

Применение инсулина НовоРапид® во время беременности

И.Ю.Демидова¹, Н.Ю.Арбатская²

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ;

²КДЦ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова

Беременность, протекающая на фоне сахарного диабета (СД) любого типа, ассоциируется с высоким риском развития различных осложнений как для самой беременной, так и для плода, причиной которых является гипергликемия у матери. Так, у беременных при декомпенсации СД значительно чаще наблюдаются самопроизвольные аборт, гестозы, артериальная гипертензия, пиелонефрит, многоводие, преждевременные роды, аномалии родовой деятельности и родовой травматизм, прогрессирование поздних осложнений СД и послеродовые осложнения. Будущему ребенку декомпенсация СД у матери во время зачатия и беременности тоже грозит очень серьезными последствиями, а именно – эмбрио- и фетопатией, проявляющимися врожденными пороками развития (ВПР), хронической гипоксией с последующими нарушениями функции центральной нервной системы, макросомией, гипогликемией новорожденных и, наконец, гибелью плода.

Во избежание всех перечисленных опасных, а иногда просто несовместимых с жизнью осложнений будущая мать должна быть идеально компенсирована как в течение всей беременности, так и до зачатия, так как ВПР формируются в процессе органогенеза, т.е. до 8-й недели беременности. Большинство женщин на этих сроках даже не догадываются о наступившей беременности и при декомпенсации СД внутренние органы будущего ребенка формируются в условиях хронической гипергликемии со всеми вытекающими из этого последствиями. Следовательно, при наличии СД у матери для предотвращения эмбриопатии и ВПР беременность обязательно должна планироваться. Под планированием беременности подразумевается зачатие будущего ребенка исключительно на фоне компенсации углеводного обмена в течение нескольких предыдущих месяцев, а также стабилизации всех поздних осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

Для предотвращения развития диабетической фетопатии необходимо обеспечить компенсацию углеводного обмена в течение всей беременности.

Целью лечения беременных с СД является достижение и поддержание гликемии, соответствующей таковой при физиологической беременности, обеспечение ацетонурии и симптоматической гипогликемии (см. таблицу).

Столь жесткие требования к уровню гликемии у больных СД до и в течение всей беременности абсолютно обоснованы. Достижение компенсации СД до зачатия и на протяжении всей беременности значи-

тельно снижает опасность любых последствий этого заболевания как для матери, так и для плода, а большинству женщин позволяет их вообще избежать.

Для достижения при беременности стабильной целевой гликемии в течение суток необходимо постоянно поддерживать такой уровень инсулинемии, который сможет обеспечить близкую к норме базальную, пре- и постпрандиальную гликемию. Достижение указанных целей лечения возможно лишь при интенсифицированной инсулинотерапии, которая осуществляется с помощью режима многократных подкожных инъекций инсулина на фоне постоянного самоконтроля гликемии (минимум 8–10 раз в сутки). При этом режиме лечения 2–3 раза в сутки назначается базальный инсулин, а перед каждой едой контролируется гликемия, подсчитывается количество планируемых к приему хлебных единиц и вводится соответствующая доза короткодействующего инсулина. Столь логичная и простая в исполнении схема лечения в реальной практике, особенно при беременности, сталкивается с огромным количеством объективных и субъективных проблем, совокупность которых в значительной степени снижает конечный результат терапии. Так, важнейшим препятствием для достижения целевой гликемии является кардинально отличный от физиологического путь поступления инсулина в организм. При введении человеческого короткодействующего инсулина подкожно (или внутримышечно, или внутривенно) исключается возможность обеспечить необходимую инсулинемию в печени для полноценной утилизации принятых с пищей углеводов. Следовательно, каждый прием пищи, особенно углеводистой, сопровождается более или менее выраженной постпрандиальной гипергликемией, выраженность которой зависит от количества принятых углеводов и их гликемического индекса. Дальнейшая утилизация постпрандиальной глюкозы происходит в периферических тканях, а в печени не образуется должного количества гликогена, что является в дальнейшем причиной спонтанных гипогликемий, хронического глюконеогенеза и кетогенеза. Другими причинами, затрудняющими достижение стабильной целевой гликемии, являются несоответствие физиологическому ритму времени начала, пика и окончания действия инсулиновых препаратов, а также вариабельность действия введенного инсулина, обусловленная различным временем его абсорбции из мест инъекций. Именно последнее обстоятельство нередко является причиной не прогнозируемых гипогликемий, которые опасны не только для матери, но и для ребенка, так как могут вызвать внутриутробную задержку развития плода. Кроме того, частые, даже самые легкие гипогликемии сопровождаются длительной рикошетной гипергликемией и являются причиной развития многоводия, отека и макросомии плода. Следовательно, одним из условий успешного исхода беременности при СД является подбор оптимальной инсулинотерапии, сводящей к минимуму пики гипергликемии и риск развития не только тяжелых, но и легких гипогликемий.

