

**Л.К. Соколова**

*Соколова Любовь Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент  
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко» Национальной академии  
медицинских наук Украины, доцент кафедры диабетологии Национальной медицинской академии  
последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев*

## Инсулиноterapia с применением генно-инженерных препаратов человеческого инсулина: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

В 2012 г. исполнилось 90 лет от начала применения инсулина для лечения больных сахарным диабетом (СД) — события, позволившего изменить судьбу обреченных на быструю смерть пациентов и обеспечить большинству из них практически полноценную жизнь. Фундаментальные исследования в области диабетологии раскрыли многие стороны этиологии и патогенеза СД, предложены различные подходы к лечению больных. Однако сегодня, как и десятки лет назад, пожизненное ежедневное введение инсулина остается единственным условием выживания больных СД 1-го типа и части нуждающихся в инсулинотерапии больных СД 2-го типа.

Инсулин занимает в истории науки особое место. За одну и ту же молекулу Нобелевский комитет дважды присуждал премию: в 1923 г. — Фредерику Бантингу (Frederick Banting) и Джону Маклеоду (John Macleod) за открытие, а в 1958 г. — Фредерику Сенгеру (Frederick Sanger) за установление его химического состава (инсулин и здесь оказался первым: первым белком с полностью расшифрованной последовательностью аминокислот). В 1978 г. инсулин стал первым человеческим белком, синтезированным в генетически модифицированной бактерии. С инсулина началась новая эпоха биотехнологии: в 1982 г. появился натуральный человеческий инсулин, синтезированный в биореакторе генно-модифицированными бактериями кишечной палочки.

В производстве инсулина выделяют несколько периодов:

1. Инсулины I генерации — свиной и говяжий инсулин.
2. Инсулины II генерации — монопиковые и монокомпонентные инсулины.
3. Инсулины III генерации — полусинтетический и генно-инженерный инсулин.
4. Инсулиновые аналоги и ингаляционный инсулин.

За прошедшие годы совершенствовалась технология производства инсулина, внедрен в практику человеческий инсулин, разработаны аналоги инсулина ультракороткого и длительного действия, усовершенствована техника введения препарата. Если на заре инсулинотерапии основной задачей лечения больных СД была борьба за их вы-

живание, то в последние десятилетия совершенствование инсулинотерапии направлено на улучшение качества жизни, воплощение в действительность цели лечения — достижение стабильной компенсации, обеспечивающей больному СД полноценную жизнь.

Согласно современным рекомендациям наиболее влиятельных организаций, занимающихся изучением СД — Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association — ADA), Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes — EASD), Международной диабетической ассоциации (International Diabetes Federation — IDF), содержание в крови гликозилированного гемоглобина (glycated hemoglobin — HbA1c) должно быть <7,0%. Миллионы людей знают уровень своего артериального давления, знакомы с оптимальными показателями липидного обмена, однако почти 75% больных СД не имеют представления об уровне содержания у них HbA1c, и такое же число пациентов, вероятно, не знают оптимальных значений этого показателя.

Между тем, данные клинических исследований свидетельствуют о значении достижения этого показателя в снижении риска многочисленных осложнений СД. Повышение уровня HbA1c у пациентов свидетельствует о плохом контроле гликемии, такие больные характеризуются повышенным риском развития СД-обусловленных микро- и макрососудистых осложнений, включая диабетическую ретинопатию, нейропатию, нефропатию и заболевания сердечно-сосудистой системы.

Гипергликемия — это не только основной симптом СД, но и патогенетический фактор развития специфических осложнений. Феномен глюкозотоксичности определяет прогрессирование заболевания. Существует несколько механизмов повреждающего действия гипергликемии на сосуды: гликозилирование белков, метаболизм глюкозы с образованием сорбитака и фруктозы, оксидативный стресс как результат аутоксигенирования глюкозы, активация протеинкиназы С и др. Сегодня абсолютно доказанным фактом считается то, что адекватный метаболический контроль ведет не только к уменьшению выраженности симптомов СД, но и к снижению прогрессирования заболевания и риска развития микроангиопатии.

