

**ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏ ՈՒՆԵՑՈՂ ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ և ԴԵՌԱՀԱՍՆԵՐԻ
ԻՍՆՈՒԼԻՆՈԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ**

Ամփոփում

Նպատակ

Ուղեցույցը տրամադրում է շաքարային դիաբետ ունեցող երեխաների և դեռահասների ինսուլինոթերապիայի վերաբերյալ արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառնությունների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել շաքարային դիաբետ ունեցող երեխաների և դեռահասների ինսուլինոթերապիայի արդյունքները:

Մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական Էնդոկրինոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն է հանդիսացել Երեխաների և Դեռահասների Դիաբետի Միջազգային Ասոցիացիայի կողմից (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) 2014թ. հրատարակված «Դիաբետ ունեցող երեխաների և դեռահասների ինսուլինոթերապիայի ուղեցույցը» (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium, Insulin treatment in children and adolescents with diabetes), ինչպես նաև Cochrane library և UpToDate էլեկտրոնային շտեմարանների տվյալները: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ամերիկյան Դիաբետի Ասոցիացիայի (ADA) կողմից առաջարկված ապացույցների հավաստիության գնահատման համակարգը (տես Հավելված 1.): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Մանկական Էնդոկրինոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի կողմից (արձանագրությունը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական Էնդոկրինոլոգների, Էնդոկրինոլոգների, թերապևտների, մանկաբույժների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա ուղեցույցում լուսաբանվել են դիաբետ ունեցող երեխաների և դեռահասների ինսուլինոթերապիայի առանձնահատկությունները, հնարավոր սխեմաները, ինսուլինոթերապիայի համար կիրառվող ժամանակակից սարքավորումները և ինսուլինները:

Հեղևություններ

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության երեխաների և դեռահասաների ինսուլինոթերապիային վերաբերող բազմաթիվ հարցերում: Ուղեցույցը միտված է օգնել դիաբետ ունեցող երեխաներին և դեռահասաներին բժշկական օգնություն ցուցաբերողներին իրենց գործը կատարել ավելի արագ, անվտանգ, հետևողական, ստանդարտացված՝ համաձայն այդ ոլորտի մասնագետների ամենավերջին մոտեցումներին: Ինչպես նաև բարելավել այս հարցի շուրջ կառավարության, առողջապահական համակարգերի մասնագետների և լայն հասարակության իրազեկվածությունը և տեղեկացնել օպտիմալ թերապիայի համար անհրաժեշտ ռեսուրսների մասին: Ուղեցույցը տրամադրում է ապացույցների վրա հիմնված խորհուրդներ՝ դիաբետ ունեցող երեխաների խնամքը բարելավելու համար:

Բանալի բառեր

Ինսուլինոթերապիա, ինսուլինի ենթամաշկային շարունակական ինֆուզիա, գլյուկոզայի շարունակական մոնիտորինգ, ինքնահսկում, բազիս- բոլուս, գլարջին, գրիչ- ներարկիչ

Պատասխանատու համակարգող

Աղաջանովա Ե.Մ. բ.գ.դ., պրոֆեսոր, ԵՊԲՀ Էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, “Մուրացան” պացիենտդանոցային համալիրի Էնդոկրինոլոգիական կլինիկայի ղեկավար, ՀՀ ԱՆ գլխավոր մանկական Էնդոկրինոլոգ

Աշխատանքային խմբի անդամներ

Լ.Գ.Քալանթարյան- ԵՊԲՀ Էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի դասախոս, “Մուրացան” հի Էնդոկրինոլոգիայի կլինիկայի բժիշկ- Էնդոկրինոլոգ

Ն.Հ. Ջոհրաբյան- ԵՊԲՀ Էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի ասիստենտ

Գ.Մ. Բայբուրդյան- ԵՊԲՀ Էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի դասախոս, “Մուրացան” հի Էնդոկրինոլոգիայի կլինիկայի բժիշկ- Էնդոկրինոլոգ

Լ.Վ. Նավասարդյան բ.գ.թ., ԵՊԲՀ Էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի դոցենտ, “Մուրացան” հի Էնդոկրինոլոգիայի կլինիկայի բժիշկ- Էնդոկրինոլոգ

Ռ.Լ. Մարկոսյան- բ.գ.թ., ԵՊԲՀ Էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի դոցենտ, “Մուրացան” հի Էնդոկրինոլոգիայի կլինիկայի բժիշկ- Էնդոկրինոլոգ

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները շահերի բախում չեն նշում: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները չեն ֆինանսավորվել:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտությունն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամներին, ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին, հատկապես՝ ՀՀ ԿԳՆ Երևանի պետական համալսարանի Ֆարմացիայի ինստիտուտի կենսաբժշկության ամբիոնի վարիչ, ՀՀ ԱՆ Առողջապահության ազգային ինստիտուտի «Ապացուցողական բժշկություն» դասընթացի ղեկավար, ՀՀ ԱՆ Հանրապետական գիտաբժշկական գրադարանի «Բժշկական սեղմագրերի հայկական հանդես»-ի գլխավոր խմբագիր, «Ապացուցողական բժշկության մասնագետների հայկական ասոցիացիա»-ի նախագահ՝ բ.գ.դ., պրոֆեսոր Ռուբեն Հովհաննեսյանին:

Ինչպես նաև էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր Քրիստինա Սարգսյանին աշխատանքային խմբին օգնելու համար:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է ինչպես էնդոկրինոլոգիայի բաժանմունքում գտնվող, այնպես էլ ոչ էնդոկրինոլոգիական բաժանմունքում հոսպիտալացված պացիենտների համար, ինչպես նաև պոլիկլինիկաներում, մասնավոր բժշկական կենտրոններում և տնային պայմաններում բուժում ստացող պացիենտների համար:

Բովանդակություն

Նախաբան

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Ինսուլինի հասանելիությունը

Ինսուլինի տեսակները

Ինսուլինի կոնցենտրացիաները

Ինսուլինի պահպանումը

Ներարկման տեղեր

Ներարկման հետ կապված խնդիրներ

Ինսուլինի պահպանում

Ինսուլինի ներծծում

Ինսուլինի ներմուծում

Ներարկման տեխնիկա

Ինսուլինոթերապիայի սկզբունքները

Խորհուրդներ գլյուկոզայի նպատակային ցուցանիշներին հասնելու համար

Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Գրականության ցանկ

Հավելված 1. Ամերիկյան դիաբետալոգիայի ասոցիացիայի կողմից օգտագործվող ապացույցների հավաստիության գնահատման համակարգ

Հավելված 2. Խորհուրդների ամփոփում

Հավելված 3. Ինսուլինի պատրաստուկների տեսակները և առաջարկված ազդեցության պրոֆիլները՝ համաձայն արտադրողների

Հապավումներ

ԱԲՆ- ամենօրյա բազմակի ներարկումներին

ԳՇՄ- գլյուկոզայի շարունակական մոնիտորինգ

ԴԿԱ- դիաբետիկ կետոացիդոզ

ԻՇԵԻ- ինսուլինի շարունակական ենթամաշկային ինֆուզիա

ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում

DCCT- Diabetes Control and Compliactions Trial

EDIC- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

FDA- Food and Drug Administration

JDRF- Juvenile Diabetes Research Foundation

NPH- Հազեդորն նեյտրալ պրոտամին

Նախաբան

Վերջին տարիներին ինսուլինոթերապիային վերաբերող փոփոխությունները նշանակալի չեն, սակայն որոշ մոտեցումներ վերանայվել են՝ հատկապես պոմպային ինսուլինաթերապիայի հետ կապված (ինսուլինի շարունակական ենթամաշկային ինֆուզիա, ԻՇԵԻ, CSII): Վերջին տասնամյակում ընդհանուր առմամբ շեշտադրվել են ինսուլինի ամենօրյա բազմակի ներարկումները (MDI) և ինսուլինի շարունակական ենթամաշկային ինֆուզիան (CSII): Եթե նախկինում շեշտը դրվում էր երեխաների շրջանում ցավոտ ներարկումներից խուսափելու վրա, ինչը բերում էր ռեժիմի ավելի քիչ ճկունության և սննդակարգի սահմանափակման, ապա այժմ ինտենսիվ ինսուլինոթերապիայի ռեժիմը՝ բազալ և պրանդիալ ինսուլինի կիրառմամբ, դառնում է ոսկե ստանդարտ մանկական

դիաբետալոգիայում: Ապացուցված է ԻՇԵԻ անվտանգությունը բոլոր տարիքային խմբերում : Մեթոդը թույլ է տալիս ինսուլինի ճշգրիտ և փոքր քանակով ներմուծում առանց ներարկման անհրաժեշտության, հնարավորություն է տալիս ընտրել պրանդիալ բոլյուսի տարատեսակներ և կատարել բազալ ինսուլինի ժամային ադապտացիա: Վերոհիշյալ առավելությունների համար այս մեթոդը շատ տեղեկում դառնում է ինսուլինոթերապիայի ընտրության եղանակ՝ հատկապես շատ փոքր երեխաների համար: Դիտվում են նշանակալի տարբերություններ ինսուլինոթերապիայի կիրառվող սխեմաների միջև ինչպես շրջանների, այնպես էլ երկրների մաշտաբով, որոնք կապված են ինչպես ժամանակակից ինսուլինների և սարքավորումների հասանելիության հետ, այնպես էլ դիաբետոլոգների թիմի անձնական նախընտրություններով և համապատասխան փորձով:

Ինսուլինոթերապիայի սկիզբը է դրվել 1922թ-ին՝ ռեգուլյար ինսուլինի ներարկում սննդի յուրաքանչյուր հիմնական ընդունումից առաջ և մեկ ներարկում գիշերը, սովորաբար 01:00: 1935թ-ից սկսած շատ պացիենտներ անցում կատարեցին օրական 1-2 ներարկումների ռեժիմի՝ կապված միջին ազդեցության և երկարատև ազդեցության ինսուլինների ստեղծման հետ: Արդեն 1960 հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ պացիենտները որոնց մոտ դիաբետը ախտորոշվել է 1935-1945թթ և կատարում են օրական մեկ կամ երկու ներարկում, ախտորոշումից 15 տարի անց ունեն ռետինոպաթիայի ավելի բարձր ռիսկ համեմատած մինչև 1935թ ախտորոշվածների, որոնք կիրառում էին ինսուլինի ամենօրյա բազմակի ներարկումներ (61% vs 9%):

Չկա ոչ մի պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում (ՊԲՎՓ), որը կհամեմատեր **ավանդական** և նոր բուժման սխեմաների երկարաժամկետ արդյունքները՝ երկու խմբերում հավասար կրթության պայմաններում: Սակայն տրադիցիոն ինսուլինների օգտագործման կլինիկական սահմանափակումները հանգեցրեցին նոր անալոգային ինսուլինների ստեղծմանը՝ արագ ազդող(ռապիդ) և երկարատև ազդեցության: Այս ինսուլինները որոշ չափով բարելավեցին դիաբետի բուժումը, սակայն երկարաժամկետ արդյունքներ դեռևս չկան:

Մեծահասակների շրջանում հետազոտությունների արդյունքները միշտ չեն կիրառելի տարբեր տարիքային խմբերի մանկաբուժական պացիենտների համար [3], բայց հաստատված է, որ արագ ազդող ինսուլին ասպարտը արագ ներծծվում է և հեռացվում է [5], ինչպես չափահասների այնպես էլ երեխաների և դեռահասների մոտ [4]: Ինսուլինի ավելի բարձր մաքսիմալ կոնցենտրացիաներ են գրանցվել դեռահասների մոտ համեմատած

երեխաների հետ ինչպես ինսուլին ասպարտի, այպես էլ մարդկային ռեգուլյար ինսուլինի դեպքում [6], բայց ոչ ինսուլին գլուկոզինի դեպքում [7]: Արագ ազդող անալոգները ունեն տարբեր քիմիական հատկություններ, բայց ոչ մի կարևոր կլինիկական տարբերություն ներկայացված չէ կապված ազդեցության ժամանակի և տևողության հետ [10, 12]: Նրանց առավելությունները ի համեմատ ռեգուլյար/լուծելի/ ինսուլինի դեռևս վիճարկելի են: 2006 թվականի Քոքրեյնի վերլուծությունը փաստում է, որ տիպ 1 շաքարային դիաբետ ունեցող պացիենտների մոտ HbA1c կշռված միջին տարբերությունը (WMD weighted mean difference) -0,1% է ի օգուտ ինսուլինի անալոգների (-0,2 % ԻՇԵԻ պարագայում): Երեխաների և դեռահասների մոտ գլիկեմիկ **վերահսկման** նշանակալի բարելավում չի գրանցվել այս անալոգներով [13, 17]:

Հիպոգլիկեմիաների հաճախականության նվազում դիտվում է և՛ լիզարոյի [14,15, 18, 19] և՛ ասպարտի [20, 21] դեպքում: Դեռահասների մոտ անալոգներ օգտագործելիս նկատվել է հիպոգլիկեմիաների հաճախականության էական նվազում [17], բայց նախապարբերտատային տարիքի երեխաների մոտ ոչ մի տարբերություն [14, 16]: Ներառված մանկաբուժական ուսումնասիրություններում ոչ մի տարբերություն չկա նախապարբերտատային տարիքի երեխաների և դեռահասների մոտ:

Բազալ ինսուլինային անալոգները ունեն ազդեցության տարբեր եղանակներ: Ինսուլին գլարգինը մաքուր ինսուլին է, որը ներարկումից հետո պրեցիպիտացվում է *in situ*, մինչդեռ ինսուլին դետեմիրը ալբումինի հետ կապված ացիլացված ինսուլին է: Այս անալոգների հաջորդական օրերի ընթացքում ներծծման փոփոխականությունը ավելի քիչ է, համեմատած NPH ինսուլինի հետ: Դետեմիրի դեպքում փոփոխականությունը ամենաքիչն է [22,23]: Մինչ այժմ հիպոգլիկեմիաների այլ ոչ թե HbA1c –ի նվազումն է [24] (A) գլարգինի [25-31] և դետեմիրի [32-35] ամենակարևոր բնութագիրը [24] (A): Ծնողների վախը սուր հիպոգլիկեմիաներից՝ հատկապես գիշերային ժամերին, առավոտյան գլիկեմիայի նպատակային ցուցանիշների հասնելու խոչընդոտն է: Ավելի ցածր մարմնի քաշի ինդեքս (z-score) է գրանցվում դետեմիրի օգտագործման դեպքում [33]:

ՊԲՎՓ-րում գլիկեմիայի հսկողության ավելի լավ արդյունքներ են գրանցվել ինսուլինի ամենօրյա բազմակի ներարկումների (ԱԲՆ) և պոմպի կիրառման դեպքում, համեմատած օրական երկու անգամյա ներարկումների հետ [36, 37]: Դիաբետի հսկողության և բարդությունների հետազոտությունը (DCCT) համոզիչ կերպով ապացուցեց, որ ինտենսիվ ինսուլինոթերապիան (որը ներառում է ինսուլինի դեղաչափերի փոփոխման համակողմանի

մոտեցում), դեռահասների ուսուցումը բազմակի ներարկումներին և պոմպերին, հանգեցնում է երկարաժամկետ (ուշ) բարդությունների հաճախականության նվազեցման [37]:

DCCT-ի հետազոտության ավարտից 18 տարի կոգնիտիվ խնդիրները չեն կորելացվում ինտենսիվ թերապիայի ժամանակ հիպոգլիկեմիաների հաճախականության հետ: Ինչպես նաև մանկական պոպուլյացիայում կատարված **լայնական (cross-sectional)**? կլինիկական հետազոտություններում գլիկոզիլացված հեմոգլոբինի, հիպոգլիկեմիաների, ԴԿԱ-ի և ներարկումների օրեկան քանակի մեջ կապ չի հայտնաբերվել [40]: Ավստրալիական երկարաժամկետ հետազոտությունները ցույց են տվել ռետինոպաթիայի և միկրոալբումինուրիայի նշանակալի նվազում, մինչդեռ HbA1c-ի աննշան նվազում (9,1- ից 8,5%) 1990-2009թվականները, երբ ԻԱԲՆ/ԻԵՇԻ (MDI/ CSII) աճեց 17% մինչև 88 %: Եվ ռետինոպաթիան և միկրոալբումինուրիան զգալիորեն կապված են օրական մեկ կամ երկու ներարկման հետ [41]:

Պոմպային ինսուլինոթերապիան ներկայումս հանդիսանում է ամենալավ եղանակը ինսուլինի ֆիզիոլոգիական սեկրեցիայի նմանակման համար: Ինսուլինը ներմուծվում է ենթամաշկ՝ նախապես ծրագրավորված բազալ արագությամբ, ինչպես նաև բոլյունների ձևով նախատեսված ածխաջրերի ընդունման համար: ԻԵՇԻ մեծամասամբ համեմատվել է NPH երկարատև ազդեցության ինսուլինով ԱԲՆ հետ [42-52]: Արձանագրվել է հիպոգլիկեմիաների հաճախականության և գլիկեմիայի ցուցանիշների նվազում: Մի քանի հետազոտություններ համեմատել են անալոգների և ռեգուլյար ինսուլինների օգտագործումը պոմպի մեջ [55, 15]: Ինսուլինային պոմպերի օգտագործման պահից հաստատվել է, որ նրանք բարելավում են մետաբոլիկ հսկողությունը համեմատած օրական 1-2 ներարկման հետ [36], բայց ոչ ԱԲՆ [53]: Այս հետազոտության մեջ դիաբետի բուժումով բավարարվածությունը ավելի բարձր էր պոմպային թերապիայի դեպքում: 6տ-ից ցածր երեխաների մոտ պոմպի օգտագործումը բերում է ավելի լավ երկարատև մետաբոլիկ հսկողության և իջեցնում է սուր հիպոգլիկեմիաների ռիսկը ի համեմատ ԱԲՆ՝ հատկապես եթե պոմպը օգտագործվում է ախտորոշման պահից [56]: Լայնածավալ մանկաբուժական հետազոտության տվյալները ցույց են տվել սուր բարդությունների ցածր հաճախականություն HbA1c-ի 8% միջին մակարդակի դեպքում [57]:

165 պացիենտի ընդգրկող մանկաբուժական 6 ՊԲՎՓ-րի մետա- վերլուծությունը , ցույց է տվել HbA1c-ի նվազում 0,24% -ով պոմպային ինսուլինոթերապիայի դեպքում, համեմատած ԱԲՆ հետ (մեծամասամբ որպես բազալ ինսուլին օգտագործվել NPH)[59]:

DCCT-Ն և EDIC-ը (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, Դիաբետի Միջամտությունների և Բարդությունների Էպիդեմիոլոգիան) հետազոտությունները հաստատեցին, որ գլյուկոզայի երկարատև կոնտրոլը, որը իրականացվում է ինտենսիվ ինսուլինոթերապիայի և ուսուցման միջոցով, կարող է իջեցնել բարդությունների հաճախականությունը և հետաձգել տիպ 1- ի արդեն առկա բարդությունների պրոգրեսիան՝ այդ թվում երեխաների մոտ [37, 60, 61]: Ամբողջ աշխարհում գնալով աճում է կենտրոնների թիվը, որոնք արդեն դիաբետի ախտորոշման պահից օգտագործում են ինտենսիվ ինսուլինոթերապիայի բազիս/բոլուսային սկզբունքը: Գլյուկոզայի շարունակական մոնիտորինգի օգտագործումը ինչպես պոմպային թերապիայով, այնպես էլ ԱԲՆ ստացող պացիենտների մոտ (6-70 տարեկան), ցույց է տվել գլիկոզիլացված հեմոգլոբինի մակարդակի բարելավում առանց ծանր հիպոգլիկեմիաների աճման: Սակայն գլիկոզիլացված հեմոգլոբինի մակարդակը ավելի քիչ է բարելավվում, եթե սենսորը օգտագործվում է ավելի քիչ, քան ժամանակի 70% տոկոսը [62]: «Փակ շղթայական համակարգի» օգտագործմամբ հետազոտությունների արդյունքները խոստումնալից են [63-65]:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական Էնդոկրինոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից: Տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բանալի բառերի օգնությամբ իրականացվող բազմաբնագավառ որոնում MEDLINE, PubMed, Cochrane library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate շտեմարաններում: Որոնման ժամանակային շրջանակն է՝ 2010 – 2017թթ.: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում, ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն, ապացույցների ուժի և որակի գնահատականներ և այլ), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Փաստաթղթի հիմքն է հանդիսացել Երեխաների և Դեռահասների Դիաբետի Միջազգային Ասոցիացիայի կողմից (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) 2014թ. իրատարակված «Դիաբետ ունեցող երեխաների և դեռահասների ինսուլինոթերապիայի ուղեցույցը» (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium, Insulin treatment in children and adolescents with diabetes):

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ամերիկյան Դիաբետի Ասոցիացիայի (ADA) կողմից առաջարկված ապացույցների հավաստիության գնահատման համակարգը (տես Հավելված 1.): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Մանկական Էնդոկրինոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի կողմից (արձանագրությունը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական էնդոկրինոլոգների, էնդոկրինոլոգների, թերապևտների, մանկաբույժների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Ինսուլինի հասանելիությունը

Տիպ 1 շաքարային դիաբետով պացիենտո՝ երեխաների և դեռահասների կյանքը կախված է ինսուլինից և առնվազն ռեգուլյար և NPH տեսակի ինսուլինները պետք է հասանելի լինեն նրանց համար: ISPAD-ը և IDF-ը աշխատում են ինսուլինը ամբողջ աշխարհում հասանելի դարձնելու և ինսուլինի համընդհանուր պիտակավորում ստեղծելու ուղղությամբ:

Ինսուլինի տեսակները

- Առկա են ինսուլինի բազմաթիվ տեսակներ, որոնց մեծ մասը օգտագործվում է տիպ 1 դիաբետի բուժման համար (տես՝ Հավելված 3)
- մարդկային ինսուլինը ունի համաշխարհային տարածում և օգտագործում, սակայն շատ երկրներում փոխարինվում է ինսուլինի անալոգներով
- խոզի և տավարի ինսուլինները ավելի մատչելի են, սակայն ներկայումս գրեթե անհասանելի են ամբողջ աշխարհում: Ցինկ պարունակող ինսուլինների արտադրությունը (Lente) դադարեցված է:

Ինսուլինների մեծ մասի ազդեցությունը դեղաչափ- կախյալ է, այսինքն փոքր դեղաչափի դեպքում ազդեցության տևողությունը ավելի կարճ է, իսկ պիկը ավելի ավելի վաղ է [66, 67]: Այնուամենայնիվ կան տվյալներ, որ լիզարոն [68] և ասպարտը [69] անկախ դեղաչափից ազդում են նույն տևողությամբ: Վերոհիշյալ տվյալները ստացվել են հարաբերականորեն փոքրաթիվ մեծահասակ պացիենտներից, ինչը նշանակում է որ երեխաների մոտ կարող է լինել այլ կերպ:

Ռեգուլյար ինսուլին (կարճատև ազդեցության)

Ռեգուլյար լուծվող ինսուլինը դեռևս օգտագործվում է, որպես բուժման կարևոր կոմպոնենտն աշխարհի բազմաթիվ երկրներում, կամ

- կոմբինացված միջին ազդեցության ինսուլինի հետ օրական 2 անգամ,
- կամ որպես բոլորսային ինսուլին բազալ- բոլորսային ռեժիմի դեպքում (յուրաքանչյուր ուտելուց 20-30ր առաջ), կոմբինացված օրական 1-2 անգամ ներարկվող միջին ազդեցության ինսուլինի կամ բազալ անալոգի հետ:

Ինսուլինի արագ ազդող անալոգներ (ռապիդ ինսուլին)

Ներկայումս երեխաների համար հասանելի է արագ ազդող ինսուլինի 3 տեսակ (ասպարտ, գլյուլին և լիզարո): Նրանք սկսում են ազդել ավելի շուտ, իսկ ազդեցության տևողությունը ավելի կարճ է համեմատած ռեգուլյար ինսուլինի հետ (հավելված 3): Մանկական պոպուլյացիայում նշանակալի կլինիկական տարբերություն վերոհիշյալ անալոգների միջև չի հայտնաբերվել:

Արագ ազդող անալոգները՝

- անհրաժեշտության դեպքում կարելի է ներարկել սննդի ընդունումից անմիջապես առաջ, քանի որ ապացուցված է, որ նրանք ոչ միայն նվազեցնում են պոստպրանդիալ հիպերգլիկեմիան այլև գիշերային հիպոգլիկեմիան [14, 15, 18, 19]
- յուրահատուկ դեպքերում կարելի է ներարկել ուտելուց հետո, օրինակ՝ փոքր երեխաների դեպքում, երբ նախապես պարզ չէ ընդունվող սննդի քանակը [71],
- ավելի արագ են իջեցնում գլյուկոզան քան ռեգուլյար ինսուլինը, անկախ կետոնների առկայությունից, ներառյալ վատառողջ օրերը,
- օգտագործվում են որպես պրանդիալ ինսուլին կոմբինացված միջին ազդեցության կամ երկարատև ազդեցության ինսուլինների հետ

- օգտագործվում են պոմպային ինսուլինոթերապիայի համար [57]

Ինսուլինի ուտրաարագ ազդող անալոգներ

Նախատեսվում է, որ վերջիններիս իրենց ազդեցության պրոֆիլով ավելի նախընտրելի պրանդիալ ինսուլիններ են և մասնավորապես օգտակար են ինսուլինային պոմպաների և “փակ շղթայական համակարգերի” օգտագործման պարագայում: Մարդկային և արագ ազդող ինսուլինները լուծույթի մեջ գտնվում են հեքսամերների ձևով և ներծծման արագությունը կախված է հեքսամերների մինչև մոնոմեր և դիմեր վերածվելու արագությունից: Հեքսամերների կառուցվածքի փոփոխության հետևանքով ավելի արագ ներծծումը ներկայումս փորձարկվում է կլինիկական հետազոտություններում մարդկային ռեգուլյար ինսուլինի (BIOD-090, Bidel, Danbury, CT, U.S.A) և ասպարտի համար(FIAsp, NovoNordisk, Bagsvaerd, Denmark)(72): 2017թվականին FIAsp-ի օգտագործումը թույլատրվել է մի շարք եվրոպական երկրներում և ԱՄՆ-ում սպասվում է թույլատրումը մինչև 2017թ-ի վերջ:

Ինսուլինի անալոգների անվտանգությունը

Քանի որ ինսուլինի անալոգները մոդիֆիկացված կառուցվածք ունեն, նրանց անվտանգության վերաբերյալ մտահոգություններ կային in vitro միտոգենության փոփոխությունների պատճառով [73]: Դիաբետոլոգիա ամսագրում տպագրվել էին թվով 4 հակասական էպիդեմիոլոգիական հոդվածներ, որոնք արտահայտում էին մտահոգություն գլարջինի վերաբերյալ: 2013թ.Դեղերի Եվրոպական Գործակալությունը (European Medicines Agency, EMA) տպագրեց եզրակացություն, որի համաձայն գլարգին պարունակող դեղանյութերը չեն մեծացնում քաղցկեղի հավանականությունը: Գործակալությունը նաև նշեց, որ չկա որևէ հայտնի մեխանիզմ համաձայն որի գլարգինը կարող է բերել քաղցկեղի և լաբորատոր հետազոտություններում ևս նման ռիսկ չի դիտվել [74]: Ներկայումս չկան երեխաների բուժման համար ինսուլինի անալոգների օգտագործման անվտանգության վերաբերյալ մտահոգություններ:

Ինսուլինի ներերակային ներմուծում

Ռեգուլյար և արագ ազդող ինսուլինները հավասարապես կարող են ներմուծվել ներերակային ճանապարհով վերոհիշյալ կրիզային իրավիճակներում [75]

- Դիաբետիկ կետոացիդոզ

- Վիրաբուժական միջամտությունների ժամանակ

Այնուամենայնիվ ռեգուլյար ինսուլինը ավելի մատչելի է:

Միջին ազդեցության ինսուլիններ

Իզոֆան NPH ինսուլինների ազդեցության պրոֆիլը հարմար է օրական 2 անգամյա ներարկման կամ 1 անգամյա՝ քնելուց առաջ բազիս-բոլուսային ռեժիմի դեպքում: Ներարկումից առաջ անհրաժեշտ է խառնել լուծույթը:

Ինսուլինի բազալ անալոգներ

Ներկայումս կա ինսուլինի բազալ 3 անալոգ՝ գլարջին, դետեմիր և դեպյուդեկ: Այս ինսուլինների ավելի կանխատեսելի են, տարբեր օրերի միջև ավելի փոքր վարաբիլություն է դիտվում ի տարբերություն NPH ինսուլինի [76]: Գլարջինի և դետեմիրի միջև նշանակալից կլինիկական տարբերություն չկա [77]: Շատ երկրներում այս երկու ինսուլինների օգտագործումը պաշտոնապես թույլատրված չէ 2 տարեկանից փոքր երեխաների շրջանում օգտագործման համար: Առկա է 1-5 տ. երեխաների շրջանում գլարգինի բարեհաջող օգտագործման մասին զեկույց [78]: Բազալ անալոգները ավելի թանկարժեք են, մոտավորապես 50-100%-ով: Դետեմիրը պաշտոնապես թույլատրված է օգտագործել 2 տարեկանից հետո ԱՄՆ-ում և Եվրոպայում: Մինչդեռ գլարջինը թույլատրված է 2 տարեկանից Եվրոպայում և 6 տարեկանից ԱՄՆ-ում:

Գլարջին

Ըստ հետազոտությունների արդյունքների օրական 1 անգամ գլարջինի օգտագործումը աննշան է բարելավում HbA1c մակարդակը, սակայն նվազում է հիպոգլիկեմիայի հաճախականությունը և ավելանում է բուժման արդյունավետությունը դեռահասաների մոտ համեմատած սովորական բազալ ինսուլինների հետ [79]: Գլուկոզայի շարունակական մոնիտորինգի օգտագործմամբ 125 նախադպրոցական (2-6տ) երեխաների շրջանում անցկացված ռանդոմիզացված հետազոտությունը հաստատել է, որ գլարջինի օրական 1 անգամյա օգտագործումը հավասարապես էֆեկտիվ է ինչպես NPH-ի 2 անգամյա օգտագործումը նաև այսքան փոքր տարիքային խմբում: Այսպիսով գլարջինի օգտագործումը հաստատվեց այս տարիքային խմբում [81]:

Գլարջինի ազդեցության տևողությունը 24 ժամ է, սակայն 20 ժամից էֆֆեկտը նվազում է [82]: Գլարջինը չունի կոմույատիվ էֆեկտ հաջորդական օրերի ընթացքում [83]: Որոշ

երեխաներ նշում են այրոցի զգացողություն ներարկման ընթացքում թթվային pH պատճառով [84]: Eli Lilly ընկերության կողմից ստեղծվել է առաջին բիոսիմիլյար գլարջինը: Ինչպես նաև կա U300 գլարջին, որի ազդեցությունը մինչև 40 ժամ է: Երեխաների մոտ վերջինիս օգտագործման վերաբերյալ դեռևս տվյալներ չկան:

Դետեմիր

Մեծահասակների շրջանում կատարված հետազոտություննում դետեմիրի ազդեցության ժամանակը եղել է մինչև 6 ժամ և 23 ժամ, երբ համապատասխանաբար օգտագործվել են 0,1Մ/կգ և 0,8Մ/կգ դոզաները [85]: Երեխաների շրջանում կատարված հետազոտություններու պացիենտոների 70% օգտագործել է դետեմիր օրը 2 անգամ [33]: Մեծահասակների շրջանում դիտվել է քաշի ավելի քիչ ավելացում [35], որը նաև նկատվում է երեխաների և դեռահասների մոտ(33): Բազմակենտրոն ուսումնասիրությունը ցույց է տվել դետեմիրի օգտագործման դեպքում գիշերային, ծանր հիպոգլիկեմիաների ռիսկի նվազում համեմատած գլարջինի հետ:

Դեգլյուդեկ

Դեգլյուդեկը նորագույն ուլտրա-երկարատև ազդեցության անալոգ է՝ մշակված NovoNordisk-ի կողմից: Ենթամաշկային ներարկումից հետո այն ձևավորում է լուծելի բազմահեքսամերներ, որոնք հետո դանդաղորեն դիսոցացվում են և բերում Դեգլյուդեկի մոնոմերների դանդաղ և կայուն շրջանառման երկարացնելով ազդեցությունը, ինչը հաստատվել է նաև երեխաների մոտ կատարված հետազոտություններում [87]: Դեգլյուդեկի ուլտրա-երկարատև ազդեցությունը թույլ է տալիս բազալ ինսուլինի ներարկման ժամանակի առումով ավելի մեղմ մոտեցում(հաջորդական օրերի ընթացքում ներարկումը կատարել ոչ ճիշտ նույն ժամին), որը հարմար է անկանոն կենսակերպի դեպքում և դեռահասների համար: Դեգլյուդեկի մյուս հատկությունը այն է, որ կարելի է խառնել կարճատև ազդեցության ինսուլինների հետ, առանց հիբրիդ հեքսամերների ձևավորման և ֆարմակոկինետիկայի/դինամիկայի խախտման ռիսկի:

PEGylated Lispro

LY2605541-ը նորագույն երկարատև ազդեցության ինսուլինի անալոգ է մշակված Lilly-ի կողմից, հիմնված պոլիէթիլենգլիկոլ(PEG)-ելատիոն սկզբունքի վրա: Նրա օգտագործումը դեռևս հաստատված չէ [88]:

Ուլտրալենտե

Ուլտրալենտե ինսուլինները ազդում են ավելի քան 24 ժամ, ինչի շնորհիվ կարող են օգտագործվել բազալ/բոլուսային սխեմայի դեպքում: Նրանց ազդեցության պատկերը երեխաների մոտ չափազանց փոփոխական է, դոզայի կուտակման էֆեկտով: Հասանելիության դեպքում բազալ ինսուլինի անալոգները ավելի նախընտրելի են, քան ավանդական երկարատև ազդող ինսուլինները:

Ինսուլինի պատրաստի խառնուրդներ

Ինսուլինի պատրաստի խառնուրդները (կարճատև և բազալ ինսուլինների ֆիքսված հարաբերությամբ) օգտագործվում են որոշ երկրներում՝ մասնավորապես նախապրեբերատաային տարիքի երեխաների մոտ օրական 2 անգամյա ներարկման ռեժիմով: Չնայած նրանք իջեցնում են ինսուլինի սխալ դեղաչափի հավաքման պոտենցիալ ռիսկը, նաև փոքրացնում են ռեժիմի ճկունությունը համեմատած երկու տեսակի ինսուլինների իրարից առանձին ներարկման հետ: Ռեժիմի ճկունությունը հատկապես կարևոր է անկանոն սնվող երեխաների համար: Վերջերս հասանելի են դարձել նաև արագ ազդող ինսուլին պարունակող ինսուլինային խառնուրդներ: Դեռահասաների մոտ երկֆազ ինսուլին ասպարտ 30-ի (30% ասպարտ և 70% ասպարտ պրոտամինի սուսպենզիա) երեք հիմնական սննդի ընդունումից առաջ ներարկումը՝ կոմբինացված NPH-ի հետ քնելուց առաջ, հավասարապես **արդյունավետ** է մարդկային ինսուլինի պատրաստի խառնուրդի (70% NPH) օգտագործմանը առավոտյան և քնելուց առաջ՝ կոմբինացված ռեգուլյար ինսուլինի հետ ճաշից և ընթրիքից առաջ [89]:

- չկա ոչ մի հստակ ապացույց, որ ինսուլինային խառնուրդները փոքր երեխաների մոտ ավելի քիչ էֆեկտիվ են: Բայց կան որոշակի ապացույցներ ավելի վատ մետաբոլիկ հսկողության վերաբերյալ դեռահասաների մոտ [40]:
- = կարճատև ազդեցության (կամ արագ ազդող) ինսուլինի և NPH ինսուլինի տարբեր հարաբերություններով պատրաստի խառնուրդները՝ 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60 և 50:50, հասանելի են տարբեր երկրներում մի շարք արտադրողների կողմից
- = Ինսուլինի պատրաստի խառնուրդները հարմար են գրիչ-ներարկիչներով օգտագործելու համար

- = Ինսուլինի պատրաստի խառնուրդները հարմար են օգտագործել ռեժիմին չենթարկվող, անհետևողական պացիենտների դեպքում, ներարկումների քանակի նվազեցման նկատառումով:

Ինհալյացիոն ինսուլին

Ինսուլինոթերապիայի այս նոր տեսակը փորձարկվել է 12տ-ից բարձր երեխաների մոտ, որպես մեծահասակների մոտ իրականացվող հետազոտության մաս, սակայն կլինիկական օգտագործման համար չի հաստատվել: Ինհալյացիոն ինսուլինների վաճառքը կասեցվել է 2007 թ–ին: Afrezza®(MannKind, Valencia, CA, U.S.A.) գերարագ ազդող (սննդի համար) ինսուլին է՝ նախատեսված շաքարային դիաբետի 1 և 2 տիպերի համար: Այն դեղ-սարք համադրություն է, բաղկացած ինհալյացիոն ինսուլինի փոշուց և ռեսպիրատորից, որը ստացել է պայմանական հաստատում չափահասների համար FDA-ի (Food and Drug Administration) կողմից: Երեխաների մոտ օգտագործման մասին տվյալներ դեռևս հրապարակված չեն:

Ինսուլինի կոնցենտրացիաները

Առավել լայնորեր տարածված ինսուլինի կոնցենտրացիան 100U/մլ(100U) է: Բուժումը 40U(40U/մլ), 50U կամ այլ կոնցենտրացիաներով ինչպիսին է 300 կամ 500U-ը, և ընդունելի են կախված հասանելիությունից և հատուկ պահանջներից: Պետք է համոզվել, որ ամեն անգամ նույն կոնցենտրացիայով ինսուլին է մատակարարվում: Շատ փոքր երեխաները երբեմն կարիք են ունենում իսուլինի նոսրացման արտադրողի կողմից առաջարկվող լուծիչով:Սակայն պետք է զգույշ լինել նոսրացնելիս և ներարկիչի մեջ ինսուլինը հավաքելիս: Ռապիդ ազդող ինսուլինը կարող է նոսրացվել մինչև 10U կամ 50U, ստերիլ NPH լուծիչով ,որը կարելի է պահպանել մեկ ամիս [90,91] և օգտագործել ինսուլինային պոմպում՝ նորածինների և շատ փոքր երեխաների համար: Երեխաների մոտ ինսուլինի կոնցենտրացիայի փոփոխությունը 40U-ից 100U-ի պրակտիկ խնդիրներ կարող է առաջացնել՝կապված ինսուլինի հավաքման հետ: Այնուամենայնիվ գլյուկոզայի կոնրոլի վատացում մեծ մանկաբուժական կոհորտի հետազոտման արդյունքում չի հայտնաբերվել [92]:

Ինսուլինի պահպանումը

Ըստ նորմատիվային պահանջների պիտակավորված ինսուլինը մինչև պիտանիության ժամկետի ավարտը պետք է պահպանի իր էֆեկտիվության առնվազն 95%-ը: Սենյակային

ջերմաստիճանի պայմաններում (25°C, 77°F), ինսուլինը 30 օրվա ընթացքում կկորցնի իր էֆեկտիվության <1.0%-ը: Մինչդեռ սառնարանում պահվող ինսուլինը 30 օրվա ընթացքում կկորցնի իր էֆեկտիվության <0.1%-ը: Պահպանման խորհուրդները ավելի հաճախ հիմնված են ստերիլության պահպանման քան էֆեկտիվության կորստի նորմատիվային պահանջների վրա: Անհրաժեշտ է հետևել առանձին արտադրողների պահպանման վերաբերյալ խորհուրդներին և պիտանիության ժամկետներին:

Վերջիններս սովորաբար խորհուրդ են տալիս հետևյալը՝

- ինսուլինը երբեք չպետք է սառեցվի
- արևի անմիջական ճառագայթները կամ գերտաքացումը վնասում են ինսուլինը
- արգելվում է օգտագործել արտաքինից փոփոխված ինսուլին՝ փաթիլավորված, պղտորված, պրեցիպիտացված կամ գունափոխված
- պահեստային ինսուլինը պետք է պահվի սառնարանում(4–8°C պայմաններում, մրգի/բանջարեղենի համար նախատեսված հատվածում կամ դռան գրպանիկներում)
- Առաջին օգտագործումից հետո ինսուլինի ֆլակոնը պետք դնել նետել 3 ամիս անց, եթե պահվել է 2–8°C պայմաններում, և 4 շաբաթ անց, եթե պահվել է սենյակային պայմաններում: Որոշ ինսուլինի պատրաստի խառնուրդների համար արտադրողները խորհուրդ են տալիս պահել միայն 10-14 օր սենյակային պայմաններում:
- շոգ եղանակին սառնարանի բացակայության դեպքում սառեցնող տարաները, կավե տարաները, կամ սառը խոնավ կտորը կօգնեն պահպանել ինսուլինի ակտիվությունը:
- Չօգտագործված կամ օգտագործված գրիչների պահպանման պահանջները կախված սրվակից կարող են տարբերվել: Այս դեպքում անհրաժեշտ է հետևել պահպանման վերաբերյալ արտադրողի խորհուրդներին:

Փոքր դեղաչափերի դեպքում երեխաների համար ցանակալի է օգտագործել 3ml սրվակները/ քարթրիջները, ինսուլինի գերծախսից (վատնումից) խուսափելու համար:

Ներարկման տեղեր

Ներարկման հիմնական տեղամասերն են՝

- որովայնը նախընտրելի է, երբ պահանջվում է արագ ներծծում: Ինչպես նաև մկանների ակտիվությունը և ֆիզիկական վարժությունները ավելի քիչ են ազդում այս տեղից ներծծման վրա:
- Ազդրի առաջային /կողմնային հատվածը դանդաղ ներծծման կամ երկարատև ազդեցության համար նախընտրելի տեղ է
- Հետույքի վերին կողմնային քառակուսին: Հետույքի ամբողջ վերին քառակուսու օգտագործումը թույլատրելի է փոքր երեխաների դեպքում:
- Բազկի վերին կողմնային հատվածը: Թույլ զարգացած ենթամաշկային ճարպաբջջանքով փոքր երեխաների մոտ այս տեղը օգտագործելիս ավելի հավանական է ինսուլինի ներարկում միջմկանային տարածություն և հանգեցնել կապտուկի առաջացման
- կարևոր է ինչպես ներարկման տեղամասերի պարբերաբար փոփոխությունը, այնպես էլ տեղամասի սահմաններում ներարկման տեղի փոփոխությունը:
- մաշկի մաքրման կամ ախտահանման անհրաժեշտություն չկա , եթե անձնական հիգիենան պահպանվում է: Ներարկման տեղամասի ինֆեկցումը հազվադեպ է հանդիպում [95]:

Ներարկման հետ կապված խնդիրներ

Ինսուլինի ներարկման տեղում տեղային գերզգայունության ռեակցիաները հազվադեպ են, սակայն կարող են պայմանավորված լինել ինսուլինի տեսակով կամ ավելի հազվադեպ՝ պարունակվող կոնսերվանտով: Այս դեպքում անհրաժեշտ է փորձարկել ինսուլինի այլ պատրաստուկ: Փոքր քանակով գլյուկոկորտիկոիդի ավելացումը ինսուլինին կարող լուծել այս խնդիրը [96]: Երեխաների մոտ հաճախ են առաջանում լիպոհիպերտրոֆիաներ՝ մաշկի տակ ճարպային գնդիկներ: Լիպոդիստրոֆիաները հազվադեպ են առաջանում խիստ մաքրված ինսուլինների և անալոգների հայտնվելուց ի վեր [98]: Սակայն վերջին տարիների զեկույցներ փաստում են, որ դիտվում է լիպոատրոֆիաների հանդիպման հաճախականության աճ ինսուլինի անալոգների և մասնավորապես պոմպ օգտագործող պացիենտների շրջանում [99, 100]: Ցավոտ ներարկումները երեխաների մոտ տարածված խնդիր են: Ստուգեք ներարկման անկյունը, ասեղի երկարությունը ներարկման խորությունը՝ համոզվելու համար, որ ներարկումը միջմկանային չէ և որ ասեղը սուր է: Կրկնակի օգտագործված ասեղները ավելի շատ են ցավեցնում [101]: Հատուկ կաթետերները (Insuflon®, iport®) կարող են նվազեցնել ցավը [102]: Ինսուլինի արտահոսումը հաճախ է լինում և ամբողջապես կանխարգելել հնարավոր չէ: Խրախուսեք մաշկից ասեղի դանդաղ

դուրս հանումը, մաշկի ձգումը ասեղը հանելուց հետո կամ կարելի է մաքուր մատով սեղմել ներարկման տեղի վրա: Կապտուկները և արյունահոսությունը առավել բնորոշ են միջմկանային ներարկմանը կամ մաշկի ուժեղ ձգմանը: Բարակ ասեղների օգտագործումը նշանակալիորեն նվազեցնում է ներարկման տեղից արյունահոսությունը [103]: Ինսուլինի լուծույթի մեջ պարունակվող պղպջակները պետք է հնարավորինս հեռացնել: Փոքր պղպջակները, որոնք ինսուլինի դոզայի վրա չեն ազդում վնասակար չեն: Ինսուլինային գրիչների դեպքում քարթրիջում եղած օդը կարող է բերել գրիչի ասեղի ծայրին կաթիլների հայտնվելուն, երբ ասեղը արագ է դուրս հանվում [104]:

Ինսուլինի ներծծումը

Ինսուլինի ակտիվության պրոֆիլները էապես տարբերվում են ինչպես օրից օր միևնույն անհատի մոտ, այնպես էլ տարբեր անհատների մոտ՝ մասնավորապես երեխաների [6, 66]: Ազդեցության սկիզբը, պիկը և ազդեցության տևողությունը կախված են շատ գործոններից, որոնք զգալիորեն ազդում են ներծծման արագության և կայունության վրա: Երեխաները, երիտասարդները և խնամակալները պետք է տեղեկացված լինեն այն գործոնների մասին, որոնք ազդում են ներծծման վրա: Այդ գործոններն են՝

- Տարիքը (փոքր երեխաներ, բարակ ենթամաշկային ճարպաբջջանք → արագ ներծծում)
- Ճարպային զանգված (հաստ ենթամաշկային ճարպաբջջանք [105], լիպոհիպերտրոֆիա [106], նաև արագ ազդող անալոգներով [107] → դանդաղ ներծծում)
- Ներարկվող դեղաչափը (մեծ դոզա → դանդաղ ներծծում)
- Ենթամաշկային ներարկման տեղը և խորությունը (որովայնից ավելի արագ քան ազդրից [108] և հետույքից:
- Ենթամաշկային ներարկում կամ միջմկանային ներարկում (միջմկանային ներարկում → ավելի արագ ներծծում ազդրից [109]: Պատահական միջմկանային ներարկումները կարող են հանգեցնել գլիկեմիայի տատանումների
- Ֆիզիկական վարժություն (ոտքից ներարկում, ոտքի վարժություն → ավելի արագ ներծծում [110])
- Ինսուլինի կոնցենտրացիա, տեսակ և պատրաստուկ (ցածր կոնցենտրացիա → ավելի արագ ներծծում [111])

- Միջավայրի և մարմնի ջերմաստիճան (բարձր ջերմաստիճան → ավելի արագ ներծծում [105])
- Ընդհանուր առմամբ արագ ազդող անալոգների ներծծումը ավելի քիչ է ենթարկվում վերոնշյալ գործոնների ազդեցությանը [114]
- Չկա ոչ մի նշանակալի տարբերություն գլարջինի ներծծման մեջ որովայնից կամ ազդրից [115]: Վարժությունները չեն ազդում գլարջինի ներծծման վրա: Կա հիպոգլիկեմիայի վտանգ գլարջինի միջմկանային ներարկման դեպքում՝ հատկապես փոքր և նիհար երեխաների մոտ [117]:

Ավելի արագ ներծծումը սովորաբար հանգեցնում է ազդեցության տևողության կրճատման: Հիալուրոնիդազան կարող է բարձրացնել ներծծման արագությունը կամ ավելացվելով ինսուլինին կամ ներարկելով մինչև ինսուլինային պոմպի ինֆուզիոն համակարգի տեղադրումը [118]:

Insupad (R), (Insuline, Petach Tikva, Israel) սարք է, որը տաքացնում է 2*4սմ2 տարածք անմիջապես բոլուսային ներարկումից առաջ: Սարքի տեղը ամեն օր փոխվում է: Այն նվազեցնում է ինսուլինի օրական պահանջարկի 20%-ով, հիպոգլիկեմիաների էպիզոդների հաճախականությունը 75%-ով: The Insupatch (R) (Insuline, Petah Tikva, Israel) ստեղծվել է պոմպային ինսուլինոթերապիայի համար և ունի ներկառուցված տաքացնող մաս, որը ակտիվանում է բոլյուսի ներարկման ժամանակ: Ինսուլին ասպարտի ազդեցության պիկը 73 րոպեին է առանց տաքացման և 43-րդ րոպեյին տաքացումով: Այս նոր սարքերի միջոցով ինսուլինի պահանջարկը նվազում է, ազդեցության պիկը ավելի վաղ է դիտվում՝ հանգեցնելով պոստպրանդիալ հիպերգլիկեմիայի նվազեցման և իջեցնելով հիպոգլիկեմիաի ռիսկը:

Ինսուլինի ներմուծումը

Ինսուլինի ներարկիչներ.

Տարբեր երկրներում հասանելի են տարբեր չափերի ներարկիչներ, ապահովելով ճիշտ դոզավորումը: Սակայն ցանկալի է օգտագործել փոքր ներարկիչներ, 1Մ սանդղակավորմամբ (օր. 0,3 մլ, 100Մ/մլ) փոքր երեխաների համար: Պլաստիկ ֆիքսված ասեղով ներարկիչները փոքր անօդ տարածությամբ նախընտրելի են ապակյա ներարկիչներին: Վերջիններս նախատեսված են միանգամյա օգտագործման համար,

սակայն շատ պացիենտներ հաջողությամբ կրկնակի են օգտագործում առանց ինֆեկցվելու վտանգի նշանակալի մեծացման [120]: Կրկնակի օգտագործումը չի խրախուսվում, երբ կա մտավախություն անձնական հիգիենայի պահպանման տեսանկյունից կամ ներարկման ցավոտության պարագայում, քանզի ասեղները բթանում են կրկնակի օգտագործումից [101]:

Ինսուլինի ներարկիչները պետք է ունենան ինսուլինի կոնցենտրացիային համապատասխան չափիչ սանդղակ (օր.100Մ ներարկիչներ):

Ներարկիչները երբեք չպետք է օգտագործվեն այլ մարդու համար, քանզի կա վտանգ արյան միջոցով փոխանցվող ինֆեկցիաներով վարակվելու (օր. Հեպատիտ, ՄԻԱՎ):

Խորհուրդ է տրվում դիաբետ ունեցող բոլոր երեխաներին և դեռահասներին սովորեցնել օգտագործել ինսուլինի ներարկիչը, քանի որ ներարկման այլ սարքերը կարող են փչանալ:

Գրիչ- ներարկիչներ.

Գրիչ-ներարկիչները նախատեսված են ներարկումները ավելի հեշտ դարձնելու համար: Վերանում է ինսուլինը սրվակից հավաքելու անհրաժեշտությունը, դոզան հավաքվում է սանդղակի պտտման միջոցով: Հատկապես հարմար է այս սարքերի օգտագործումը դպրոցում, տանից դուրս, արձակուրդում:

Գրիչ- ներարկիչների ասեղները ավելի փոքր երկարություն /4-6մմ/ և տրամագիծ ունեն, հետևաբար ներարկումը նվազ դիսկոմֆորտ է պատճառում [103]: Առկա են տարբեր չափսերի և տեսակների գրիչ- ներարկիչներ: Որոշների քայլը 0,5Մ է: 0,5Մ քայլով գրիչները մասնավորապես անհրաժեշտ են փոքր երեխաներին և ռեմիսիայի ֆազայում: Որոշ գրիչներ պահպանում են կատարված դեղաչափի մասին ինֆորմացիան, ինչը պրակտիկ նշանակություն ունի հատկապես դեռահասների համար: Գրիչ- ներարկիչները ամենուրեք հասանելի չեն և չնայած օգտագործման հարմարավետությանը հանդիսանում են ինսուլինի ներմուծման թանկարժեք մեթոդ:

Ասեղի երկարությունը. Ավանդական երկար ասեղները 8-13մմ(27 G) փոխարինվել են ավելի բարակ ` 4-8մմ երկարությամբ ասեղներով (30-32G): 6մմ-ից երկար ասեղների անհրաժեշտություն այլևս չկա [121]: Մաշկայի ծալքի հավաքումը խորհուրդ է տրվում ներարկման բոլոր տեսակների պարագայում՝ համոզված լինելու համար, որ ներարկումը կատարվում է ենթամաշկային տարածության այլ ոչ մկանի մեջ [122]: 4-6մմ երկարության

ասեղով ներարկումը կատարվում է մաշկին ուղղահայաց՝ առանց մաշկային ծալք ձևավորելու, եթե ենթամաշկային ճարպաբջջանքը բավարար զարգացած է (օրինակ պուբերտատային տարիքի աղջիկների մոտ): Նիհար տղաները ունեն ունեն ավելի բարակ ենթամաշկային ճարպաբջջանք, հատկապես ազդրերին [123, 124]: Հետույքի շրջանի ենթամաշկը սովորաբար բավարար է առանց մաշկային ծալքի ձևավորման ներարկելու համար: 4-6մմ-ոց ասեղներով ներարկելիս կա վտանգ ներմաշկային ներարկման , եթե ասեղը ամբողջովին չի մտցվել մաշկի մեջ:

Ենթամաշկային կաթեղներներ.

Այս կաթեղներները (Օրինակ, Insuflon®, Unomedical, Դանիա, i-port®, Medtronic, Northridge, CA, U.S.A.) տեղադրվում են ենթամաշկային բջջանքի մեջ օգտագործելով տեղային անզգայացնող կրեմ, հարմար են դիաբետի ախտորոշման սկզբում ներարկման ցավի հետ կապված խնդիրները հաղթահարելում համար [102]: Սրանց օգտագործումը մետաբոլիկ կոնտրոլի վրա բացասաբար չի անդրադառնում [125]: Ներարկման հետ խնդիրներ ունեցող երեխաների մոտ, HbA1c -ն իջեցվել է Insuflon-ի օգտագործումով: Ենթամաշկային կաթեղներների դեպքում խորհուրդ չի տրվում բազալ անալոգի և կարճատև կամ ռապիդ ազդող ինսուլինի միաժամանակյա ներարկում՝ ելնելով երկու ինսուլինների հնարավոր փոխազդեցությունից: Այդ կաթեղներները պետք է փոխել յուրաքանչյուր 2-4 օրը մեկ անգամ կանխարգելելու համար սպիերի առաջացումը և ինսուլինի ներծծման վրա բացասական ազդեցությունը [127, 128]:

Ինսուլինի շարունակական ենթամաշկային ինֆուզիա.

