

Лечение сахарного диабета типа 1 на современном этапе

И.И. Дедов, М.И. Балаболкин

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет типа 1 остается неизлечимым заболеванием, и для сохранения жизни и трудоспособности больной должен постоянно получать инсулинотерапию, которая остается пожизненной, что, естественно, создает определенные трудности как для больного, так и для врача в связи с необходимостью поддержания состояния углеводного обмена, близкое к тому, которое имеется у здорового человека.

Сосудистые осложнения диабета остаются главной причиной ранней инвалидизации и высокой летальности. Развитие и прогрессирование сосудистых осложнений обусловлено несколькими факторами, главным из которых является гипергликемия. В этой связи поиск новых препаратов и схем лечения СД направлен на восстановление нарушенного углеводного обмена и возможность его сохранения в близких к нормальным значениям в течение длительного времени.

Понимание значимости гипергликемии в механизмах развития сосудистых осложнений находит свое отражение и в изменении критериев компенсации углеводного обмена при сахарном диабете. В понятие компенсации СД врачи-диабетологи в различные годы включали целевые установки для снижения гликемии в крови до приемлемого уровня, для достижения которого были направлены все лечебные мероприятия. Таким образом, критерии компенсации СД пересматривались на протяжении последних 20 лет, что наглядно представлено в табл. 1.

Терапия СД комплексная и включает в себя несколько компонентов: 1) диету; 2) применение ле-

карственных средств; 3) дозированную физическую нагрузку; 4) обучение больного и самоконтроль; 5) профилактику и лечение поздних осложнений СД.

Задачей лечения СД является достижение компенсации СД. Современные критерии компенсации СД типа 1, предложенные Европейской группой по политике СД типа 1 в 1998 г., представлены в табл. 2.

Диета: а) физиологическая по составу продуктов; б) низкокалорийная – при диабете 1 типа и субкалорийная – при сахарном диабете 2 типа; в) 4-5 кратный прием пищи в течение суток; г) исключить легкоусвояемые углеводы; д) достаточное содержание клетчатки (волокно); е) из общего количества жиров около 40-50% должны быть жиры растительного происхождения.

Соотношение основных ингредиентов в суточном рационе больного не отличается от такового для здорового человека, т.е. около 60% общей калорийности пищи покрывается за счет углеводов, 24% – за счет жиров и 16% – за счет белков.

Многократный (4-5-кратный) прием пищи в течение суток позволяет более адекватно моделировать взаимоотношения между уровнем инсулина и содержанием глюкозы в крови, приближаясь к тем показателями, которые имеют место у здорового человека.

Физические нагрузки и лечебная физкультура являются обязательным компонентом терапии больных сахарным диабетом. Объем физической нагрузки должен быть определен с учетом возраста больного, состояния сердечно-сосудистой системы и компенсации углеводного обмена. Любая физическая нагрузка сопровождается снижением уровня

Таблица 1

Рекомендации по компенсации сахарного диабета

Период	Рекомендация	Глюкоза натощак	Постприандиальная глюкоза	HbA1c, %
До 1993 г. до DCCT	Начало или изменение терапии	200 мг % 11,1 ммоль/л		9-10
После DCCT	Начало или изменение терапии	140 мг % 7,8 ммоль/л	150 мг % 8,4 ммоль/л	8
1997 г. по 2000 г.	Цели лечения Новые диагностические критерии	80-120 мг % 4,5-6,7 мм/л	90-130 мг % 5-7,2 мМ/л ≥126 мг % ≥7,0 мМ/л	<7
2000 г. по наст. время	Определение нормогликемии	≤ 99 мг % ≤ 5,5 ммоль/л	≤ 109 % ≤ 6,1 ммоль/л	≤ 6

глюкозы в крови и интенсивность его снижения определяется двумя факторами: повышением скорости поглощения глюкозы из крови работающей мышцей и ускорением всасывания инсулина из места его введения (обычно конечности) благодаря усилению кровообращения при повышенной физической активности. Эти два фактора могут способствовать развитию гипогликемической комы, поэтому в день занятия физкультурой инъекцию инсулина необходимо сделать в область живота, а непосредственно перед физической нагрузкой принять дополнительно небольшое количество углеводов. Обычно рекомендуется 20 г углеводов до занятий физкультурой и через каждые 60 минут, если занятия продолжаются. В случае, если занятия физкультурой требуют больших физических затрат или продолжительны по времени, то углеводы принимают по 40 г каждый час, а доза инсулина в этот период должна быть снижена.