К сожалению, даже 8–10-кратный ежедневный контроль гликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), используемый для оценки компенсации углеводного

Целевые показатели гликемии для больных СД при планировании и в течение всей беременности

Время контроля	Гликемия, ммоль/л Капиллярная плазма (цельная капиллярная кровь)
Натощак	3,8–5,5 (3,3–5,2)
Перед едой	4,4–6,4 (4,0–5,8)
Через 1 ч после еды	6,1–7,5 (5,5–6,7)
3 ⁰⁰ –6 ⁰⁰ ч	4,4–6,1 (4,0–5,5)

обмена во время беременности, не отражает всю вариабельность гликемии в течение дня и истинную частоту эпизодов гипогликемий. Кроме того, особенности моторики желудочно-кишечного тракта во время беременности усугубляют несовершенство фармакокинетики и фармакодинамики препрандиальных препаратов инсулина и еще больше затрудняют достижение целевой гликемии после приема пищи. Так, пик действия человеческого короткого инсулина (ЧКИ) обычно наступает через 2–3 ч после его введения, тогда как у беременных самая высокая постпрандиальная гликемия регистрируется через 70–90 мин после приема пищи. Введение больших доз ЧКИ перед едой может привести к резкому снижению гликемии через 3–4 ч после приема пищи. Следовательно, во избежание гипогликемии в эти часы требуется дополнительный прием пищи, подъем гликемии после которого непредсказуем. В свою очередь, подобные «перекусы» не только провоцируют гипергликемию перед следующим приемом пищи, но и способствуют нежелательному увеличению массы тела. Кроме того, ЧКИ необходимо вводить за 20–30 мин, а во II и III триместрах – за 40–60 мин до приема пищи, что создает дополнительные неудобства для беременной и снижает качество ее жизни. Несовершенство фармакокинетики и фармакодинамики практически всех современных человеческих инсулиновых препаратов, особенно проявляющееся во время беременности, является объективной причиной значительной вариабельности гликемии. В настоящее время именно вариабельность гликемии, особенно постпрандиальной, считается основной причиной развития макросомии плода и связанных с ней осложнений.

Учитывая сказанное, очевидно, что использование аналогов инсулина ультракороткого действия имеет неоспоримые преимущества перед ЧКИ во время беременности.

Инсулин НовоРapid® является первым аналогом инсулина, официально рекомендованным к применению у беременных женщин с гестационным и сахарным диабетом (в 2006 г. – в Европе, в 2007 г. – в США, а с марта 2008 г. – в России). Безопасность и эффективность инсулина НовоРapid® подтверждены результатами многоцентрового (63 центра в 18 странах мира) рандомизированного контролируемого клинического исследования с участием 322 беременных женщин с СД типа 1. В данном исследовании инсулин НовоРapid® получали 157 женщин, а ЧКИ – 165.