Արտաքին ինսուլինային պոմպերի օգտագործումը գնալով ավելի լայն տարածում է գտնում, իսկ նրանց արդյունավետությունը հաստատվում է [2-44, 46-52, 57] անգամ շատ փոքր երեխաների մոտ [48, 133]: Ռանդոմիզացված հետազոտությունները նախադպրոցական խմբում չհայտնաբերեցին ավելի լավ գլիկեմիկ կոնտրոլ [42, 134]: Ոչ ռանդոմիզացված հետազոտություններում գլիկեմիկ կոնտրոլի և հիպոգլիկեմայի վրա ունեցած ազդեցությունը հավանաբար պայմանավորված է պացիենտների ընտրությամբ՝ հաշվի առնելով պացիենտի պատրաստակամությունը և/կամ վատ գլիկեմիկ կոնտրոլը: Հաստատված է պոմպային ինսուլինոթերապիայի էֆեկտիվությունը կրկնվող կետոացիդոզների դեպքում [135, 136]: Պոմպային ինսուլինաթերապիան ամենօրյա բազմակի ներարկումներին այլընտրանքային եղանակ է, եթե HbA1c-ն կայուն բարձր է նպատակային ցուցանիշից,

հիպոգլիկեմիան հիմնավոր խնդիր է կամ անհրաժեշտ է բարելավել կյանքի որակը [137, 138]:

Պոմպային թերապիան շատ պացիենտոյների համար ընտրության եղանակ է՝ բուժման նկատմամբ բավարարվածությունը/գոհունակությունը բարելավելու համար: Երեխաների շրջանում իրականացված 5 հետազոտությունների ամփոփումը, որոնք համեմատում էին ԻՇԵԻ(CSII) և ԱԲՆ(MDI), ցուցադրել է, որ պացիենտները և ընտանիքի անդամները մեծամասամբ նախընտրում ԻՇԵԻ հետազոտության ավարտից հետո՝ նույնիսկ այն հետազոտություններում որտեղ պոմպային ինսուլինոթերապիան օբյեկտիվ օգուտ չի ցուցադրել [139]: Վերջին տարիներին ինսուլինային պոմպի օգտագործումը հատկապես ավելանում է փոքր երեխաների շրջանում: Այն երկրները, որտեղ լայնորեն կիրառվում են պոմպերը սկսում են դիաբետի բուժումը ԻՇԵԻ -ով փոխարինելու մասնավորապես նախադարձական տարիքի երեխաների : Ապացուցվել է, որ այս դեպքում մայրերը ավելի արագ են ապաքինվում դեպրեսիվ փոստանիշներից՝ կապված իրենց երեխայի մոտ քրոնիկ պացիենտության փոխարինման հետ [141]:

Պոմպային ինսուլինոթերապիան կիրառվում է որպես փոխարինող ինսուլինոթերապիայի առավել ֆիզիոլոգիական եղանակ [133]: “Խելացի” պոմպերի նոր սերնդի ներկայացուցիչները, որոնք ավտոմատ կերպով հաշվում են սննդի կամ կորեկցիայի համար նախատեսված բոլորը հիմնվելով ինսուլին-ածխաջրատային գործակցի և ինսուլինի զգայունության գործակցի վրա, ցուցաբերում են հետևալ առավելությունները՝ գլյուկոզայի տատանումների նվազում և պոսպրանդիալ գլիկեմիայի նպատակային ցուցանիշների ավելի բարձր տոկոս [143]:

Պոմպային ինսուլինոթերապիան կարող է բացասական արդյունք տալ, երբ կրթությունը և թերապիային հետևողականությունը ադեկվատ չեն, քանի որ ենթամաշկաին դեպոզիտ փոքր քանակի պատճառով կետոնները կտրուկ աճում են, երբ ինսուլինի ներմուծումը ընդհատվում է: Մեծահասակների մոտ պոմպի անջատումը 5 ժամով բերում է Բ-կետոնի (բետտա –հիդրօքսիբոլտիրատի) մակարդակի բարձրացման մոտավորապես 1-1,5մմոլ/լ, սակայն ոչ ԴԿԱ առաջացման: Երեխաների և դեռահասների մոտ արդյունքները նմանատիպ են(144): Պոմպի կարճատև անջատումը բարձրացնում է արյան գլյուկոզան մոտավորապես 1մգ/դլ 1 րոպեյում, այսպիսով 1,5 մմոլ/լ-ով յուրաքանչյուր 30 րոպեում [145]: ԴԿԱ-ի ռիսկը պոմպային ինսուլինոթերապիայի դեպքում ԱԲՆ-ի հետ նույնն է համաձայն որոշ հետազոտությունների [50, 146] և նույնիսկ ավելի ցածր է վերջին երկարաժամկետ կոհորտային հետազոտությունների արդյունքներով [147]:

Պացիենտներին պետք է սովորեցնել թե ինչպես վարվել հիպերգլիկեմիայի դեպքում՝ կատարել ինսուլինի ներարկում գրիչով կամ ներարկիչով, երբ կա պոմպի աշխատանքի խափանման կասկած (հիպերգլիկեմիա, կետոնների մակարդակի ավելացում):

Հիմնականում ինսուլինային պոմպերում օգտագործվում են արագ ազդող ինսուլինի անալոգները և ըստ մետա-վերլուծությունների տվյալների HbA1c-ի մակարդակը 0.26% -ով ավելի ցածր է վերջիններիս օգտագործման դեպքում, երբ համեմատում ենք մարդկային ռեգուլյար ինսուլինի հետ [28]: Ռեգուլյար ինսուլինը ավելի հազվադեպ է օգտագործվում պոմպերում, սակայն հաջողությամբ օգտագործվում է, երբ արագ ազդող ինսուլին հասանելի չէ: Ինֆուզիոն համակարգի երկարատև օգտագործումը հանգեցնում է ինսուլինի ազդեցության ավելի վաղ պիկի և ինսուլինի ազդեցության տևողության նվազման(151, 152): Ներկայումս օգտագործվող 3 արագ ազդող ինսուլիններից զգալիորեն ավելի շատ տվյալներ կան նրանցից երկուսի օգտագործման մասին՝ ասպարտի և լիզպրոի, քան ինսուլին գլուլիզինի: ԻԵՇԻ վերաբերյալ ուսումնասիրությունները ցույց են տվել օկլուզիայի և սիմպտոմատիկ հիպոգլիկեմիաների ավելի բարձր հաճախություն գլուլիզինի օգտագործման դեպքում [153]: Բազալ ինսուլինի ավելի քիչ տոկոսային մատակարարումը և օրեկան ավելի քան 7 բոլյուսի ներմուծումը լավացնում են մետաբոլիկ կոնտրոլը պոմպային թերապիայի ժամանակ [57]: Մոտիվացիան հանդիսանում է լուրջ գործոն թերապիայի այս տեսակի երկարատև բարեհաջող օգտագործման համար [154]:

Սենսորով-համալրված պոմպային ինսուլինոթերապիա և «փակ շղթա» . մանկական դիաբետի հետազոտման հիմնադրամի (JDRF) մեծահասակների շրջանում կատարված ուսումնասիրությունում դիտվել է HbA1c-ի զգալի բարելավում սենսորով-համալրված պոմպի օգտագործման պարագայում համեմատած գլյուկոզայի ինքնահսկման հետ [155]: Սակայն post hoc վերլուծություններում HbA1c-ի բարելավում գրացվել է նաև երեխաների մոտ, ովքեր առնվազն շաբաթը 6 օր օգտագործել են գլյուկոզայի շարունակական մոնիտորինգ (ԳՇՄ): Շատ երեխաներ և դեռահասներ սենսորի մշտական կրումը գտնում են դժվար [156], ինչը կարող է ազդած լինել JDRF-ի ուսումնասիրությունում մետաբոլիկ կոնտրոլի ընդհանուր դրական արդյունքի վրա: Մեկ այլ ռանդոմիզացված հետազոտությունում բարելավում գրանցվել է, երբ սարքը կրվել է ժամանակի առավել քան 60 %-ի դեպքում [157]:

Պոմպի ավտոմատ անջատումը հաջողությամբ կիրառվում է երեխաների և դեռահասների մոտ հիպոգլիկեմիան կանխարգելելու համար, երբ սենսորի արդյունքը տրված շեմից ցածր է

և պացիենտողը չի արձագանքում ահազանգերին [161]: Այս ժամանակավոր անջատումը չի մեծացնում ԴԿԱ-ի ռիսկը: Դեռահասների մոտ փակ շղթայական համակարգի օգտագործման կարճատև փորձարկումների արդյունքները, որտեղ սենսորից ստացված գյուկոզայի տվյալների հիման վրա ավտոմատ կարգավորվում է ինսուլինի մատակարարումը, հրապարակվել են [65]: 2011թ-ին երեխաների և դեռահասների մոտ փակ շղթայական համակարգի օգտագործումը գիշերվա ընթացքում ցույց է տվել հիպոգլիկեմիայի ռիսկի նվազում, համեմատած ստանդարտ պոմպային ինսուլինթերապիայի հետ [162]: 2013թ-ին մանկական ճամբարում փակ շղթայական համակարգի կիրառումը ցույց է տվել հիպոգլիկեմիայի նվազում և գլիկեմիայի ավելի խիստ հսկողություն համեմատած սենսորով-համալրված պոմպի հետ [64]: Հրապարակվել են ուսումնասիրություններ տնային պայմաններում երեխաների մոտ այս համակարգերի անվտանգ և արդյունավետ օգտագործման վերաբերյալ [163, 164]: Ներկայումս Մեդտրոնիկ ընկերության 670G մոդելի փակ շղթայական համակարգով պոմպը, որը կարգավորվում է ինսուլինի բազալ ներմուծումը թույլատրված է օգտագործման 14 տարեկանից բարձր տիպ 1 դիաբետ ունեցող երեխաների համար: <7տ փոքր երեխաների մոտ և ինսուլինի գումարային <8Մ դեղաչափի դեպքում դեռևս բավականաչափ տվյալներ չկան:

Ներարկման տեխնիկան

Ներարկիչով ներարկումը սովորաբար կատարվում է խորը ենթամաշկային երկու մատով մաշկային ծալքի մեջ 45° անկյան տակ: 90° անկյան տակ ներարկումը կարելի է կատարել, երբ ե/մ ճարպաբջջանքը լավ է զարգացած: Գրիչ ներարկիչներով ներարկման տեխնիկան պահանջում է մանրակրկիտ ուսուցում, ներառյալ ստուգումը թե արդյոք ասեղի մեջ օդախցան չի առաջացել : Անհրաժեշտ է մխոցը սեղմելուց հետո սպասել 15 վրկ՝համոզվելու համար , որ ամբողջ ինսուլինը ներմղվել է ասեղով [104]:

Ինքնուրույն ներարկում . Պետք է նշել, որ դիաբետ ունեցող մարդկանց մեծ խումբ զգում է լուրջ երկարատև տհաճություն ներարկման հետ կապված, ինչը անդրադառնում է գլիկեմիայի հսկողության վրա: Այս մարդկանց համար ներարկման օժանդակ միջոցները, i-port, Insublon –ը կամ պոմպային թերապիան կարող են բարելավել բուժմանը հետևողականությունը: Երեխաների ինքնուրույն ներարկման ճիշտ տարիքի առումով կա մեծ անհատական տարբերություն [165]: Ճիշտ տարիքի որոշումը առավելապես կապված է երեխայի հասունության քան անձնագրային տարիքի հետ:10տ-ից բարձր շատ երեխաներ կամ ինքնուրույն կատարում են ներարկումները կամ օգնում են ներարկելիս [165]:

հնքնուրույն ներարկումների անցումը հաճախ խթանվում է արտաքին պայմաններով, ինչպիսիք են գիշերակացը ընկերոջ տանը, դպրոցական էքսկուրսիաները կամ դիաբետի ճամբարները: Ծնողները կամ խնամակալները չպետք է ակնկալեն, որ ինքնուրույն ներարկումները ավտոմատ կերպով կշարունակվեն և պետք է ակնկալեն ինքնուրույն ներարկումից հրաժարման փուլեր: Ավելի փոքր երեխաները բազմակի ներարկումների ռեժիմի դեպքում օգնության կարիք ունեն դժվարամատչելի տեղերում ներարկում կատարելիս /օր. հետույք/՝ լիպոհիպետրոֆիայից խուսափելու համար:

Ինսուլինի ինքնուրույն/ Self-mixing /խառնում Երբ ներարկվում է 2 տեսակ ինսուլինների խառնուրդ (օր. Ռեգուլյար + NPH), շատ կարևոր է, որ սրվակը մեջ ինսուլինի լուծույթները չխառնվեն միմյանց: Սա կանխելու համար սովորաբար խորհուրդ է տրվում, որ ռեգուլյար ինսուլինը (մաքուր ինսուլին) ներարկիչի մեջ հավաքվի նախքան պղտոր ինսուլինը (միջին կամ երկարատև ազդեցության): Նախքան հավաքումը պարզ ինսուլինով ներարկիչի մեջ, պղտոր ինսուլինի սրվակը անհրաժեշտ է նրբորեն պտտել և ոչ թե թափահարել՝ առնվազն 10, ցանկալի է 20 անգամ, ինսուլինի սուսպենզիան խառնելու համար: Եթե պղտոր ինսուլինը Lente տեսակի է, ապա խառնուրդը անմիջապես պետք է ներարկվի, հակառակ դեպքում ռեգուլյար բաղադրիչը կփոխազդի ցինկի հետ և կթուլացնի ազդեցությունը [167, 168]: Տարբեր արտադրողների ինսուլինները պետք է զգուշորեն օգտագործվեն միասին, քանզի կարող է տեղի ունենալ փոխազդեցություն բուֆերային բաղադրիչների միջև: Արագ ազդող ինսուլինի անալոգները կարող են խառնվել NPH-ի հետ ներարկիչի մեջ անմիջապես ներարկումից առաջ [169, 170]: Ultralente-ի և Humalog-ի անմիջապես խառնված լուծույթի ներարկումը չի բթացնում Humalog-ի ազդեցությունը: Արտադրողը խորհուրդ չի տալիս խառնել գլարգինը որևէ այլ տեսակի ինսուլինի հետ: Սակայն կան որոշ տվյալներ ինսուլին լիզարոյի կամ ասպարտի հետ խառնուրդի ձևով օգտագործման մասին՝ առանց գյուլոզան իջեցնելու կարողության [172] կամ HbA1c-ի վրա բացասական ազդեցության [173]: Արտադրողները խորհուրդ չի տալիս դետեմիրը խառնել այլ ինսուլինի հետ ներարկումից առաջ: Վերջինիս վերաբերյալ տվյալներ չկան:

Ինսուլինի ռեժիմներ

Ինսուլինի ռեժիմի ընտրությունը կախված է շատ գործոններից ներառյալ՝ տարիքը, դիաբետի վաղեմությունը, կենսակերպը (սննդակարգը, ֆիզիկական ակտիվությունը, օրակարգը, աշխատանքը և այլն), նպատակային ցուցանիշները, ինչպես նաև անհատական պացիենտի/ընտանիք նախապատվությունները:

- = Բազալ-բոլյուս գաղափարը (ինսուլինային պոմպի կամ միջին ազդեցության/երկարատև ազդեցության ինսուլինի/բազալ անալոգի օրը 1-2 անգամ օգտագործումը համակցված արագ ազդող կամ ռեգուլար ինսուլինի բոլյուսների հետ սննդի ընդունումներից առաջ [174], ինչը լավագույնս կրկնօրինակում է ինսուլինի ֆիզիոլոգիական արտադրությանը դեղաչափերի փոփոխության պարագայում)
- = Օրական առնվազն երկու ներարկում (խառնելով կարճատև /արագ ազդող ինսուլինը և բազալ ինսուլինը) խորհուրդ է տրվում շատ երեխաներին
- = Շատ ռեժիմներ ներառում են կարճատև ազդեցության կամ արագ ազդող ինսուլինի և միջին ազդեցության կամ բազալ անալոգի համադրություն, սակայն որոշ երեխաներ մասնակի ռեմիսիայի փուլում կարող են կոմպենսացվել (HbA1c-ի նորմային մոտ ցուցանիշներ) միայն միջին կամ երկարատև ազդեցության ինսուլիններով կամ այլընտրանքային՝ միայն պրանդիալ ինսուլիններով, առանց բազալ ինսուլինի կիրառման:

Ինսուլինոթերապիայի սկզբունքները

Հաճախ օգտագործվող ռեժիմներ

Բազալ-բոլյուս ռեժիմ

- Ինսուլինի օրվա ամբողջ պահանջարկի 40–60%-ը պետք է լինի բազալ ինսուլինը, մնացածը արագ ազդող կամ ռեգուլար ինսուլինը
- Ռեգուլար ինսուլինի ներարկումը յուրաքանչյուր հիմնական սննդից 20-30 րոպե առաջ (նախաճաշ, ճաշ և ընթրիք)
- Միջին տևողության ինսուլին կամ բազալ/երկարատև ազդող անալոգը քնելուց առաջ կամ օրը 2 անգամ (առավոտյան և երեկոյան)
- Արագ ազդող ինսուլինի անալոգի ներարկում (բացառիկ դեպքերում հետո) ամեն հիմնական սննդի ընդունումից անմիջապես առաջ (նախաճաշ, ճաշ և ընթրիք) (բացառիկ դեպքերում հետո), համապատասխանեցված գլիկեմիային, սննդի բաղադրությանը և օրվա ռեժիմին: Արագ ազդող անալոգները խորհուրդ է տրվում ներարկել սննդի ընդունումից 15-20 րոպե առաջ, հատկապես նախաճաշին՝ լիարժեք էֆեկտ ստանալու համար [175, 176]
- Միջին ազդեցության ինսուլին կամ բազալ/երկարատև ազդեցության անալոգը քնելուց առաջ, մինչ նախաճաշ և երբեմն ճաշի ժամին: Կամ օրը 2 անգամ

(առավոտյան և երեկոյան, նախընտրելի է փոքր դոզաներով<10-15 Մ, որպեսզի չունենան 24 -ժամյա տևողություն):

Պոմպային թերապիա (ԻԵՇԻ, CSII)

Ֆիքսված կամ փոփոխվող բազալ արագությամբ և բոլյուսային դոզաներով պոմպային ինսուլինոթերապիայի ռեժիմը մեծ համբավ է ձեռք բերում:

Սենսորով- համալրված պոմպային թերապիա. Գլյուկոզայի շարունակական մոնիտորինգի օգտագործումը

ԻԵՇԻ-ի կամ ԱԲՆ-ի հետ հաջողությամբ կիրառվում է դիաբետ ունեցող երեխաների մոտ, սակայն օգտակարությունը ժամանակի ընթացքում նվազում է [185]:

Ավելի քիչ ինտենսիվ ռեժիմներ

- Օրը 3 անգամ ներարկում՝ օգտագործելով կարճատև/ արագ ազդող և միջին-ազդեցության ինսուլիններ նախաճաշից առաջ, միայն կարճատև/ արագ ազդող ինսուլին ճաշից և ընթրիքից առաջ , ինչպես նաև միջին ազդեցության ինսուլին քնելուց առաջ:
- Օրը 2 անգամ ներարկում՝ օգտագործելով կարճատև/արագ ազդող ինսուլինների և միջին ազդեցության ինսուլինի խառնուրդ (մինչև նախաճաշ և ընթրիք)

Այս ռեժիմներից ոչ մեկը չի կարող օպտիմիզացվել առանց արյան գլյուկոզայի հաճախակի ինքնավերահսկման:

Ինսուլինի օրական դեղաչափը

Դոզավորումը կախված է շատ գործոններից

§ տարիք

§ քաշ

§ սեռահասունացման փուլ

§ դիաբետի տևողություն և փուլ

§ ներարկման տեղի վիճակ

§ սննդի ընդունումը և բաշխումը

- § ֆիզիկական վարժություններ
- § օրվա ռեժիմ
- § արյան գլյուկոզայի մոնիտորինգի և գլիկոլիզացված հեմոգլոբինի տվյալներ
- § ուղեկցող պացիենտություն

Դոզավորման ուղեցույցներ

Ինսուլինի "ճիշտ" դեղաչափը այն է, որը ապահովում է հնարավոր լավագույն անհատական գլիկեմիկ վերահսկումը երեխայի կամ դեռահասի համար, առանց հաճախակի հիպոգլիկեմիա առաջացնելու, ինչպես նաև չի խաթարում ներդաշնակ աճը համաձայն քաշի և հասակի տարիքային դիագրամաներին :

- § Մասնակի ռեմիսիայի փուլում օրական ընդհանուր դոզան հաճախ $<0,5 \text{ U/կգ/օր}$
- § Նախապուբերտատային տարիքի երեխաների պահանջարկը $0,7-1,0 \text{ U/կգ/օր}$ (մասնակի ռեմիսիայի փուլից դուրս)
- § Պուբերտատում պահանջարկը կարող է գերազանցել $1,2 \text{ U/կգ/օր}$ ավել նույնիսկ մինչև 2 U/կգ/օր

Ինսուլինի դեղաչափերի բաշխումը

Օրական 2 անգամյա ռեժիմի դեպքում սովորաբար ինսուլինի ամբողջ դոզայի մեծ մասը (մոտավորապես $2/3$) պահանջվում է առավոտյան, իսկ փոքր մասը (մոտավորապես $1/3$) երեկոյան: Այս ռեժիմի դեպքում ինսուլինի յուրաքանչյուր դոզայի մոտավորապես $1/3$ -ը կարող է լինել կարճատև/արագ ազդող ինսուլին և մոտավորապես $2/3$ -ը միջին ազդեցության ինսուլին [185]: Այս հարաբերությունները անհատական են և փոխվում են տարիքին, սննդին և հասունացմանը համընթաց:

Բազալ -բոլուս ռեժիմի դեպքում երեկոյան միջին ազդեցության ինսուլինը կարող է կազմել օրական ընդհանուր ինսուլինի 30%- 50%-ը (համապատասխանաբար կարճատև և արագ ազդող ինսուլինի հետ օգտագործման դեպքում): Կարճատև/ արագ ազդող ինսուլինի ամբողջ դոզան բաժանվում է 3-ից 4 բոլուսների ուտելուց առաջ: Երբ օգտագործվում է արագ ազդող ինսուլին, ապա որպես կանոն բազալ ինսուլինի տոկոսային չափաբաժինը ավելի բարձր է լինում քան կարճատև ազդեցության ինսուլինի դեպքում: Սա

պայմանավորված է նրանով, որ կարճատև ազդեցության ինսուլինը ապահովում է որոշակի բազալ էֆեկտ:

Գլարգինը հաճախ նշանակվում է օրը մեկ անգամ, բայց որոշ դեպքերում կարիք կա օրը 2 անգամ ներարկման կամ NPH-ի հետ համակցման՝ լիարժեք ապահովելու համար ցերեկային բազալ ինսուլինի պահանջը [29, 178]: Գլարգինը կարող է նշանակվել նախաճաշից, ընթրիքից կամ քնելուց առաջ համարժեք էֆեկտիվությամբ, բայց գիշերային հիպոգլիկեմիայի հավանականությունը նշանակալիորեն նվազում է նախաճաշից առաջ ներարկման դեպքում [82]: Երբ կատարվում է բազալ ինսուլինի փոփոխություն գլարգինի, ապա բազալ ինսուլինի օրական ընդհանուր դոզան նվազեցվում է մոտավորապես 20%-ով՝ հիպոգլիկեմիաներից խուսափելու համար: Որից հետո դոզաները անհատականորեն շտկվում են:

Դետեմիրը նշանակվում է օրական 1-2 անգամ: Դոզավորումը անհատական է կախված մետաբոլիկ պահանջներից և ինքնավերահսկման արդյունքներից: Երբ կատարվում է անցում Դետեմիրի NPH-ից նույն դոզաները կարող են օգտագործվել, բայց պատրաստ եղեք ավելացնելու դետեմիրի դոզան ելնելով ինքնահսկման արդյունքներից:

Ինսուլինի դեղաչափերի փոփոխություն

- Ինսուլինի դեղաչափերի շտկումը պետք է շարունակվի մինչև նպատակային գլիկեմիայի ցուցանիշների և HbA1c-ի ստացումը
- Օրական 2 անգամյա ռեժիմի դեպքում, ինսուլինի դոզաները փոփոխությունը կատարվում է ելնելով ամբողջ օրվա ընթացքում գլիկեմիայի ցուցանիշներից մի քանի հաջորդական օրերի ընթացքում հաշվի առնելով գլիկեմիայի տատանումները սննդի ընդունման կամ էներգիայի սպառման հետևանքով:
- Բազալ-բոլուս ռեժիմի դեպքում կատարվում ինսուլինի դեղաչափերի ավելի ճկուն կամ դինամիկ փոփոխություն սննդի ընդունումներից առաջ՝ ելնելով գլիկեմիայից և ընդունվող սննդի քանակից: Հաշվի է առնվում նաև ընդհանուր օրական գլյուկոզայի տատանումները: Արագ ազդող անալոգների էֆեկտիվության գնահատման համար անհրաժեշտ է պոստպրանդիալ գլիկեմիայի գնահատում ներարկումից 2 ժամ հետո: Պոմպը հնարավորություն է տալիս մատակարարել բոլորսի դոզան տարբեր ձևերով, ինչը նպաստում է պոստպրանդիալ գլիկեմիան նվազեցմանը [179]:

- Գլյուկոմետրի տվյալների ներբեռնումը համակարգիչ, կօզնի հասկանալ գլիկեմիայի տատանման օրինաչափությունները:

Խորհուրդներ գլյուկոզայի նպատակային ցուցանիշներին հասնելու համար

- = Արյան գլյուկոզայի բարձրացում նախաճաշից առաջ → ավելացնել ընթրիքից առաջ կամ քնելուց առաջ նշանակված միջին- կամ երկարատև ազդեցության ինսուլինը(անհրաժեշտ է գիշերվա ընթացքում գլիկեմիայի հսկողություն համոզվելու համար, որ այս փոփոխությունները չեն բերում գիշերային հիպոգլիկեմիայի)
- = Արյան գլյուկոզայի բարձրացում ուտելուց հետո → ավելացնել ուտելուց առաջ նշանակված արագ ազդող/կարճատև ինսուլինի դեղաչափը
- = Արյան գլյուկոզայի բարձր ցուցանիշ ճաշից/ընթրիքից առաջ → ավելացնել մինչ նախաճաշը նշանակված բազալ ինսուլինը կամ ավելացնել մինչ նախաճաշը նշանակված արագ ազդող/ կարճատև ազդող ինսուլինը, եթե կիրառվում է բազալ-բոլուս ռեժիմը:
- = Երբ կատարվում է ածխաջրերի հաշվարկ և դիտվում է պոստպրանդիալ կայուն հիպերգլիկեմիա անհրաժեշտ է փոփոխել ինսուլին- ածխաջրատային գործակիցը: Գործակցի նախնական հաշվարկի համար կիրառվում է 500-ի կանոնը (500-ը բաժանիր ինսուլինի գումարային օրական դոզային և ստացիր ածխաջրերի քանակը գրամներով, որի համար անհրաժեշտ է 1Մ ինսուլին, այնուհետև կարելի է վերահաշվարկել հացային միավորների)
- = Որոշ կենտրոններ պոմպային թերապիայի համար հաշվարկում են նաև սպիտակուցները և ճարպերը ինսուլինի պահանջարկը հաշվարկելիս , [fat-protein units (FPU) [174]: 1FPU-ն համարժեք է 100 կկալ ճարպին կամ սպիտակուցին և պահանջում է 10գ ածխաջրին համարժեք ինսուլինի քանակություն:
- = Կորեկցող դոզան (նաև կոչվում է ինսուլինի զգայունության գործակից, կորեկցիոն գործակից) հաշվարկվում է ըստ “1800-ի կանոնի”: Այսինքն 1800-ը բաժանելով օրվա ինսուլինի ընդհանուր դոզային, գտնելու համար թե 1Մ ինսուլինը քանի մգ/դլ-ով է իջեցնում արյան գլյուկոզան: Ստանալու համար ցուցանիշը մմոլ/լ –ի համար կիրառվում է “100-ի կանոն” (այսինքն 100-ը բաժանելով օրվա ինսուլինի ընդհանուր դոզային): Կարճատև ազդեցության ինսուլինի համար կիրառվում է “1500-ի

կանոնը” մզ/դի-ի համար և “83-ի կանոն” մմո/լ –ի համար [185]: Այնուամենայնիվ կորեկցիոն դոզաները պետք է հաշվարկվեն հաշվի առնելով անհատական առանձնահատկությունները, ինսուլինի ռեզիստենտականության վրա ազդող գործոնները, ինչպիսին են ֆիզիկական վարժությունները:

- Գլիկեմիայի բարձրացումը ընթրիքից հետո → ավելացնել ընթրիքից առաջ նշանակված կարճատև/արագ ազդող ինսուլինը

Հավելյալ

- Եթե հիպոգլիկեմիայի պատճառը հայտնի չէ, անհրաժեշտ է ինսուլինոթերապիայի վերազնահատում
- Ուղեկցող պացիենտության ժամանակ հիպերգլիկեմիան/ հիպոգլիկեմիան պահանջում է “պացիենտ օրերի կառավարման” իմացություն
- Ֆիզիկական աշխատանքի/ սպորտի տեսակից և ինտենսիվությունից կախված անհրաժեշտ է կատարել փոփոխություններ
- Հատուկ խորհուրդներ և դեղաչափերի փոփոխություն կարող են անհրաժեշտ լինել, երբ օրակարգը փոխվում է՝ ճանապարհորդություն, էքսկուրսիաներ, կրթական արձակուրդներ/դիաբետի ճամբարներ կամ այլ ակտիվություն:

Արևածագի ֆենոմեն

Արյան գլյուկոզայի մակարդակը հակված է բարձրանալ առավոտյան ժամերին (սովորաբար 05:00-ից հետո) արթնանալուց առաջ: Սա կոչվում է արևածագի ֆենոմեն: Դիաբետի բացակայության պայմաններում մեխանիզմը ներառում է գիշերվա ընթացքում աճի հորմոնի սեկրեցիայի ավելացումը, ինսուլինառեզիստենտականության բարձրացումը և լյարդի կողմից գլյուկոզայի արտադրության ավելացումը: Այս մեխանիզմները առավել արտահայտված են պուբերտատի շրջանում:

Պոմպերի հետազոտությունները [181-183] ցույց են տվել, որ փոքր երեխաները հաճախ կարիք ունեն ավելի շատ բազալ ինսուլինի մինչ կեսգիշեր (արևածագի հակառակ ֆենոմեն): Բազալ-բոլյուսային ռեժիմի դեպքում կարելի է օգտագործել կարճատև ազդեցության ինսուլին արագ ազդողի փոխարեն օրվա վերջին բոլյուսի ժամանակ:

Տիպ 1 շաքարային դիաբետով պացիենտների մոտ առավոտյան հիպերգլիկեմիան մեծամասամբ ինսուլինի քանակի աստիճանական նվազման հետևանք է, այսպիսով ուժեղացնելով արևածագի ֆենոմենը: Առավոտյան հիպերգլիկեմիան որոշ դեպքերում

կարող է հաջորդել գիշերային հիպոգլիկեմիային՝ այսպես կոչված Սոմոջիի ֆենոմեն, որը հազվադեպ է լինում պոմպային թերապիայի ժամանակ համեմատած ԱԲՆ-ի հետ [184] :

Առավոտյան հիպերգլիկեմիայի շտկման համար անհրաժեշտ է փոփոխել ինսուլինի ռեժիմը այնպես, որ գիշերվա ընթացքում և վաղ առավոտյան ապահովվի ինսուլինի էֆեկտիվ մակարդակ հետևալլ եղանակով

- Միջին- ազդեցության ինսուլինի երեկոյան հնարավորինս ավելի ուշ ներարկում կամ քնելուց առաջ ավելի երկար ազդող բազալ ինսուլինային անալոգի կիրառում
- Անցում պոմպային ինսուլինոթերապիայի

Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիմադրության, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խորընդոտներ ինչպիսիք են՝ անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկայի բացակայությունը
- գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակների ղեկավարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը,
- բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը
- ֆինանսական բեռը

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հախթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և դիաբետ ունեցող երեխաների և դեռահասների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

Գրականության ցանկ

1. Bangstad HJ, Danne T, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 82–99.
2. Johnsson S. Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus: comparison of the effects of two forms of treatment. *Diabetes* 1960; 9: 1–8.
3. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003287.
4. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G et al. Postprandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 371–375.
5. Danne T, Deiss D, Hopfenmuller W, von Schutz W, Kordonouri O. Experience with insulin analogues in children. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl. 1): 46–53.
6. Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 483– 488.
7. Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2100–2105. Acerini CL, Cheetham TD, Edge JA, Dunger DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type I (insulin-dependent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age. *Diabetologia* 2000; 43: 61–68.
8. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 215–219.
9. Plank J, Wutte A, Brunner G et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2053–2057.
10. Cemeroglu AP, Kleis L, Wood A, Parkes C, Wood MA, Davis AT. Comparison of the effect of insulin glulisine to insulin aspart on breakfast postprandial blood glucose levels in children with type 1 DM on multiple daily injections. *Endocr Pract* 2013; 19:614–619.
11. Heise T, Nosek L, Spitzer H et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 746–753.
12. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2003; 20: 656–660.
13. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108: 1175–1179.
14. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004; 62: 265–271.

15. Tupola S, Komulainen J, Jaaskelainen J, Sipila I. Postprandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18: 654–658.
16. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002; 24: 629–638.
17. Renner R, Pfutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 784–788.
18. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997; 100: 968–972.
19. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, cross over trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 769–775.
20. Home PD, Lindholm A, Riis A, European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000; 17: 762–770.
21. Heise T, Nosek L, Ronn BB et al. Lower withinsubject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614–1620.
22. Danne T, Datz N, Endahl L et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, doubleblind, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 554–560.
23. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja K, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622–629.
24. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 2005–2006.
25. Debrah K, Sherwin RS, Murphy J, Kerr D. Effect of caffeine on recognition of and physiological responses to hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1996; 347: 19–24.
26. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S et al. Better longterm glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med* 2004; 21: 1213–1220.
27. NICE. (National Institute of Clinical Excellence). Guidance on the Use of Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes-Insulin Glargine. Technology Appraisal Guidance No 53 2002 (available from <http://guidance.nice.org.uk/TA53/guidance/pdf/English>).

28. Chase HP, Dixon B, Pearson J et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr* 2003; 143: 737–740.
29. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 801–806.
30. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: 1320–1324.
31. Mohn A, Strang S, Wernicke-Panten K, Lang AM, Edge JA, Dunger DB. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the longacting insulin HOE 901 as part of a three-injection regimen. *Diabetes Care* 2000; 23: 557–559.
32. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 27–34.
33. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3087–3092.
34. Vague P, Selam JL, Skeie S et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590–596.
35. de Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 1989; 6: 766–771.
36. DCCT. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr* 1994; 125: 177–188.
37. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM et al. Longterm effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356: 1842–1852.
38. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 1933–1938.
39. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998; 15: 752–759.
40. Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AK, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care* 2011; 34: 2368–2373.

41. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004; 145: 380–384.
42. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705.
43. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 143: 796–801.
44. Kaufman FR. Intensive management of type 1 diabetes in young children. *Lancet* 2005; 365: 737–738.
45. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 25–31.
46. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779–1784.
47. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 141: 490–495.
48. Ahern JAH, Boland EA, Doane R et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 10–15.
49. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142–1146.
50. Saha ME, Huupponen T, Mikael K, Juuti M, Komulainen J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1005–1010.
51. Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 393–399.
52. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 472–479.
53. Bolli GB, Kerr D, Thomas R et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal oncedaily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1170–1176.
54. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; 20: 863–866.
55. Sulmont V, Souchon PF, Gouillard-Darnaud C et al. Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment? *J Pediatr* 2010; 157: 103–107.

56. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008; 51: 1594–1601.
57. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653–1662.
58. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 52–58.
59. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
60. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804–812.
61. Battelino T, Conget I, Olsen B et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55: 3155–3162.
62. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K et al. Closed loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 838–844.
63. Phillip M, Battelino T, Atlas E et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368: 824–833.
64. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 2008; 31: 934–939.
66. Lauritzen T. Pharmacokinetic and clinical aspects of intensified subcutaneous insulin therapy. *Dan Med Bull* 1985; 32: 104–118.
67. Becker R, Frick A, Heinemann L, Nosek L, Rave K. Dose response relation of insulin glulisine (GLU) in subjects with type 1 diabetes (T1DM). *Diabetes* 2005; 54 (Suppl. 1): Abstract 1367-P.
68. Woodworth J, Howey D, Bowsher R, Lutz S, Sanat P, Brady P. Lys(B28), Pro(B29) human insulin (K): dose ranging vs. humulin R (H). *Diabetologia* 1993; 42 (Suppl. 1): 54A.
69. Nosek L, Heinemann L, Kaiser M, Arnolds S, Heise T. No increase in the duration of action with rising doses of insulin aspart. *Diabetes* 2003; 52 (Suppl. 1): Abstract 551- P.
70. Philotheou A, Arslanian S, Blatniczky L, Peterkova V, Souhami E, Danne T. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 327–334.

71. Danne T, Aman J, Schober E et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2359–2364.
72. Krasner A, Pohl R, Simms P, Pichotta P, Hauser R, De Souza E. A review of a family of ultra-rapidacting insulins: formulation development. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 786–796.
73. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999–1005.
74. European Medicines Agency (EMA) Statement 2013 (available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf).
75. Stiller R, Kothny T, Gudat U et al. Intravenous administration of insulin lispro versus regular insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl. 1): Abstract 0497.
76. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of longacting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142–2148.
77. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, openlabel, parallel-group, treat-to-target non inferiority trial. *Clin Ther* 2009; 31: 2086–2097.
78. Dixon B, Peter Chase H, Burdick J et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 150–154.
79. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An update on the longacting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99: 1–11.
80. Paiväranta M, Tapanainen P, Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 83–90.
81. Danne T, Philotheou A, Goldman D et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia – assessed using continuous glucose monitoring – in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 593–601.
82. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1738–1744.
83. Heise T, Bott S, Rave K, Dressler A, Roskamp R, Heinemann L. No evidence for accumulation of insulin glargine (LANTUS): a multiple injection study in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 490–495.
84. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639–643.

85. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F et al. A double blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28: 1107–1112.
86. Carlsson A, Forsander G, Ludvigsson J, Larsen S, Ortqvist E, Group SP-YS. A multicenter observational safety study in Swedish children and adolescents using insulin detemir for the treatment of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 358–365.
87. Biester T, Blaesig S, Remus K et al. Insulin degludec's ultralong pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 27–33.
88. Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC et al. Better glycemic control and weight loss with the novel longacting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2013; 36: 522–528.
89. Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 4–10.
90. Stickelmeyer MP, Graf CJ, Frank BH, Ballard RL, Storms SM. Stability of U-10 and U-50 dilutions of insulin lispro. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2: 61–66.
91. Jorgensen D, Solbeck H. Dilution of insulin aspart with NPH medium for small dose use in continuous subcutaneous insulin infusion does not affect in vitro stability. *Diabetes* 2005; 54 (Suppl. 1): Abstract A102.
92. Datz N, Westergaard L, Nestoris C et al. Increase of insulin requirements after changing from U40 to U100 insulin in children and adolescents with type 1 diabetes without effect on the metabolic status. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: Abstract 59.
93. Grajower MM, Fraser CG, Holcombe JH et al. How long should insulin be used once a vial is started? *Diabetes Care* 2003; 26: 2665–2666 discussion 266-9.
94. Rangawala S, Shah P, Hussain S, Goenka S, Pillai K. Insulin stored in matka (earthen pitcher) with water for 60 days does not reduce in bio-activity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10 (Suppl. 2): Abstract 347.
95. McCarthy JA, Covarrubias B, Sink P. Is the traditional alcohol wipe necessary before an insulin injection? Dogma disputed. *Diabetes Care* 1993; 16: 402.
96. Loeb JA, Herold KC, Barton KP, Robinson LE, Jaspán JB. Systematic approach to diagnosis and management of biphasic insulin allergy with local anti-inflammatory agents. *Diabetes Care* 1989; 12: 421–423.
97. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 634.
98. Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipotrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 225–231.
99. Forsander GA, Malmodin OC, Kordonouri O, Ludvigsson J, Klingensmith G, Beaufort CD. An ISPAD survey insulin-induced lipotrophy. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 1.
100. Schnell K, Biester T, Tsioli C, Datz N, Danne T, Kordonouri O. Lipotrophy in a large pediatric diabetes outpatient service. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 20.

101. Chantelau E, Lee DM, Hemmann DM, Zipfel U, Echterhoff S. What makes insulin injections painful? *BMJ* 1991; 303: 26–27.
102. Hanas R, Adolfsson P, Elfvin-Akesson K et al. Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. *J Pediatr* 2002; 140: 315–320.
103. Arendt-Nielsen L, Egekvist H, Bjerring P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosens Mot Res* 2006; 23: 37–43.
104. Ginsberg BH, Parkes JL, Sparacino C. The kinetics of insulin administration by insulin pens. *Horm Metab Res* 1994; 26: 584–587.
105. Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia* 1994; 37: 377–380.
106. Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJ. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care* 1984; 7: 479–480.
107. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005; 28: 2025–2027.
108. Bantle JP, Neal L, Frankamp LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects. *Diabetes Care* 1993; 16: 1592–1597.
109. Frid A, Gunnarsson R, Guntner P, Linde B. Effects of accidental intramuscular injection on insulin absorption in IDDM. *Diabetes Care* 1988; 11: 41–45.
110. Frid A, Ostman J, Linde B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 473–477.
111. Frid A. Injection and absorption of insulin. PhD Thesis: Faculty of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; 1992.
112. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1999; 22: 1501–1506.
113. ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care* 1996; 19: 1437–1440.
114. Rave K, Heise T, Weyer C et al. Intramuscular versus subcutaneous injection of soluble and lispro insulin: comparison of metabolic effects in healthy subjects. *Diabet Med* 1998; 15: 747–751.
115. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals R. Pharmacokinetics of 125 I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000; 23: 813–819.
116. Peter R, Luzio SD, Dunseath G et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 560–565.
117. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med* 2005; 22: 1444–1445.
118. Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, Ludington EA, Vaughn DE. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care* 2013; 36: 273–275.

119. Cengiz E, Weinzimer SA, Sherr J et al. Faster in and faster out: accelerating insulin absorption and action by insulin infusion site warming. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 20–25.
120. Schuler G, Pelz K, Kerp L. Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 16: 209–212.
121. Frid A, Hirsch L, Gaspar R et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2010; 36 (Suppl. 2): S3–S18.
122. Hofman PL, Lawton SA, Peart JM et al. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. *Diabet Med* 2007; 24: 1400–1405.
123. Birkebaek NH, Johansen A, Solvig J. Cutis/subcutis thickness at insulin injection sites and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of injection technique? *Diabet Med* 1998; 15: 965–971.
124. Smith CP, Sargent MA, Wilson BP, Price DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. *Arch Dis Child* 1991; 66: 879–882.
125. Hanas SR, Ludvigsson J. Metabolic control is not altered when using indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care* 1994; 17: 716–718.
126. Burdick P, Cooper S, Horner B, Cobry E, McFann K, Chase HP. Use of a subcutaneous injection port to improve glycemic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 116–119.
127. Hanas SR, Carlsson S, Frid A, Ludvigsson J. Unchanged insulin absorption after 4 days' use of subcutaneous indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care* 1997; 20: 487–490.
128. Hanas R, Ludvigsson J. Side effects and indwelling times of subcutaneous catheters for insulin injections: a new device for injecting insulin with a minimum of pain in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 73–83.
129. Diglas J, Feinbock C, Winkler F et al. Reduced pain perception with an automatic injection device for use with an insulin pen. *Horm Res* 1998; 50: Abstract A30.
130. Chiasson JL, Ducros F, Poliquin-Hamet M, Lopez D, Lecavalier L, Hamet P. Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care* 1984; 7: 331–337.
131. Houtzagers CM, Visser AP, Berntzen PA, Heine RJ, van der Veen EA. The Medi-Jector II: efficacy and acceptability in insulin-dependent diabetic patients with and without needle phobia. *Diabet Med* 1988; 5: 135–138.
132. Engwerda EE, Abbink EJ, Tack CJ, de Galan BE. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology. *Diabetes Care* 2011; 34: 1804–1808.
133. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 590–595.

134. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 15–19.
135. Blackett PR. Insulin pump treatment for recurrent ketoacidosis in adolescence [letter]. *Diabetes Care* 1995; 18: 881–882.
136. Steindel BS, Roe TR, Costin G, Carlson M, Kaufman FR. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27: 199–204.
137. Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW. Indications for insulin pump therapy in different age groups: an analysis of 1,567 children and adolescents. *Diabet Med* 2007; 24: 836–842.
138. NICE. (National Institute of Clinical Excellence). Clinical and Cost Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Diabetes. Technology Appraisal No 57 2003 (available from <http://www.nice.org.uk/guidance/TA57>).
139. Nahata L. Insulin therapy in pediatric patients with type I diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 503–508.
140. Skogsberg L, Lindman E, Fors H. To compare metabolic control and quality of life (QoL) of CSII with multiple daily injections (MDI) in children/adolescents at onset of T1DM. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: Abstract 65.
141. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B et al. Sensor augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53: 2487–2495.
142. Enander R, Gundevall C, Stromgren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 545–551.
143. Zisser H, Robinson L, Bevier W et al. Bolus calculator: a review of four “smart” insulin pumps. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 441–444.
144. Hanas R, Lundqvist K, Windell L. Blood glucose and beta-hydroxybutyrate responses when the insulin pump is stopped in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 (Suppl. 5): Abstract 35.
145. Zisser H. Quantifying the impact of a short-interval interruption of insulin-pump infusion sets on glycemic excursions. *Diabetes Care* 2008; 31: 238–239.
146. Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabet Med* 2006; 23: 900–906.
147. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Longterm outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based casecontrol study. *Diabetologia* 2013; 56: 2392–2400.
148. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 (Suppl. 4): 32–38.

149. Margeirsdottir H, Larsen J, Brunborg C, Dahl-Jorgensen K. Nationwide improvement in HbA1c and complication screening in a benchmarking project in childhood diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 (Suppl. 5): Abstract 18.
150. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 33–37.
151. Liu D, Moberg E, Wredling R, Lins PE, Adamson U. Insulin absorption is faster when keeping the infusion site in use for three days during continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 12: 19–24.
152. Bode B, Weinstein R, Bell D et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 439–444.
153. van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, DeVries JH, Charpentier G. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 607–614.
154. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LM. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2355–2360.
155. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464–1476.
156. Weinzimer S, Xing D, Tansey M et al. FreeStyle navigator continuous glucose monitoring system use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens: results of a pilot trial Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *Diabetes Care* 2008; 31: 525–527.
157. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW et al. Sensor augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treatment target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 377–383.
158. Peyrot M, Rubin RR, Group SS. Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabet Med* 2013; 30: 464–467.
159. Slover RH, Welsh JB, Criego A et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 6–11.
160. Buse JB, Kudva YC, Battelino T, Davis SN, Shin J, Welsh JB. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 644–647.
161. Buckingham B, Cobry E, Clinton P et al. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 93–97.
162. Elleri D, Allen JM, Nodale M et al. Automated overnight closed-loop glucose control in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 419–424.
163. Nimri R, Muller I, Atlas E et al. Night glucose control with MD-Logic artificial pancreas in home setting: a single blind, randomized crossover trial interim analysis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 91–99.

164. Hovorka R, Elleri D, Thabit H et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1204–1211.
165. Wysocki T, Harris MA, Mauras N et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003; 26: 1100–1105.
166. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens [see comments]. *Lancet* 1999; 354: 1604–1607.
167. Heine RJ, Bilo HJ, Fonk T, van der Veen EA, van der Meer J. Absorption kinetics and action profiles of mixtures of short- and intermediate-acting insulins. *Diabetologia* 1984; 27: 558–562.
168. Perriello G, Torlone E, Di Santo S et al. Effect of storage temperature of insulin on pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin mixtures injected subcutaneously in subjects with type 1 (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988; 31: 811–815.
169. Halberg I, Jacobsen L, Dahl U. A study on selfmixing insulin aspart with NPH insulin in the syringe before injection. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl. 1): Abstract 448.
170. Joseph SE, Korzon-Burakowska A, Woodworth JR et al. The action profile of lispro is not blunted by mixing in the syringe with NPH insulin. *Diabetes Care* 1998; 21: 2098–2102.
171. Bastyr EJ III, Holcombe JH, Anderson JH, Clore JN. Mixing insulin lispro and ultralente insulin. *Diabetes Care* 1997; 20: 1047–1048.
172. Kaplan W, Rodriguez LM, Smith OE, Haymond MW, Heptulla RA. Effects of mixing glargine and short-acting insulin analogs on glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27: 2739–2740.
173. Fiallo-Scharer R, Horner B, McFann K, Walravens P, Chase HP. Mixing rapid-acting insulin analogues with insulin glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2006; 148: 481–484.
174. Pankowska E, Blazik M, Groele L. Does the fatprotein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 16–22.
175. Cobry E, McFann K, Messer L et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 173–177.
176. Luijf YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2152–2155.
177. Weinzimer S, Xing D, Tansey M et al. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 91–96.
178. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 80–86.

179. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care* 2008; 31: 1491–1495.
180. Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD, Bode BW. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. *Endocr Pract* 2008; 14: 1095–1101.
181. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 140: 235–240.
182. Nicolajsen T, Samuelsson A, Hanas R. Insulin doses before and one year after pump start: children have a reversed dawn phenomenon. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 589–594.
183. Szypowska A, Lipka M, Blazik M, Groele L, Pankowska E. Insulin requirement in preschoolers treated with insulin pumps at the onset of type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2009; 98: 527–530.
184. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111: 933–938.
185. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20).

Ամերիկյան դիաբետալոգիայի ասոցիացիայի կողմից օգտագործվող ապացույցների հավաստիության գնահատման համակարգ

| Ապացույցների հավաստիության մակարդակ | Նկարագրություն |
|-------------------------------------|---|
| A | <p>Հստակ/ակնհայտ ապացույցներ՝ լավ անցկացված, ընդհանրացված, ՊԲՎՓ-րի հիման վրա, որոնք պատշաճ ուժ ունեն, այդ թվում՝</p> <ul style="list-style-type: none"> - Բազմակենտրոն հետազոտություն - Որակի գնահատումը ներառող մետա-վերլուծություն - Համոզիչ ոչ փորձարարական ապացույցներ(համաձայն "ամե ինչ, կամ ոչինչ" կանոնի), մշակված Օքսֆորդի Ապացուցողական բժշկական կենտրոնում Օժանդակող ապացույցներ՝ լավ անցկացված ՊԲՎՓ-ից, որը պատշաճ ուժ ունի, կերպով ներառյալ - Լավ/որակով անցկացված հետազոտություն մեկից ավել կազմակերպությունում |
| B | <p>Լավ անցկացված կոհորտ հետազոտությունների հիման վրա աջակցող ապացուցողական տվյալները ներառում են՝</p> <ul style="list-style-type: none"> = Հեռանկարային կոհորտ հետազոտություն կամ ռեեստր = Կոհորտ հետազոտությունների մետա-անալիզ <p>Աջակցող ապացուցողական տվյալներ լավ անցկացված դեպք-ստուգիչ հետազոտությունից</p> |
| C | <p>Աջակցող ապացուցողական տվյալներ վատ վերահսկվող կամ չվերահսկվող հետազոտությունից, ներառյալ</p> <ul style="list-style-type: none"> - ՊԲՎՓ մեկ մեծ կամ երեք ոչ մեծ մեթոդական սխալով/թերությունով, որը ստացված արդյունքները կարող են չեղյալ հայտարարել - Դիտորդական հետազոտություններ՝ սխալի բարձր հավանականությամբ - Դեպքերի շարք կամ դեպքի նկարագրում <p>Ապացույցների հակասություն ի օգուտ խորհուրդների</p> |
| E | <p>Փորձագետների կոնսենսուս կամ կլինիկական փորձ</p> |

Խորհուրդների ամփոփում

- § Ինսուլինոթերապիան անհրաժեշտ է սկսել ավտորոշումից հետո հնարավորինս շուտ (սովորաբար 6 ժամվա ընթացքում, եթե առկա է կետոնուրիա)՝ մետաբոլիկ դեկոմպենսացիան և դիաբետիկ կետոացիոզը կանխարգելելու համար (A)
- § Բոլոր տարիքային խմբերում անհրաժեշտ է ձգտել գլիկեմիայի օպտիմալ հսկողության և իրականացնել հնարավորինս ֆիզիոլոգիականին մոտ փոխարինող ինսուլինոթերապիա (A): Հասանելիության դեպքում նախընտությունը տրվում է ինտենսիվ ինսուլինոթերապիայի ռեժիմին (ինսուլինային անալոգներով կամ ռեգուլյար + Հագեդորնի նեյտրալ պրոտամինով [NPH] ինսուլինով (B): Չնայած նրան, որ ինսուլինոթերապիայի ոչ մի սխեմա չի կարող կրկնօրինակել ինսուլինի ֆիզիոլոգիական արտադրությունը, ինսուլինային խառնուրդների օգտագործումը խորհուրդ չի տրվում մանկական տարիքում(C): Ինսուլին մատակարարող բարեգործական կազմակերպություններին պետք է հորդորել ապահովել ռեգուլյար և NPH ինսուլինները որպես առանձին տեսակներ և ոչ թե որպես ինսուլինային խառնուրդներ(E):
- § Անկախ ընտրված ինսուլինոթերապիայի սխեմայից այն պետք է ուղեկցվի տարիքին և հասունությանը համապատասխանող բազմակողմանի ուսուցումով, ինչպես նաև բավարարի ընտանիքի և երեխայի անհատական պահանջները (A):
- § Ինսուլինոթերապիայի նպատակն է ապահովել ինսուլինի բազալ պահանջարկին համապատասխան ինսուլինի 24- ժամյա մակարդակ և ինսուլինի ավելի բարձր մակարդակ սննդի համար՝ ձգտելով համապատասխանեցնել սննդի գլիկեմիկ էֆեկտին(E):
- § Ինսուլինի օրական պահանջարկը բոլոր մարդկանց մոտ տարբեր է և փոխվում է ժամանակի ընթացքում: Հետևաբար պահանջում է կանոնավոր վերանայում և վերազնահատում (E):
- § Ինսուլինի դեղաչափերի բաշխմանը օրվա ընթացքում բնորոշ են նշանակալի անհատական տատանումներ: Անկախ ընտրված ինսուլինոթերապիայի տեսակից, դոզաները պետք է համապատասխանեցվեն ցիրկադային տատանումներին՝ հիմնվելով գլիկեմիայի տատանումների ամենօրյա պատկերի վրա (B):

- § Գլխկեմիայի հսկողության բարելավումը իջեցնում է անոթային բարդությունների առաջացման ռիսկը, հատկապես ինտենսիվ ինսուլինոթերապիայի պարագայում ամենօրյա բազմակի ներարկումների (ԱԲՆ) կամ պոմպային ինսուլինոթերապիայի միջոցով: Սա վերաբերվում է նաև փոքր երեխաներին(A,E):
- § Բոլոր երեխաները պետք է ապահովված լինեն արագ ազդող կամ ռեգուլյար ինսուլինով, հասանելի կրիտիկական իրավիճակներում (E):
- § Կարևոր է, որ փոքր քանակով պահուստային ինսուլին հասանելի լինի բոլոր երեխաների և դեռահասների համար, ինսուլինի մատակարարումը լինի անընդհատ (A):
- § Երեխաները և դեռահասները պետք է խրախուսվեն ներարկումները կատարել հետևողականորեն նույն հատվածներում (որովայն,ազդր, հետույք, բազուկ) օրվա որոշակի ժամերի՝ խուսափելով կրկնակի ներարկումից նույն կետում լիպոհիպերտրոֆիաների կանխարգելման համար(B):
- § Ինսուլինը պետք է ներարկվի ինսուլինի ներարկիչներով (կամ այլ ներարկող սարքերով)՝ համապատասխանեցված կիրառվող ինսուլինի կոնցենտրացիային(E):
- § Ներարկման հատվածների, ներարկման տեխնիկայի և հմտությունների կանոնավոր ստուգումը ծնողների, խնամակալների և բուժաշխատողների պարտականությունն է (E):
- § Ինսուլինային պոմպի օգտագործումը պահանջում է հատուկ կրթություն: Մասնագիտացած կենտրոնների շուրջօրյա հասանելիությունը պարտադիր չէ, քանի որ պոմպից օգտատերերը և նրանց ընտանիքի անդամները պետք տիրապետեն արտակարգ իրավիճակներում գրիչով կամ ներարկիչով բազմակի ներարկումներին անցման կանոններին (E):
- § Առողջապահության ոլորտի մասնագետները պատասխանատու են ծնողների, խնամակալների, երիտասարդների ինսուլինոթերապիայի անվտանգ և էֆեկտիվ ադապտացիայի հետ կապված խորհրդատվության համար : Այս ուսուցողական միջոցառումները պահանջում են կանոնավոր վերանայում, վերազնահատում և բարելավում(E):

Հավելված 3.

Ինսուլինի պատրաստուկների տեսակները և առաջարկված ազդեցության պրոֆիլները՝ համաձայն արտադրողների

Նշում՝ NPH, Neutral Protamine Hagedorn insulin; IZS, insulin zinc suspension.

**ազդեցության տևողությունը դեղաչափ- կախյալ է և պացիենտից պացիենտ դարձեր է*

| Ինսուլինի տեսակները | Ազդեցության սկիզբը(ժ.) | Ազդեցության պիկը(ժ.) | Ազդեցության տևողությունը(ժ.) |
|--|------------------------|----------------------|------------------------------|
| Ուլտակարճատև ինսուլինի անալոգներ (ասպարտ, գլուլիզին, լիզպրո) | 0,15-0,35 | 1-3 | 3-5 |
| Ռեգուլյար/լուծվող (կարճատև ազդեցության) | 0,5-1,0 | 2-4 | 5-8 |

| | | | |
|--|---------|-------|-----------|
| Միջին ազդեցության տևողության(խոզի) | 1-2 | 4-10 | 8-16 |
| NPH | 2-4 | 4-12 | 12-24 |
| IZS lente տիպ | 3-4 | 6-15 | 18-24 |
| Երկարատև ազդեցության ինսուլինի բազալ անալոգներ | | | |
| Գլարգին | 2-4 | չունի | Մինչև 24* |
| Դետեմիր | 1-2 | չունի | Մինչև 24* |
| Երկարատև ազդեցության ինսուլին | | | |
| Դեգլուտեկ | 0,5-1,5 | չունի | >24 |
| Ուլտրալենտե | 4-8 | 12-24 | 20-30 |