Исследования, проводимые в течение >15 лет, показали значение контроля гликемии и важность достижения целевого значения HbA1c <7,0% у большинства больных СД. Основная часть результатов получена в рамках двух исследований, ставших вехами в диабетологии, — проспективного диабетологического исследования (United Kingdom Prospective Diabetes Study — UKPDS) и исследования по контролю и осложнениям сахарного диабета (Diabetes Control and Complications Trial — DCCT). Согласно имеющимся данным, снижение HbA1c на 1% способно уменьшать риск развития серьезных осложнений заболевания. Однако, несмотря на совершенствование препаратов инсулина и способов его введения, неконтролируемая гипергликемия является глобальной проблемой: лишь 31–67% пациентов достигают целевого уровня HbA1c.

Современный алгоритм лечения СД 2-го типа предусматривает сравнительно раннее начало инсулинотерапии, что можно считать наиболее физиологичным подходом. Все больные СД, у которых отсутствует, недостаточна или не поддается стимуляции собственная секреция инсулина, нуждаются в немедленной и пожизненной инсулинотерапии. Промедление в назначении инсулина влечет прогрессирование симптомов декомпенсации заболевания (нарастающие признаки дегидратации, потеря массы тела, адинамия, кетоз, кетоацидоз и др.), что приводит к развитию диабетической комы, угрожающей жизни больного. Выраженная и длительная декомпенсация СД способствует развитию и быстрому прогрессированию диабетической ангиопатии и нейропатии. В инсулинотерапии нуждаются 100% больных СД 1-го типа и >30% всех больных СД 2-го типа.

Показаниями к назначению инсулинотерапии являются:

1. СД 1-го типа, независимо от возраста.
2. Кетоацидоз и диабетическая кома, независимо от типа СД.
3. Перенесенная панкреатэктомия.

4. СД 2-го типа при неэффективности диетотерапии и пероральных гипогликемизирующих средств.

5. СД 2-го типа при:

- значительной и прогрессирующей потере массы тела любого генеза;
- длительных воспалительных процессах любой локализации, заболеваниях крови с лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией, тяжелых поражениях желудочно-кишечного тракта, печени и почек с их функциональной недостаточностью;
- облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и диабетической микроангиопатии с трофическими язвами стоп, гангреней нижних конечностей;
- тяжелых дистрофических и острых воспалительных поражениях кожи;
- беременности, родах и кормлении грудью.

Необходимо отметить, что, согласно утвержденному приказом МЗ Украины от 21.12.2012 г. № 1118 Унифицированному клиническому протоколу первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи «Сахарный диабет 2-го типа», показаниями к назначению инсулинотерапии являются:

- недостижение индивидуальных целей гликемического контроля ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) при приеме максимально возможных и переносимых доз комбинированной гипогликемизирующей терапии;
- впервые выявленный СД 2-го типа при наличии симптоматики значительной клинической декомпенсации (уровень  $HbA_{1c} > 9\%$ );
- кетоацидоз;
- необходимость оперативного вмешательства, инфаркт миокарда, инсульт или обострение хронического заболевания.

**Цель инсулинотерапии — обеспечить стабильную компенсацию СД.** Подчеркнем, что к критериям компенсации заболевания у каждого пациента следует подходить индивидуально, с учетом возраста, длительности СД, а также наличия, характера и выраженности сосудистых осложнений.

Целевые уровни гликемии,  $HbA_{1c}$ , максимально приближенных к норме, и аглюкозурии следует добиваться у лиц молодого возраста с небольшой длительностью заболевания. К максимальной компенсации СД необходимо стремиться, прежде всего, у больных с впервые выявленным заболеванием, пациентов молодого и среднего возраста без выраженной диабетической ангио- и нейропатии, а также беременных.

