

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

И.И. Бурко

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2013

УДК 616.379-008.64-085.375:577.175.722(075.a)

ББК 52.81я73

Б 91

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
Протокол № 7 от 11.12. 2013 г

Автор:

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии *И.И. Бурко*

Рецензенты:

- 1-я кафедра внутренних болезней БГМУ;
- зав. отделением эндокринологи 10-й ГКБ г. Минска, к.м.н. Короленко Г.Г.

Бурко И.И.

Б 91 Инсулинотерапия: учеб – метод. пособие /И.И. Бурко.-Минск.:
БелМАПО, 2013. – 17с.

ISBN 978-985-499-725-4

В учебно-методическом пособии обобщены современные представления
об основных принципах инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа, терапевти-
ческих целях, схемах и правилах инсулинотерапии.

Предназначено для врачей эндокринологов, терапевтов, педиатров.

УДК 616.379-008.64-085.375:577.175.722(075.a)

ББК 52.81я73

ISBN 978-985-499-725-4

© Бурко И.И., 2013

© Оформление БелМАПО, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение	4
2. Физиологическая секреция инсулина	4
3. Действие экзогенного инсулина у пациентов с сахарным диабетом	5
4. Целевые значения показателей углеводного обмена при инсулинотерапии	5
5. Самоконтроль гликемии	7
6. Виды препаратов инсулинов	8
7. Принципы и правила инсулинотерапии	11

1. Введение

Сахарный диабет 1 типа развивается в результате деструкции β -клеток поджелудочной железы, приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности и требует пожизненной инсулинотерапии. Инсулинотерапия обязательна для сохранения жизни пациента, а диета и физические нагрузки имеют второстепенное значение, влияя на дозу и схему инсулинотерапии. Со времени синтеза инсулина для лечения пациентов с СД 1 типа за последующие более чем 90 лет инсулинотерапия претерпела огромные изменения, связанные как с качеством самого инсулина, так и схемами и способами его введения. Это значительно улучшило качество и длительность жизни пациентов.

При развитии СД 1 типа и постановке диагноза инсулинотерапия должна быть назначена пациенту безотлагательно, чтобы предотвратить развитие метаболического кетоацидоза, кетоацидотической комы, угрожающей жизни пациента.

Основная цель современной инсулинотерапии – поддержание состояния углеводного обмена близким к тому, которое имеется у здорового человека.

2. Физиологическая секреция инсулина

В физиологических условиях секреция инсулина происходит в два этапа: постоянно (базальная инсулинемия) и в ответ на соответствующие стимулы (посталиментарная гипергликемия, или гипергликемия, вызванная действием контринсулярных гормонов). Печень депонирует глюкозу в виде гликогена после еды и выделяет вновь в кровь из депо путем активизации процесса гликогенолиза в перерывах между приемами пищи. Инсулин из поджелудочной железы поступает в систему воротной вены и далее в печень – главный орган-мишень, где он наполовину инактивируется, участвуя в превращении глюкозы в гликоген. Оставшиеся ~ 50% инсулина через большой круг кровообращения попадают к периферическим органам и тканям. Более высокий уровень инсулина в портальной системе, по сравнению с периферической

циркуляцией, обеспечивает активное депонирование глюкозы в печени на фоне других инсулинзависимых тканей и органов.

Инсулиновая секреция у здоровых людей характеризуется быстрым подъемом секреции инсулина с пиком через 30-40 минут после начала приема пищи; быстрым снижением секреции до 30% от пиковой величины через 2 часа и возвращением к исходному уровню через 4 часа после приема пищи; стабильной секрецией инсулина в течение ночи.

3. Действие экзогенного инсулина у пациентов с сахарным диабетом

У пациентов с СД на инсулинотерапии введенный экзогенный инсулин из подкожного депо медленно всасывается в общий кровоток, где концентрация его длительно остается нефизиологично высокой; наблюдается более высокая посталиментарная гипергликемия и склонность к гипогликемии в более поздние часы. Пациенты с СД должны приспосабливать свой режим жизни к профилю действия вводимого инсулина. Стрессовые ситуации требуют дополнительной коррекции дозы экзогенного инсулина. Из общего кровотока инсулин одновременно поступает в печень и другие органы-мишени, поэтому гликоген депонируется в первую очередь в мышечной ткани, а запасы в печени его постепенно снижаются. Это является причиной развития гипогликемий, так как мышечный гликоген не участвует в поддержании нормогликемии

Добиться физиологического соотношения концентрации инсулина в портальной системе и на периферии практически невозможно – это одна из наиболее сложных проблем заместительной инсулинотерапии.

