

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

Кафедра дерматовенерологии с курсом эндокринологии

Л.В. Никонова

С.В. Тишковский

О.В. Гулинская

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНСУЛИНОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Пособие
для студентов лечебного, медико-психологического
факультетов и врачей

2-е издание

Гродно
ГрГМУ
2010

УДК 616.379-008.64-08 : 612.349.8(07)

ББК54.15я73

Н63

Рекомендовано Центральным научно-методическим советом УО «ГрГМУ»
(протокол № 6 от 22.05.2008 г.).

Авторы: зав. курсом эндокринологии, доц., канд. мед. наук Л.В. Никонова;
ассист. курса эндокринологии, канд. мед. наук С.В. Тишковский;
ассист. курса эндокринологии О.В. Гулинская.

Рецензент: зав. каф. госпитальной терапии, доц., д-р мед. наук В.М. Пырочкин.

Никонова, Л.В.

Н63

Современные подходы к инсулинотерапии сахарного диабета: пособие для студентов лечебного, медико-психологического факультетов и врачей / Л.В. Никонова, С.В. Тишковский, О.В. Гулинская. – 2-е изд. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – 68 с.

ISBN 978-985-496-597-0

В пособии изложены современные данные об инсулинотерапии при сахарном диабете. Дана подробная характеристика основных групп препаратов инсулина, освещены механизмы их действия, осложнения, схемы назначения.

Данное пособие предназначено для студентов лечебного, медико-психологического факультетов и врачей.

УДК 616.379-008.64-08 : 612.349.8(07)

ББК54.15я73

ISBN 978-985-496-597-0

© Никонова Л.В., Тишковский С.В.,
Гулинская О.В., 2008
© УО «ГрГМУ», 2010

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет является важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире. Это объясняется его широким распространением, тяжестью поздних осложнений, дороговизной средств диагностики и лечения, которые необходимы больным в течение всей жизни.

За два последних десятилетия в диабетологии произошли существенные изменения во взглядах на патогенез разных типов этого заболевания. Современные представления базируются и на новых клинических и научных данных, которые были получены в результате фундаментальных исследований в области иммунологии, иммуногенетики, молекулярной биологии, биохимии.

Поджелудочная железа – непарный орган, расположенный ретроперитонеально и секретирующий пищеварительные ферменты (экзокринная часть) и различные гормоны (эндокринная часть). Эндокринная часть поджелудочной железы представлена островками Лангерганса.

Полю Лангергансу было всего 22 года, когда он описал небольшие тельца в поджелудочной железе в своих тезисах, опубликованных в Берлине в 1869 году. У него не было причины радоваться своему открытию, поскольку никто не обратил внимание на его описание. Более того, он вскоре покинул Германию и уехал на Мадейру лечиться от туберкулеза, где умер в возрасте 41 года.

Панкреатические островки диффузно распределены в экзокринной паренхиме поджелудочной железы, составляют 1-1,5% от общего объема и имеют диаметр от 50 до 400 мкм (диаметр большей части островков 200 мкм). В поджелудочной железе взрослого человека насчитывается от 240-360 тыс. до 2 млн. островков.

Островки Лангерганса представлены следующими типами клеток: А (альфа), В (бета), D (дельта), F или PP. А-клетки составляют 20-25% клеточного состава островков и являются местом образования глюкагона. У человека и морской свинки они располагаются почти равномерно по всей площади островка. Основное количество (75-80%) клеток островка составляют В-клетки, которые служат местом синтеза и депонирования инсулина. Эти клетки содержат прямоугольные гранулы, имеющие кристаллический матрикс, окруженный аморфным материалом.

D-клетки являются местом образования соматостатина. При электронной микроскопии поджелудочной железы человека в них видны большие круглые секреторные гранулы, которые отличаются от гранул А- и В-клеток.

При электронной микроскопии выявляется разновидность D-клеток, которые содержат гранулы меньшего размера и получили название G-клеток. Считается, что они служат местом образования гастрина и не содержат секреторных гранул, в их цитоплазме содержатся эндоплазматическая сеть и митохондрии. Кроме того, в островках поджелудочной железы выявляются так называемые E-клетки, содержащие относительно большие, непостоянной формы, гранулы, которые при исследованиях с использованием электронной микроскопии четко отличаются от секреторных гранул А-, В-, D-клеток.

PP-клетки островков поджелудочной железы человека содержат гранулы меньших размеров, чем гранулы А-, В-, D-клеток. Эти клетки локализуются по периферии островков Лангерганса, а также выявляются среди экзокринных и эпителиальных клеток протоков поджелудочной железы.

Таким образом, помимо основных 4 типов – А-, В-, D- и PP-клеток, в островках поджелудочной железы выявляются клетки, содержащие гастрин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), тиролиберин, соматолиберин. Число этих клеток в островке незначительно, однако при определенных состояниях они могут служить источником образования аденом, секретирующих в избытке перечисленные гормоны. Это приводит к развитию соответствующей характерной патологии (синдром Золлингера-Эллисона, синдром панкреатической холеры, или синдром Варнера-Моррисона, акромегалия).

Первый препарат инсулина

Впервые препарат инсулина был получен в лаборатории профессора Маклеода в Торонто в 1921 г. В экспериментальной работе принимали участие канадский хирург Ф. Бантинг и Коллип, а также студент 4-го курса Чарльз Бест. Чарльзу Бесту так же, как и Полю Лангергансу, было 22 года. Интересно, что в экспериментальных работах вместо Беста мог участвовать другой студент Нобл, но незадолго до начала работ Бест и Нобл разрешили этот вопрос путем жребия, и выиграл Бест.

НАЧАЛО ПРИМЕНЕНИЯ ИНСУЛИНА

14 января 1922 г. в Торонто, после предварительных опытов, которые Бантинг и Бест провели на панкреатэктомированных собаках, была предпринята попытка лечения больного диабетом с помощью «препарата инсулина». Этим больным стал 13-летний Леонард Томпсон, который уже 2 года страдал диабетом 1 типа. Однако попытка была неудачной. Были отмечены токсические эффекты и абсцессы, вызванные введением первых экстрактов, поскольку они были недостаточно очищенными; лишь две последующие подкожные инъекции качественно улучшенного препарата 23 января 1922 г. принесли долгожданный успех: за 24 часа сахар крови снизился с 520 до 120 мг% (28,9-6,7 ммоль/л). Так была доказана эффективность «раствора инсулина». Леонарду Томпсону вводили 85 единиц инсулина в сутки. Он прожил 13 лет и умер от бронхопневмонии, осложненной кетоацидозом.

Тедди Райдер был также одним из тех, кто первым получил инсулин. Тед Райдер заболел сахарным диабетом в возрасте 4 лет. Его родители слышали об открытии инсулина, и в 1922 году переехали из Нью Джерси в Торонто. Райдер получал инсулин в течение всей жизни. Он прожил более 70 лет на этом лечении и умер в возрасте 76 лет в 1992 году от сердечной недостаточности. Он последний в списке лиц, которым впервые был назначен инсулин.

Инсулин – единственный гормон, снижающий уровень сахара в крови. Помимо стимуляции, поглощения и утилизации глюкозы в важнейших инсулинзависимых тканях (мышечной и жировой), он обладает противоположным глюкагону действием на печень, угнетая в ней образование глюкозы и кетоновых тел. Кроме того, вследствие особого типа кровообращения в островках Лангерганса поджелудочной железы, инсулин может непосредственно угнетать секрецию глюкагона альфа-клетками, независимо от уровня сахара в крови – точно так же, как это делает соматостатин.

Инсулин – полипептид с молекулярной массой около 5750, состоящий из 51 аминокислоты. Он имеет две цепочки – А и В, связанные друг с другом посредством двух дисульфидных мостиков. Как белковой молекуле, инсулину свойственна сложная первичная, вторичная и третичная структура. Отдельные участки белковой молекулы обладают специфической иммунологической и биологической активностью.

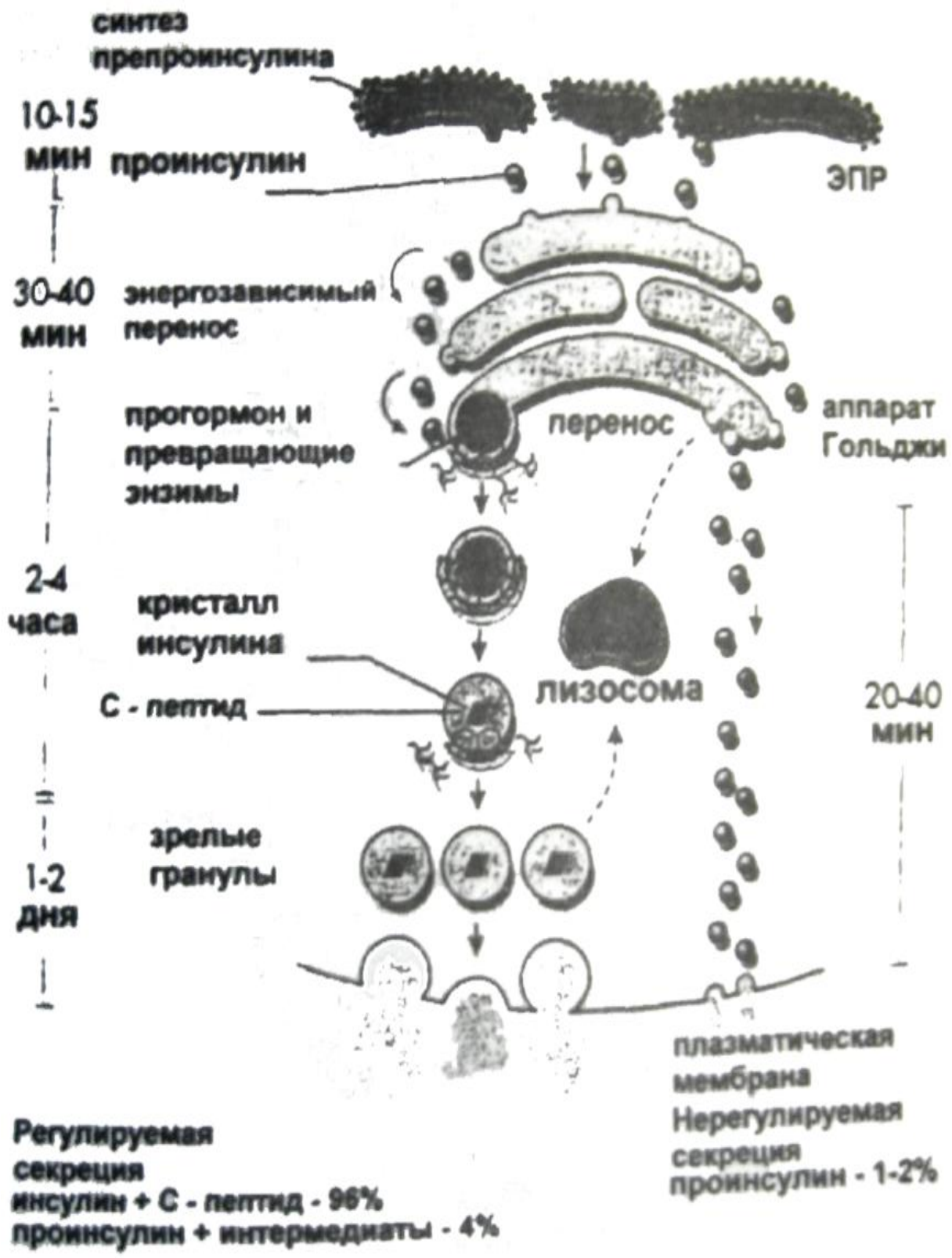


Рисунок 2 – Модель биосинтеза инсулина

Полусинтетический метод имеет то преимущество, что для получения исходного вещества, то есть свиного инсулина, можно прибегнуть к давно и хорошо известным, усовершенствованным способам изготовления и очистки. Теоретически к «загрязнению» конечного продукта ведет лишь попадание в него остатков ферментов или побочных продуктов полусинтеза, возникающих в процессе энзиматической замены одной аминокислоты. Однако появлению таких вторичных примесей в препарате инсулина можно воспрепятствовать соответствующим контролем качества.

Недостаток полусинтетического метода заключается в постоянной зависимости производства от исходного сырья – свиного инсулина.

Для биосинтетического производства человеческого инсулина были предложены различные способы. Необходимый геномный материал переносят в микроорганизмы, которые начинают синтезировать предшественников инсулина. Чаще всего применяют один из двух следующих способов:

- отдельный синтез А- и В-цепи инсулина и последующее соединение двух цепей;

- синтез проинсулина или предшественников инсулина различного состава, из которых затем ферментным способом получают инсулин; в настоящее время все фирмы используют именно второй метод.

Основной проблемой биосинтетического метода получения человеческого инсулина является абсолютное очищение конечного продукта от малейших примесей кишечной палочки или дрожжей, которые синтезировали инсулиновые цепочки. Был разработан новый метод контроля качества, на основании которого можно утверждать, что биосинтетически получаемый инсулин человека в настоящее время полностью свободен от каких-либо побочных примесей.

Таким образом, что касается чистоты современных препаратов инсулина человека, следует признать, что она отвечает самым высоким требованиям. Каких-либо нежелательных побочных действий, зависящих от примесей, эти препараты не имеют.

Удлинение действия инсулина

Уже вскоре после введения инсулина в терапевтическую практику пробовали увеличить длительность его действия путем внесения различных добавок. Первые попытки, например, с гуммиарабиком,

лецитином, масляными суспензиями холестерина, провалились. Лишь в 1936 г. Хагедорну удалось создать «протамин» инсулин как вещество со щелочными свойствами. Протамин уменьшает растворимость инсулина при нейтральном рН. Инсулин продленного действия должен был помочь больным реже – по возможности, всего один раз в сутки – делать инъекции, чем это было при использовании только инсулина короткого действия.

Дезинфицирующие вещества и консерванты

В целом, добавлять дезинфицирующие вещества к инсулину необходимо. Дезинфицирующим действием обладают некоторые из субстанций, которые и без того необходимо вносить в препарат по фармако-технологическим соображениям.

Все дезинфицирующие вещества в тех концентрациях, в которых они присутствуют в препаратах инсулина, не оказывают на здоровье никакого вредного влияния.

Несмотря на многократное введение иглы во флакон с инсулином, многоступенчатая антибактериальная защита предотвращает осложнения, которые могли бы возникнуть из-за бактериального обсеменения.

Вещества, необходимые для кристаллизации и придания буферных свойств

Для перевода инсулина в кристаллическое состояние в инсулин-цинк-суспензии необходимо добавлять NaCl.