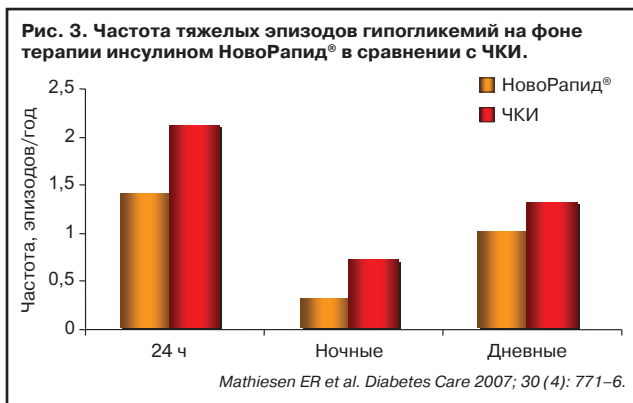
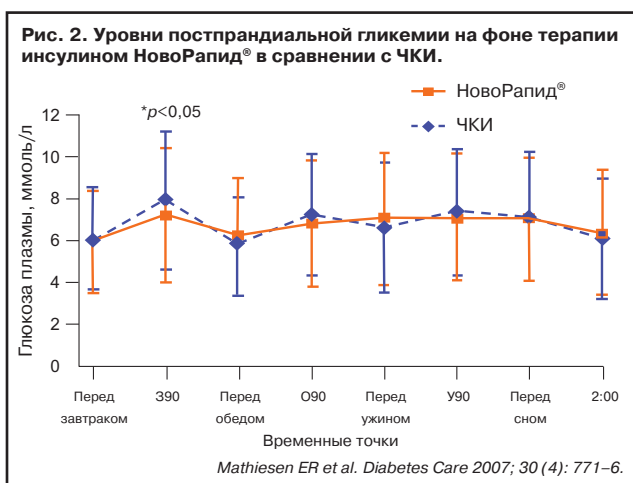
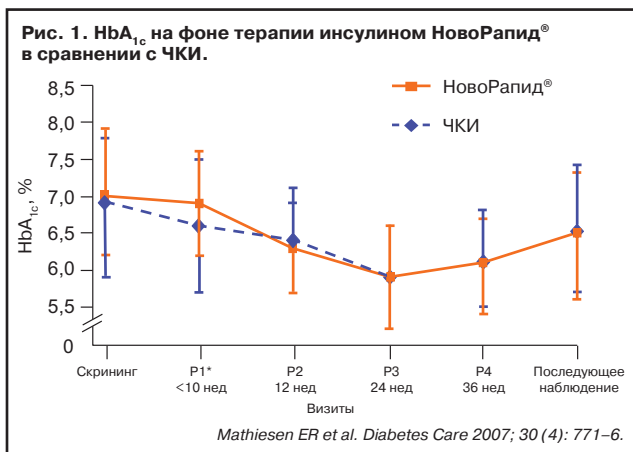
Результаты исследования доказали прежде всего аналогичную сахароснижающую эффективность инсулина НовоРapid® по сравнению с ЧКИ (рис. 1).