Строгий гликемический контроль не следует рекомендовать детям в возрасте до 5 лет из-за возможного развития глубоких неврологических и психических нарушений в результате гипогликемических состояний. У больных пожилого и старческого возраста, для которых последствия гипогликемии могут быть более серьезными, нежели риск развития поздних осложнений СД, можно добиваться

только тех уровней гликемии и глюकोзурии, при которых устраняются клинические симптомы заболевания и достигается удовлетворительное самочувствие. У отдельных пациентов с тяжелым многолетним анамнезом СД не представляется возможным достичь указанных уровней гликемии, не избежав гипогликемических реакций.

В то же время успешное проведение интенсивной инсулинотерапии требует определенных условий. Так, больной должен быть:

- обеспечен инсулином и средствами его введения;
- обеспечен средствами самоконтроля;
- обучен и мотивирован к проведению интенсивной инсулинотерапии.

При СД 2-го типа выделяют показания для временной и постоянной инсулинотерапии. **Постоянную инсулинотерапию** у больных СД 2-го типа можно применять в следующих ситуациях:

1. Инсулин следует назначать безотлагательно больным с клинически явным дефицитом инсулина с проявлениями кетоза, глюкозурии, уменьшением массы тела, что чаще всего связано с дегидратацией. Существуют данные о том, что в 10–20% случаев СД, развившегося в зрелом возрасте, определяют признаки аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, то есть маркеры СД 1-го типа. У таких больных наблюдается медленно прогрессирующий инсулинзависимый СД — латентное аутоиммунное заболевание взрослых (latent autoimmune diabetes in adults — LADA). Обычно это лица в возрасте  $>35$  лет, без ожирения, у которых быстро развивается инсулинозависимость.

2. В ситуациях, когда есть противопоказания к применению пероральных гипогликемизирующих препаратов. Почечная или печеночная недостаточность, период беременности, явные признаки инсулиновой недостаточности (развитие кетоза) являются классическими противопоказаниями к применению любых пероральных гипогликемизирующих препаратов. Тяжелые формы диабетической ангиопатии, выраженная периферическая нейропатия с болевым синдромом, развитие синдрома диабетической стопы с выраженными трофическими расстройствами также являются показанием к инсулинотерапии.

3. В связи с первичной или вторичной сульфаниламидорезистентностью у 20% больных СД 2-го типа (по некоторым данным — у 30%) отмечают отсутствие или минимальный эффект от применения пероральных гипогликемизирующих препаратов в течение первых 3 мес лечения, и возникает необходимость в инсулинотерапии. Первичная нечувствительность к пероральным гипогликемизирующим препаратам наблюдается у тех больных, у которых СД 2-го типа диагностируют значительно позже его фактического существования, и связано это чаще с развитием инсулиновой недостаточности. У 5–10% больных ежегодно развивается

вторичная сульфаниламидорезистентность, когда происходит ухудшение гликемического контроля, несмотря на соблюдение диеты и прием максимальной дозы таблетированных препаратов. Обычно это лица, болеющие на протяжении 12–15 лет.  $\beta$ -Клетки поджелудочной железы у этих пациентов уже не в состоянии вырабатывать достаточное количество инсулина, несмотря на стимулирующий эффект сульфаниламидов. У этих категорий больных инсулинотерапия является методом выбора.

Инсулин необходимо назначать не откладывая при проявлениях его недостаточности или наличии выраженной декомпенсации заболевания. При постоянной гликемии на уровне  $\geq 13$  ммоль/л альтернативы инсулинотерапии не существует. У пациентов без избыточной массы тела лечение инсулином быстро и существенно улучшает состояние метаболического контроля. У пациентов с ожирением не всегда сразу наблюдают положительный эффект. Поэтому, если гликемия у них не превышает 11 ммоль/л, от инсулинотерапии можно воздержаться. Больные с ожирением, у которых заболевание декомпенсировано при приеме пероральных гипогликемизирующих препаратов и остается плохо компенсированным при инсулинотерапии, представляют наиболее сложную категорию.

