

О. В. Коноваленко

НОВИЙ СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський державний медичний університет

На цукровий діабет (ЦД) у розвинутих країнах хворіють 2–5 % населення, а в країнах, що розвиваються, — 10–15 %. Кожні 10–15 років кількість хворих на ЦД подвоюється. Драматизм і важливість проблеми зумовлюють велика поширеність ЦД, висока летальність і рання інвалідизація хворих [1]. Тому проблема ЦД набуває глобального характеру і стає значним медико-соціальним тягарем для всіх країн.

Гіперглікемія — це потужний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Зростання рівня глікозованого гемоглобіну на 1 % збільшує ризик серцево-судинних захворювань на 18 %, ішемічної хвороби серця — на 13 %, інсульту — на 17 %, периферичних захворювань судин — на 28 % [2].

Зважаючи на те, що інсуліни середньої та тривалої дії не забезпечують достатньої імітації вмісту базального інсуліну, було впроваджено методику постійної підшкірної ін'єкції інсуліну (ППІІ), що забезпечує більш точне надходження інсуліну до організму і знижує ризик гіпоглікемій ефективніше, ніж багаторазові щоденні ін'єкції (БЩІ) інсуліну [3]. У хворих на ЦД 1 типу (ЦД-1) за ППІІ вірогідно нижчою є добова потреба в інсуліні, ніж у хворих, які отримують БЩІ [4].

Водночас у сучасних умовах ще більш актуальними є слова Джосліна про те, що «інсулінотерапія — втрата часу і ресурсів, якщо хворий не проводить самоконтроль». Численні дослідження показали, що пацієнти, які проводять частий контроль глюкози, мають кращі по-

казники компенсації та більш низький рівень глікозованого гемоглобіну (HbA_{1c}) [5].

Підтверджується теорія про участь цитокінів запалення — інтерлейкінів, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) — у розвитку інсулінорезистентності, так і розвитку ускладнень ЦД [6–8].

Метою даного дослідження було вивчення порівняльної ефективності ППІІ та безперервного моніторингу глікемії (БМГ) у хворих на ЦД-1 і ЦД-2 на рівень HbA_{1c}, а також рівень одного з індикаторів запалення — ФНП- α .

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні було проаналізовано дані 120 хворих на ЦД, серед яких 70 (58,3 %) страждали на ЦД-1, решта — 50 (41,7 %) хворих — на ЦД-2. Усі пацієнти хворіли на ЦД понад 1 рік і отримували стандартну інсулінотерапію більше 3 міс. Рівень гемоглобіну A_{1c} у всіх хворих перевищував 8,5 %; рівень глюкози натщесерце більше 8 ммоль/л і постпрандіальний рівень глюкози більше 11,0 ммоль/л. Аналіз рівня HbA_{1c} проводили за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора A-15 (Biosystem, Spain) через 2 та 6 міс. після початку ППІІ. За допомогою ППІІ вводили глюлізин (групи 3, 4) або проводили інсулінотерапію за допомогою комбінації ізофан інсулін + інсулін аспарт (БЩІ, групи 1, 2). Застосовували препарати епайдра (глюлізин, виробництво Sanofi Aventis), протафан флекспен (ізофан інсулін, виробництво Novo Nordisk),

новорапід (аспарт інсулін, виробництво Novo Nordisk). Для ППІІ використовували прилад Medtronic MiniMed Insulin Pump 712 (USA). Рівень ФНП- α визначали за допомогою автоматичного хемілюмінесцентного аналізатора Immulite (Siemens, USA).

Контроль рівня глюкози проводили за допомогою глюкометра (групи 1, 3) або системи БМГ (групи 2, 4). Дослідження проводили на базі Одеського державного медичного університету і многопрофільної діагностичної лабораторії Одеси.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосування комбінації БЩІ з БМГ протягом 2 і 6 міс. у хворих на ЦД-1 знизило рівень глікозованого гемоглобіну на 11,4 та 22,3 % відповідно, порівняно з хворими, які отримували БЩІ ($P < 0,05$) (табл. 1). Постійна підшкірна ін'єкція інсуліну протягом 2 і 6 міс. знизила рівень глікозованого гемоглобіну на 34,1 і 29,1 % відповідно, порівняно з групою, в якій хворі отримували БЩІ ($P < 0,05$). Також ППІІ протягом 2 міс. забезпечувала зниження рівня глікозованого гемоглобіну на 25,7 % щодо хворих, у яких комбінували БЩІ з постійним моніторингом глюкози ($P < 0,05$).

