

НАУМЕНКО В.Г.

Кафедра эндокринологии НМАПО имени П.А. Шупика, г. Киев

## ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

### Введение

Сахарный диабет (СД) — болезнь, известная человечеству с древних времен. Первые сведения о заболевании, относящиеся к XV веку до нашей эры, получены из древнеегипетских папирусов. Во втором столетии нашей эры Аретей Каппадокийский описал клинические признаки СД, и это описание полностью соответствует современному определению данного заболевания. Он же предложил и сам термин «диабет», что в переводе с греческого означает «протекать сквозь». В настоящее время проблема диабета вызывает беспокойство специалистов во всем мире, поскольку статистика показывает, что человечество находится на пути к глобальной пандемии диабета. Если в 1985 году, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире насчитывалось около 30 миллионов человек, страдающих диабетом, то в 2011 г. их количество увеличилось до 366 миллионов, а по прогнозам IDF к 2030 г. оно возрастет до 552 миллионов. В 2011 году по причинам, связанным с диабетом, умерли 4,6 миллиона пациентов. Все это возводит проблему СД в ряд важнейших медицинских и социально-экономических проблем, а ее решение требует многократного увеличения затрат на здравоохранение.

СД — это болезнь, в основе которой лежит нарушение обмена глюкозы в организме, что ведет к хроническому повышению ее уровня в крови. Как известно, гормоном, регулирующим обмен глюкозы, является инсулин и при его отсутствии или нарушении его биологического действия метаболизм глюкозы нарушается, что приводит к развитию гипергликемии. Инсулиновая недостаточность может быть абсолютной или относительной. Абсолютная инсулиновая недостаточность наблюдается при СД 1-го типа. При данной форме заболевания полностью утрачена возможность вырабатывать инсулин в результате разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, продуцирующих этот гормон. У больных СД 2-го типа продукция инсулина поджелудочной железой сохраняется, иногда в течение довольно длительного периода, однако при данной форме заболевания клетки и ткани теряют способность реагировать на него.

В результате этого, как и при диабете 1-го типа, способность тканей усваивать глюкозу также нарушается, что ведет к повышению ее содержания в крови.

### Страницы истории

До начала XX века СД был фатальным заболеванием, как правило, заканчивавшимся гибелью больного. С 1922 года, с момента открытия инсулина и внедрения его в клиническую практику, жизнь больных была спасена, они получили возможность жить практически столько же, сколько и люди, не болеющие диабетом. Открытие инсулина по праву можно отнести к величайшим открытиям в истории человечества. История его открытия связана с именами выдающихся исследователей, таких как Josef von Mering, Oskar Minkowski, первыми связавших возникновение заболевания с удалением поджелудочной железы у экспериментальных животных. Однако с момента установления причинно-следственной связи до открытия гипотетической субстанции, содержащейся в поджелудочной железе и регулирующей обмен глюкозы, прошло еще 30 лет. В 1893 году Edouard Laguesse предложил назвать группы клеток, описанные Паулем Лангергансом, островками Лангерганса. Он также высказал предположение, что островковые клетки обладают эндокринной функцией. В 1909 г. Jean de Meuer предложил назвать предполагаемую сахароснижающую субстанцию поджелудочной железы «инсулин», от латинского *insula* — островок. В последующем берлинский врач Georg Zuelzer открыл способность экстракта поджелудочной железы снижать глюкозурию и уменьшать проявления кетоацидоза у панкреатэктомированных животных. Он даже запатентовал этот экстракт под названием Acomatol. В 1907 г. он опубликовал свои наблюдения над 8 пациентами, которых пытался лечить с помощью этого экстракта. Однако выраженные токсические эффекты данного препарата положили конец дальнейшему его применению. Аналогичные гипогликемизирующие свойства панкреатического экстракта были выявлены и профессором университета из Бухареста Nicolae Paulescu. Однако в связи с Первой мировой войны результаты его исследований были опубликованы только в июне 1921 г. В сущ-