НПХ-инсулин содержит глицерин. В практическом отношении важно, что некоторые инсулины в качестве буферного вещества содержат фосфат (например, инсулины фирмы Нордиск). Фосфатсодержащий инсулин никогда не смешивают с инсулин-цинк-суспензиями. Иначе выпадает осадок фосфата цинка, который непредсказуемым образом укорачивает продолжительность действия цинк-инсулина.

В настоящее время используют инсулины, содержащие 100 ед. инсулина в миллилитре (U-100).

Первые препараты инсулина содержали лишь 1 единицу инсулина в миллилитре. Позже появились препараты с более высокой концентрацией.

Препараты инсулина выпускаются в специальных флаконах, которые нельзя замораживать. Хранить их в течение длительного времени следует в холодильнике при температуре +4-8 С.

При поездках запас инсулина не следует класть в багаж, поскольку температура в багажной камере достигает -50°C . Инсулин следует перевозить в ручной клади.

Флаконы, используемые больными в настоящее время, хранят при комнатной температуре. Инсулины, используемые в шприц-ручках, термостабильны и не теряют своих свойств при температуре до 37°C . Срок годности препаратов инсулина обычно 2 года. Используемый в данный момент флакон инсулина может храниться при комнатной температуре в течение 30 дней.

Препараты инсулина, применяемые в Республике Беларусь и странах СНГ

Препараты инсулина	Страна, фирма	Видовая специфичность	Длительность действия
Инсулины ультракороткого действия			
Хумалог (Лизпро)	США Эли Лилли	аналог инсулина	3,5-4 часа
Инсулин Аспарт	Дания Ново Нордиск	аналог инсулина	3,5-4 часа
Глулизин (Апидра)	Авентис	аналог инсулина	3,5-4 часа
Инсулины короткого действия			
Моносуинсулин	Беларусь	свиной	6-8 часов
Моноинсулин ЧР	Беларусь	человеческий	8 часов
Актрапид (МС)	Дания Ново Нордиск	свиной	6-8 часов
Актрапид (НМ)	Дания Ново Нордиск	человеческий	6-8 часов
Хумулин регуляр	США Лилли	человеческий	5-7 часов
Инсулины средней длительности действия			
Инсулин Семилонг	Беларусь	свиной	10-12 часов
Лонг-суспензия	Беларусь	свино-бычий	12-18 часов
Семиленте			

ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

В первых препаратах разрушение инсулина другими веществами, экстрагированными из поджелудочной железы, предотвращалось повышением кислотности раствора. Эти устаревшие препараты известны как «простой инсулин», «кислый растворимый инсулин» или «кислый обычный инсулин» и до сих пор выпускаются в некоторых странах. При любой возможности необходимо вместо них использовать для лечения нейтральный инсулин регуляри. Это Актрапид, Хумулин Р. Они применяются сами по себе перед каждым приемом пищи или в сочетании с инсулином средней продолжительности действия. Начало действия приходится приблизительно на 30 мин после введения, пик действия составляет 1,5-3 часа, а длительность действия – до 6 часов. Нейтральный инсулин также используется при в/венных инъекциях и инфузиях.

Моноинсулин МК



Описание: Бесцветная прозрачная жидкость.

Состав: активное вещество – инсулина свиного высокоочищенного – 100 ед; вспомогательные вещества – кислота уксусная, натрия гидроксид, глицерин, нипагин, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа

Снижает содержание глюкозы в крови. Начинает оказывать лечебное действие через 20-30 минут после подкожного введения. Максимальный эффект развивается в промежутке между 1 и 3 ч. Продолжительность действия 6-8 ч.

Показания к применению:

- инсулинзависимый сахарный диабет (тип 1);
- инсулиннезависимый сахарный диабет (тип 2): при полной или частичной резистентности к пероральным гипогликемическим средствам, при интеркуррентных заболеваниях, при оперативных вмешательствах (моно- или комбинированная терапия), при беременности (при неэффективности диетотерапии);

- диабетический кетоацидоз, кетоацидотическая и гиперосмолярная кома;
- диагностический инсулиновый тест.

Способ применения:

Доза инсулина определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае на основании концентрации глюкозы в крови. Препарат можно вводить подкожно, внутримышечно или внутривенно.

При монотерапии сахарного диабета препарат назначают подкожно 3 раза (при необходимости 5-6 раз) в сутки. В среднем суточная доза составляет 0,5-1 ЕД/кг массы тела. При суточной дозе, превышающей 0,6 ЕД/кг массы тела, препарат необходимо вводить в виде 2-х и более инъекций в различные области тела. В течение 30 минут после введения препарата необходимо принять пищу. При индивидуальном подборе инсулинотерапии можно сочетать моноинсулин МК с длительно действующими инсулинами.

При диабетическом кетоацидозе, диабетической коме, во время операции и других острых ситуациях препарат вводят внутривенно (струйно или капельно) или внутримышечно.

Побочное действие

Аллергические реакции: кожная сыпь, отек гортани, анафилактический шок.

Местные реакции: покраснение кожи в месте инъекции, зуд, отечность.

Прочие: при длительном применении – липодистрофия (атрофия или гипертрофия подкожной жировой клетчатки), преходящие нарушения зрения, иммунологические перекрестные реакции с инсулином человека, повышение титра антиинсулиновых антител.

Противопоказания

Гипогликемия, инсулома, повышенная чувствительность к препаратам инсулина.

Моноинсулин ЧР



Описание: Прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость.

Состав: Инсулина генно-инженерного человеческого – 100 МЕ, метакрезол – 3,0 мг, глицерина – 16 мг, воды для инъекций – до 1 мл.

Форма выпуска: суспензия для инъекций 100 МЕ/мл.

Фармакотерапевтическая группа

Моноинсулин ЧР – противодиабетическое средство, инъекции которого снижают уровень сахара в крови.

После введения под кожу (в подкожную жировую клетчатку) Моноинсулин ЧР начинает действовать в пределах получаса и оказывает максимальный эффект между 1-м и 3-м часом; продолжительность действия препарата – примерно 8 часов. Благодаря короткой продолжительности действия, Моноинсулин ЧР часто назначают в комбинации с препаратами более длительного действия.

Способ применения

Моноинсулин ЧР предназначен для подкожного введения (в область живота, бедер, ягодиц, в плечо). Не вводить инсулин в мышцу. Вводить в вену только в особых случаях.

Показания к применению

Моноинсулин ЧР применяется для лечения сахарного диабета.

Побочное действие

- Моноинсулин ЧР может вызвать гипогликемию.
- У некоторых людей могут возникнуть покраснение, припухлость и зуд в месте инъекции (так называемая местная аллергическая реакция). Обычно при продолжении применения препарата эти симптомы исчезают в течение нескольких недель.
- При первом применении могут возникнуть нарушение зрения или отеки на конечностях (инсулиновые отеки).
- Слишком частые инъекции в одно и то же место могут привести к утолщению кожи или подкожно-жировой клетчатки (липодистрофии). Чтобы избежать этого, смените место инъекции в пределах той же области.

Условия хранения

Флакон с препаратом Моноинсулин ЧР, которым вы непосредственно пользуетесь в настоящее время, хранить при комнатной температуре (до 25°C) в течение срока до 6 недель.

Никогда не следует подвергать флаконы с препаратом действию тепла или прямого солнечного света и никогда не следует их замораживать.

Никогда не используйте Моноинсулин ЧР, если раствор перестал быть прозрачным, бесцветным или почти бесцветным.

Актрапид® НМ



Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный).

Состав: Актрапид® НМ – инсулин человека, полученный биосинтетическим путем, т.е. с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

В 1 мл препарата содержится *активное вещество*: инсулин человека 40 МЕ или 100 МЕ; *вспомогательные вещества*: хлорид цинка, глицерин, метакрезол, гидроксид натрия, хлористоводородная кислота, вода для инъекций.

Описание: Бесцветный, прозрачный раствор

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство, инсулин короткого действия.

Фармакологические свойства

Актрапид НМ – препарат инсулина короткого действия. Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс. Через активацию биосинтеза цАМФ (в жировых клетках и клетках печени) или непосредственно проникая в клетку (мышцы), инсулин-рецепторный комплекс стимулирует внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза и др.). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением поглощения и усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, глико-

геногенеза, синтеза белка, снижением скорости продукции глюкозы печенью.

Продолжительность действия препаратов инсулина в основном обусловлена скоростью всасывания, которая зависит от нескольких факторов (например, от дозы, способа и места введения). Поэтому профиль действия инсулина подвержен значительным колебаниям, как у различных людей, так и у одного и того же человека. В среднем, после подкожного введения, Актрапид НМ начинает действовать через $\frac{1}{2}$ часа, оказывает максимальный эффект между 1,5 и 3,5 часами; продолжительность действия препарата – примерно 7-8 часов.

Показания к применению:

- сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый) у взрослых;
- сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый): стадия резистентности к пероральным гипогликемизирующим средствам, частичная резистентность к этим препаратам (при проведении комбинированной терапии), интеркуррентные заболевания, беременность;
- некоторые неотложные состояния у больных сахарным диабетом.

Способ применения

Актрапид НМ предназначен для подкожного, внутримышечного, внутривенного введения.

Побочное действие:

- гипогликемия;
- местные аллергические реакции;
- иногда могут наблюдаться генерализированные аллергические реакции;
- может развиваться липодистрофия в месте введения инсулина.

Форма выпуска: Раствор для инъекций 40 МЕ/мл или 100 МЕ/мл во флаконах по 10 мл.

Условия хранения: Используемый флакон с инсулином хранить при комнатной температуре (до 25°C) в течение шести недель.

ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА СРЕДНЕЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

В этой группе действие инсулинов наступает приблизительно через 1,5-2 часа после введения и длится до 18 часов. Они имеют широкий пик действия, который составляет 4-12 часов, и варьирует у раз-

ных больных. В большинстве случаев при введении инсулина средней продолжительности утром пик действия достигается в послеобеденное время. В других случаях пик действия приходится (и это наиболее частое время возникновения гипогликемических состояний) на ночное время. Есть два основных препарата инсулина средней продолжительности действия – изофан-инсулин (более известный как НПХ, НРН) и инсулин-цинк суспензия (ИЦС), в последнем для замедления действия присутствует цинк. Пик действия НПХ-инсулина наступает немного раньше, чем у ИЦС.

Протамин-инсулин ЧС



Описание: Суспензия белого цвета. При стоянии взвесь оседает. Жидкость над осадком прозрачная, бесцветная или почти бесцветная. Осадок легко ресуспендируется при легком встряхивании.

Состав: Инсулина генно-инженерного человеческого – 100 МЕ, протамин сульфата – 0,35 мг, натрия фосфорнокислого двузамещенного 2-водного – 1,96 мг, фенола – 0,65 мг, метакрезола – 1,5 мг, глицерина – 16 мг, воды для инъекций – до 1 мл.

Форма выпуска: Суспензия для инъекций 100 МЕ/мл.

Фармакотерапевтическая группа:

Протамин-инсулин ЧС – противодиабетическое средство, инъекции которого снижают уровень сахара в крови.

После введения под кожу (в подкожную жировую клетчатку) Протамин-инсулин ЧС начинает действовать в пределах 1,5 часов и оказывает максимальный эффект между 4-м и 12-м часом; продолжительность действия препарата – до 24 часов. Благодаря большой продолжительности действия, Протамин-инсулин ЧС часто назначают в комбинации с препаратами короткого действия.

Показания к применению

Протамин-инсулин ЧС применяется для лечения сахарного диабета. Предназначен для подкожного введения. Ни в коем случае не следует вводить препарат внутривенно.

Побочное действие:

- Протамин-инсулин ЧС может вызвать гипогликемию.
- У некоторых людей могут возникнуть покраснение, припухлость и зуд в месте инъекции (так называемая местная аллергическая реакция). Обычно при продолжении применения препарата эти симптомы исчезают в течение нескольких недель.

Если симптомы не исчезают, распространяются на другие участки тела или внезапно появляется потливость, рвота, затруднение дыхания, сердцебиение, головокружение, нужно немедленно обратиться к врачу, т.к. эти явления могут быть вызваны системной аллергической реакцией, которая бывает редко, но может стать серьезной.

– При первом применении могут возникнуть нарушение зрения или отеки на конечностях (инсулиновые отеки).

– Слишком частые инъекции в одно и то же место могут привести к утолщению кожи или подкожно-жировой клетчатки (липодистрофии). Чтобы избежать этого, смените место инъекции в пределах той же области.

Условия хранения:

Флакон с препаратом Протамин-инсулин ЧС, которым вы непосредственно пользуетесь в настоящее время, хранить при комнатной температуре (до 25°C) в течение срока до 6 недель.

Никогда не следует подвергать флаконы с препаратом действию тепла или прямого солнечного света и никогда не следует их замораживать.

Никогда не используйте Протамин-инсулин ЧС, если после перекатывания между ладонями суспензия не становится белой и равномерно мутной.

Инсулин-семилонг СМК



Инсулин-семилонг СМК – препарат, полученный на основе инсулина свиного высокоочищенного (монокомпонентного), содержащего проинсулина не более 10 ppm.

Инсулин-семилонг СМК представляет собой суспензию бе-

лого цвета. При хранении взвесь оседает, жидкость над осадком бесцветная и прозрачная.

1 мл препарата содержит: инсулина свиного высокоочищенного (монокомпонентного) – 100 ЕД; натрия уксуснокислого 3-водного – 1,36 мг; цинка уксуснокислого 2-водного – 0,7 мг; нипагина – 1,1 мг; воды для инъекций – до 1 мл.

Фармакологические свойства:

Инсулин-семилонг СМК применяется у взрослых и детей в качестве сахароснижающего средства. Действие препарата начинается через 1-2 часа после инъекции, максимальный эффект достигается через 3-8 часов, продолжительность действия – 10-16 часов.

Показания к применению:

Инсулин-семилонг СМК применяют главным образом для лечения сахарного диабета, а также при заболеваниях, требующих инсулинотерапии.

Способ применения и дозы:

Инсулин-семилонг СМК назначают подкожно или внутримышечно. Внутривенное введение суспензии инсулин-семилонга СМК запрещено.

Побочное действие:

- гипогликемия при передозировке препарата;
- местные аллергические реакции;
- может развиваться атрофия или гипертрофия в месте введения инсулина.

Форма выпуска:

Инсулин-семилонг СМК выпускается по 10 мл (с активностью 100 ЕД в 1 мл) во флаконах из нейтрального стекла, закупоренных резиновыми пробками.

