов инсулина, поскольку инсулинотерапия – самое эффективное лечение, которое действует на все три основные патофизиологические характеристики СД: инсулинорезистентность, инсулинодефицит и нарушение действия инсулина.

Доцент кафедры эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, к.м.н. Алексей Вадимович Зилов в своем выступлении «Клиническое обоснование ранней инсулинотерапии: данные исследований по «ранней» терапии инсулином, профилактике микрососудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа» рассмотрел физиологические и патофизиологические стороны своевременной инсулинотерапии на основе доказательной базы последних 4–5 лет. В частности, он отметил, что огромное количество врачей поддерживают раннюю инсулинотерапию, считая, что она не вызывает существенного увеличения массы тела и способствует более быстрому снижению уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} . Но в то же время отметил, что существуют и другие стороны ранней инсулинотерапии, например, увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и возможная взаимосвязь между назначением инсулина и повышением риска онкологических заболеваний. В дан-

ном аспекте, подчеркнул А.В. Зилов, следует ожидать результатов крупномасштабного исследования ORIGIN, которое даст ответы на вопросы сердечно-сосудистой безопасности и риска индукции канцерогенеза (Прим. редакции – результаты исследования ORIGIN опубликованы в «Сахарный диабет» №3, 2012). С другой стороны, Алексей Вадимович уточнил, что до постановки диагноза СД2 в реальной жизни проходит минимум 5–7 лет от начала заболевания. Далее классический подход к лечению заболевания – это диета, пероральные сахароснижающие препараты и, наконец, назначение инсулинотерапии нередко затягивается на несколько лет.

В настоящее время уровень HbA_{1c} , к которому стремится большинство врачей – 7%, а для отдельных пациентов и еще более низкая цифра – 6,5%. Своевременное назначение инсулинотерапии – это одна из хороших возможностей добиться цифр гликемии, близких к физиологическим значениям.

В одной из последних работ 2011 г. подчеркнул А.В. Зилов, была показана эффективность назначения инсулинотерапии в дебюте СД2, при этом применение базального инсулина в течение 8 недель способствовало улучшению гликемического контроля и соотношения проинсулина к инсулину. Необходимо также отметить, что при отмене инсулина все эффекты сохраняются в течение длительного времени, что очень важно.

Однако существуют и аргументы против назначения ранней инсулинотерапии. Некоторые ученые считают, что любое улучшение компенсации углеводного обмена при ранней диагностике СД позволяет восстановить секреторные возможности поджелудочной железы. По данным UKPDS, не отмечена разница в количестве микрососудистых осложнений в зависимости от вида терапии в группе интенсивного лечения. С другой стороны, необходимо обратить внимание на то, что у пациентов с гликированным гемоглобином 7,5% и более уже начинает наблюдаться двукратное увеличение осложнений на фоне СД.

Таким образом, в литературе существуют работы, свидетельствующие о необходимости применения инсулинотерапии в дебюте заболевания, и есть работы, показывающие положительное влияние компенсации углеводного обмена вне зависимости от вида сахароснижающей терапии. Однако работ, которые сравнивают влияние ранней инсулинотерапии и применения пероральных сахароснижающих препаратов на поздние осложнения диабета, к сожалению, нет. На сегодняшний день своевременная инсулинотерапия рассматривается как единственный способ лечения СД2 при неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов.

В заключение А.В. Зилов подчеркнул, что в клинической практике следует придерживаться тактики максимального контроля гликемии и максимально использовать показания к инсулинотерапии. Ранняя инсулинотерапия позволяет продлевать функцию β -клеток и предотвращает развитие микрососудистых осложнений; позволяет назначать небольшие дозы препарата с низким риском гипогликемии и набора веса. Базальный аналог

инсулина рекомендуется для инициации инсулинотерапии, как эффективный и наиболее безопасный препарат инсулина.

В докладе заведующего отделением кардиологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, профессора, д.м.н. Андрея Алексеевича Александрова были освещены «Кардиологические аспекты инсулинотерапии». Было показано, что уже 30 лет назад средняя продолжительность жизни больных СД практически сравнялась со средней продолжительностью жизни в популяции, поэтому сам по себе инсулин, лечение которым было начато своевременно, безусловно, продлевает жизнь человека. Важно отметить, что чем раньше диагностирован СД2, чем раньше назначено лечение, тем дольше продолжительность жизни пациента с диабетом.

Проф. А.А. Александров отметил, что в большинстве случаев пациенты с СД2 умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Т.е. у людей с нарушенным углеводным обменом значительно повышается уровень смертности, нежели у людей без наличия СД. С другой стороны, известно, что из-за развития эпизодов гипогликемии происходят нарушения ритма сердца. При ишемической болезни сердца гипогликемия повышает риск внезапной смерти.

Было подчеркнуто, что можно ожидать положительного влияния инсулина у тех пациентов, у которых при инициации терапии еще нет микро- и макрососудистых осложнений. Мета-анализ базовых исследований (ACCORD, ADVANCE, UKPDS, VADT) показал, что раннее начало инсулинотерапии у пациентов, у которых еще нет макрососудистых осложнений, снижает смертность.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы пациента перед назначением сахароснижающих препаратов, в том числе и инсулина, является важным фактором, который определяет тактику ведения пациентов. В завершение своего доклада проф. Александров вспомнил слова Эллиота Джослина – основоположника инсулинотерапии в США в 20-х годах XX века, что «инсулин – это препарат для мудрецов, а не для глупцов, будь они пациентами или врачами». Иными словами, правильное лечение инсулином требует умного врача и грамотного пациента.