Физическая нагрузка у больного с недостаточно компенсированным диабетом может привести к гипергликемии и появлению умеренного кетоацидоза, что сопровождается повышением содержания ацетона в моче. В связи с этим занятия физкультурой следует проводить лишь после компенсации состояния углеводного обмена.

Следует иметь в виду, что длительные занятия физкультурой (в течение нескольких часов) могут вызвать гипогликемию спустя несколько часов или даже на следующий день. Это объясняется увеличением поглощения глюкозы мышцами (повышенная экспрессия в мышце GLUT-4, т.е. глюкозных транспортеров, обусловленная физической нагрузкой) и почти полным исчезновением запасов гликогена в мышцах. Кроме того, длительная физическая нагрузка сопровождается увеличением содержания свободных жирных кислот в крови и их повышенным окислением, что снижает чувствительность тканей к инсулину и способствует развитию гипогликемии.

Ежедневные физические нагрузки должны быть неотъемлемой и составной частью комплексной терапии СД. Они положительно влияют на течение

диабета и способствуют поддержанию его стойкой компенсации при заметном снижении потребности в инсулине. Регулярные тренировки способствуют нормализации липидного обмена, улучшают микроциркуляцию, активируют фибринолиз, нормализуют повышенную секрецию катехоламинов в ответ на стрессовую ситуацию, что в итоге предотвращает развитие сосудистых осложнений (ангиопатии). У больных диабетом, регулярно занимающихся физкультурой, отмечены стабилизация и даже регресс сосудистых осложнений СД.

Обучение больных является также обязательным компонентом проводимого лечения. Многолетние исследования показывают, что только обучение больного и выполнение им всех рекомендаций, которые он получил в период обучения в школе больного диабетом, способствуют снижению уровня гликозилированного гемоглобина в крови на 0,9-1,5%.

В процессе обучения больной должен получить знания и четкое представление о ежедневном режиме и проведении различных манипуляций, необходимых для поддержания стабильного течения диабета (выполнение рекомендаций по диете, умение определять содержание глюкозы в крови и моче, рассчитать количество хлебных единиц в продуктах питания, принимаемых в конкретное время дня, и рассчитать при этом необходимую дозу инсулина и т.п.). Научиться поддерживать нормальный образ жизни (отказ от курения, сокращение до минимума приема алкоголя, соблюдение времени сна, отдыха и рабочей активности и т.д.)

Инсулинотерапия. В зависимости от характера течения диабета инсулинотерапия показана примерно в 30-35% случаев. Это больные СД типа 1, которые составляют до 10-15% всех больных диабетом, а также больные СД типа 2 инсулинопотребного подтипа, на долю которых приходится 15-25% от всех больных СД типа 2.

Цели инсулинотерапии: 1) нормализовать обмен глюкозы (идеально-нормализовать содержание глюкозы в крови натощак, не допускать после приема пищи его избыточного повышения, гипергликемии, глюкозурии и гипогликемии; удовлетворительно — добиваться ликвидации клинических симптомов диабета, кетоза, избыточной гиреогликемии, резко выраженной часто возникающей или недиагностируемой гипогликемии; 2) оптимизировать диету и поддерживать нормальную массу тела больного; 3) нормализовать жировой обмен (по показателям НЭЖК, холестерина, триглицеридов, бета-оксимасляной кислоты в сыворотке крови); 4) повысить качество жизни и добиться нормального и свободного образа жизни больного; 5) проводить профилактику развития или свести до минимума сосудистые и неврологические осложнения диабета.