Инсулин-лонг СМК



Суспензия цинк-инсулина свиная.

В 1 мл препарата содержится *активное вещество* – инсулин свиной (монокомпонентный) – 100 ЕД;

тельные вещества: натрия хлорид, цинк хлористый, нипагин, натрий уксуснокислый 3-водный, цинк уксуснокислый 2-водный, вода для инъекций.

Суспензия белого цвета. При хранении взвесь оседает, жидкость над осадком бесцветная и прозрачная.

Фармакотерапевтическая группа:

Инсулин-лонг СМК представляет собой нейтральную суспензию цинк-инсулина, содержащую 30% аморфного и 70% кристаллического инсулина. Является препаратом свиного монокомпонентного инсулина средней продолжительности действия.

Профиль действия при подкожной инъекции (приблизительные цифры): начало действия через 1-3 часа, максимальный эффект – в промежутке между 6 и 12 часами, продолжительность действия – 24 часа.

Показания к применению:

- сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый) у взрослых;
- сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый): стадия резистентности к пероральным гипогликемизирующим средствам, частичная резистентность к этим препаратам (при проведении комбинированной терапии), интеркуррентные заболевания.

Противопоказания:

Гипогликемия (слишком низкое содержание глюкозы в крови); повышенная чувствительность к инсулину или другим компонентам препарата.

Побочное действие:

Обусловленное влиянием на углеводный обмен: гипогликемические состояния.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

Местные: липодистрофия в местах введения препарата (при длительном его применении).

Прочие: преходящие нарушения зрения (обычно в начале терапии).

Хумулин® НПХ



Состав: В 1 мл препарата содержится: *активное вещество* – инсулин человека 100 МЕ/мл; *вспомогательные вещества*: метакрезол, глицерол (глицерин), фенол жидкий, протамина сульфат, натрия гидрофосфат, цинка оксид, вода для инъекций, хлористоводородной кислоты раствор 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% могут использоваться в процессе производства для установления рН.

Описание: Суспензия белого цвета, которая расслаивается, образуя белый осадок и прозрачную бесцветную или

почти бесцветную надосадочную жидкость. Осадок легко ресуспендируется при осторожном встряхивании.

Фармакотерапевтическая группа:

Гипогликемическое средство – инсулин средней продолжительности действия.

Фармакодинамика:

Хумулин® НПХ является ДНК-рекомбинантным инсулином человека. Основным действием инсулина является регуляция метаболизма глюкозы. Кроме того, он обладает анаболическим и антикатаболическим действием на различные ткани организма. В мышечной ткани происходит увеличение содержания гликогена, жирных кислот, глицерола, усиление синтеза белка и увеличение потребления аминокислот, но при этом происходит снижение гликогенолиза, глюконеогенеза, кетогенеза, липолиза, катаболизма белков и высвобождения аминокислот.

Хумулин® НПХ является препаратом инсулина средней продолжительности действия. Начало действия препарата – через 1 час после введения, максимальный эффект действия – между 2 и 8 часами, продолжительность действия – 18-20 часов. Индивидуальные различия в активности инсулина зависят от таких факторов, как доза, выбор места инъекции, физическая активность больного и др.

Фармакокинетика: Всасывание и начало эффекта инсулина зависит от места введения (живот, бедро, ягодицы), дозы инъекции,

концентрации инсулина в препарате. Распределяется по тканям неравномерно; не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Разрушается инсулиназой в основном в печени и почках. Период полувыведения составляет несколько минут. Выводится почками (30-80%).

Показания к применению:

Сахарный диабет, требующий проведения инсулинотерапии.

Беременность у пациенток с сахарным диабетом.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к инсулину или к одному из компонентов препарата.

Гипогликемия.

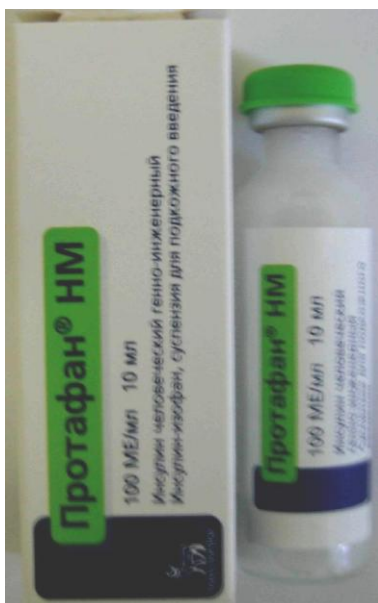
Форма выпуска:

Суспензия для подкожного введения 100 МЕ/мл во флаконах по 10 мл.

Условия хранения:

Находящийся в употреблении препарат во флаконах по 10 мл следует хранить при комнатной температуре 15°-25°С не более 28 дней.

Протафан® НМ



Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный).

Лекарственная форма: Суспензия для подкожного введения.

Состав: В 1 мл препарата содержится: *активное вещество:* инсулин человека 40 МЕ или 100 МЕ; *вспомогательные вещества:* протамина сульфат, цинка хлорид, глицерин, динатрия фосфат дигидрат метакрезол, фенол, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота, вода для инъекций.

Описание: Белая, равномерно мутная суспензия.

Фармакотерапевтическая группа:

Гипогликемическое средство, инсулин средней продолжительности действия.

Фармакологические свойства:

Протафан[®] НМ – инсулин человека, полученный биосинтетическим путем (продуцируемый *Saccharomyces cerevisiae* на основе технологии рекомбинантной ДНК). Протафан НМ – препарат инсулина средней продолжительности действия. Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза и др.). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением поглощения и усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогеногенеза, синтеза белка, снижением скорости продукции глюкозы печенью.

Продолжительность действия препаратов инсулина в основном обусловлена скоростью всасывания, которая зависит от нескольких факторов (например, от дозы, способа и места введения). Поэтому профиль действия инсулина подвержен значительным колебаниям как у различных людей, так и у одного и того же человека. В среднем, после подкожного введения, Протафан НМ начинает действовать через 1,5 часа, оказывает максимальный эффект между 4-м и 12-м часом; продолжительность действия препарата – до 24 часов.

Способ применения:

Протафан НМ предназначен для подкожного введения. Препарат нельзя вводить внутривенно!

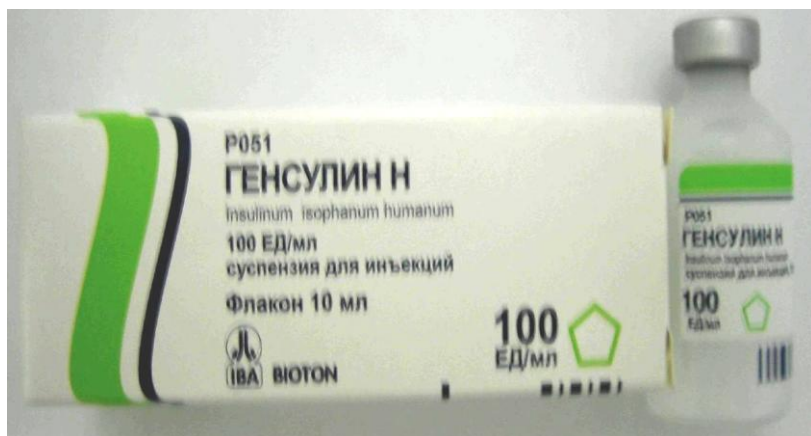
Побочное действие:

- гипогликемия;
- местные аллергические реакции;
- иногда могут наблюдаться генерализированные аллергические реакции;
- может развиваться липодистрофия в месте введения инсулина.

Форма выпуска: Раствор для инъекций 40 МЕ/мл или 100 МЕ/мл во флаконах по 10 мл.

Условия хранения: Используемый флакон с инсулином хранить при комнатной температуре (до 25°C) в течение шести недель.

Генсулин Н



Суспензия для инъекций, 100 ЕД.

Состав: Активным веществом препаратов Генсулин является рекомбинантный человеческий инсулин.

Действие: Инсулин является гормоном, вырабатываемым клет-

ками поджелудочной железы. Инсулин участвует в обмене углеводов, белков и жиров, способствуя, в частности, снижению концентрации глюкозы в крови. Недостаток инсулина в организме является причиной сахарного диабета. Инсулин, вводимый инъекциями, имеет идентичное действие как гормон, вырабатываемый организмом. Введенный перорально инсулин полностью разлагается в желудочно-кишечном тракте, поэтому его препараты вводят в форме инъекций.

Препараты человеческого инсулина Генсулин выпускаются в следующей форме:

- раствор Генсулин Р, начало действия которого наступает в течение 30 минут, максимальное действие – после 1-3 часов с момента введения; сахароснижающее действие препарата сохраняется до 8 часов и зависит от величины дозы;

- изофан-суспензия – Генсулин Н, действие которого начинается в течение 1,5 часа с момента введения, максимум действия между 1-3 часов (в зависимости от величины дозы) и продолжается до 24 часов;

- изофанные двухфазные суспензии – смеси Генсулин М10, М20, М30, М40 и М50, которые начинают действовать в течение 30 минут после введения; максимум действия – между 2-8 часом, а продолжительность действия составляет 24 часа и зависит от величины дозы.

У здоровых людей инсулин связан в около 5% с белками крови. Констатируется наличие инсулина в церебро-спинальной жидкости в концентрациях около 25% от значений, присутствующих в сыворотке крови. Инсулин метаболизируется в печени и почках. Небольшие его количества метаболизируются в мышцах и жировой ткани. У больных сахарным диабетом метаболизм протекает подобным образом, как у здоровых лиц. Инсулин выводится через почки. Следовые ко-

личества выделяются с желчью. Продолжительность полупериода выделения человеческого инсулина составляет около 4 минут. Болезни почек и печени могут задерживать выделение инсулина. В пожилом возрасте выделение инсулина протекает медленнее и время сахароснижающего действия препарата продлевается.

Показания к применению:

Лечение больных сахарным диабетом, требующих применения инсулина.

Сахарный диабет беременных.

Противопоказания:

Гипогликемия.

Сверхчувствительность к человеческому инсулину или к какому-нибудь вспомогательному веществу.

Монотард НМ



Описание: Белая равномерно мутная суспензия для инъекций во флаконе на 10 мл.

Состав: Человеческий инсулин, полученный биосинтетическим путем, т. е. с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Препарат Монотард НМ

содержит также следующие наполнители: хлорид натрия, ацетат натрия, метилпарагидроксибензоат, хлорид цинка, ацетат цинка, гидроксид натрия, соляную кислоту и воду для инъекций.

Форма выпуска: Суспензия инсулин-цинка составная, для инъекций 100 МЕ/мл.

Фармакотерапевтическая группа: Монотард НМ-противодиабетическое средство, инъекции которого снижают уровень сахара в крови.

После введения под кожу (в подкожно-жировую клетчатку) Монотард НМ начинает действовать в пределах 2,5 часов и оказывает максимальный эффект между 7-м и 15-м часом. Продолжительность действия препарата до 24 часов. Благодаря большой продолжительности действия, Монотард НМ часто назначают в комбинации с препаратами инсулина короткого действия.

Способ применения: Монотард НМ предназначен для подкожного введения. Препарат ни в коем случае нельзя вводить внутривенно. Наилучшее место для введения инсулина продленного действия – область бедра, однако инсулин можно вводить и в живот, ягодицы или плечо.

Показания к применению: Монотард НМ применяется для лечения сахарного диабета.

Побочное действие:

- Монотард НМ может вызвать гипогликемию.
- У некоторых людей могут возникнуть покраснение, припухлость и зуд в месте инъекции (так называемая местная аллергическая реакция). Обычно при продолжении применения препарата эти симптомы исчезают в течение нескольких недель.
- При первом применении могут возникнуть нарушение зрения или отеки на конечностях (инсулиновые отеки).
- Слишком частые инъекции в одно и то же место могут привести к утолщению кожи или подкожно-жировой клетчатки (липодистрофии). Чтобы избежать этого, смените место инъекции в пределах той же области.

Условия хранения:

Флакон с препаратом Монотард НМ нужно хранить в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C. Открытый флакон хранить при комнатной температуре (до 25°C) в течение срока до 6 недель. Никогда не следует подвергать флаконы с Монотардом НМ действию тепла или прямого солнечного света и никогда не следует их замораживать.

Никогда не используйте Монотард НМ, если после перекачивания между ладонями суспензия не становится белой и равномерно мутной.

Двухфазные инсулины (готовые смеси)

Многим пациентам необходима смесь инсулинов короткого и среднего действия, но по каким-либо причинам для них сложно самим смешивать два разных инсулина. Для таких больных выпускаются стабильные смеси обычного и НПХ-инсулина. Поскольку производители измеряют соотношение инсулинов в пределах 10% (например, Микстард 30/70 содержит 30% обычного и 70% НПХ-инсулина), таким больным следует назначать такое соотношение инсулинов в сме-

си, которое они применяли. Хотя это и является компромиссом между удобством и точностью, многие врачи все чаще пользуются промышленными смесями инсулинов, поскольку ряд больных не в состоянии смешать два инсулина. Время начала и выраженность пика действия такой смеси зависит от количества обычного инсулина, продолжительность действия составляет до 18 часов.

ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Современные инсулины длительного действия (например, Ультратард или Ультраленте) теперь рекомендуются для применения лишь в качестве дополнительного у больных СД 2 типа или базального при СД 1 типа с одновременным введением инсулина короткого действия перед приемом пищи. Во многих случаях их приходится, как и инсулины средней продолжительности действия, вводить дважды в сутки.

ИНСУЛИНОВЫЕ ШПРИЦЫ И ШПРИЦ-РУЧКИ

Предпочтительнее пользоваться пластиковыми, а не стеклянными шприцами, т.к. в стеклянных «мертвое» пространство больше, что приводит к уменьшению точности дозирования препарата и потерям инсулина.

«Одноразовые» шприцы можно смело использовать повторно в домашних условиях. Достаточно закрыть иглу колпачком и хранить его в таком виде, без каких-либо дополнительных стерилизационных мероприятий. Таким образом, шприц можно использовать, пока не затупится игла или не сотрется маркировка. Как правило, это происходит через несколько дней, в зависимости от количества инъекций. Однако в больнице необходимо уничтожать шприц сразу же после использования, для избежания возникновения перекрестных инфекционных заболеваний. В инсулиновых шприц-ручках (например, НовоПен, НовоПен 2, НовоПен 3, BD-Pen, Opti Pen, Кристалл) применяются специальные картриджи, заправленные инсулином, так что не требуется каждый раз набирать или смешивать инсулин.