**Временная инсулинотерапия** чаще связана с развитием обратимой вторичной резистентности к таблетированным гипогликемизирующим препаратам у больных СД 2-го типа и показана в следующих случаях:

1. При некоторых острых состояниях (инфаркт миокарда, инфекционные заболевания с высокой температурой тела, тяжелые интеркуррентные заболевания или стрессовые ситуации), когда возможна резкая декомпенсация заболевания, в основном за счет выброса большого количества контринсулиновых гормонов (катехоламинов, глюкагона, кортизола), а также цитокинов.

2. При заболеваниях, требующих сопутствующей терапии кортикостероидами.

3. При требующих наркоза хирургических вмешательствах, травмах, ожогах, интоксикациях.

4. При симптомах дефицита инсулина — кетозе и значительной потере массы тела, даже у лиц с ожирением. Инсулинотерапия позволит быстро восстановить метаболическую компенсацию и позже успешно применять терапию пероральными гипогликемизирующими препаратами. Переводить больного снова на пероральные гипогликемизирующие препараты или диету возможно в случаях, если доза инсулина не превышает 20 МЕ у лиц с нормальной массой тела или 40 МЕ — у лиц с ожирением.

Иногда временно назначают инсулинотерапию пациентам с хронической декомпенсацией СД с целью восстановления эффективности пероральных гипогликемизирующих препаратов. Введение экзогенного инсулина дает отдых  $\beta$ -клеткам

поджелудочной железы и после устранения отрицательного влияния глюкозотоксичности секреция инсулина восстанавливается. Однако подобное применение инсулинотерапии не поддерживается некоторыми диabetологами, поскольку при длительных наблюдениях преимуществ такого подхода не отмечено.

Неправильными являются представления о том, что СД 2-го типа — это нетяжелое заболевание. Среди таких пациентов в 2–4 раза чаще диагностируют различные проявления макроангиопатии (сердечно-сосудистая патология, нарушение церебрального кровообращения) по сравнению с лицами того же возраста, не болеющими СД. У значительной части пациентов развиваются нефропатия и ретинопатия. Несмотря на то что метаболические нарушения могут быть умеренными, вероятность развития поздних осложнений такая же, как и при СД 1-го типа.

Инсулинотерапия у больных СД 2-го типа обеспечивает:

- быстрое устранение симптомов гипергликемии;
- улучшение гликемического контроля, уменьшение отрицательного влияния глюкозотоксичности на секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы;
- подавление избыточной продукции глюкозы печенью, что значительно влияет на уровень гликемии натощак;
- повышение чувствительности периферических тканей к инсулину;
- нормализацию липидного профиля крови за счет повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и снижения содержания холестерина липопротеидов низкой плотности;
- профилактику развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений.

Большим СД 2-го типа инсулинотерапия может быть назначена в качестве монотерапии или в виде комбинированного лечения с различными пероральными гипогликемизирующими средствами. Несомненным преимуществом комбинированной терапии является возможность одновременного влияния на разные патогенетические звенья: содержание инсулина в крови, секрецию его β-клетками поджелудочной железы, продукцию глюкозы печенью, утилизацию глюкозы, всасывание углеводов и чувствительность периферических тканей.

Отмечено, что при комбинированной терапии доза инсулина, необходимая для компенсации заболевания, снижается практически в 2 раза, улучшаются показатели гликемического контроля и HbA1c.

Комбинированная терапия пероральными гипогликемизирующими препаратами и инсулином при СД 2-го типа имеет следующие преимущества:

- улучшение метаболического контроля;
- необходимость применения более низкой дозы инсулина;
- меньшая прибавка массы тела;

- легче убедить больного перейти на этот вид терапии.

Согласно современным отечественным рекомендациям, препаратом выбора для лечения пациентов с СД в Украине является генно-инженерный человеческий инсулин (Міністерство охорони здоров'я України, 2013).

Не вызывает сомнений, что современные препараты инсулина должны одновременно обеспечивать эффективность, безопасность и удобство применения.