В рамках дискуссии обсуждались наиболее рациональные современные стратегии инсулинотерапии, эксперты подчеркнули важность использования базального инсулина (в начальной дозе 0,1–0,2 ЕД/кг массы тела, в зависимости от выраженности гипергликемии), который обычно является оптимальной стратегией начала терапии.

Если после титрации дозы базального инсулина до приемлемых значений концентрации глюкозы натощак, уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} остается за пределами целевого диапазона, следует рассматривать вопрос об интенсификации инсулинотерапии, т.е. начале комбинированной терапии базальным инсулином и инсулином короткого/ультракороткого действия.

Тщательное обучение принципам самостоятельного мониторинга концентрации глюкозы в крови, принци-

пам соблюдения диеты, режима физической активности, а также исключение по возможности эпизодов гипогликемии и действий в соответствующих ситуациях является необходимым аспектом для всех пациентов, получающих инсулинотерапию.

Эксперты подчеркнули, что, по их представлениям, инсулинотерапия в России назначается слишком поздно и слишком редко. В попытке преодоления данного дисбаланса принципов терапии, обозначенных в рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), ADA и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), рекомендуют, чтобы значения концентрации $HbA_{1c} \geq 7,0\%$, $\geq 7,5\%$, $\geq 8\%$ стали сигналами, требующими переоценки эффективности существующей терапии, направленной на восстановление персистирующего нарушения контроля гликемии.

Технологические достижения делают возможным введение препаратов инсулина, характеризующихся практически физиологическими параметрами фармакокинетики и фармакодинамики, 1 раз в сутки, что позволяет улучшить качество инсулинотерапии. Это является ключевым фактором в уменьшении неудобств, ассоциированных с СД и улучшением качества жизни пациентов.

В рамках обсуждения места инсулинотерапии в российских и международных рекомендациях, эксперты отметили, что в рамках Консенсуса РАЭ от 2011 г. [6], при HbA_{1c} 6,5–7,5% в дебюте СД2 инсулинотерапия может быть начата уже на втором этапе интенсификации терапии как компонент комбинированного лечения, если не достигнута индивидуальная цель лечения на первом этапе (на монотерапии неинсулиновыми препаратами). При этом решение об интенсификации терапии должно быть принято не позднее, чем через 6 мес после начала терапии.

При HbA_{1c} 7,6–9,0% в дебюте заболевания инсулинотерапия может быть инициирована на первом этапе как резервный вариант комбинированного лечения. При $HbA_{1c} > 9,0\%$ в дебюте инсулинотерапия рекомендуется как основное лечение первого этапа терапии; особенно была подчеркнута важность своевременной интенсификации инсулинотерапии при отсутствии снижения гликированного гемоглобина менее чем на 1,5%, или недостижения индивидуальных целей терапии.

В соответствии с последним консенсусом ADA/EASD 2012 г., инсулинотерапия в виде назначения базального инсулина может быть показана уже при неэффективности монотерапии метформином в первой линии терапии.

В заключение эксперты отметили, что с момента открытия инсулина почти 90 лет назад, его применение является основным методом лечения больных СД. Раннее, а точнее, своевременное назначение инсулинотерапии приводит к значительному улучшению контроля гликемии у пациентов с СД2. Необходимо особо подчеркнуть, что при рассмотрении эффективности, переносимости и стоимости различных вариантов лечения СД было показано, что инсулинотерапия является не только самой мощной, но и наиболее экономически выгодной [4].

Координационный совет указал на важность веде-

ния пациентов в соответствии с принципами, заложенными в российские и международные рекомендации по лечению СД2, а также на важное место инсулинотерапии в лечении пациентов. Инсулинотерапия при СД2 сохраняет инсулинсекреторную функцию поджелудочной железы, является самым эффективным гипогликемическим средством, предотвращает или задерживает развитие микрососудистых осложнений. В клинической практике для инициации инсулинотерапии наиболее часто оправдано назначение базального инсулина. Своевременная инсулинотерапия рекомендуется в качестве активной лечебной тактики ведения пациентов с СД2.

Развитие образовательных программ для пациентов, широкое использование наиболее безопасных базальных

аналогов инсулина должно позволить увеличить частоту своевременной инсулинотерапии, ее эффективность и безопасность.

Состав Совета: член-корр. РАМН Шестакова М.В. (председатель), проф. Александров А.А., проф. Аметов А.С., проф. Анциферов М.Б., проф. Валеева Ф.В., Гуффарова А.Ф., проф. Догадин С.А., проф. Древаль А.В., доцент, к.м.н. Зилов А.В., к.м.н. Мурадыян Г.А., проф. Руяткина Л.А., проф. Суницов Ю.И.

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas, 5th edition, 2011.
2. Dedov II, Shestakova MV. Sakharnyy diabet v pozhilom vozraste: diagnostika, klinika, lechenie. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. Moscow. 2011.
3. Ametov AS. Sakharnyy diabet 2 tipa. Osnovy patogeneza i terapii. Moscow; 2003.
4. Ametov AS. Insulinoterapiya. Sakharnyy diabet 2 tipa, problemy i resheniya. Moscow; 2011.
5. UKPDS Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes. 1995 Nov;44(11):1249-1258.
6. Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Galstyan GR, Mayorov AYu, Mkrtumyan AM, Petunina NA, Sukhareva OYu. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antyhyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2011;(4):6-17.

Шестакова Марина Владимировна член-корр. РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: nephro@endocrincentr.ru