Рисунок 3 – Шприц-ручка OptiPen компании Авестис (Франция)

Шприц-ручки используются для введения коротких, средних и смешанных инсулинов. Ручки очень популярны, поскольку просты в обращении, их удобно носить с собой, и они не напоминают о болезни, как шприцы. Ими легко пользоваться даже больным с нарушением зрения. Те же преимущества у одноразовых, предварительно заполненных, шприц-ручек, например, Новолет (для введения Актрапида, Протафана или Микстарда).



Рисунок 4 – Шприц-ручка Новолет от компании Ново Нордиск (Дания)

Используемые в современных шприцах и шприц-ручках иглы настолько тонки (0,3-0,4 мм) и короткие (8-12 мм), что вызывают незначительные болезненные ощущения при инъекции.



Рисунок 5 – Шприц-ручка Autopen от компании Авентис (Франция) для введения препарата Лантус

ВВЕДЕНИЕ ИНСУЛИНА

Подкожные инъекции при обычном применении, внутримышечное или только внутривенное введение для оказания неотложной помощи (например, кетоацидоз, роды).

Дезинфекция кожи этиловым или метиловым спиртом необходима только в больничных условиях. **Нет необходимости** дезинфицировать кожу в домашних условиях, конечно, если место введения чистое. Частое использование спирта приводит к утолщению кожи.

Неправильная техника, например, недостаточная глубина инъекции, может привести к внутрикожным инфекциям, что, в свою очередь, ведет к образованию уплотнения кожи и нарушению всасывания инсулина.

АЛЛЕРГИЯ К ИНСУЛИНУ

Аллергические реакции на инсулин могут быть местными и общими. Они развиваются как на сам инсулин, так и на примеси, находящиеся в препарате, в том числе, пролонгаторы, консерванты, стабилизаторы. К развитию аллергических реакций более предрасположены лица молодого возраста, женщины. Они редко возникают у лиц старше 60 лет. Аллергические реакции обычно развиваются в первые 1-4 нед. лечения инсулином, реже – сразу после начала инсулинотерапии. При возникновении системной реакции (крапивница или отек Квинке) в месте введения препарата обычно наблюдаются признаки воспаления.

Известны 2 формы аллергии к инсулину:

- немедленная, при которой через 15-30 мин после его введения на месте инъекции появляются бледно-розовая эритема, крапивница или более выраженные изменения кожи;
- замедленная, развивающаяся через 24-30 ч после инъекции и характеризующаяся появлением инфильтратов на месте инъекции.

Клинически выделяют 3 варианта аллергии к инсулину немедленного типа: 1) местную – аллергическая реакция с воспалительными изменениями только в месте введения препарата; 2) системную – аллергическая реакция вне места инъекции; 3) сочетание местной и системной реакций.

Кожные проявления аллергии к инсулину наблюдаются у 8-10% больных, генерализованная крапивница возникает в ОД – 0,4% случаев, анафилактический шок встречается очень редко. Генерализованная реакция проявляется слабостью, повышением температуры тела, крапивницей, зудом, болью в суставах, диспепсическими нарушениями, ангионевротическим отеком. Описаны редкие случаи необычных аллергических реакций, характеризующихся медленным, постепенным развитием, лихорадочным состоянием с возникновением отека легких, исчезающего после отмены инсулина. Редко также встречаются аллергические реакции по типу феномена Артюса с асептическим некрозом подкожной основы в месте инъекции.

Если развивается аллергическая реакция на какой-либо препарат, его нужно отменить. Сложность проблемы заключается в том, что жизненно необходимую заместительную терапию инсулином отменить нельзя. Первое, что следует сделать при аллергии на инсулин –

перевести больного на наименее иммуногенный препарат. Это человеческий инсулин простого действия с нейтральным рН. У ряда больных этого оказывается достаточным, чтобы решить проблему аллергии, особенно у больных с аллергией к говяжьему или кислому инсулину, примесям инсулина. Параллельно назначают антигистаминные препараты: димедрол, диазолин, тавегил, дипразин, 10% раствор кальция хлорида и т.п. Для ускорения рассасывания кожных уплотнений при отсутствии других проявлений рекомендуют электрофорез кальция хлорида на пораженные участки.

Для лечения больных с аллергией на инсулин используют метод гипосенсибилизации малыми дозами препарата. При этом инсулин попадает в организм в дозе, недостаточной для проявления аллергической реакции. Такие малые, с постепенным возрастанием, дозы инсулина вызывают формирование иммунологической толерантности, в том числе и активируют регуляторные клетки иммунной системы, подавляющие антителообразование. Инсулин разводят изотоническим раствором натрия хлорида так, чтобы 0,1 мл раствора его содержал 0,001 ЕД. Для этого 4 ЕД разбавляют в 40 мл изотонического раствора натрия хлорида или воды для инъекций; 1 мл полученного раствора разводят в 9 мл изотонического раствора натрия хлорида или воды. Начинают вводить с 0,1 мл внутривенно в область предплечья. Через каждые 30 мин введение повторяют, удваивая концентрацию – 0,002, затем 0,004 и 0,008 ЕД. На 2-й день вводят 0,01, 0,02, 0,04 и 0,08 ЕД, на 3-й и 4-й день – 0,25, 0,5, 1 и 2 ЕД. При сохранении аллергических проявлений на 2-й день дозу не увеличивают, повторно вводят инсулин в прежней дозировке.

Для сорбции антиинсулиновых антител используют кипяченый инсулин. Перед использованием флакон инсулина кипятят на водяной бане в течение 5 мин. При выраженной реакции можно начинать введение инсулина с малых доз, как описано выше. Такой инсулин не будет проявлять своего гормонального действия. Он будет медленно всасываться, и в месте введения создастся депо инсулина для привлечения и сорбции антител. В дальнейшем кипяченый инсулин постепенно заменяют обычным. Одновременно проводят десенсибилизирующую терапию. Сорбцию антител к инсулину можно проводить при помощи гемосорбции и плазмафереза. Особенно перспективным является специфический аффинный плазмаферез, который фиксирует и удаляет именно определенные антитела.

Для стимуляции Т-клеточных реакций в целях подавления анти-телообразования используют левамизол (декарис), который оказывает определенное модулирующее действие на иммунную систему. Схема лечения следующая: 1-й этап – десенсибилизирующая терапия инсулином в различных разведениях в течение 3-4 дней; 2-й этап – применение левамизола 3-дневными курсами по 150 мг на ночь с интервалом в 10 дней.

Аллергия к инсулину и липоатрофия при применении современных препаратов наблюдаются редко, но могут встретиться при применении неочищенных инсулинов. Остальные местные кожные реакции, как правило, со временем проходят и скорее всего, возникают при внутри-, а не подкожном введении инсулина. При истинной аллергии иногда необходимо проведение десенсибилизирующей терапии. Разные места для инъекции обладают различной скоростью всасывания инсулина (быстрее всего инсулин всасывается из передней брюшной стенки, медленнее всего из бедра и со средней скоростью из плеча и ягодицы). Таким образом, рекомендуется менять места инъекций не хаотично, а в определенной последовательности. Всасывание инсулина также ускоряется во время физической нагрузки.

Гипералгезия

Инсулиновая кожная гипералгезия

Это осложнение возникает в результате повреждения иннервационного аппарата кожи инъекционной иглой и, возможно, химическими веществами, содержащимися в препаратах инсулина в качестве консерванта. Клинически у больных отмечается болезненность при надавливании на участки, в которые вводился инсулин, или при повторном введении в них гормона. Изредка в указанных, а также в соседних участках кожи возникает стойкая гипералгезия. Лечение при данном осложнении сводится к строгому соблюдению правил введения инсулина.

Инсулиновые липодистрофии

Инсулиновые липодистрофии – одно из осложнений инсулинотерапии, проявляющееся в виде атрофии (атрофическая форма) или гипертрофии (гипертрофическая форма) подкожной основы в местах введения инсулина. Чаще страдают дети и женщины. Липодистрофия проявляется, как правило, в виде атрофии подкожной основы в мес-

тах инъекций инсулина. Реже наблюдается гипертрофическая форма – образование своеобразной липомы, плотного жирового комочка в местах введения инсулина. Иногда липодистрофия образуется на местах, близких к участкам инъекций, – реперкуссионная липодистрофия.

В основе развития липодистрофий зачастую лежат нейродистрофические нарушения в зоне инъекции, обусловленные влиянием механических, физико-химических и термических раздражителей, связанных с нарушением процедуры инъекции и свойствами применяемого инсулина. Определенную роль в генезе липодистрофий отводят иммунологическим факторам, зависящим от качества инсулина. Это подтверждается значительным уменьшением случаев липодистрофий при использовании высокоочищенных инсулинов с нейтральной реакцией.

Липодистрофия развивается в различные сроки инсулинотерапии (от 1 мес. до нескольких лет). Глубина поражения варьирует от небольших углублений до полного исчезновения подкожной основы на значительной поверхности. Проявление липодистрофии, кроме косметического дефекта, сопровождается нарушением всасывания инсулина, что может вести к декомпенсации сахарного диабета. Инъекции могут становиться болезненными, что особенно негативно у детей.

Профилактика и лечение при данном виде осложнений инсулинотерапии направлены на уменьшение факторов риска, способствующих возникновению липодистрофии. В целях максимального уменьшения механических, термических, химических раздражающих факторов, воздействующих на один и тот же участок кожи, нужно строго соблюдать правила введения инсулина. Необходимо использовать инсулин только комнатной температуры, ни в коем случае не из холодильника. В настоящее время уже не используется протирание кожи спиртом перед инъекцией. Если же это происходит, необходимо подождать, пока спирт высохнет, и только затем делать инъекцию. Обязательна смена мест введения инсулина, что предполагает инъекцию в один и тот же участок тела не чаще 1 раза в 60 дней. Инъекции следует делать разовыми пластиковыми шприцами или шприц-ручками с острыми тонкими иглами, что делает процедуру атравматичной. При выполнении правил техники инъекций и использовании человеческого или свиного монокомпонентного инсулина с нейтральной реакцией рН липодистрофии практически не развиваются.

Если липодистрофии уже возникли, необходимо проанализировать, какие правила введения инсулина нарушаются. Иногда просто смена места инъекции приводит к исчезновению липодистрофии. Рекомендуется введение человеческого или свиного инсулина в участки здоровой ткани, граничащие с липодистрофией. В места липодистрофий вводить инсулин нельзя, так как в этих участках нарушается его всасывание, что вызывает декомпенсацию заболевания. Иногда рекомендуется введение инсулина с раствором новокаина. В целях блокады источников раздражения и восстановления нервной трофики рекомендуют смешивать всю дозу инсулина или часть ее с равным по объему 0,5% раствором новокаина (или соответствующим эквивалентом 2% раствора новокаина). Такое обкалывание проводят длительно в зависимости от размеров участка липодистрофий. Новокаин можно назначать и в виде электрофореза на участки поражения. Для увеличения проницаемости тканей и ускорения всасывания инсулина применяют обкалывание участков липодистрофий лидазой или электрофорез с лидазой.

Обычно перечисленных мероприятий достаточно для профилактики и лечения липодистрофий.

При повторных введениях инсулина в одно и то же место происходит **липогипертрофия**. В этом месте нарушается всасывание инсулина, что приводит к ухудшению компенсации сахарного диабета. Вводить инсулин следует приблизительно за **30 минут до приема пищи**.

Инсулиновые отеки

Генерализованный отек подкожной основы иногда наблюдается у больных с длительной декомпенсацией сахарного диабета после начала инсулинотерапии. Он обычно исчезает через несколько недель без какого-либо дополнительного лечения. Основной причиной отека считают прямое действие инсулина на почки, приводящее к увеличению реабсорбции натрия в почечных канальцах. Результатом этого является ингибирование ренин-ангиотензиновой системы вследствие увеличения объема циркулирующей плазмы. Отек усиливается при наличии нейропатии и повышенной сосудистой проницаемости.

Инсулинорезистентность

Физиологическая потребность в инсулине колеблется в пределах 40-60 ЕД в пересчете на экзогенный инсулин. Это позволяет отдель-

ным авторам считать инсулинорезистентностью потребность, необходимую для поддержания компенсации сахарного диабета в дозе, превышающей 60 ЕД. Однако до настоящего времени большинство диабетологов расценивают инсулинорезистентность как гораздо большую суточную потребность в инсулине – более 2 ЕД/кг массы тела. Различают острую (временную) и хроническую (длительную) инсулинорезистентность.

При острой инсулинорезистентности суточная потребность в инсулине увеличивается быстро и столь же быстро восстанавливается. Такое повышение потребности в инсулине наблюдается при инфекционных заболеваниях, травмах, оперативных вмешательствах, тяжелом кетоацидозе, беременности. Инсулинорезистентность может быть обусловлена антагонистическим влиянием высокого уровня свободных жирных кислот, избыточным количеством кетоновых тел, ацидозом, повышением количества контринсулиновых гормонов.

Хроническая форма инсулинорезистентности наблюдается у больных сахарным диабетом в течение многих месяцев, лет, иногда постоянно. Редко она возникает сразу после назначения инсулина, чаще – спустя некоторое время. Тяжелая форма инсулинорезистентности характерна для генетически обусловленной нечувствительности к инсулину, для липоатрофического сахарного диабета, а также сахарного диабета, развивающегося у женщин молодого возраста одновременно с *acanthosis nigricans*.

Инсулинорезистентность часто отмечается при сопутствующих эндокринных заболеваниях с гиперпродукцией контринсулиновых гормонов (синдром Кушинга, акромегалия).

Снижение чувствительности периферических тканей к экзогенному инсулину у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов может быть связано с изменением количества и качества рецепторов к инсулину. Увеличенное содержание свободных жирных кислот, бета-липопротеидов и лептинов – одна из важных причин развития резистентности. У больных сахарным диабетом 2-го типа, особенно с избыточной массой тела, они возникают задолго до клинической манифестации заболевания. У таких больных, как правило, отмечается выраженная резистентность и к экзогенному инсулину, что требует введения больших доз препарата. При сахарном диабете 1-го типа этот механизм развития инсулинорезистентности присоединяется с началом воспалительно-деструктивных процессов в сосудах. Важную

роль в развитии инсулинорезистентности при сахарном диабете 2-го типа играет активация глюконеогенеза в печени.