Вариабельность абсорбции инсулина приводит к непрогнозируемым колебаниям уровня глюкозы в крови, повышает риск гипогликемии и, таким образом, может приводить к снижению приверженности пациентов лечению. К факторам, влияющим на вариабельность абсорбции инсулина НПХ (нейтральный протамин Хагердона, *англ.* Neutral Protamine Hagedorn — NPH), относят:

- выбор места инъекции;
- скорость всасывания из подкожной жировой клетчатки;
- точность дозирования инъекционными устройствами;
- тип инсулина;
- физическую нагрузку;
- условия окружающей среды;
- гомогенность кристаллической суспензии.

Чем более гомогенна суспензия инсулина, тем меньше вариабельность действия, а значит, ниже риск развития гипогликемии. В отличие от других инсулинов НПХ, для ресуспензирования которых, согласно инструкциям, необходимо переворачивание флакона с суспензией >10 раз, в картридже препарата Инсуман® Базал и Инсуман® Комб 25 («Санofi-Авентис Украина») имеется три тяжелых металлических шарика, обеспечивающих ресуспензирование суспензии при меньшем количестве переворачиваний. Так, для препарата Инсуман® Базал возможно хорошее ресуспензирование при 3–6-кратном переворачивании картриджа, что очень важно при самостоятельном проведении инъекций больными (Kaiser P. et al., 2010).

Интенсивная инсулинотерапия позволяет в какой-то степени приблизить больных СД к физиологической секреции инсулина, снижая риск развития осложнений. Несмотря на постоянное совершенствование режимов инсулинотерапии (появление аналогов инсулина, новых систем для введения), неудобство многократных инъекций инсулина может представлять собой препятствие хорошему гликемическому контролю. Таким образом, остается потребность в усовершенствовании устройств для введения инсулина, которые были бы просты и удобны для больных.

Часто и пациенты, и врачи избегают назначения инсулина вследствие необоснованных страхов, что приводит к длительному периоду декомпенсации и повышению риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Одним из барьеров на пути старта инсулиноте-

рапии является возникновение дополнительных неудобств ввиду необходимости выполнять инъекции и трудности соблюдения рекомендаций по введению инсулина, особенно у лиц пожилого возраста и больных с впервые назначенной инсулинотерапией.

Все это подчеркивает актуальность применения высококачественной и доступной одноразовой шприц-ручки СолоСтар® для введения препаратов генно-инженерного человеческого инсулина Инсуман® Рапид, Инсуман® Базал и Инсуман® Комб 25.

Согласно мнению врачей-специалистов и пациентов, одноразовая шприц-ручка СолоСтар® удобна и проста в применении в условиях реальной клинической практики (Carter J., Roberts A., 2008).

Шприц-ручка СолоСтар® обладает следующими преимуществами:

1. Является единственной одноразовой шприц-ручкой со шкалой дозирования 1–80 МЕ, что дает возможность введения большей дозы инсулина в одной инъекции (максимальная доза — 80 МЕ).

2. Шприц-ручка имеет шаг в 1 МЕ, благодаря чему легко установить, титровать и адаптировать дозу.

3. Для пациентов пожилого возраста и с плохим зрением дополнительным удобством является возможность слышать щелчки при наборе дозы; подтверждением введения набранной дозы инсулина является возврат селектора дозы к нулевой отметке. Таким образом пациент уверен в точности введения дозы инсулина. Тактильная маркировка кнопки также позволяет слабовидящим пациентам правильно выбрать необходимый инсулин.

4. Благодаря цветовой маркировке и тактильной маркировке кнопок на шприц-ручке легко дифференцировать инсулины Инсуман® Базал, Инсуман® Комб 25 и Инсуман® Рапид.

Таким образом, применение хорошо зарекомендовавших себя в терапии СД препаратов Инсуман® Рапид, Инсуман® Базал и Инсуман® Комб 25, выпускаемых сегодня в одноразовой шприц-ручке СолоСтар®, может помочь в лечении больных, обеспечивая безопасное, точное и удобное введение современных препаратов инсулина.