4. Целевые значения показателей углеводного обмена при инсулинотерапии

Целевые показатели гликированного гемоглобина и гликемии для взрослых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (ADA 2013):

HbA1c < 7,0 % – для большинства пациентов (кроме беременных женщин); обеспечивает эффективную профилактику микрососудистых осложнений сахарного диабета;

HbA1c < 6,5 % – у пациентов с короткой длительностью диабета, большой ожидаемой продолжительностью жизни, отсутствием микрососудистых осложнений сахарного диабета и сопутствующих заболеваний, при условии отсутствия существенных гипогликемических эпизодов;

HbA1c < 8,0 % – для пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, тяжелыми диабетическими осложнениями, сопутствующими заболеваниями.

Гликемия натощак – 3,9-7,2 ммоль/л;

Гликемия через 1-2 часа после еды – <10 ммоль/л.

Целевые показатели гликированного гемоглобина и гликемии для детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа (IDF, ISPAD):

HbA1c < 7,5% – для всех возрастов;

Гликемия натощак или перед едой – 5-8 ммоль/л;

Гликемия после приема пищи – 5,0-10,0 ммоль/л;

Гликемия перед сном – 6,7-10,0 ммоль/л;

Гликемия ночью -4,5-9,0 ммоль/л.

Целевые показатели гликированного гемоглобина и гликемии для детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от возраста (ADA)

0-6 лет:

HbA1c < 8,5% – (<8,0%, если он может быть достигнут без серьезных эпизодов гипогликемии);

Глюкоза натощак – 5,5-10,0 ммоль/л;

Глюкоза перед сном и ночью – 6,1-11,1 ммоль/л.

6-12 лет:

HbA1c<8,0% – (<7,5%, если он может быть достигнут без серьезных эпизодов гипогликемии);

Глюкоза натощак – 5,0-10,0 ммоль/л;

Глюкоза перед сном и ночью – 5,5-10,0 ммоль/л.

13-19 лет:

HbA1c<7,5% – (<7,0%, если он может быть достигнут без серьезных эпизодов гипогликемии);

Глюкоза натощак – 5,0-7,2 ммоль/л;

Глюкоза перед сном и ночью – 5,0-8,3 ммоль/л.

5.Самоконтроль гликемии

Самоконтроль гликемии имеет важное значение в поддержании компенсации углеводного обмена, так как потребность в инсулине меняется в зависимости от множества факторов не только в разные дни, но и в течение одного дня и нескольких часов. К таким факторам относятся количество потребляемых углеводов, уровень физической активности, а также психологические стрессы, заболевания, гормональные изменения и многие другие. Таким образом, самоконтроль гликемии необходимо проводить обязательно.

Рекомендуется контролировать уровень гликемии в крови от 3 до 6 раз в день и более, в зависимости от конкретной ситуации и образа жизни пациента. При базис-болюсной инсулинотерапии рекомендуется измерять гликемию в следующих случаях:

- натощак;
- перед основными и дополнительными приемами пищи;
- после приема пищи по показаниям;
- перед ночным сном;
- перед физической нагрузкой (например, тренировка, работа на приусадебном участке);

– при клинических симптомах гипогликемии, а также после гипогликемии;

– перед ответственной ситуацией (например, вождение автомобиля).

Также отмечено, что частота проведения самоконтроля гликемии пациентом коррелирует с уровнем HbA1c, который рекомендуется определять с целью оценки компенсации углеводного обмена 1 раз в 3 месяца.

Применение систем непрерывного мониторингирования гликемии (СНМГ) показано при подозрении на скрытую гипогликемию, особенно в ночные часы, повышении гликемии в ранние утренние часы (феномен утренней зари), повышении гликемии после приема пищи.

6.Виды препаратов инсулинов

В настоящее время применяются две группы препаратов инсулина: человеческие генноинженерные инсулины и аналоги человеческого инсулина. Инсулины животные и человеческие полусинтетические, полученные из животных, в настоящее время в развитых странах мира не применяются. Использование инсулинов животного происхождения в РБ прекращено в 2011 году.