Определенное место в патогенезе идиопатической хронической инсулинорезистентности занимают иммунологические факторы. У таких больных отмечено увеличение количества антиинсулиновых антител и циркулирующих иммунных комплексов. Антитела к инсулину появляются в крови через 2-3 недели после начала инсулинотерапии. Хотя не существует прямой корреляции между титром антител и степенью инсулинорезистентности, их роль в ее развитии существенна. Особенно важным является повышение уровня антител класса IgG, к которому относятся инсулиносвязывающие антитела. Выраженность антителообразования зависит, как уже упоминалось ранее, от видовой специфичности инсулина, степени очистки, рН раствора инсулина. Иммуногенность говяжьего инсулина, в том числе смешанного (говяжий + свиной), гораздо выше свиного и человеческого. Наименее иммуногенны высокоочищенные монокомпонентные инсулины, в связи с этим развитые страны отказались от использования монопиковых инсулинов. Наименьшей иммуногенностью обладают высокоочищенные человеческие и свиные виды инсулина, с нейтральным рН. Образование небольшого количества антител к человеческому инсулину связывают с тем, что при введении под кожу часть инсулина может расщепляться и связываться с другими белками, такие комплексы и провоцируют антителообразование.

В развитии идиопатической хронической инсулинорезистентности могут участвовать и другие факторы: нарушение нервной регуляции, сосудистой проницаемости, метаболические изменения.

В связи с различными механизмами развития инсулинорезистентности лечение при этом состоянии должно быть дифференцированным. Одним из важных условий борьбы с инсулинорезистентностью является строгое выполнение диетических рекомендаций. Особенно это относится к больным с избыточной массой тела, у которых нормализация или значительная потеря ее приводит к ликвидации резистентности или значительному снижению дозы экзогенного гормона без дополнительных терапевтических средств.

Следующими мероприятиями являются компенсация сахарного диабета и правильный подбор дозы и вида инсулина. Больного целесообразно перевести на интенсифицированную схему введения инсулина. С наступлением стойкой компенсации заболевания чувстви-

тельность к инсулину может восстанавливаться. При этом доза инсулина значительно уменьшается. У некоторых больных с появлением легкой гипогликемии на фоне максимальных доз инсулина может повыситься чувствительность к нему. В данном случае гипогликемия будет признаком того, что гликемический контроль улучшен, и влияние глюкозотоксичности снимается. Наиболее эффективным средством лечения больных с инсулинорезистентностью, особенно при высоком титре циркулирующих антител, является перевод на высококачественный препарат инсулина. Больному необходимо вводить человеческий, в крайнем случае свиной, монокомпонентный инсулин. Следующим этапом является внутривенное, медленное введение инсулина простого действия (до 40-50 ЕД) в изотоническом растворе натрия хлорида, что приводит к связыванию части инсулина с антителами, более быстрому и эффективному действию остальной части гормона. У некоторых больных с инсулинорезистентностью легкой степени лечебный эффект достигается при сочетанном назначении инсулина с сульфаниламидными препаратами и бигуанидами, которые усиливают его активность.

Необходима санация выявленных очагов инфекции. При нарушении функции печени рекомендуют гепатотропные средства: эссенциале, легалон, сирепар и другие. Целесообразно назначение препаратов, которые снижают синтез противовоспалительных цитокинов (трентал), антиоксидантов, противовоспалительных препаратов.

Глюкокортикоиды малоэффективны. Введение препаратов, повышающих проницаемость капилляров (гиалуронидазы, лидазы), редко дает эффект, к тому же обычно нестойкий.

Профилактика инсулинорезистентности сводится к предупреждению факторов, способствующих ее развитию, а также предполагает использование в терапии впервые выявленного сахарного диабета монокомпонентных человеческих видов инсулина.

Нарушение рефракции (инсулиновая пресбиопия)

Снижение уровня гликемии, связанное с началом инсулинотерапии, а также резкие колебания содержания глюкозы в крови при сахарном диабете могут вызывать преходящие нарушения рефракции. Это обусловлено изменением физических свойств хрусталика вследствие задержки воды в нем, что ведет к нарушению аккомодации.

Данное осложнение инсулинотерапии не требует лечения и исчезает после нормализации обмена веществ и адекватно подобранной дозы инсулина.

Хроническая передозировка инсулина

Сомоджи описал феномен повышения уровня глюкозы в крови после гипогликемической реакции, феномен постгипогликемической гипергликемии. В ответ на острую гипогликемию, являющуюся тяжелым стрессом для организма, активируются контррегуляторные механизмы, происходит выброс катехоламинов, кортизола, глюкагона, СТГ, с последующим увеличением выброса глюкозы печенью. Таким образом, организм самостоятельно справляется с гипогликемией. Однако чаще всего после такой реакции регистрируется не нормо-, а гипергликемия. Отчасти это происходит в связи с активацией липолиза, повышением кетогенеза, концентрацией кетоновых тел, что приводит к развитию инсулинорезистентности. Если больной не ощущает симптомов гипогликемии или они не достаточны, чтобы больной проснулся ночью во время гипогликемии, она остается незамеченной. При этом натошак или в другое время, после предшествующей гипогликемии, регистрируется высокий показатель глюкозы крови. Делается как бы логичный вывод о недостаточной дозе вводимого инсулина, доза увеличивается, что только ухудшает состояние. Такой порочный круг и приводит к хронической передозировке инсулина на фоне выраженной нестабильности течения заболевания и декомпенсации.

Клиническая картина данного осложнения инсулинотерапии полиморфна. В данном случае необходимо тщательное наблюдение и обследование в целях выявления скрытых гипогликемий. Внезапные приступы слабости, головокружения, исчезающие после приема пищи, головная боль – могут быть единственными симптомами гипогликемии. Ночные гипогликемии сопровождаются нарушениями сна, кошмарными сновидениями, потливостью, головной болью, разбитостью после пробуждения и сонливостью в течение дня. Часты неустойчивость настроения, раздражительность, депрессия, слезливость, у детей и подростков агрессивность, негативизм, отказ от еды. Синдром Сомоджи чаще развивается у детей, в подростковом и молодом возрасте, у больных, получающих большие дозы инсулина. Дети начинают отставать в росте и половом развитии, у них отмечается гепатомегалия. Важным симптомом является то, что, несмотря на посто-

янную декомпенсацию сахарного диабета, больные не худеют, а некоторые даже прибавляют в массе.

Основными проявлениями синдрома хронической передозировки инсулина являются:

- крайне лабильное течение сахарного диабета с резкими колебаниями гликемии в течение суток и склонностью к кетозу;
- частые явные или скрытые гипогликемии;
- прибавка массы тела, несмотря на хроническую декомпенсацию заболевания;
- ухудшение течения сахарного диабета при повышении дозы инсулина и возможность достижения компенсации его при существенном снижении дозы инсулина.

Феномен Сомоджи следует дифференцировать с феноменом «утренней зари» (dawn), характеризующимся подъемом уровня гликемии между 4.00-6.00 в связи с суточным ритмом секреции в предутренние часы контринсулиновых гормонов (адреналина, глюкагона, кортизола и особенно соматотропного гормона). Эта физиологическая особенность наблюдается как у здоровых, так и больных сахарным диабетом. Подъем уровня гликемии утром при сахарном диабете может обуславливаться не только феноменом «утренней зари», но и быть следствием ночной гипогликемии, в чем можно удостовериться, проверив содержание глюкозы в крови у больного в 2.00-3.00.

Лечение хронической передозировки инсулина заключается в коррекции дозы инсулина. При подозрении на синдром Сомоджи суточную дозу инсулина снижают на 10-20% при тщательном наблюдении за больным. Различают 2 методики снижения дозы инсулина: медленную – дозу гормона уменьшают в течение 2-3 мес. и быструю – дозу снижают в течение 10-14 дней. Легче и быстрее провести адекватную коррекцию дозы инсулина при использовании интенсифицированной инсулинотерапии.

При введении двух инсулинов лучше смешать их в одном шприце, начиная набор с прозрачного инсулина короткого действия. Это предохраняет флакон с коротким инсулином от случайного загрязнения веществом, используемым для замедления действия второго пролонгированного инсулина. Перед набором инсулина рекомендуется ввести во флакон воздух. Пролонгированный инсулин перед набором необходимо обязательно равномерно перемешать, покатав фла-

кон между ладонями или переворачивая шприц-ручку на 180° 10-12 раз.

ХРАНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

Перед использованием:

Идеально – при температуре 2-8°C (никогда не замораживать), в темноте. Рекомендуемое место: в холодильнике, подальше от морозильника.

Во время использования:

В течение нескольких недель возможно хранение при комнатной температуре 25-30°C.

ИНСУЛИН НИКОГДА НЕ ДОЛЖЕН НАХОДИТЬСЯ НА СОЛНЦЕ!

Даже рассеянный солнечный свет ускоряет потерю биологической активности в 100 раз. Точно также нет необходимости хранить шприц-ручку и предварительно заполненные одноразовые шприцы между инъекциями в холодильнике.

Испорченный инсулин – это:

1. Случайно замороженный инсулин, даже если потом его разморозили.

2. Обычный (прозрачный) инсулин, изменивший цвет или имеющий взвешенные частицы.

3. Суспензии инсулина, которые при перемешивании не образуют однородной белой или белесоватой жидкости. Наличие в суспензии комочков, волокон или изменение цвета сигнализирует о том, что инсулин испорчен. Инсулин может испортиться даже, если срок годности, обозначенный на флаконе, еще не наступил. Срок годности имеет значение только при соблюдении всех правил хранения инсулина, требуемых производителем. Научитесь распознавать и никогда не используйте испорченный инсулин. Могут произойти непредсказуемые изменения его временного профиля действия, инсулин может потерять биологическую активность и т.д.

РЕЖИМЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

У здорового человека секреция инсулина происходит постоянно и составляет около 1 ЕД инсулина в 1 ч, это так называемая базальная

или фоновая секреция. Во время еды происходит быстрое (болюсное) повышение концентрации инсулина во много раз. Стимулированная секреция инсулина составляет приблизительно 1-2 ЕД на каждые 10 г углеводов. При этом поддерживается постоянный баланс между концентрацией инсулина и потребностью в нем по принципу обратной связи.

Больной сахарным диабетом 1-го типа нуждается в заместительной инсулинотерапии, которая бы имитировала секрецию инсулина в физиологических условиях. Необходимо использовать различные виды препаратов инсулина в разное время. Добиться удовлетворительных результатов однократным введением инсулина у больных сахарным диабетом 1-го типа невозможно. Количество инъекций может быть от 2 до 5-6 раз в сутки. Чем больше инъекций, тем режим инсулинотерапии больше приближен к физиологическому. У больных сахарным диабетом 2-го типа с сохраненной функцией бета-клеток достаточно одно-, двукратного введения инсулина для поддержания состояния компенсации.

Существует несколько режимов введения инсулина в день:

- одна инъекция,
- две инъекции,
- режим многократных инъекций,
- инсулиновый дозатор или насос.

Режим инсулинотерапии должен быть индивидуальным в зависимости от целей гликемического контроля у каждого больного. Больной с помощью врача должен постоянно поддерживать равновесие между введенным инсулином и потребностью в нем, определяемой питанием и физической активностью.

Достижения клинической диабетологии за последние 10—15 лет позволили пересмотреть существовавшие принципы лечения инсулином. В настоящее время используются два основных режима инсулинотерапии: традиционная (обычная) и интенсифицированная (интенсивная).

В соответствии с принципами традиционной инсулинотерапии вводят преимущественно инсулин средней продолжительности действия в комбинации с инсулином короткого действия. Инъекции делают обычно 2 раза в сутки и прием пищи «подгоняется» под действие инсулина, в связи с чем больной должен питаться дробно, не менее 5-6 раз в сутки в определенное время. Однократное введение ин-

сулина оправдано лишь при стабильном характере сахарного диабета с относительно небольшой потребностью в инсулине (менее 30-40 ЕД/сут) в основном у лиц с сахарным диабетом 2-го типа. Однократное введение инсулина иногда используется у больных сахарным диабетом 1 -го типа в период ремиссии.

При двукратном назначении инсулина обычно перед завтраком вводят 2/3 суточной дозы, остальную треть – перед ужином; 1/3 дозы каждой инъекции составляет инсулин короткого действия, и 2/3 – средней продолжительности действия. Доза инсулина, обеспечивающая дневной период, должна быть приблизительно в 2-3 раза больше вечерней.

Однако эти соотношения всегда индивидуальны, а рекомендации условны. Используют также комбинации инсулина простого и длительного действия (ультраленте, ультратард). Возможны самые разнообразные комбинации, особенно при использовании готовых смесей. Не рекомендуется использовать в одной инъекции инсулины трех препаратов различной длительности действия (короткого, промежуточного и длительного действия). В таких комбинациях пики действия разных видов инсулина могут накладываться и приводить к затяжным гипогликемиям с последующей реактивной гипергликемией ночью или утром. Лучше использовать дополнительную инъекцию инсулина.

Дозу инсулина необходимо устанавливать для каждого больного индивидуально. Определенным ориентиром суточной дозы может служить естественная потребность здорового человека в инсулине (30-70 ЕД/сут). Диапазон дозировки, который в значительной степени определяется собственной секрецией инсулина и чувствительностью к экзогенному инсулину, у больных колеблется от 0,3 до 0,8 ЕД/кг массы тела в сутки. У пациентов, длительно болеющих инсулинзависимым сахарным диабетом, отличающимся минимальной или отсутствующей собственной секрецией, потребность в инсулине составляет 0,7-0,8 ЕД/кг массы тела. У больных с впервые выявленным сахарным диабетом при использовании современных препаратов инсулина суточная доза его равняется в среднем 0,5 ЕД/кг массы тела. После наступления компенсации заболевания она может снизиться до 0,3-0,4 ЕД/кг или ниже. Суточная доза, составляющая 1 ЕД/кг и более, свидетельствует, в большинстве своем, о передозировке или инсулинорезистентности. Однако эти рекомендации условны и требуют ин-

дивидуального подхода и необходимой коррекции в соответствии с уровнем и суточными колебаниями гликемии. Длительная декомпенсация заболевания, беременность, интеркуррентные заболевания могут существенно снизить чувствительность к инсулину, что приводит к повышению дозы препарата. Использование современных высокоочищенных видов инсулина, а также новые возможности для достижения и поддержания длительной и стабильной компенсации заболевания у основной массы больных привели к значительному снижению суточной дозы инсулина. В 70-80-е годы пациенты с суточной дозой инсулина 70-80-90 ЕД были скорее правилом, чем исключением. Переход на высококачественные инсулины привел к снижению его суточной дозы. В настоящее время пациент с дозой инсулина, превышающей 1 ЕД/кг массы тела, нуждается в выяснении причин такой инсулинорезистентности и исключении возможной хронической его передозировки.