## Список использованной литературы

Міністерство охорони здоров'я України (2013) Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18.07.2013 № 618 «Про затвердження Медичних рекомендацій щодо призначення хворим на цукровий діабет препаратів інсуліну» ([http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20130718\\_0618.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130718_0618.html)).

Carter J., Roberts A. (2008) Usability of a pre-filled insulin injection device in a 3-month observational survey of everyday clinical practice in Australia. *Curr. Med. Res. Opin.*, 24(10): 2741–2749.

Kaiser P., Maxeiner S., Weise A. et al. (2010) Assessment of the mixing efficiency of neutral protamine Hagedorn cartridges. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 4(3): 652–657.

Получено 16.12.2013

# Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

## 1. Назовите инсулин, относящийся к третьей исторической генерации:

- свиной и говяжий инсулин
- монопиковые и монокомпонентные инсулины
- генно-инженерный инсулин
- инсулиновый аналог

## 2. Сколько лет насчитывает история применения инсулина?

- 50
- 60
- 70
- 90

## 3. Какой показатель контроля гликемии является наиболее прогностически важным?

- глюкоза в плазме крови натощак
- постпрандиальная глюкоза в плазме крови
- С-пептид
- HbA1c

## 4. Какая величина показателя HbA1c свидетельствует о достижении целевого значения гликемического контроля в общей популяции пациентов с СД?

- HbA1c <9,0%
- HbA1c <7,0%
- HbA1c >6,5%
- HbA1c <6,5%

## 5. Общими показаниями к назначению инсулинотерапии являются:

- СД 1-го типа, независимо от возраста
- кетоацидоз и диабетическая кома независимо от типа СД
- состояние после панкреатэктомии
- СД 2-го типа при неэффективности диетотерапии и пероральных гипогликемизирующих средств

- все перечисленное

## 6. Показаниями к назначению инсулинотерапии при СД 2-го типа являются:

- отсутствие достижения целевых показателей компенсации СД при приеме комбинированной гипогликемизирующей терапии в максимально переносимых дозах
- кетоацидоз
- беременность
- состояние тяжелой декомпенсации при впервые выявленном СД 2-го типа
- все перечисленное

## 7. Какой категории пациентов не рекомендован строгий гликемический контроль из-за риска гипогликемических состояний?

- пациенты пожилого возраста, дети в возрасте до 5 лет
- пациенты молодого возраста с СД 1-го типа
- пациенты со впервые выявленным СД 2-го типа
- пациенты с СД 2-го типа с наличием кардиоваскулярного события в анамнезе

## 8. По истечении какого периода неэффективной гипогликемизирующей терапии у пациента следует заподозрить наличие сульфаниламидорезистентности?

- 1 мес
- 6 мес
- 3 мес
- 12 мес

## 9. Инсулинотерапия больных СД 2-го типа обеспечивает:

- быстрое исчезновение симптомов гипергликемии

- уменьшение отрицательного влияния глюкозотоксичности на секрецию инсулина  $\beta$ -клетками
- подавление избыточной продукции глюкозы печенью, что значительно влияет на уровень гликемии натощак
- повышение чувствительности периферических тканей к инсулину
- профилактику развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений
- все перечисленное

## 10. К факторам, влияющим на вариабельность абсорбции инсулина НПХ, относятся:

- выбор места инъекции
- точность дозирования инъекционными устройствами
- тип инсулина
- гомогенность кристаллической суспензии
- все перечисленное

## 11. Что отличает картриджи препаратов человеческого инсулина Инсуман® Базал и Инсуман® Комб 25?

- наличие стеклянного шарика для перемешивания
- наличие трех металлических шариков для ресуспензирования
- отсутствие необходимости в специальных действиях по перемешиванию инсулина

## 12. Каковы преимущества шприц-ручки СолоСтар®?

- шкала дозы 1–80 МЕ (максимальная доза — 80 МЕ)
- шаг дозы 1 МЕ, удобство титрования и адаптации дозы
- цветокодирование и тактильная маркировка кнопки
- все перечисленное

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу:  
01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

### Контактные данные:

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_