Общими показаниями к назначению инсулина больным диабетом являются: 1) СД 1 типа; 2) кето-

Таблица 2

Биохимические показатели контроля сахарного диабета типа 1

Показатель	Здоровые	Адекватный контроль	Неадекватный контроль				
Глюкоза, ммоль/л							
				до еды	4.0-5.0 (70-90мг/дл)	5.1-6.5 (91-120мг/дл)	> 6.5 (>120)
				после еды (пик)	4.0-7.5 (70-135мг/дл)	7.6-9.9 (136-160мг/дл)	>9.0 (>160)
перед сном	4.0-5.0 (70-90мг/дл)	6.0-7.5 (110-135мг/дл)	>7.5 (>135)				
НbA1c, % (по DCCT)	<6.1	6.2-7.5	>7.5				

ацидоз, диабетическая кома; 3) значительное похудание; 4) возникновение интеркуррентных заболеваний; 5) оперативное вмешательство; 6) беременность и лактация; 7) отсутствие эффекта от применения других методов лечения.

Расчет разовых и суточной доз инсулина производят с учетом уровня гликемии и глюкозурии. При прочих равных условиях особую осторожность следует соблюдать при определении доз инсулина в случаях поражения почек, так как низкие цифры глюкозурии при этом не всегда точно отражают истинный уровень гликемии. Кроме того, почки являются местом деградации (разрушения) инсулина и при нарушении их функции снижается потребность в инсулине, что подлежит обязательной коррекции. В противном случае у больного, казалось бы на обычных для него дозах инсулина, может развиваться выраженная, опасная для жизни, гипогликемия.

Чувствительность больных к экзогенному инсулину различна. Так, 1 ЕД подкожно введенного инсулина способствует усвоению от 2 до 5 г глюкозы. При сильном исхудании первоначальную суточную дозу инсулина рекомендуется исчислять из расчета наибольшей чувствительности к нему организма и только при недостаточном гипогликемическом эффекте постепенно увеличивать дозу до достижения аглюкозурии и нормогликемии. Так, при суточной глюкозурии, например, в 100 г рекомендуется вводить в сутки около 20 ЕД инсулина. Рассчитанная таким образом суточная доза в зависимости от ее величины распределяется на два или три введения с тем, чтобы соотношения между ними были примерно 2:3:1-1,5. В дальнейшем разовая и суточная дозы корректируются по результатам повторных в течение дня исследований содержания глюкозы в крови и моче. Кровь берут обычно перед каждым введением инсулина и приемом пищи (для расчета более точной дозы инсулина гликемию целесообразно определять и через 1,5-2 ч после приема пищи), а мочу собирают по меньшей мере в три порции: две дневные (с 8.00 до 14.00 и с 14.00 до 20.00) и одна ночная (20.00 до 8.00 следующего дня).

При четырехкратном введении инсулина суточная доза его должна быть распределена следующим образом: перед завтраком необходимо ввести 35%, перед обедом — 25%, перед ужином — 30% и перед сном (в 23.00) — 10%, (т.е. в соответствии 3,5:2,5:3:1).

Первоначальные дозы инсулина можно ориентировочно определить по уровню глюкозы в крови. Так, П.Форш рекомендует при гликемии свыше 8,33 ммоль/л (150 мг/100 мл) на каждые последующие 0,22 ммоль/л (5 мг/100 мл) вводить 1 ЕД простого или инсулина короткого действия каждые 6-8 ч.