При проведении традиционной инсулинотерапии необходимо соблюдать следующие основные правила, которым больной должен быть обучен в стационаре. Получаемая суточная доза инсулина должна быть так мала, как только возможно, и так велика, как это необходимо. Доза инсулина в одной инъекции не должна превышать 40 ЕД. Необходимо помнить, что маленькие дозы инсулина обладают более короткой продолжительностью действия, чем большие дозы. У инсулина высокой концентрации (U-100) несколько замедляется скорость всасывания и, следовательно, длительность действия препарата. Максимум действия вводимых препаратов инсулина должен соответствовать приему пищи.

Гликемия за 45 мин до еды	Время введения инсулина
Меньше 2,8 ммоль/л	После приема пищи
2,8 – 4 ммоль/л	Во время еды
4,0 – 7 ммоль/л	За 15 мин до еды
7,0 – 10 ммоль/л	За 30 мин до еды
Более 10 ммоль/л	За 45 мин до еды

Инсулин короткого действия, как правило, рекомендуется вводить за 15-30 мин до приема пищи. Однако, если есть возможность определять уровень гликемии перед введением инсулина, целесообразно

разно пользоваться следующей рекомендацией по времени введения инсулина короткого действия. В зависимости от показателя гликемии за 45 мин до приема пищи рекомендуется менять время введения инсулина короткого действия для того, чтобы пик действия инсулина совпал с максимальной потребностью.

Через 2-3 ч (пик действия простого инсулина) больной снова должен перекусить. При введении препаратов продленного действия пациент должен есть каждые 4 ч, последний раз за 1-2 ч до сна.

Следует помнить, что препараты человеческих инсулинов имеют меньшую продолжительность действия, чем свиные. Более быстрое начало действия таких препаратов позволяет делать инъекцию при нормогликемии за 15 мин до еды или даже непосредственно перед приемом пищи.

Если при двукратном введении инсулина (вторая инъекция перед ужином) сохраняется высокая гликемия натощак, следует попытаться перенести вечернюю инъекцию инсулина продленного действия на более позднее время (22.00-23.00). В этом случае перед ужином необходимо делать инъекцию инсулина простого действия.

Режим трехкратного введения инсулина предполагает введение 40-50% дозы перед завтраком (1/3 простого и 2/3 инсулина средней продолжительности действия); 10-15% дозы вводится перед ужином в виде инсулина короткого действия, а 40% инсулина – средней продолжительности действия перед сном.

Регулирование дозы инсулина проводится путем изменения на 1-2-4 ЕД того препарата, который в данный момент имеет максимальную активность. Например, если определяется высокий уровень гликемии натощак, рекомендуется увеличить дозу вечернего продленного инсулина или перенести время введения продленного инсулина на 22.00-23.00. Если регистрируется высокий показатель гликемии перед обедом, повышают дозу короткого инсулина перед завтраком. При высоком уровне гликемии перед ужином повышают утреннюю дозу продленного инсулина или дневную дозу короткого инсулина. При повышении уровня гликемии перед сном увеличивают вечернюю дозу короткого инсулина. Такой же принцип снижения дозы при низких показателях гликемии в разное время суток. Важно изменять дозу препарата постепенно. Желательно отдельно корректировать либо дозу инсулина, либо вид препарата. Перед тем как поменять дозу, необходимо убедиться, что повышение или снижение

уровня гликемии не связано с какими-либо другими причинами (нарушение всасывания из-за уплотнений, нарушение диеты, техники введения инсулина и т. д.). Если желаемый результат не достигнут, не нужно спешить сразу на следующий день снова менять дозу. Рекомендуется подождать 2-3 дня для того, чтобы сделать окончательный вывод о целесообразности новой коррекции.

Наиболее адекватным, близким к имитации физиологической секреции инсулина является режим интенсифицированной (интенсивной или функциональной) инсулинотерапии. Суть ее состоит в том, что инсулин короткого действия вводят перед основными приемами пищи («пищевой»), а инсулин продленного действия в качестве базального имитирует постоянную секрецию инсулина у здорового человека. Такой режим инсулинотерапии еще носит название «базис-болюсный»; 30-40% дозы инсулина вводится в виде инсулина средней продолжительности действия на ночь перед сном, а остальная доза распределяется в виде инъекций простого инсулина перед основными приемами пищи в зависимости от потребности. Следует отметить, что этот метод применялся и ранее. В начале 20-х годов, до создания инсулина продленного действия, больные были вынуждены делать 3-4 инъекции в сутки. При этом пионер инсулинотерапии Джослин советовал больным перед каждой инъекцией определять глюкозурию и корректировать дозу инсулина. Сейчас снова вернулись к режиму многократных инъекций, но только со значительно большими возможностями самоконтроля и инсулинами высокого качества.

Интенсифицированная инсулинотерапия может проводиться в режиме многократных инъекций или с использованием инсулиновых инфузоров-дозаторов.

При многократном введении инсулина используют разные режимы.

СТРАТЕГИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Показаниями для назначения инсулинотерапии при сахарном диабете являются следующие:

- Сахарный диабет 1 типа.
- Кетоацидоз различной степени тяжести.
- Комы (кетоацидотическая, лактатацидотическая, гиперосмолярная).

- Тяжелые инфекции, особенно гнойные, у больных сахарным диабетом.
- Хронические рецидивирующие заболевания в стадии обострения (туберкулез, панкреатит, пиелонефрит и др.) у больных сахарным диабетом.
- Тяжелые микроангиопатии (с нарушением функции органа).
- Резистентность к пероральным сахароснижающим препаратам при сахарном диабете 2 типа.
- Панкреатэктомия.
- Острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда (относительное).
- Оперативные вмешательства (относительное).
- Быстрая потеря веса за короткий промежуток времени.
- Тяжелая гипертриглицеридемия при некомпенсированном сахарном диабете 2 типа.

РЕЖИМЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Интенсифицированная инсулиноterapia включает в себя следующие моменты:

- базис-болюсный принцип инсулиноterapia;
- либерализация диеты (планируемое количество хлебных единиц в каждый прием пищи);
- самоконтроль (мониторинг глюкозы крови в течение суток).

В основе коррекции дозы при проведении базис-болюсной терапии инсулином лежат полученные у здоровых людей данные, что 1ед. инсулина снижает уровень глюкозы в крови на 2,22 ммоль/л и 12 г углеводов (1 ХЕ) повышает его на 2,77 ммоль/л.

ОСЛОЖНЕНИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Гипогликемия – (у человека без сахарного диабета) – снижение уровня глюкозы в крови ниже 2,8 ммоль/л при одновременном наличии клинической симптоматики гипогликемии или < 2,2 ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов.

Клинические признаки **хронической передозировки инсулина**.

1. Повышенная суточная потребность в инсулине (ложная инсулинорезистентность).
2. Лабильное течение заболевания (псевдолабильность).
3. Прибавка веса или стабильный вес при ежедневной высокой глюкозурии.
4. Улучшение показателей углеводного обмена на фоне интеркуррентного заболевания.
5. Ухудшение самочувствия при увеличении дозы.
6. Улучшение самочувствия при снижении дозы.
7. Постоянное чувство голода.
8. Большие колебания в показателях гликемии и глюкозурии в течение суток.

При феномене Сомоджи выявить гипогликемию бывает сложно, поскольку часто она проходит незамеченной в ночное время, а утром натощак мы фиксируем постгипогликемическую гипергликемию. При дальнейшем увеличении дозы инсулина утренняя гипергликемия возрастает еще больше. В этих случаях при подозрении на синдром хронической передозировки инсулина важно детально расспросить больного. Нередко удается выявить эквивалентны ночных гипогликемий в виде ухудшения сна, ночной потливости, кошмарных или гастрономических сновидений, беспокойства, судорог во сне, наличия головной боли и ухудшения зрения при просыпании. При подозрении на феномен Сомоджи необходимо обязательно обнаружить гипогликемию и подтвердить лабораторно. Для этой цели рекомендуется в течение трех ночей определять уровень гликемии в ранние часы (между 2 и 5 часами утра). Если гипогликемия будет подтверждена, необходимо приступить к постепенному снижению дозы инсулина.

Иммунологически опосредованные осложнения инсулинотерапии в настоящее время встречаются довольно редко, что связано с повышением качества препаратов инсулина, а также содержащихся в препаратах веществ, замедляющих действие инсулина.

К таким осложнениям инсулинотерапии относятся аллергические реакции на инсулин, инсулинорезистентность, постинъекционные инсулиновые липодистрофии.

В редких случаях связывание инсулина сыворотки циркулирующими антителами становится настолько выраженным, что развивается **инсулинорезистентность**. Диагноз может быть поставлен, когда суточная доза инсулина превышает 80 и более единиц и имеется ла-

бораторное подтверждение наличия высокого титра антител к инсулину. По характеру течения инсулинорезистентность может быть временной (при наличии декомпенсации, присоединении инфекции, обострении хронических сопутствующих заболеваний, сочетании с другими эндокринными заболеваниями и т.д.) и длительной. При временно действующей причине инсулинорезистентность исчезает с устранением этиологического фактора. Длительная инсулинорезистентность обусловлена в основном образованием антител к инсулину. В случае наличия инсулинорезистентности больной должен быть переведен на режим интенсифицированной инсулинотерапии, обязательно препаратами инсулина человека. Глюкокортикоидные, антигистаминные препараты в настоящее время для подавления антителообразования не применяют.

Аллергические реакции при введении инсулина бывают местные и общие. К счастью для нас, общие реакции на инсулин в виде отека Квинке, генерализованной крапивницы и т. д. выявляются менее чем в 0,1% случаев, а при использовании высокоочищенных препаратов инсулина – еще реже.

Однако в литературе описаны несколько случаев аллергических реакций на инсулин, окончившихся смертью больных. Местные реакции – появление гиперемии, зуда, припухлости в местах введения инсулина – встречаются значительно чаще. Они могут быть обусловлены действием ряда факторов и, прежде всего, ошибками техники введения инсулина. Для подтверждения диагноза аллергии к инсулину необходимо выполнить внутрикожные пробы с разведенным инсулином. При любом подозрении на наличие аллергической реакции больному показан перевод на высокоочищенные препараты человеческого инсулина. В крайне редких случаях при наличии генерализованной реакции могут быть назначены кортикостероидные препараты.

Такие осложнения инсулинотерапии, как аллергия, инсулинорезистентность и липодистрофии, являются следствием использования инсулинов животного происхождения. Главным средством лечения и профилактики в этих случаях является использование только препаратов человеческого инсулина.

АНАЛОГИ ИНСУЛИНА

Наиболее перспективными в плане проведения интенсифицированной инсулинотерапии являются новые препараты инсулина – аналоги инсулина. Это специально синтезированные полипептиды, имеющие биологическую активность инсулина и обладающие рядом других заданных свойств. Уже получены аналоги инсулина, которые действуют быстрее природного инсулина и синтезированные аналоги, действующие значительно медленнее известных пролонгированных препаратов. Благодаря развитию и совершенствованию методов генной инженерии, получены аналоги инсулина, практически не обладающие антигенной активностью, даже в сравнении с препаратами человеческого инсулина.

Аналоги инсулина впервые получены в 1988 году. Препарат-аналог, обладающий сверхкоротким действием, по фармакокинетическим свойствам значительно отличается от препаратов инсулина короткого действия. Медленное всасывание обычного инсулина в кровь обусловлено тем, что он существует в виде гексамера. После подкожной инъекции происходит медленная диссоциация гексамеров. Заменяв природную последовательность аминокислот пролина и лизина в В-28 и В-29 В-цепи инсулиновой молекулы на обратную, удалось увеличить диссоциацию гексамеров, что повысило скорость всасывания и начала действия инсулина (инсулин ЛизПро). В многочисленных исследованиях в клинических условиях показано, что данный инсулин имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с человеческим инсулином короткого действия. Его пик в плазме значительно выше и наступает быстрее при меньшей продолжительности действия. Эта особенность фармакокинетики препарата говорит о том, что аналог инсулина ЛизПро (Хумалог) фирмы Лилли оптимально подходит для контроля прандиальной гипергликемии и снижения риска гипогликемии между приемами пищи, чем человеческий инсулин короткого действия. Фирмой Ново Нордиск разработан другой аналог инсулина короткого действия – Aspart (Новорапид), который оказался также высокоэффективным при регуляции прандиальной гликемии. Создан бифазный инсулин аспарт (НовоМикс 30), в состав которого входит инсулин Аспарт и НПХ. НовоМикс 30 снижает поспрандиальную гипергликемию значительно, чем инсулин Микстард 30.

Компанией «Авентис» создан инсулин Гларгин (Лантус), однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение 24 ч независимо от времени введения.

Лантус производится по рекомбинантной ДНК-технологии, использующей непатогенный лабораторный штамм *Escherichia coli* (К 12) в качестве продуцирующего организма. Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина тем, что аминокислота аспарагин из позиции А21 замещена глицином и добавлены 2 молекулы аргинина в С-конец В-цепи.

Добавление 2 молекул аргинина к С-концу В-цепи изменило изоэлектрическую точку от рН 5,4 до 6,7: молекула стала более легко растворима при слабокислом рН и менее растворимой при физиологическом рН подкожных тканей. Препарат производится при кислом рН 4,0 и поэтому его нельзя смешивать с инсулином, произведенным при нейтральном рН.

Вторая модификация необходима для предотвращения димеризации и димеризации средними ацидочувствительными аспарагиновыми радикалами в позиции 21 в А-цепи. Замещение А21 аспарагина глицином является изоэлектрически нейтральным и обеспечивает получившийся аналог человеческого инсулина хорошей стабильностью.

Инсулин гларгин является чистым прозрачным раствором. При подкожном введении инсулин гларгин образует микропреципитаты в физиологическом, нейтральном рН подкожного пространства.

Отсроченная абсорбция инсулина гларгин из подкожного места инъекций обеспечивает довольно постоянный запас базального инсулина, который копирует секрецию базального инсулина у здоровых людей.

Более того, медленное высвобождение Лантуса после инъекций приводит к беспииковому, с постоянной концентрацией, профилю действия на протяжении 24 часов в сутки.

Лантус, вводимый раз в сутки, выходит на плато терапевтического действия через 2-4 дня после первой дозы, без явлений аккумуляции.

При однократном подкожном введении Лантус обеспечивает базальный гликемический контроль у взрослых с СД 2 типа и детей старше 6 лет.

Лантус® 100 МЕ/мл



Инсулин гларгин

Состав: В 1 мл препарата содержится: *активное вещество* – инсулин гларгин – 3,6378 мг, что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина, *вспомогательные вещества*: м-крезол, цинка хлорид, глицерол (85%), натрия гидроксид, хлористо-водородная кислота, вода для инъекций.