Поєднання інсулінової помпи з БМГ забезпечувало найнижчий рівень глікозованого гемоглобіну як через 2, так і через 6 міс. лікування. Так, вищевказане поєднання знижувало рівень глікозованого гемоглобіну на 45,5 і 52,1 % відповідно, порівняно з хворими, які отримували БЩІ; на 38,5 і 38,6 %



Таблиця 1

Рівень глікозованого гемоглобіну під час багаторазових щоденних ін'єкцій інсуліну, постійних підшкірних ін'єкцій інсуліну та безперервного моніторингу глікемії у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типу, %

| Глікозований гемоглобін, % | Режим лікування | | | |
|----------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|
| | БЩІ | БЩІ + БМГ | ППІІ | ППІІ + БМГ |
| ЦД-1 | | | | |
| через 2 міс. | 12,3±1,2 | 10,9±1,1* | 8,1±0,7** | 6,7±0,9** |
| через 6 міс. | 11,7±1,3 | 9,1±0,9* | 8,2±0,6* | 5,6±0,8** |
| ЦД-2 | | | | |
| через 2 міс. | 13,8±1,3 | 9,8±1,2* | 7,2±1,2** | 6,8±0,9** |
| через 6 міс. | 12,3±1,2 | 8,5±1,3* | 6,5±0,9* | 5,8±1,0** |

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $P < 0,05$ — щодо хворих, які отримували БЩІ; # — $P < 0,05$ — щодо хворих, які проводили БЩІ і БМГ.

відповідно, порівняно з пацієнтами, яким проводили БЩІ та постійний моніторинг рівня глюкози ($P < 0,05$). Водночас поєднання ППІІ з БМГ не забезпечувало вірогідного зниження рівня глікозованого гемоглобіну щодо групи з ізолюваним використанням ППІІ. Також жоден із чотирьох режимів інсулінотерапії протягом 6 міс. не забезпечував вірогідного зниження рівня глікозованого гемоглобіну щодо аналогічних показників, отриманих через 2 міс. лікування.

Поєднання БЩІ з постійним моніторингом рівня глюкози протягом 2 і 6 міс. у хворих на ЦД-2 забезпечувало зниження показника глікозованого гемоглобіну на 29,0 і 30,9 % відповідно, порівняно з аналогічними показниками під час БЩІ ($P < 0,05$) (див. табл. 1). У результаті ППІІ протягом 2 і 6 міс. рівень глікозованого гемоглобіну знизився на 47,8 і 47,2 % відповідно, порівняно з групою, що перебувала на БЩІ ($P < 0,05$). Також двомісячне перебування на ППІІ знизило рівень глікозованого гемоглобіну на 26,5 % щодо групи, в якій хворі отримували БЩІ з БМГ ($P < 0,05$). Але найбільше зниження рівня глікозованого гемоглобіну спостерігали при поєднаному використанні ППІІ з БМГ протягом 2 і 6 міс. Так, вищевказана комбінація знижувала рівень глікозо-

ваного гемоглобіну на 50,7 і 52,5 % відповідно, порівняно з хворими, які перебували на БЩІ; на 30,6 і 31,8 % відповідно, порівняно з групою, в якій отримували БЩІ разом із БМГ ($P < 0,05$). Водночас додавання до ППІІ постійного моніторингу

рівня глюкози не забезпечувало вірогідного зниження рівня глікозованого гемоглобіну ані через 2, ані через 6 міс., порівняно з використанням лише ППІІ.

Комбінування постійного моніторингу рівня глюкози з БЩІ у хворих на ЦД-1 не спричинило вірогідних змін рівня ФНП- α у плазмі у їх крові, порівняно з хворими, які отримували лише БЩІ (табл. 2, рисунок). Водночас перехід хворих на ППІІ призвів до зниження рівня ФНП- α на 19,9 % через 2 міс. лікування і на 18,6 % через 6 міс. щодо групи, в якій хворі перебували на БЩІ ($P < 0,05$). Поєднання інсулінової помпи з БМГ протягом 2 і 6 міс. забезпечило зниження рівня ФНП- α на 30,9 і 27,9 % відповідно, порівняно з хворими, які перебували на БЩІ, а також на 27,7 і 27,3 % відповідно, порівняно з групою хворих, в якій пацієнти отримували БЩІ з постійним

Таблиця 2

Рівень фактора некрозу пухлин у крові під час багаторазових щоденних ін'єкцій інсуліну, постійних підшкірних ін'єкцій інсуліну та безперервного моніторингу глікемії у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типу

| Рівень ФНП- α в крові хворих, пкг/мл | Режим лікування | | | |
|---|-----------------|-----------|-----------|------------|
| | БЩІ | БЩІ + БМГ | ППІІ | ППІІ + БМГ |
| ЦД-1 | | | | |
| через 2 міс. | 13,6±1,5 | 13,0±1,2 | 10,9±1,3* | 9,4±0,9** |
| через 6 міс. | 12,2±1,4 | 12,1±1,6 | 9,9±0,8* | 8,8±1,1** |
| ЦД-2 | | | | |
| через 2 міс. | 15,4±1,8 | 14,6±1,4 | 12,8±1,2* | 11,8±1,5** |
| через 6 міс. | 15,0±1,5 | 14,1±1,4 | 9,9±1,0** | 9,8±1,3** |