Больным с вновь выявленным СД типа 1 назначают инсулин в дозе 0,5 ЕД на 1 кг массы тела в сутки;

в период ремиссии (так называемого медового месяца) — 0,4 ЕД/кг, а больным с неудовлетворительной компенсацией диабета — до 0,7-0,8 ЕД/кг в сутки. Как правило, суточная доза инсулина более 1 ЕД/кг в сутки свидетельствует о передозировке инсулина, за исключением беременных в 3-м триместре и детей пубертатного возраста, когда для поддержания углеводного обмена требуются повышенные количества инсулина. Увеличение суточных доз инсулина в период пубертатного возраста связано также с тем, что в этот период наблюдается второй «скачок» роста, требующий повышенного синтеза белка, а инсулин, как известно, является анаболическим гормоном.

Инсулин для лечения СД применяется с 1921 г., и за этот период производство препаратов инсулина претерпело значительные изменения. До середины 90-х годов прошлого столетия применялись препараты инсулина животного происхождения (крупного рогатого скота, свиньи и смешанные препараты инсулина или свино-говяжьего). Установление последовательности аминокислот в молекуле инсулина показало, что перечисленные инсулины отличаются друг от друга аминокислотной последовательностью. Так, говяжий инсулин отличается от инсулина человека тремя аминокислотами, тогда как свиной инсулин — лишь одной аминокислотой. Поэтому инсулин свиньи обладает меньшей антигенной активностью по сравнению с говяжьим инсулином. При использовании инсулинов крупного рогатого скота в сыворотке крови больных выявляется высокий титр антител к инсулину, которые способны комплексоваться с молекулами инсулина, образуя иммунные комплексы антиген-антитела (инсулин-антитела к инсулину), которые, как показали многочисленные научные исследования, участвуют в механизмах патогенеза поздних сосудистых осложнений диабета. Именно по этой причине и в соответствии с рекомендациями Международной Федерации диабета и ВОЗ Фармакологический комитет Минздрава РФ принял решение о применении для лечения детей, подростков и беременных женщин, страдающих сахарным диабетом, препараты инсулина человека генноинженерного происхождения (рекомбинантный или биосинтетический инсулин человека); для терапии взрослых больных СД типа 1 — применение препаратов инсулина человека и полусинтетического происхождения, а для лечения инсулинопотребных больных СД типа 2 — инсулин человека и, возможно, монокомпонентные препараты инсулина свиньи.

Таким образом, препаратом выбора являются инсулины человека генноинженерного или биосинтетического происхождения и все лекарственные формы, полученные на его основе. По данным Международной Федерации диабета на конец 2000 г. почти в 50% стран мира для лечения больных сахарным диабетом применяются только генноинженерные инсулины человека.

Многочисленные препараты инсулина, имеющиеся на рынке и зарегистрированные в Минздраве РФ, различаются по действию: препараты короткого действия; препараты средней продолжительности и препараты длительного действия. К препаратам инсулина короткого и быстрого действия (начало действия – через 30 мин после введения; максимум действия между 2-3 ч после введения и продолжительность – до 6-8 ч) относятся: Актрапид НМ (Ново-Нордиск), Хумулин-регуляр (Эли-Лилли), Инсуман-нормаль (Авентис), а также Биосулин Р (Марвел Лайфсайнсез Лтд.).

Аналоги инсулина человека Хумалог (Эли-Лилли) и инсулин Аспарт или Новорапид (Ново-Нордиск) отличаются от препаратов инсулина короткого действия более быстрым началом (через 10-15 мин после введения) и более короткой общей продолжительностью действия (3-4 ч) по сравнению с простым инсулином. Поэтому указанные аналоги инсулина человека целесообразно называть препаратами инсулина ультракороткого действия.

Как правило, препараты инсулина короткого действия (их называют также растворимыми) вводят подкожно, но в случае необходимости внутримышечно или внутривенно. Время начала и пика действия растворимого инсулина (короткого и быстрого действия) зависит от способа его введения. Так, пик действия инсулина при внутривенном введении наступает через 1 мин, при интраперитонеальном – через 15 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 максимального 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 многих факторов (времени суток и состояния микроциркуляции, введенной дозы, количества подкожно-жировой клетчатки и т.д.).