ций.

Описание: Прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: Гипогликемическое средство. Инсулина длительного действия аналог.

Фармакодинамика

Инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K12). Разработан как аналог человеческого инсулина, отличающийся низкой растворимостью в нейтральной среде. В составе препарата Лантус он полностью растворим, что обеспечивается кислой средой раствора для инъекций (рН 4). После введения в подкожно-жировую клетчатку раствор вследствие своей кислотности вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгина, обеспечивая предсказуемый, плавный (без пиков) профиль кривой «концентрация-время», а также большую длительность действия. Связь с инсулиновыми рецепторами: параметры связывания со специфическими рецепторами инсулина гларгина и человеческого инсулина очень близки, и он способен опосредовать биологический эффект, аналогичный эндогенному инсулину. Наиболее важным действием инсулина, а, следовательно, и инсулина гларгина, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают со-

держание глюкозы в крови, стимулируя потребление глюкозы периферическими тканями (особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью), а также ингибируя образование глюкозы в печени (глюкогенез). Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и протелиоз, одновременно усиливая синтез белка. Большая продолжительность действия инсулина гларгина напрямую обусловлена сниженной скоростью его абсорбции, что позволяет применять препарат один раз в сутки. После подкожного введения начало действия наступает, в среднем, через 1 час. Средняя продолжительность действия составляет 24 часа, максимальная – 29 часов. Характер действия во времени инсулина и его аналогов, таких как инсулин гларгин, может существенно изменяться у разных пациентов или у одного и того же пациента.

Показания:

Сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 6 лет.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ.

Детский возраст до 6 лет.

С осторожностью следует применять у беременных.

При моноинсулинотерапии у больных СД 1 типа и СД 2 типа начальная доза Лантуса подбирается индивидуально. Если пациент получал НПХ-инсулин 1 раз в сутки, то при переходе на инсулин Гларгин начальная доза равняется суточной дозе НПХ-инсулина. Если ранее НПХ-инсулин вводился 2 раза в сутки и более, то начальная доза Лантуса должна быть уменьшена на 20-30% по сравнению с суточной дозой НПХ-инсулина. В случае назначения Лантуса больным СД 2 типа, находящимся на пероральной сахароснижающей терапии и ранее инсулин не получавшим, начальная доза составляет 10 ЕД/сут. Целесообразно корректировать дозу 1 раз в неделю, пока не будут достигнуты целевые показатели гликемии. Алгоритм титрования дозы:

Уровень глюкозы натощак ммоль/л	Увеличение дозы Лантуса ЕД/сут
5,5-6,7	2
6,7- 7,8	4
7,8-10,0	6
>10,0	8

Еще один аналог инсулина ультракороткого действия Глулизин (предполагаемое коммерческое название Апидра) синтезирован компанией «Авентис». В молекуле Глулизина в 3-м положении В-цепи аспарагин заменен на лизин, а в 29-м положении В-цепи лизин заменен на глутамин. По фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам, а также биодоступности Глулизин соответствует Хумалогу. По митогенной и метаболической активности Глулизин не отличается от простого человеческого инсулина, что свидетельствует о возможности длительного безопасного его использования. В настоящее время Глулизин проходит клинические испытания.

Помимо препаратов инсулина ультракороткого действия, разработаны аналоги инсулина продленного действия, не имеющие пика концентрации, что позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина и значительно снижает риск развития гипогликемий (особенно в ночное время).

Компанией «Ново Нордиск» (Дания) разработан растворимый аналог человеческого инсулина средней продолжительности действия – Детемир, который не имеет пиков концентрации и обеспечивает базальный гликемический контроль в течение суток при двукратном введении. После подкожного введения Детемир формирует дигексамеры, которые посредством С14-цепи жирной кислоты связываются с сывороточным альбумином уже в интерстициальной жидкости. После переноса через капиллярную стенку препарат снова связывается с альбумином в циркулирующей крови. Так как биологически активной является только свободная фракция Детемира, то связывание ее с альбумином и последующая медленная диссоциация обеспечивает пролонгированный профиль действия препарата.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, 1 ТИП

Начало лечения.

Режим инсулинотерапии.

Подбор дозы инсулина.

Инсулинозависимый и инсулиннуждающийся.

Диета при СД 1 типа.

Возможные причины неэффективного лечения СД 1 типа.

НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ.

ПОДТВЕРДИТЕ ДИАГНОЗ.

В противоположность СД 2 типа, при котором симптомы часто отсутствуют или нечетко выражены, СД 1 типа обычно начинается остро и драматично с классических симптомов – жажды и полиурии, часто сопровождающихся быстрой утомляемостью и потерей веса. В моче всегда наблюдается глюкозурия и, в типичных случаях, **кетонурия** – «визитная карточка» СД 1 типа. Подтвердит диагноз сахарного диабета несомненное повышение уровня глюкозы, однако уточнить тип диабета нельзя на основании только уровней сахара. Измерить уровень глюкозы можно при помощи портативного глюкометра или лабораторными методами. При значениях глюкозы натощак более 6,7, а после еды более 11,1 ммоль/л и при наличии типичных симптомов, диагноз «диабет» можно считать установленным. Если диагноз не вызывает сомнения, нет смысла проводить больному тест толерантности к глюкозе, это только затянет начало лечения.

Действия врача сразу же после установления диагноза:

Выраженный кетоацидоз, дегидратация, рвота, плохое самочувствие – **СРОЧНАЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ В РЕАНИМАЦИОННОЕ ИЛИ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ.**

Самочувствие не очень плохое – **СРОЧНОЕ АМБУЛАТОРНОЕ НАЧАЛО ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ЭНДОКРИНОЛОГОМ.**

Многих пациентов госпитализируют, потому что в больнице всегда есть соответствующий медицинский персонал и лабораторное оборудование. Важно обеспечить больному не только необходимое ему медицинское обслуживание и контроль гликемии, но и как следует ознакомить его с теоретическими и практическими аспектами сахарного диабета и его лечения. Однако в идеале предпочтительнее создать подобные условия больному в поликлинике или на дому, что позволит пациенту, чувствуя себя достаточно хорошо, избежать дорогостоящей госпитализации.

Обучение больных

Чтобы чувствовать себя независимым, больному и членам его семьи следует овладеть некоторыми методиками:

- Введение инсулина (самостоятельно).
- Определение глюкозы (при помощи глюкометра).

- Основные моменты диеты (ограничение углеводов, умение подсчитывать хлебные единицы).
- Лечение гипогликемии.
- Поведение во время болезни.
- Куда обратиться в неотложном случае.

Невозможно эффективно обучить больного в первые дни заболевания, на фоне эмоционального шока, поэтому стоит отложить обучение на несколько недель.

Режим инсулинотерапии после установления диагноза

При амбулаторном начале инсулинотерапии, или когда больному показаны малые (< 30 ЕД) дозы инсулина, пациенту назначается одна пробная инъекция инсулина средней продолжительности действия, например, НПХ-инсулина, в день, из расчета $0,3$ ЕД/кг. Эта доза постепенно повышается на $2-4$ ЕД в день до момента, когда гликемия достигает удовлетворительного значения. Для определения профиля глюкозы используется техника. У госпитализированных больных с впервые выявленным сахарным диабетом целью лечения не является стремление добиться нормогликемии перед выпиской, поскольку повышение физической активности больного может привести к гипогликемическим состояниям, что может подорвать веру больного в правильность лечения. «Точная настройка» уровня глюкозы должна осуществляться у таких больных в течение нескольких недель после выписки, в привычном для них режиме.

В большинстве случаев невозможно добиться удовлетворительного контроля гликемии на фоне одной инъекции инсулина. В зависимости от профиля глюкозы, следует добавить инсулин короткого действия, или перейти на двухкратное введение препарата. Большинство случаев СД 1 типа требует многократных инъекций инсулина для обеспечения хорошего метаболического контроля.

Период «медового месяца»

«Медовый месяц» сахарного диабета – это временный период ремиссии, когда продукция инсулина оставшимися бета-клетками поджелудочной железы пациента понижает потребность в экзогенном инсулине. Это состояние встречается у достаточно большой части больных и может длиться до нескольких месяцев. В этот период ре-

миссии больному, как правило, достаточно всего одной инъекции инсулина.

Режимы инсулинотерапии

Заместительная инсулинотерапия – это попытка искусственного копирования физиологической продукции инсулина поджелудочной железой, в ответ на прием пищи.

Одна инъекция в день

Может обеспечить адекватный контроль СД 2 типа.

Неадекватна почти во всех случаях СД 1 типа.

Может применяться у пожилых пациентов для достижения минимального контроля гликемии. Как правило, используется НПХ – инсулин (или один, или в смеси с коротким инсулином) или готовые смеси инсулинов.

Две инъекции в день

- Как правило, достаточны при СД 2 типа.

- Минимальное число инъекций при СД 1 типа.

- При СД 1 типа в основном требуется 0,5 – 0,8 ЕД инсулина на 1 кг веса в сутки, 2/3 дозы перед завтраком и 1/3 перед ужином.

- Иногда достаточно двух инъекций инсулина средней продолжительности действия, однако, как правило, для достижения хороших результатов необходимо бывает добавить немного короткого инсулина. Многие пациенты хорошо компенсируются при использовании около 30% простого и 70% НПХ, или аналогичных готовых смесей.

Режим многократных инъекций

- Введение простого инсулина перед каждой едой и «фонового» инсулина либо средней продолжительности действия (НПХ/ИЦС), либо длительного действия (Ультратард) – утром и перед сном (реже – только перед сном).

- Улучшает метаболический контроль и более гибок.

- Легко адаптировать дозы инсулина и время инъекций при изменении стиля жизни.

- Введение инсулина средней продолжительности действия перед ужином может привести к ночной гипогликемии (часто протекает скрыто и обнаруживается только при мониторинге глюкозы) и повы-

шению уровня глюкозы перед завтраком. Предпочтительнее вводить инсулины средней продолжительности действия **перед сном**, чтобы пик их действия не приходился на ночное время. Вместо этого, пик действия инсулина приходится на ранние утренние часы, когда потребность в инсулине выше.

При этом рекомендуется инсулинотерапия в режиме многократных инъекций и в последнее время этот режим становится все более популярным. Его удобно проводить при помощи шприц-ручки.

Для больных с впервые выявленным сахарным диабетом, особенно для тех, кто находился в тяжелом кетоацидозе, многократные инъекции инсулина позволяют быстро нормализовать уровень глюкозы, и дают возможность попрактиковаться в технике введения инсулина. При периоде больного на одно- или двухкратное введение, суточная доза должна оставаться той же.

Подбор дозы инсулина

Мы предлагаем следующие принципы подбора первоначальной суточной дозы инсулина и режима инъекций. Ими можно руководствоваться при лечении и амбулаторных, и госпитализированных больных, хотя в амбулаторных условиях подбор дозы займет большее время. Изменения, которые вносятся слишком часто, например, каждый день, не принесут значительной пользы, и для подбора соответствующей дозы может понадобиться несколько месяцев. Пациентам, самостоятельно изменяющим дозу инсулина, можно посоветовать вносить коррективы **нечасто и малыми дозами**. Нельзя изменять дозу инсулина, руководствуясь только результатами уровня глюкозы в моче. Необходимо составить профиль глюкозы. Следует внушить больному, что нельзя упускать из виду и другие аспекты лечения диабета, например, диету.

Поиски адекватной дозы. принципы

Просмотрите результаты определения уровней глюкозы перед каждой едой, желательно проверенных пациентам регулярно. Для снижения гликемии в какое-то определенное время, необходимо увеличить дозу инсулина, *действующего в это время*, и наоборот. Как правило, доза изменяется на 2-4 ЕД одновременно.

1. Сначала повысьте сниженные уровни ГК (<3-3,5 ммоль/л).

Проверьте, что снижение уровня глюкозы происходит не по причине:

- Запоздывания с приемом пищи.
- Недостаточного содержания углеводов в диете.
- Повышенной физической активности.

Если нет, уменьшайте дозу по 1-2 ЕД до достижения нормогликемии. Это необходимо сделать даже при отсутствии симптомов гипогликемии.

2. Затем снизьте высокие показатели глюкозы(>10ммоль/л).

Проверьте, что повышение глюкозы происходит не по причине:

- Избыточного питания.
- Стресса.
- Снижения физической активности.
- Инфекционного или другого заболевания.
- Постгипогликемической реакции.

Если нет, *а уровень глюкозы устойчиво повышен*, требуется увеличить дозу инсулина. Проверьте уровень глюкозы за несколько дней, чтобы определить, в какое время происходит максимальное повышение гликемии. Увеличивайте дозу того инсулина, который действует в это время по 1-2 ЕД.

3. Далее определите, сколько инъекций в день (и какого инсулина) требуется данному больному.

А. Начните с одной инъекции инсулина средней продолжительности действия в день. При удовлетворительном результате не требуется дальнейшей корректировки лечения. Если нет, то определите пик действия этого инсулина у вашего больного (этот показатель часто отличается от цифр, приведенных в учебниках, и должен быть определен индивидуально у каждого больного). Уточните дозу инсулина, как было описано выше, чтобы уровень глюкозы был не ниже 4 ммоль/л, учитывая время максимального действия инсулина у больного. Это то время, когда у больного может развиваться гипогликемия.

Удостоверьтесь, что уровень глюкозы перед временем основного действия инсулина не слишком высок. Если наблюдается сильное повышение уровня глюкозы между завтраком и обедом, необходимо

добавлять больному простой инсулин к утренней инъекции, до получения хороших результатов. Часто бывает необходимо соответственно снизить дозу инсулина средней продолжительности действия (увеличение дозы инсулина средней продолжительности действия не может скорректировать такое повышение глюкозы и может привести к гипогликемии, когда через несколько часов наступит пик действия этого инсулина). Затем уточняется доза инсулина короткого действия, исходя из значения ГК перед обедом, а инсулина средней продолжительности действия – в соответствии с уровнем ГК после обеда.

Б. Переходите на двухкратный режим инъекции инсулина, если одна комбинированная инъекция простого и пролонгированного инсулина не приводит к хорошему результату. Двухкратные инъекции потребуются и в случае, когда инсулин при однократном введении «используется» пациентом быстрее, т.к. пик действия наступает ранее теоретически рассчитанного. У таких больных в конце дня уровень инсулина в крови становится недостаточным, что приводит к сильному повышению гликемии вечером или ночью. Больному легче согласиться на двухкратный режим введения инсулина, если:

- Ему даны соответствующие объяснения.
- Показать ему профиль глюкозы (или он осуществляет самостоятельный контроль глюкозы крови).
- Обучить и обеспечить ему удобную инъекционную технику, например, с помощью шприц-ручки.