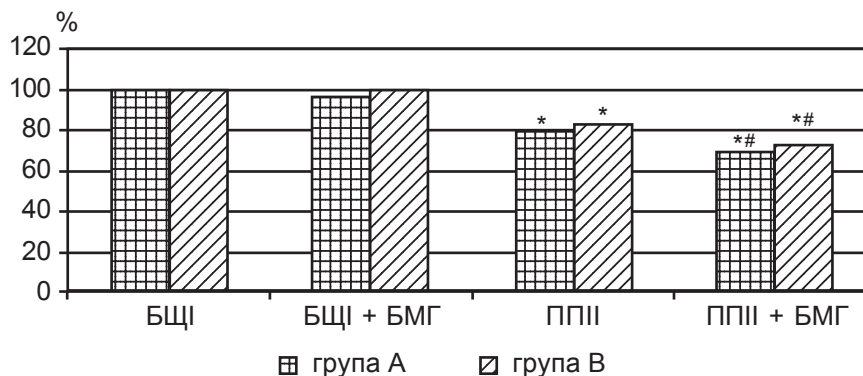


Рисунок. Рівень ФНП- α в плазмі хворих на ЦД-1 під час БЩІ терапії, ППІІ та БМГ: * — $P < 0,05$ — щодо групи 1; # — $P < 0,05$ щодо групи 2; група А — двомісячне лікування; група Б — шестимісячне лікування

моніторингом глюкози ($P < 0,05$). Жодна зі схем інсулінотерапії протягом 6 міс. не забезпечила вірогідного зниження рівня ФНП- α щодо результатів, отриманих через 2 міс. терапії.

Поєднання БЩІ з БМГ не забезпечувало вірогідного зниження рівня ФНП- α в плазмі хворих на ЦД-2 щодо хворих під час ізольованої БЩІ (див. табл. 2). У той же час інсулінова помпа знизилася рівень ФНП- α на 16,9 % через 2 міс. лікування і на 34,0 % через 6 міс. лікування щодо групи хворих, яка перебувала на БЩІ ($P < 0,05$). Додавання до інсулінової помпи БМГ протягом 2 і 6 міс. знизило рівень ФНП- α на 23,4 і 34,7 % відповідно, порівняно з хворими, які отримували БЩІ, і на 19,2 і 30,5 % відповідно, порівняно з групою хворих, які перебували на БЩІ з постійним моніторингом рівня глюкози. Проте в жодній із чотирьох груп не відбулося вірогідного зниження рівня ФНП- α в плазмі через 6 міс. лікування, порівняно з відповідними показниками двомісячного лікування.

Висновки

Сьогодні метою лікування ЦД є зниження рівня HbA_{1c} нижче 6,5 %; ця величина відображає компенсацію ЦД, тимчасом

як показники від 7,1 до 7,5 % — субкомпенсацію, величини більше 7,6 % вказують на декомпенсацію [8]. Поєднання БЩІ з БМГ у хворих на ЦД-1 і ЦД-2 знизило рівень глікозованого гемоглобіну, але компенсації досягти не вдалося. Застосування ППІІ у хворих на ЦД-2 забезпечило досягнення стану субкомпенсації. Нарешті, поєднання ППІІ з БМГ у хворих на ЦД-1 і ЦД-2 дозволило досягти цільових значень глікозованого гемоглобіну — нижче 6,5 %, що має запобігти розвитку судинних ускладнень ЦД або загальмувати його.

Застосування БМГ разом із БЩІ у хворих на ЦД-1 і ЦД-2 не забезпечувало вірогідного зниження рівня ФНП- α . Водночас ППІІ й особливо поєднання ППІІ разом із БМГ у хворих на ЦД-1 і ЦД-2 вірогідно знижувало рівень ФНП- α . Зниження рівня ФНП- α відбувалось одночасно зі зниженням рівня глікозованого гемоглобіну. Отже, визначення ФНП- α можна розглядати як метод оцінки ефективності нових способів лікування ЦД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сергеева-Кондраченко М. Ю. Клинико-патологические аспекты развития осложнений при сахарном диабете 1 типа и возможности их коррекции / М. Ю. Сергеева-Кондраченко

// Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 6 (12). — С. 26-34.

2. Маньковский Б. Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета / Б. Маньковский // Вісник фармакології та фармацевції. — 2007. — № 2. — С. 20-25.

3. Shalitin S. The Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age Group / S. Shalitin, M. Phillip // Horm. Res. — 2008, May 20. — Vol. 70 (1). — P. 14-21.

4. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis / K. Jeitler, K. Horvath, A. Berghold [et al.] // Diabetologia. — 2008, Jun. — Vol. 51 (6). — P. 941-951.

5. Павлова М. Г. Обучение и самоконтроль в комплексном лечении сахарного диабета / М. Г. Павлова // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 5 (11). — С. 71-74.

6. Navarro-Gonzalez Juan F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / Juan F. Navarro-Gonzalez, Carmen Mora-Fernandez // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 19. — P. 433-442.

7. TNF-mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations / Antonia M. Jousen, Sven Doehmen, Minh L. Le [et al.] // Molecular Vision. — 2009. — Vol. 15. — P. 1418-1428.

8. Обучение самоконтролю детей и подростков, больных сахарным диабетом, и членов их семей / И. Дедов, Т. Кураева, В. Петеркова, Л. Щербачева // Диабетик. — 2004. — № 3. — С. 7-19.