К препаратам инсулина средней продолжительности действия относятся: Протофан НМ (Ново-Нордиск), Хумулин-базаль или НПХ (Эли-Лилли), Инсуман-базаль (Хехст) и Биосулин Н (Марвел Лайфсайнсез Лтд.). Начало действия препаратов – через 2-2,5 ч после введения; максимум действия через 8-10 ч и длительность действия – 18-24 ч. Следует иметь в виду, что у препаратов указанной группы имеются незначительные вариации (+1-1,5 часа) 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.

Гипогликемический эффект инсулинов пролонгированного действия гораздо дольше, чем препаратов инсулина

короткого действия, благодаря медленному поступлению из места инъекции в межклеточную жидкость и центральное кровообращение. Замедление скорости всасывания инсулина в препаратах типа лент (инсулин цинк суспензия смешанная) обусловлено наличием кристаллов инсулина различной величины. В качестве пролонгатора всасывания инсулина из места введения и действия препаратов типа НПХ (инсуман базаль, протофан) используется белок протамин, получаемый из молок лососевых рыб. В отличие от препаратов типа лент препараты НПХ содержат инсулин и протамин в равном (изофанном) количестве. Инсулины НПХ можно смешивать в одном шприце в любых соотношениях с препаратами короткого действия без изменения фармакокинетики составляющих их частей.

Что же касается препаратов инсулина типа лент, смешивать их в одном шприце с препаратами короткого действия нельзя. В случае смешивания этих препаратов инсулин короткого действия будет взаимодействовать в шприце с кристаллами инсулина лент, переходя в аморфную или кристаллическую форму, теряя при этом все биологические свойства инсулина короткого действия.

Создание препаратов инсулина пролонгированного действия было вызвано необходимостью избавить больного от частых инъекций инсулина короткого действия (3-4 раза в день), так как каждая инъекция связана с отрицательной эмоциональной реакцией на боль от укола, а также с трудностями соблюдения условий асептики и антисептики при многократных инъекциях в домашних условиях, на работе, в командировке и т.п.

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

До последнего времени в России применялись препараты инсулина во флаконах с концентрацией 40 ЕД в 1 мл. По рекомендации ВОЗ, Европейской и Всемирной федерации диабета к 2000 г. многие страны мира перешли на использование препаратов инсулина с концентрацией 100 ЕД в 1 мл. В настоящее время и в нашей стране преимущество отдается препаратам инсулина с концентрацией 100 ЕД/мл. Использование некоторых запасов препаратов инсулина в концентрации 40 ЕД/мл, видимо, займет еще несколько месяцев, после чего в нашей стране больные сахарным диабетом будут полностью переведены на препараты инсулина с концентрацией 100 ЕД/мл.

Рекомбинантные или генноинженерные препараты инсулина человека фирм «Ново-Нордиск», «Эли

Лилли», «Авентис» на отечественном рынке присутствуют длительное время, и диabetологи имеют достаточный опыт по их применению для лечения больных сахарным диабетом. Что касается препаратов инсулина человека рекомбинантного или генноинженерного происхождения фирмы «Марвел Лайфсайнсез Лтд.», то эти препараты производятся соответствующей компанией из субстанции генноинженерного происхождения фирмы «Диосинт» (Франция) и отвечают всем современным требованиям, предъявляемым к препаратам инсулина. Препараты инсулина рекомбинантного происхождения Биосулин Р и Биосулин Н в 2002 г. прошли клиническую апробацию в 5 Московских специализированных клиниках. Исследования показали, что препараты Биосулин Р и Биосулин Н обладают высокой эффективностью и отвечают всем требованиям безопасности лекарственных веществ. Так, на фоне применения указанных инсулинов отмечалось снижение титра антиинсулиновых антител в сыворотке крови обследованных больных. Улучшилась компенсация СД, о чем свидетельствует как снижение гликемии натощак и через 2 ч после приема пищи, так и уровня гликозилированного гемоглобина. Планируется развернуть производство биосулина Р и Н на базе российского фармацевтического предприятия ОАО «УФАВИТА».