Свойства инсулинов:

- короткодействующий инсулин: быстрое начало действия, быстрое достижение пика секреции, короткая общая длительность действия;
- длительнодействующий инсулин: постоянный базальный уровень инсулина, длительное действие.

Инсулины человеческие генноинженерные короткого действия:

- регуляр (цинк-инсулин кристаллический) подкожный, может использоваться также внутривенно.

Инсулины генноинженерные средней продолжительности действия:

- NPH (N=neutral pH, P=protamine zinc, H=origin in Hagedorns laboratory).

Регуляр и НРН инсулины: наименее дорогие из доступных на сегодняшний день инсулинов.

Короткие человеческие генноинженерные инсулины используются для коррекции постпрандиальных подъемов гликемии. Для них характерно: начало действия через 20-30 минут после подкожного введения, период максимального действия – 2,5-5,0 часов, продолжительность действия 4-12 часов. Поэтому вводить инсулин короткого действия рекомендуется за 30 минут до приема пищи. Подходят для использования в помпах.

Аналоги инсулинов ультракороткого действия:

- более быстрое начало действия (через 5-10 минут), поэтому можно вводить непосредственно перед приемом пищи и даже сразу после приема пищи, что актуально для маленьких детей;
- более быстрое наступление пика действия (через 45-75 минут после введения) и более короткая продолжительность действия (2,0-4,0 часа);
- снижают потребность в дополнительных приемах пищи за счет короткой продолжительности действия;
- прием непосредственно перед едой в сочетании с низкой продолжительностью действия снижает риск развития гипогликемии при сохранении качества контроля гликемии;
- подходят для использования в помпах.

Инсулины короткого действия и аналоги инсулинов ультракороткого действия используются в базис-болюсных схемах инсулинотерапии в качестве болюсного инсулина, контролирующего постпрандиальную гликемию, и эффективно контролируют HbA1c. В некоторых случаях аналоги инсулинов ультракороткого действия более удобны при более гибком режиме и углеводном рационе питания, так как их можно вводить непосредственно перед едой или сразу после приема пищи.

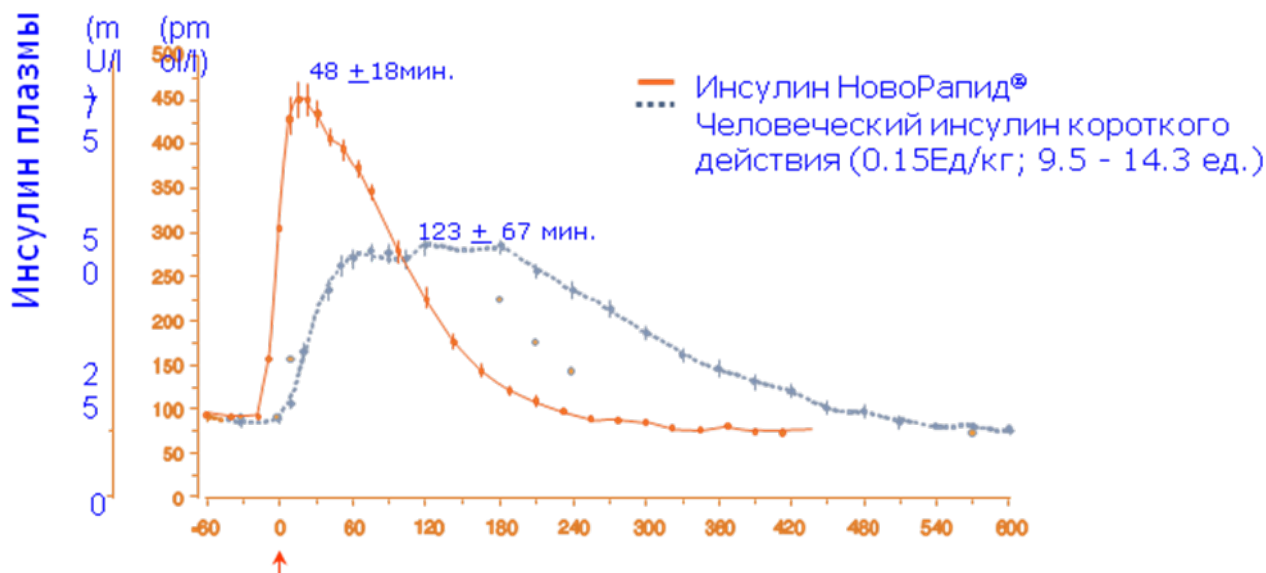


Рис.1 Профиль инсулинов в плазме

НPH-инсулин (инсулины пролонгированного действия) характеризуются более медленным началом действия (через 1,0-2,0 часа) и более отсроченным пиком действия (4,0-12,0 часов), а также имеют большую продолжительность действия (14-24 часа). Он используется для обеспечения базального уровня инсулина в крови.