ности, эти исследователи подготовили почву для последующего открытия, которое было сделано летом 1921 г. в университете Торонто хирургом Frederick Grant Banting, студентом Charles H. Best под руководством профессора физиологии J.J.R. Macleod. В конце июля 1921 г. Бантинг и Бест установили, что экстракт, полученный из островковых клеток после перевязки выводного протока поджелудочной железы, обладает выраженным сахароснижающим действием. Однако его активность была чрезвычайно низкой, и в дальнейшем для очистки полученного экстракта был привлечен биохимик James B. Collip. Первые результаты этой работы были доложены на заседании Американского общества физиологов 30 декабря 1921 г., а затем опубликованы в *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. Несмотря на значимость сделанного открытия, авторы подверглись всесторонней критике, поскольку к тому времени были хорошо известны токсические и аллергические эффекты экстрактов, получаемых из поджелудочной железы. Тем не менее 1 января 1922 г. экстракт поджелудочной железы был впервые применен в клинической практике. Первым пациентом был 14-летний Leonard Thompson. Против ожиданий препарат не оказал значимого сахароснижающего действия, в месте инъекции образовался асептический абсцесс и пациент был готов отказаться от дальнейшего лечения. Однако 23 января ему был введен экстракт, очищенный по методике Collip, который выявил выраженный гипогликемизирующий эффект. Первые препараты инсулина обладали очень низкой биологической активностью (всего лишь 1 ЕД в 1 мл раствора) и выраженными побочными эффектами (абсцессы, аллергические реакции), но это была победа, которая в последующем подарила жизнь миллионам больных СД. Вся дальнейшая работа была направлена на усовершенствование методов экстракции и очистки инсулина, создание препаратов с пролонгированным действием. С появлением препаратов инсулина жизнь пациентов была спасена, однако практический опыт показал, что с течением времени у большинства из них развиваются хронические осложнения в виде поражений сердечно-сосудистой системы, глаз, почек, нервной системы, приводящие к ранней инвалидности и преждевременной смерти. При углубленном изучении причин развития осложнений диабета было установлено, что основной из них является хронически повышенный уровень глюкозы в крови, то есть та причина, которая и определяет сущность этого заболевания. Поэтому определение СД как синдрома хронической гипергликемии, предложенное экспертами ВОЗ, именно в таком изложении имеет большое практическое значение, поскольку определяет всю последующую так-

тику лечения больного. При этом первоочередной задачей является нормализация уровня глюкозы в крови, что, как показали многочисленные исследования, составляет первооснову профилактики хронических осложнений СД.

Итак, первым средством, примененным для лечения СД, был инсулин. Его использование и в настоящее время является единственным методом лечения больных диабетом 1-го типа. Что же касается больных диабетом 2-го типа, то для их лечения применяют таблетированные сахароснижающие препараты, однако на определенном этапе, когда резервы поджелудочной железы истощаются, для компенсации заболевания им также необходимо назначить инсулин. Около 25–35 % (а по мнению некоторых исследователей — до 50 %) пациентов с СД 2-го типа нуждаются в инсулинотерапии.

## Препараты инсулина

Со времени создания первых препаратов инсулина использовались различные схемы его введения. Изначально это были препараты короткого действия, которые необходимо было вводить 3–4 раза в день, что создавало определенные неудобства при их применении. Именно этой причиной была вызвана необходимость в создании инсулинов пролонгированного действия. Первый инсулин такого типа под названием «нормальный протамин Хагеддорна», известный в настоящее время как инсулин НПХ, был получен в конце 1930-х годов и вскоре получил широкое распространение. Это был прогрессивный шаг, избавивший больных от многократных инъекций. В последующем большинство схем лечения основывались на одно- или двукратном введении препаратов инсулина пролонгированного типа действия. Таким образом, отрицательный психологический аспект инсулинотерапии, связанный с многократными инъекциями, был существенно ослаблен. Однако практически достаточно сложно рассчитать необходимое количество инсулина, которое могло бы обеспечить нормогликемию и при этом соответствовать особенностям пищевого режима, уровню физических нагрузок пациента, не создавая вместе с тем угрозы возникновения гипогликемий. Поэтому последующий период был посвящен разработке и совершенствованию технологий получения препаратов инсулина, созданию высокоочищенных человеческих инсулинов, а также инсулиновых аналогов.

По продолжительности действия все современные инсулины разделяются на препараты короткого и пролонгированного действия, причем время действия инсулина у разных людей индивидуально. В связи с этим подбор схемы инсулинотерапии требует стационарного наблюдения с контролем уровня гликемии

и подбора доз инсулина, адекватных особенностям метаболизма, диете, физической нагрузке. При подборе режима инсулинотерапии следует добиваться максимально возможной компенсации углеводного обмена: чем менее значительными будут суточные колебания уровня глюкозы крови, тем ниже риск возникновения осложнений СД. При этом важное значение имеет вид препаратов (человеческие или животного происхождения), степень их очистки.