Существует несколько схем лечения СД различными препаратами инсулина. С 1920 по 1930 г. применялись только препараты инсулина короткого действия. В 1940 г. в связи с разработкой протамин-цинк инсулина была предложена схема его использования в сочетании с инсулином короткого действия. С 1960 по 1965 г. большинство клиницистов рекомендовали применять инсулин короткого действия и средней продолжительности (лента, лонг, изофан, протофан и др.) утром и вечером или 3 раза в день перед едой инсулин короткого действия, а на ночь препарат инсулина семилента (семилонг). С 1980 г. более широко рекомендуется трех кратное введение инсулина короткого действия в течение дня, а в 22 или 23 ч — инъекция инсулина средней продолжительности действия (протофан, инсуман базаль и др.) или длительного действия — ультралента (ультратард). Этот вид терапии получил название интенсивной инсулинотерапии. Препараты инсулина средней продолжительности или длительного действия можно вводить 2 раза в день (утром и на ночь в 23 ч).

Исследования, проведенные с помощью биостатора, показали, что у здорового человека секреция инсулина имеет дискретный характер на протяжении суток. Причем такая секреция дискретная секреция в ответ на повышение гликемии крови осуществляется на фоне базального высвобождения инсулина из поджелудочной железы со скоростью 1-2 ЕД/ч. При последнем режиме введенный препарат инсулина длительного действия (ультратард или

ультралента) создает «имитацию» «базальной» секреции инсулина, а введение инсулина короткого действия за 30 мин до еды обеспечивает дополнительный пик повышения содержания инсулина в крови, совпадающий по времени с постабсорбционной гипергликемией. В некоторых случаях хорошие результаты были получены при введении препарата инсулина ультратард (ультралента) утром и вечером, что не подтверждается работами последних лет.

Среди многочисленных схем введения препаратов инсулина, предложенных в различные годы, в настоящее время рекомендуются следующие: 1) утром перед завтраком — инсулин короткого действия (Биосулин Р или другой препарат инсулина человека-Актрапид НМ, Инсуман рапид или Хумулин регуляр) + инсулин средней продолжительности действия (Биосулин Н или Протафан НМ, Инсуман-базаль или Хумилин Н); перед ужином — инсулин короткого действия и в 22 или 23 ч (на ночь) — инсулин средней продолжительности действия; 2) инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином, а на ночь в 23 ч — Ультратард НМ или Хумулин ультралента (препараты инсулина длительного действия); 3) инсулин длительного действия Ультратард НМ или Хумулин ультралента утром, а инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином. Как видно, 2-я и 3-я схемы отличаются лишь временем введения инсулина длительного действия. По нашим данным, предпочтительнее инсулин длительного действия использовать на ночь. Кроме того, вместо инсулина длительного действия у некоторых больных можно применять инсулин средней продолжительности действия в то же время (23 ч).

Следует указать, что 2-я и 3-я схемы введения инсулина часто дополняются в случае необходимости 1-2 инъекциями инсулина короткого действия перед вторым завтраком и полдником. Такой режим многократных инъекций инсулина, как и введение инсулина с помощью микронасосов или дозаторов инсулина, принято называть интенсивной инсулиновой терапией. Практика показывает, что интенсивная инсулиновая терапия позволяет достичь длительной компенсации диабета на протяжении длительного времени, что является непременным условием профилактики поздних сосудистых осложнений диабета.

Таким образом, препаратами выбора для лечения больных сахарным диабетом являются инсулины человека рекомбинантного или генноинженерного происхождения, которые обладают высокой эффективностью, безопасностью, способностью уменьшать или задерживать развитие сосудистых осложнений диабета, а при их наличии — стабилизировать прогрессирование сосудистых осложнений диабета, что снижает инвалидизацию и летальность больных сахарным диабетом