Аналоги нсулинов пролонгированного действия:

- характерно отсутствие или менее выраженный пик действия инсулина; можно вводить в любое время суток без дополнительных приемов пищи;
- низкий риск развития гипогликемических реакций, в том числе ночных.

Инсулины пролонгированного действия и аналоги инсулинов пролонгированного действия предназначены для обеспечения базального уровня инсулинемии, не связанного с приемом пищи (между приемами пищи и во время сна), для утилизации глюкозы, образующейся в организме (глюконеогенез, гликолиз). Аналоги инсулинов пролонгированного действия в определенных ситуациях предпочтительнее: например, при наличии частых гипогликемических реакций.

Перечень инсулинов, рекомендуемых к применению у больных СД 1 типа

•Инсулины	Перечень преп-тов	Начало действия	Пик действия	Длительность действия
Ультракорот действия (аналоги)	Хумалог(ЛизПро) Новорапид(Аспарт), Апидра(Глулизин)	через 15 мин	через 0,5-2 часа	3-4 часа
Короткого действия	Актрапид НМ, Хумулин R, Инсуман рапид, генсулин R, моноинсулин ЧР	через 20-30 мин	через 2-3 часа	6-8 часов
Средней продолжительности действия	Протофан НМ Протамин	через 1,5 часа	через 4-12ч	24 часа
	Хумулин N	через 1 час	через 2-8 ч	18-24 часов
	Инсуман базал, Генсулин Н	через 1 час	через 3-4 ч	11-20 часов
Длительного действия (аналоги)	Гларгин	через 1 час	нет	24-29 ч
	Детемир	через 2 часа	10-14 часов	16-24 ч

Рис. 2. Перечень инсулинов, используемых при сахарном диабете 1 типа

7. Принципы и правила инсулинотерапии

Современный принцип инсулинотерапии – базис-болюсная инсулинотерапия и её разновидности, которая способна максимально приблизить уровень гликемии у пациента в течение суток к показателям гликемии у здорового человека. Базис-болюсная инсулинотерапия состоит из инъекций пролонгированного инсулина (базисного) в количестве 1-3 в течение суток и инъекций инсулина короткого действия (болюсного) перед основными и при необходимости дополнительными приемами пищи (рис. 3, 4).