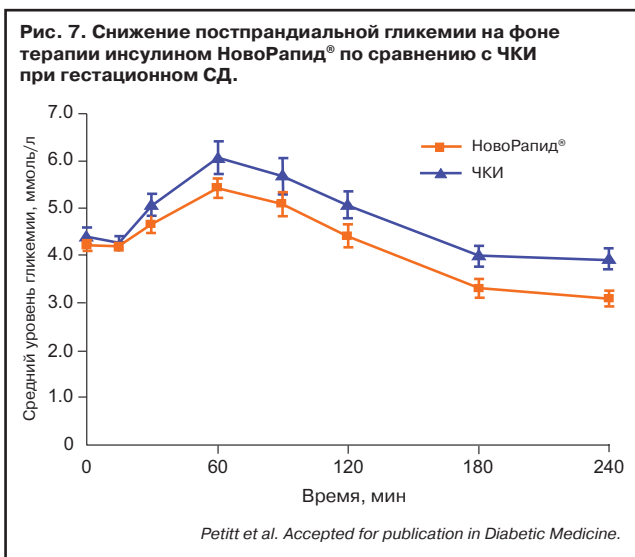
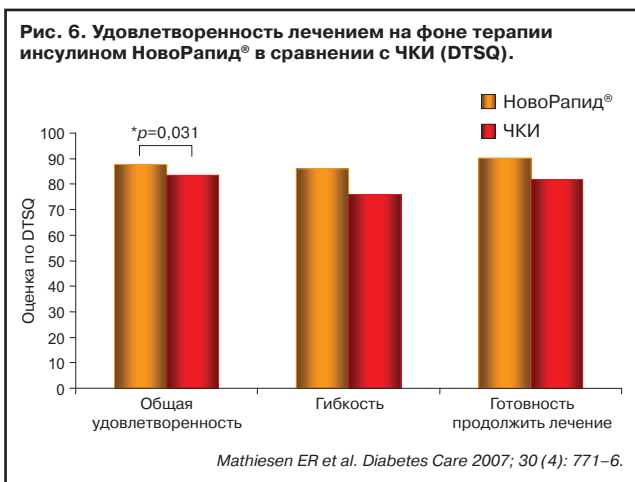
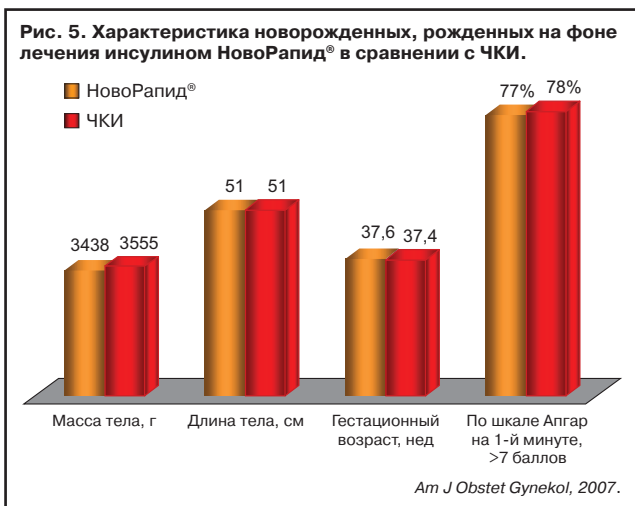
В отличие от ЧКИ, ультракороткие аналоги инсулина (УКИ) можно вводить непосредственно перед приемом пищи, а при необходимости (ранний токсикоз беременных) – и после еды. Максимальное действие УКИ приходится именно на пик постпрандиальной гипергликемии при беременности (70–90 мин от начала приема пищи), что, безусловно, более эффективно снижает постпрандиальную гликемию (рис. 2), вариабельность гликемии в течение 1 сут и частоту тяжелых гипогликемий (рис. 3).

Так, риск тяжелых гипогликемий у беременных женщин, получавших терапию инсулином НовоРapid®, был на 28% меньше, а риск тяжелых ночных гипогликемий – на 52% меньше, чем при терапии ЧКИ (см. рис. 3).

Такое сравнительное клиническое исследование безопасности и эффективности инсулина НовоРapid® и ЧКИ при лечении беременных женщин с СД типа 1 не выявило никакого неблагоприятного воздействия инсулина НовоРapid® на течение беременности (рис. 4) или здоровье плода и новорожденного (рис. 5).

Основные преимущества использования ультракороткого аналога инсулина НовоРapid® во время беременности можно сформулировать следующим образом:





• Инсулин НовоРапид® может с одинаковой эффективностью вводиться непосредственно перед едой, во время или сразу после приема пищи, так как его абсорбция из мест инъекций происходит значительно быстрее по сравнению с ЧКИ. Это дает возможность быстрого снижения случайной гипергликемии и улучшает качество контроля гликемии.

• Возможность введения инсулина НовоРапид® после приема пищи дает дополнительное преимущество у женщин с ранним гестозом, сопровождающимся тошнотой и рвотой. Пик концентрации инсулина НовоРапид® также достигается быстрее – уже через 1–1,5 ч после введе-

ния, то есть полностью совпадает с пиком гликемии после еды.

• Меньшая продолжительность действия инсулина НовоРапид® позволяет снизить риск гипогликемии как через 3–4 ч после приема пищи, так и риск ночных гипогликемий, особенно в I триместре беременности, когда по ряду причин потребность в инсулине уменьшается.