Вначале попробуйте назначить $2/3$ суточной дозы инсулина перед завтраком, а оставшуюся $1/3$ перед ужином. Подберите правильное соотношение этих доз, а также соотношение НПХ и простого инсулина, как это было описано выше, т.е., исходя из времени их действия.

В. Если двухкратный режим инъекций для больного неадекватен, или, если вам необходим более тщательный метаболический контроль, используйте режим многократных инъекций («базис-болюсный» режим). Пример этого приведен ниже. Пример времени основного действия:

2 инъекции в день, в примере простой инсулин в смеси с НПХ или ИЦС.

Суточная доза 45 ЕД.

Инъекция перед завтраком: $\frac{2}{3}$ суточная доза = 30ЕД.

10 ЕД простой. Действие: от завтрака до обеда.

20 ЕД НПХ / ИЦС Действие: от обеда до ужина.

Инъекция перед ужином: $\frac{1}{3}$ суточной дозы = 15 ЕД.

5 ЕД простой Действие: от ужина до сна.

10 ЕД НПХ / ИЦС Действие: во время сна.

5 инъекций в день (простой инсулин перед едой, а НПХ / ИЦС утром и перед сном).

Суточная доза 46 ЕД.

8 ЕД простой перед завтраком Действие: от завтрака до обеда.

8 ЕД НПХ/ИЦС Действие: в течение дня.

8 ЕД простой перед обедом Действие: от обеда до ужина.

8 ЕД простой перед ужином Действие: от ужина до сна.

14 ЕД НПХ / ИЦС перед сном Действие: во время сна.

НАУЧИТЕ ПАЦИЕНТА ВНОСИТЬ ОДНОКРАТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА

Эти однократные изменения в дневной дозе инсулина необходимы в некоторых нетипичных случаях, когда нарушается привычный стиль жизни пациента (например, перед обильным обедом, во время поста или при повышенной физической нагрузке). На следующий день доза инсулина возвращается к обычной. Не изменяйте дозу ночного инсулина. Однократные изменения в режиме введения инсулина могут быть:

КОМПЕНСАТОРНЫЕ, когда при повышении уровня глюкозы более 10 ммоль/л вводится 1-2 ЕД простого инсулина дополнительно и 2-4 ЕД при гликемии более 15 ммоль/л.

ПРЕДУПРЕЖДАЮЩЕЕ ПОВЫШЕНИЕ ИЛИ СОКРАЩЕНИЕ ДОЗЫ, например, 2 дополнительные единицы простого инсулина перед (более, чем обычно) приемом пищи, и уменьшением дозы на 2 ЕД, если планируется меньший, чем обычно, прием пищи или увеличение физической активности.

НАУЧИТЕ БОЛЬНОГО, КАК ПОСТУПАТЬ В СЛУЧАЕ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Многие пациенты связывают необходимость введения инсулина с приемом пищи (смотрят на него почти как на лекарство для улучшения пищеварения) и некоторые из них могут решить, что, если во время сопутствующего заболевания у них уменьшается аппетит, то можно не делать инъекции инсулина. Это может привести к развитию тяжелого кетоацидоза при СД 1 типа. Обучите их распознавать признаки и симптомы кетоацидоза и научите их «пяти правилам во время болезни».

1. Продолжайте инъекции инсулина – по крайней мере, обычную дозу, если вы не едите, с дополнительным введением простого инсулина каждые 4-6 часов, при повышении уровня глюкозы.

2. Избегайте дегидратации, особенно, если у вас рвота или понос. Каждый час выпивайте по одному стакану воды. Если уровень глюкозы невысокий (<15 ммоль/л), а вы мало едите – пейте сладкие напитки.

3. Часто измеряйте уровень глюкозы (каждые 24 часа). Используйте дополнительные подколки простого инсулина для удержания гликемии на уровне менее 15 ммоль/л. Это может составить до 5-10 дополнительных единиц простого инсулина каждые 4 часа.

4. Часто проверяйте содержание кетоновых тел в моче.

5. Срочно свяжитесь с лечащим врачом:

Если: содержание кетоновых тел в моче превышает «следы»

Или у вас продолжающаяся рвота

Или уровень глюкозы постоянно > 15 ммоль/л

Или у вас инфекционное заболевание или высокая температура.

Если невозможно определять уровень глюкозы, старайтесь поддерживать уровень сахара в моче между 1% и 2% (что соответствует глюкозе не выше 15 ммоль/л).

Невозможность поддержания глюкозы на нормальном уровне при помощи описанного выше метода часто происходит от передозировки инсулина и возникшей на этом фоне постгипогликемической гипергликемии.

Вторичная гипергликемия (эффект Сомоджи) часто возникает после гипогликемии, хотя механизм ее возникновения все еще дискутируется. Гипогликемия может быть выявлена при самостоятельном

контроле глюкозы крови в том случае, если она протекает бессимптомно. Однако гипогликемия может быть очень короткой или развиваться ночью, и оставаться неустановленной. Это может проявляться:

– В «прыгающем уровне глюкозы», от низких до высоких значений (в результате гипогликемии или ее контррегуляции).

– В высоких дозах инсулина более 40 ЕД в день (для взрослых) в результате попытки снижения постгипогликемической гипергликемии.

– В прибавке веса (в результате повышения аппетита из-за колебаний ГК).

– В ночных гипогликемиях, наличие которых можно предложить по:

- потливости во время сна и головной боли утром;
- нормальному или низкому уровню глюкозы перед сном (<5ммоль/л) и высокому уровню глюкозы перед завтраком;
- низкому или нормальному уровню глюкозы при пробуждении, но повышению его перед обедом.

Лечение вторичной гипергликемии, как правило, заключается в снижении дозы инсулина, который действует в это время. Это может показаться парадоксом тем, кого учили, что высокий уровень глюкозы всегда снижают при помощи дополнительного введения инсулина. При подозрении на гипогликемию и вторичную гипергликемию достаточное снижение дозы приводит к улучшению контроля, что, таким образом, подтверждает диагноз. Если произошла вторичная гипергликемия, необходимо дождаться нормализации уровня гликемии (это может занять несколько дней). Несвоевременная диагностика вторичной гипергликемии приводит к «нестабильности» уровня глюкозы и неудаче при попытке установить контроль уровня глюкозы при помощи повышения дозы инсулина. Предвзятое мнение о необходимом режиме введения инсулина может мешать определению оптимальной дозы. Режим введения инсулина следует подбирать, основываясь на профиле глюкозы, и «подгонять» для каждого пациента индивидуально.

ОЖИРЕНИЕ И ПЕРЕДОЗИРОВКА ИНСУЛИНА

Ожирение у больных сахарным диабетом, получающих инсулин, часто является результатом возникновения «порочного круга». Процесс начинается на фоне гипергликемии или глюкозурии, которые могут возникнуть при погрешностях в диете, или как следствие гипогликемии. Врач увеличивает дозу инсулина (или назначает инсулин впервые при СД 2 типа). Как и при приеме пероральных средств, это приводит к дальнейшему увеличению веса больного, часто в результате повышения аппетита и избыточного приема пищи вследствие явной или скрытой гипогликемии. Последующая гипергликемия приводит к дальнейшему повышению дозы инсулина и процесс продолжается. Для того, чтобы разорвать этот «порочный круг», необходимо одновременное снижение дозы инсулина и ограничение диеты. Это лучше всего производить при проведении самоконтроля глюкозы крови, поскольку при потере массы тела у больного могут выявляться незначительные повышения уровня ГК, а также глюкозурия и кетонурия.

«Инсулинзависимый» или «инсулиннуждающийся»?

Если только впервые выявленный диабет не сопровождается классическими симптомами ИЗСД, необходимо удостовериться, что больные, получающие инсулин, не имеют ИНЗСД. Очень часто при лечении ИНЗСД неоправданно применяется инсулинотерапия, например:

Неоправданное продление инсулинотерапии после временного назначения по необходимости (инфекционное заболевание, хирургическое вмешательство, первичная стабилизация и т.д.) Плохой контроль из-за погрешностей в диете.

В таких случаях удостоверьтесь в том, что пациенту действительно необходим инсулин. Уровень С-пептида в сыворотке крови больного позволит определить уровень эндогенного синтеза инсулина, а у больных с СД 1 типа этот уровень будет очень низким или С-пептид в сыворотке будет отсутствовать.

Нормальные или высокие показатели С-пептида указывают на наличие у больного СД 2 типа. При невозможности исследования уровня С-пептида в сыворотке крови больного, назначению лечения должна предшествовать дифференциальная диагностика СД 1 типа и СД 2 типа, на основании тщательного выявления и анализа признаков

и симптомов заболевания. Иногда следует снизить дозу вводимого инсулина, даже если точный диагноз – СД 1 тип или СД 2 тип – не установлен. В таких случаях снижение дозы следует производить очень медленно (например, 4 ЕД в неделю), тщательно следя за уровнем глюкозы и появлением кетоновых тел в моче.

ВНИМАНИЕ:

При необходимости инсулинотерапии при СД 2 типа, как правило, используются относительно невысокие дозы инсулина в режиме 1 (реже 2) инъекции в день. Такие пациенты являются кандидатами на снижение дозы инсулина, иногда в комбинации с приемом пероральных сахароснижающих средств. В настоящее время наблюдается тенденция раннего перехода на инсулинотерапию при сахарном диабете 2 типа.

Современные взгляды на инсулинотерапию связаны с ростом заболеваемости сахарным диабетом во всем мире, развитием фармацевтической промышленности, появлением новых препаратов инсулина, что, в свою очередь, ведет к необходимости изучения инсулинотерапии при сахарном диабете. Грамотное обучение пациентов и врачей других специальностей современным методикам инсулинотерапии приведет к стойкой компенсации углеводного обмена, уменьшению осложнений сахарного диабета, улучшению качества жизни пациентов.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1994.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.: Медицина, 1989.
3. Бергер М., Старостина Е.Г., Йоргенс В., Дедов И.И. Практика инсулинотерапии. Springer. – 1995.
4. Вайнилович Е.Г., Заборовская З.В., Шепелькевич А.П. Что нужно знать, если у вас выявлен диабет 1 типа. Настольная книга для людей с сахарным диабетом. – Минск: УниверсалПресс, 2007.
5. Гроллман А. Клиническая эндокринология и ее физиологические основы. – М.: Медицина, 1969.
6. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Инсулинотерапия сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Пособие для врачей. М., 2003.
7. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. – М., 2002.
8. Жуковский М.А. Детская эндокринология. – М.: Медицина, 1982.
9. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: Медицина, 1996.
10. Коледова Е. Современные проблемы инсулинотерапии // Сахарный диабет. – 1999. – №4.
11. Лавин Н.А. Эндокринология. – М.: Практика, 1999.
12. Майкл Т. Мак Дермотт. Секреты эндокринологии. – М.: ЗАО Издательство Бином, 1998.
13. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. – Т. 2. – Минск, Выш.шк.: Бел. мед. книга. – 1996.
14. Основы эндокринологии под ред. А.М. Дразнина, М.Ф. Мерезинского. – М., 1966.
15. Потемкин В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 1986.
16. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Щербачева Л.Н., Максимова В.П., Титович Е.В. Опыт применения аналога человеческого инсулина ультракороткого действия НовоРапид (Аспарт) у детей // Сахарный диабет. – 2003. – №4.
17. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Титович Е.В. Лантус (инсулин гларгин): реальные преимущества и перспективы применения в педиатрической практике // Сахарный диабет. – 2003.
18. Рагнар Ханас. Диабет 1 типа у детей, подростков и молодых взрослых. Как стать экспертом в своем диабете. – 2005.

19. Справочник по клинической эндокринологии под ред. Е.А. Холодовой. – Мн.: Беларусь, 1996.
20. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология (руководство для врачей). – М: Медицина, 1990.
21. Atrinson M.A., Eisenbarth G.S., Type 1 diabetesnew perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet, 2001.
22. Bojestig M., Arnqvist H.J., Karlberg B.E., Ludvigsson J. Unchanged incidence of severe retinopathy in a population of Type 1 diabetic patients with marked reduction of nephropathy. Diabet Med., 1998.
23. Federlin K. Therapie des Diabetes Mellitus. Aventis, 2004.
24. Insulin Therapy. Edd. Leahy J.L., Cefalu W.T. New York, Basel, 2002.
25. Hanssen K.F., Bangstad H.J., Brinchmann-Hansen O., Dahl-Jorgensen K. Blood glucose control and diabetic microvascular complication: long-term effects of nearnormoglycemia. Diabet Med., 1992.
26. Kordonouri O., Danne T. Present and future perspectives on children with type 1 diabetes. Acta Paediatr Suppl 1999.
27. Ludvigsson J., Bolli G.B. Intensive insulin treatment in diabetic children. Diabetes Nutr Metab 2001.
28. Walsh P.A., Roberts R. Pumping insulin. Everything you need for success with an insulin pump. San Diego. Torrey Pines Press, 2000.

Содержание

Введение	3
Первый препарат инсулина	4
Начало применения инсулина.....	5
Удлинение действия инсулина	8
Препараты инсулина короткого действия	11
Препараты инсулина средней длительности действия	15
Двухфазные инсулины (готовые смеси)	25
Препараты инсулина длительного действия	26
Инсулиновые шприцы и шприц-ручки	26
Введение инсулина.....	28
Аллергия к инсулину	29
Гипералгезия	31
Инсулиновые липодистрофии	31
Инсулиновые отеки	33
Инсулинорезистентность.....	33
Нарушение рефракции (инсулиновая пресбиопия).....	36
Хранение препаратов инсулина.....	39
Режимы инсулинотерапии.....	39
Стратегия инсулинотерапии	44
Режимы инсулинотерапии.....	45
Осложнения инсулинотерапии	45
Аналоги инсулина	48
Сахарный диабет, 1 тип	52
Ожирение и передозировка инсулина.....	62
Список литературы	64

Для заметок

Учебное издание

Никонова Лола Васильевна
Тишковский Сергей Владимирович
Гулинская Ольга Викторовна

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНСУЛИНОТЕРАПИИ
САХАРНОГО ДИАБЕТА

Пособие
2-е издание

Ответственный за выпуск В.А.Снежицкий

Компьютерная верстка А.В. Яроцкая
Корректор Л.С. Засельская

Подписано в печать 18.02.2010. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 3,95. Уч.-изд. л. 2,8. Тираж 200 экз. Заказ **39 п.**

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.