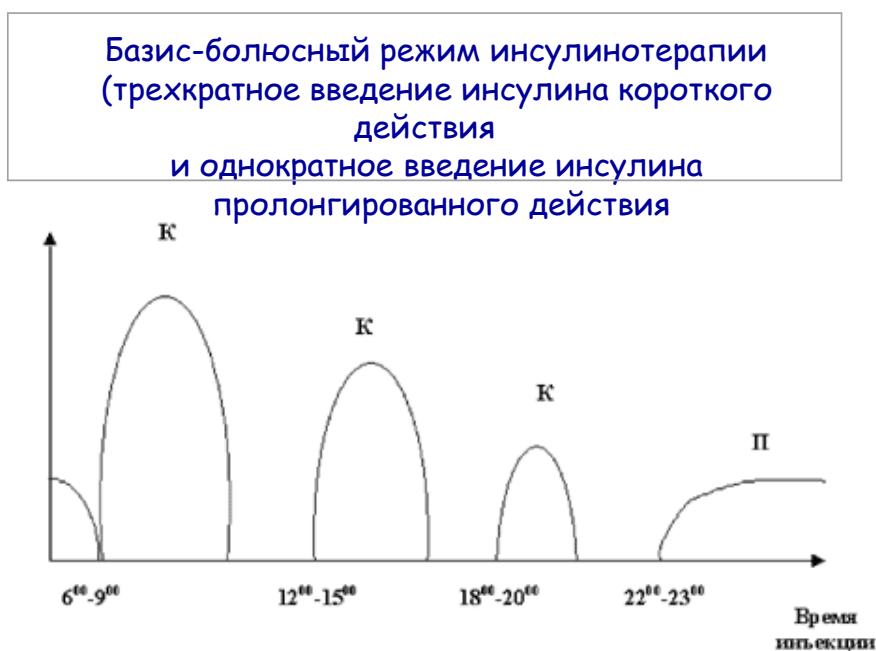


Рис.3. Схема варианта базис-болюсной инсулинотерапии

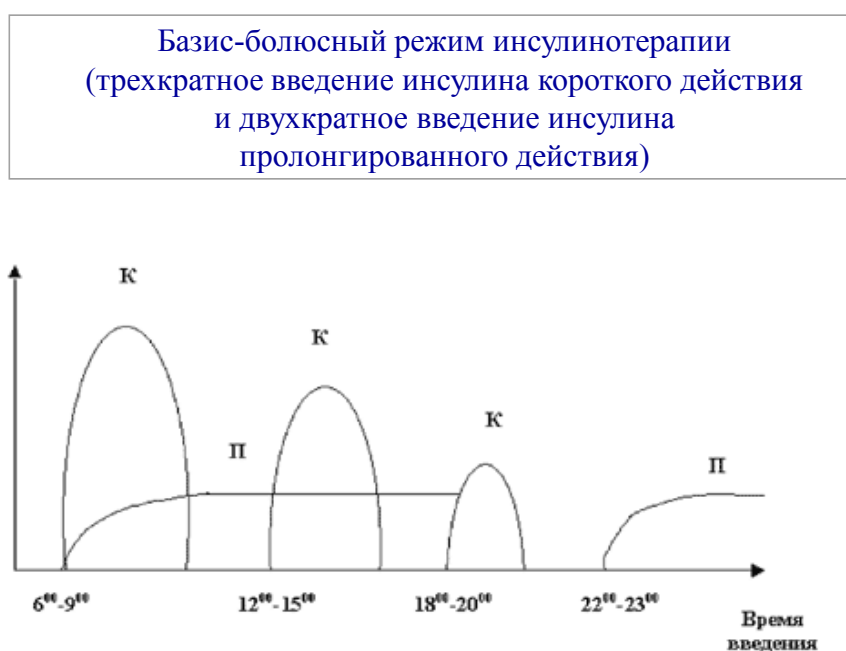


Рис.4. Схема варианта базис-болюсной инсулинотерапии

Дополнительные инъекции инсулина короткого действия (или аналога) добавляются при внеплановых приемах пищи либо при высоком

уровне гликемии. При введении инсулина короткого действия (ИКД) перед едой доза выбирается в зависимости от запланированного количества углеводов и величины гликемии в данный момент. Количество углеводов подсчитывается по системе ХЕ (1 ХЕ – количество продукта, содержащее 10-12 г углеводов).

В среднем 1 ХЕ повышает уровень глюкозы на 2,2 ммоль/л. 1 ЕД инсулина снижает глюкозу крови ~ на 2,0 ммоль/л. Обычно на 1 ХЕ требуется 2 ЕД ИКД (от 0,5-1,0 ЕД в начале СД до 2-2,5 ЕД при инсулинорезистентности). Как правило, чувствительность к инсулину ниже в первую половину дня и повышается во вторую половину: на завтрак требуется 2 ЕД инсулина на 1 ХЕ, на обед – 1,0-1,5 ЕД на 1 ХЕ, на ужин – 1,0 ЕД инсулина.

Суточная потребность в инсулине

Суточная потребность в инсулине	Дебют диабета	"Медовый месяц"	Длительный диабет	Декомпенсация (кетоацидоз)	Препубертат	Пубертат
(ед/кг массы тела)	0,5-0,6	<0,5	0,7-0,8	1,0-1,5	0,6-1,0	1,0-2,0

Ориентировочное распределение дозы инсулина

- Перед завтраком и обедом – 2/3 суточной дозы
- Перед ужином и сном – 1/3 суточной дозы

- Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно на основании данных самоконтроля гликемии в течение суток

Рис.5. Суточная потребность в инсулине

При суточной потребности менее 0,5 ед/кг – сохранена остаточная секреция либо высокая чувствительность к действию инсулина.