Перечисленные преимущества использования инсулина НовоРапид® во время беременности положительно отразились на качестве жизни пациенток. Оценка общей удовлетворенности лечением диабета по опроснику The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) и качества жизни при СД оказались достоверно выше, чем при лечении ЧКИ (рис. 6).

Дополнительное клиническое исследование 27 пациенток с гестационным СД, получавших инсулин НовоРапид® (n=14) или ЧКИ (n=13), свидетельствует о сопоставимой безопасности и большей эффективности этого УКИ для коррекции постприандиальной гликемии (рис. 7).

Использование ультракороткого аналога человеческого инсулина НовоРапид® несомненно облегчает достижение желаемых целей терапии СД во время беременности. Однако использование системы постоянного мониторинга глюкозы, тем не менее, выявляет те или иные «слабые места» даже такого физиологического инсулинового препарата, как НовоРапид®. Эти относительные, но ощутимые при беременности недостатки современных инсулиновых препаратов легко устраняются при использовании постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулинового дозатора (помпы). Использование инсулиновых помп и ультракороткого аналога инсулина НовоРапид®, безопасность которого при беременности доказана многоцентровым исследованием, является в прямом смысле «золотым стандартом» коррекции углеводного обмена у беременных с СД.

Список использованной литературы

1. American Journal of Obstetrics and Gynecology: Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. Available from: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W9P-45SR5XHFH&_user=1478144&_coverDate=12/31/2000&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C00050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=1478144&md5=7935ebff4bc540eae62c49d3be65562. Last Accessed March 2010.
2. Jolly et al. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: A Study of 350,311 Pregnancies. *Eur J Obst Gynecol* 2003; 111 (1): 9–14.
3. Casson IF et al. Outcomes of Pregnancy in insulin dependent women: Results of a five year cohort study. *Br Med J* 1997; 315: 275–8.
4. Diabetes Care: Microalbuminuria, preeclampsia and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes – results from a nation-wide Danish study. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2009/10/19/dc09-1219>. Last Accessed March 2010.
5. Temple RC et al. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes. *Br J Obst Gynecol* 2006; 113 (11).
6. Hawthorne G et al. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: Results of the northern diabetic pregnancy audit 1994. *Br Med J* 1997; 315: 279–81.
7. Temple R et al. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: Population based study. *Br Med J* 2002; 325: 1275–6.
8. Cornblath M et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds paediatrics 2000; 105 (5): 1141–5.
9. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes. Available at: http://care.diabetesjournals.org/content/26/suppl_1/s91.full. Last accessed February 2010.
10. International Diabetes Federation: Diabetes and pregnancy. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf. Last accessed February 2010.

11. National Collaborating Center for Women's and Children's Health NICE. Diabetes in Pregnancy. Clinical Guidelines. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG63>. Last accessed March 2010.

12. Moses RG, Lucas EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus: At what time should the postprandial glucose level be monitored? Australia and New Zealand J Obst Gynecol 1999; 39 (4): 57–60.

13. Sivan E et al. One or two hours postprandial glucose measurements: Are they the same? Am J Obst Gynecol 2001; 185 (3): 604–7.

14. De Veciana M et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Eng J Med 1995; 333 (19): 1237–41.

15. Mathiesen E et al. Maternal glycaemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. Diabetes Care 2007; 30 (4): 771–6.

16. Hod M et al. Fetal and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetes Pregnancy: A Randomized Study Comparing Insulin Aspart with Human Insulin in 322 Subjects. Am J Obst Gynecol 2008; 198 (2): 186.

17. Lloyd A et al. Cost-Effectiveness of Insulin Aspart Compared to Human Insulin in Pregnant Women with Type 1 Diabetes in the UK. Curr Med Res Opin 2009; 25 (3): 599–605.

18. Pettit DJ et al. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26 (1): 183–6.

19. Mukhopadhyay A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: A systematic review and meta-analysis of randomized, Controlled Trials. Am J Obst Gynecol 2007; 197 (5): 447–56.