Современные схемы инсулинотерапии учитывают особенности ритма секреции инсулина, свойственные здоровым людям. В клинической практике все чаще применяется режим интенсифицированной инсулинотерапии, который заключается в имитации естественного ритма секреции инсулина путем сочетания препаратов пролонгированного действия с препаратами короткого типа действия. С помощью препаратов пролонгированного действия создается необходимый базальный уровень инсулина в крови, удовлетворяющий потребность в нем в периоды между приемами пищи, а также в ночное время. Повышенный уровень глюкозы, возникающий после еды, нормализуют с помощью короткодействующего инсулина. Подобный режим более гибок, нежели традиционные схемы инсулинотерапии, однако полностью его преимущество можно оценить только при возможности регулярного контроля глюкозы крови. Изменяя дозы преимущественно короткодействующего инсулина в соответствии с количеством и качеством принимаемой пищи, интенсивностью физической нагрузки, удается длительно поддерживать уровень глюкозы в необходимых пределах. Достоинства метода интенсифицированной инсулинотерапии в настоящее время признаны во всем мире. Доказано, что у больных, применяющих данный метод лечения, уровень глюкозы в крови наиболее приближается к показателям здоровых людей, а риск развития диабетических осложнений значительно ниже, чем у пациентов, пользующихся традиционными схемами лечения. Вместе с тем широкое внедрение метода интенсифицированной инсулинотерапии в практику показало, что без активного участия пациента в процессе лечения, без понимания им сущности болезни и целей лечения даже с помощью самых прогрессивных методов невозможно достичь стойкой компенсации заболевания. Стало очевидно, что обучение больных является одним из важнейших звеньев в лечебном процессе. Знание особенностей течения заболевания, принципов, на которых базируются современные схемы лечения, позволяет больному быть активным участником лечебного процесса, значительно расширяет его возможности в плане социальной адаптации, существенно повышая качество жизни.

В настоящее время в мире известны 3 основных производителя препаратов инсулина, обладающие собственными оригинальными технологиями. Это компании Eli Lilly, Novo Nordisk и Sanofi, каждая из которых производит весь спектр препаратов инсулина, в том числе и инсулиновых аналогов. При этом в клинической практике преимущественно используются монокомпонентные генно-инженерные инсулины человека, произведенные по ДНК-рекомбинантной технологии с высокой степенью очистки ( $PPM < 10$ ).

**По данным Международной федерации диабета на конец 2004 г., более чем в 65 % странах мира для лечения больных СД применяются только генно-инженерные инсулины человека.**

**С 2011 года пациентам и врачам Украины стали доступны генно-инженерные человеческие инсулины компании Sanofi, представленные тремя формами — Инсуман® Рапид — инсулин короткого действия, Инсуман® Базал — инсулин средней продолжительности действия и Инсуман® Комб — комбинированный человеческий инсулин.**

Как правило, препараты инсулина короткого действия (Инсуман® Рапид) вводят подкожно, но в случае необходимости их можно вводить внутримышечно или внутривенно. Время начала и пика действия растворимого инсулина (короткого действия) зависит от способа его введения. Так, пик действия инсулина при внутривенном введении наступает через 1 мин, при внутримышечном — через 60 мин, при подкожном — через 90 мин, а при интраназальном — через 10 мин. При подкожном применении инсулина индивидуальный коэффициент вариации начала и максимума действия составляет от 25 до 35 %, а по некоторым данным — даже до 50 %. Это различие связано со скоростью абсорбции инсулина из места его инъекции, которая зависит от многочисленных факторов (время суток, состояние микроциркуляции, введенная доза, количество подкожно-жировой клетчатки и т.д.).

Начало действия человеческих инсулинов средней продолжительности действия (Инсуман® Базал) — через 1,5 ч после введения; максимум действия — через 4–12 ч, длительность действия — 18–24 ч. Следует иметь в виду, что у препаратов указанной группы имеются незначительные вариации ( $\pm 1–1,5$  ч) как максимальной эффективности, так и общей продолжительности действия. Имея уровень рН, близкий к рН тканей организма, большинство препаратов инсулина пролонгированного действия почти не разрушаются в месте введения, сохраняя практически 100% активность.