Корректировка дозы инсулина

Дозу продленного инсулина вводимого перед сном корректируют по уровню гликемии натошак. Дозу продленного инсулина, введенного перед завтраком - по уровню гликемии перед обедом. Доза инсулина короткого действия уточняется по данным контроля уровня глюкозы в крови после приема пищи через 1,5-2 часа.

Повышают потребность в инсулине кратковременно:

- болезни с температурой;
- операции;
- стрессовые ситуации;
- низкая физическая активность;
- декомпенсация диабета, кетоацидоз;
- просто высокий уровень глюкозы в течение 12-24 час без кетонов;
- феномен отдачи – рикошетное повышение глюкозы в крови после гипогликемии;
- феномен «утренней зари».

Повышают потребность в инсулине долговременно:

- увеличение веса, ожирение;
- повышенное АД;
- курение;
- подростковый период;
- беременность;
- хронические заболевания;
- прием некоторых лекарственных средств.

Лекарственные средства, ослабляющие действие инсулина:

- глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, эстрогены, соматотропин;
- антиретровирусные препараты;
- антагонисты кальция (дилтиазем);

- аспарагиназа;
- β_2 -адреномиметики;
- блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов;
- гепарин;
- даназол;
- диазоксид;
- диуретики (тиазиды, этакриновая кислота);
- изониозид;
- кальцитонин;
- морфина сульфат, ниацин, никотин, циклофосфамид и т.д.

Снижают потребность в инсулине:

- снижение веса;
- интенсивная физическая нагрузка;
- хорошая компенсация диабета с нормальными значениями показателей глюкозы в крови;
- период сна с 0 до 3 часов ночи;
- прием некоторых лекарственных средств.

ЛС, усиливающие действие инсулин:

- пероральные сахароснижающие препараты;
- этанол;
- анаболические стероиды;
- аналоги соматостатина;
- препараты кальция;
- салицилаты;
- сульфаниламиды;
- тетрациклины;
- β -адреноблокаторы;
- пентамидин;

- гуанетидин, лития карбонат, пиридоксин, фенилбутазон, клофибрат, мепендазол, пропоксибен, сульфипиразон и т.д.

Факторы, влияющие на всасывание инсулина:

- тип инсулина;
- место инъекции;
- техника инъекции;
- скорость местного кровотока;
- местная мышечная активность;
- доза введенного инсулина.

Всасывание наиболее быстро в области живота (вводятся инсулины короткого и ультракороткого действия), медленнее – в области плеча, ягодицы, наиболее медленно - в области бедра (вводятся инсулины пролонгированные).

Осложнения инсулинотерапии:

- гипогликемия - состояние, обусловленное низкой гликемией в крови.

Наиболее частые причины развития гипогликемических состояний: передозировка инсулина, чрезмерная физическая нагрузка, пропуск или недостаточный прием пищи, употребление алкоголя. При подборе дозы инсулина следует искать компромисс между стремлением достичь показателей углеводного обмена, близких к нормогликемии, и риском развития гипогликемических реакций.

- хроническая передозировка инсулина (синдром Сомоджи). Избыток инсулина и гипогликемия стимулируют секрецию контринсулярных гормонов, которые и вызывают постгипогликемическую гипергликемию. Последняя характеризуется высокой степенью гипергликемии (обычно выше 16 ммоль/л) и длительно сохраняющейся инсулинорезистентностью, продолжающейся от нескольких часов до нескольких суток.

- аллергия к инсулину. Различают местные аллергические реакции на инсулин (отечность кожи, гиперемия, уплотнение, зуд, иногда боли в месте инъекции) и общую генерализованную аллергию (аллергическая кожная сыпь, сосудистый отек и бронхоспазм, острый анафилактический шок). В последние годы с улучшением качества инсулинов аллергия к этим препаратам встречается крайне редко.

- липодистрофии. Это изменение подкожно-жировой клетчатки в местах инъекций инсулина в виде ее атрофии (атрофическая форма) либо гипертрофии (гипертрофическая форма). С внедрением в клиническую практику человеческих инсулинов частота развития липодистрофий значительно снизилась.

Учебное издание

Бурко Ирина Ивановна

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И.И. Бурко

Подписано в печать 11. 12. 2013. Формат 60х84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,13. Уч.- изд. л. 0,81. Тираж 100 экз. Заказ 327.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