Индекс лекарственных препаратов:

Инсулин аспарт: НОВОРАПИД® (Ново Нордиск)

Нетяжелые психические расстройства у больных сахарным диабетом

Е.Г. Старостина

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Психические расстройства (ПР) при сахарном диабете (СД) широко распространены, непосредственно влияют на течение СД и комплаентность больных, эффективность лечения СД и отдаленный прогноз. И если тяжелые ПР (психозы) встречаются при СД не чаще, чем в популяции (1–2%), то «пограничными» (непсихотическими) ПР страдают очень многие пациенты. Так, при почти сплошном психиатрическом обследовании 228 больных СД в эндокринологическом стационаре мы выявили ПР на момент обследования (по клиническим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра) у 80,3% больных. Наиболее распространенными оказались расстройства настроения, преимущественно депрессивные (40% больных) и тревожные (39,5%), а также психоорганический синдром (17,5%). При СД типа 2 (СД 2) большинство видов ПР отмечалось в 1,5–2 раза чаще, чем при СД типа 1 (СД 1). Ранее у 280 амбулаторных больных СД 2 нами было показано, что в какой-то момент жизни одним из расстройств приема пищи (РПП) (синдромом пищевых эксцессов) страдает 51% больных. Как и в популяции, депрессивные и тревожные ПР, а также РПП наблюдаются у женщин с СД примерно в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Эти состояния представляют собой серьезную дифференциально-диагностическую и медико-социальную проблему. Помимо психологических симптомов, клиническая картина ПР включает и разнообразные соматические симптомы, которые могут неверно интерпретироваться как проявления СД или его осложнений, что ведет к назначению неадекватной терапии. Подчеркнем, что диагностика и медикаментозная терапия ПР не входят в компетенцию психолога (он не является врачом). Эти задачи может решать только врач-психиатр или прошедший тематическое обучение эндокринолог. Именно к последнему, а не к психиатру, чаще всего обращаются больные СД с соматическими симптомами ПР в связи с малой доступностью психиатрической помощи, ее отделением от остальной системы здравоохранения, недостаточной подготовкой психиатров по ведению ПР у соматических больных и частого отказа пациентов от визита в психоневрологический диспансер. В связи со сказанным, роль эндокринологов в диагностике и лечении нетяжелых ПР у больных СД возрастает. На практике многие эндокринологи уже назначают препараты с про-

тивотревожным действием (Феназепам, Грандаксин, Сонапакс) как «успокоительные», а для симптоматического лечения диабетической нейропатии используют антидепрессанты – дулоксетин (Симбалта) и амитриптилин. Этот опыт может стать хорошей основой для применения психофармакологических средств в целях лечения ПР у больных СД. Тематическое усовершенствование по психосоматике позволяет эндокринологам овладеть основами диагностики и лечения нетяжелых ПР при СД.

Следует подчеркнуть, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит ведение нетяжелых депрессивных и тревожных расстройств у соматических больных к компетенции врачей (не психиатров). Закон РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» не запрещает врачам других специальностей (не психиатрам) делать предварительное заключение о состоянии психического здоровья пациента в сугубо медицинских целях, то есть для назначения лечения. Как правило, предварительные заключения носят синдромальный характер («депрессивный синдром»). А вот установление полного нозологического диагноза психического заболевания, влекущее за собой социальные и юридические последствия (предоставление льгот, заключение о непригодности к какой-либо профессиональной деятельности и т.д.), относится законом к исключительной прерогативе психиатра. Кроме того, к психиатру обязательно должны быть направлены больные СД с тяжелой депрессией, суицидальными мыслями и действиями на момент обследования, суицидальными попытками в анамнезе; отказом принимать пищу; беременные; а также при неэффективности или непереносимости назначенной эндокринологом терапии 2 психотропными препаратами (последовательно) в терапевтических дозах в течение не менее 1–1,5 мес.

Депрессивные расстройства у больных СД

Частота депрессий у больных СД как минимум в 2 раза выше, чем у лиц без такового: текущая распространенность составляет 11–24%, вероятность депрессии на протяжении жизни – 24–31%. Как депрессия, так и маниака (противоположный «полюс») расстройств настроения способствуют декомпенсации СД, в первую очередь за счет уменьшения комплаентности лечению. Метаанализ 24 исследований выявил корреляцию между высо-