**В последнее время в клинической практике все большее место занимают инсулиновые аналоги:**

**короткого действия — Эпайдра® (Sanofi) или пролонгированного — Лантус® (Sanofi).** Из пролонгированных аналогов Лантус® признан единственным препаратом, действие которого продолжается в течение 24 часов, что позволяет использовать его в качестве базального инсулина в большинстве современных схем лечения. Однако, в связи с невозможностью обеспечить всех пациентов инсулиновыми аналогами, препаратами выбора при лечении больных СД как 1-го, так и 2-го типа остаются генно-инженерные препараты человеческого инсулина, в том числе Инсуман® Рапид и Инсуман® Базал.

**Наличие готовых комбинированных препаратов инсулина — Инсуман® Комб 25 (Инсуман® Рапид — 25 % и Инсуман® Базал — 75 %) позволяет индивидуализировать схемы лечения и улучшить качество жизни больных диабетом.**

## Схемы и режимы инсулинотерапии

Современные схемы инсулинотерапии основаны на имитации физиологической секреции инсулина, которая включает:

- базальную секрецию;
- стимулированную (пищевую) секрецию.

Базальная секреция обеспечивает оптимальный уровень гликемии в период между приемами пищи и во время сна, способствует утилизации глюкозы, поступающей в организм вне приемов пищи (за счет глюконеогенеза, гликогенолиза). Скорость базальной секреции составляет 0,5–1 ед/ч, или 0,16–0,2–0,45 ед. на 1 кг фактической массы тела, то есть 12–24 ед. в сутки. При физической нагрузке и голодании базальная секреция уменьшается до 0,5 ед/ч.

Секреция инсулина стимулированного приемом пищи соответствует уровню постпрандиальной гликемии. При этом уровень глюкозы крови зависит от количества съеденных углеводов. В среднем на 1 хлебную единицу (ХЕ) вырабатывается примерно 1–1,5 ед. инсулина. Следует помнить, что секреция инсулина подвержена суточным колебаниям. В ранние утренние часы (4–5 часов) она самая высокая. В зависимости от времени суток на 1 ХЕ в среднем требуется:

- на завтрак — 1,5–2,5 ед. инсулина;
- на обед 1,0–1,2 ед. инсулина;
- на ужин 1,1–1,3 ед. инсулина.

Одна единица инсулина снижает сахар крови в среднем на 2,0 ммоль/л, а 1 ХЕ повышает его на 2,2 ммоль/л. Из среднесуточной дозы инсулина величина «пищевого» инсулина составляет примерно 50–60 % (20–30 ед.), а на долю базального инсулина приходится 40–50 %.

Из существующих режимов инсулинотерапии можно выделить следующие:

1) традиционный (инсулин короткого действия перед завтраком и ужином; инсулин средней продолжительности перед завтраком и ужином). В настоящее время эта схема терапии применяется редко;

2) интенсивная инсулинотерапия, или режим многократных инъекций:

— инсулин короткого действия (Инсуман® Рапид) — перед завтраком, обедом, ужином, а перед сном — препарат средней продолжительности действия (Инсуман® Базал);

— инсулин короткого действия (Инсуман® Рапид) — перед завтраком, обедом, ужином; инсулин средней продолжительности (Инсуман® Базал) — перед завтраком и ужином.

В связи с наличием на отечественном рынке препаратов инсулина различных производителей использовать препараты короткого действия и средней продолжительности одновременно можно только в том случае, если они выпускаются одной и той же фирмой. Это связано с тем, что разные компании используют в препаратах инсулина в качестве консервантов и других обязательных компонентов различные добавки, которые могут интерферировать друг с другом и оказывать нежелательное воздействие на организм.

Эффективность инсулинотерапии зависит от многих факторов, в том числе и от однородности суспензии инсулина НПХ, поскольку без надлежащей гомогенизации суспензии может наблюдаться неоднородность различных доз инсулина, взятых последовательно из одного флакона. Согласно результатам исследований, достичь эффективного ресуспензирования уже с трех переворачиваний удалось только в картриджах Инсуман® Базал благодаря наличию в них трех металлических шариков. В остальных исследуемых препаратах (Хумулин НПХ, Берлинсулин Базал, Протафан) гомогенизация суспензий достигалась только с 10 перемешиваний. Таким образом, получаемые дозы данных инсулинов при неполных режимах ресуспензирования могут быть потенциально опасны при подкожном введении пациентам.

Мировой клинический опыт показал, что использование высокотехнологичных препаратов человеческого инсулина, применение современных схем инсулинотерапии позволяет значительно быстрее достичь компенсации заболевания, снизить количество побочных эффектов лечения и риск развития и прогрессирования хронических осложнений у больных СД.

*Список литературы находится в редакции*

*Получено 26.03.12* □