



# Современная практика и проблемы инсулинотерапии сахарного диабета

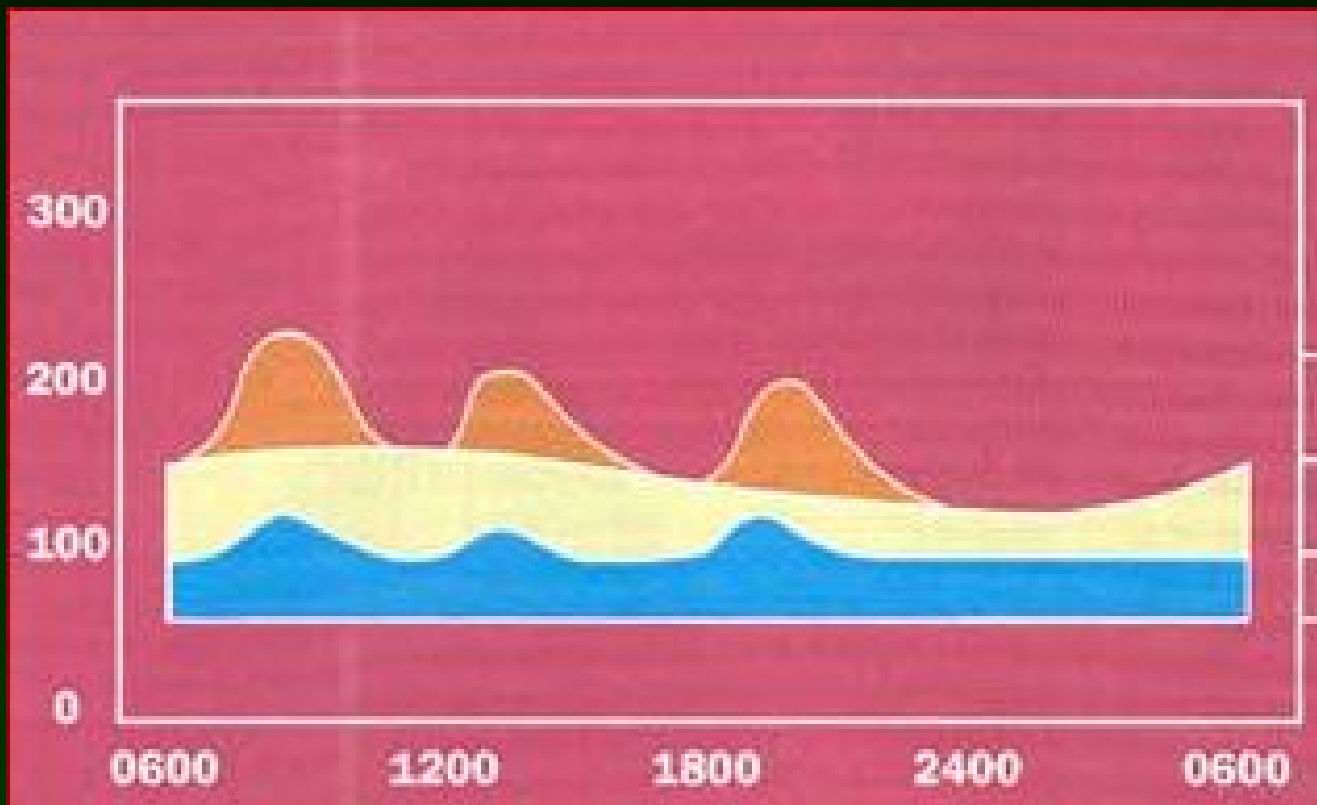
**проф. Древаль А.В.  
*Московский областной  
научно-исследовательский  
клинический институт  
(МОНИКИ)***



# Цели инсулинотерапии диабета

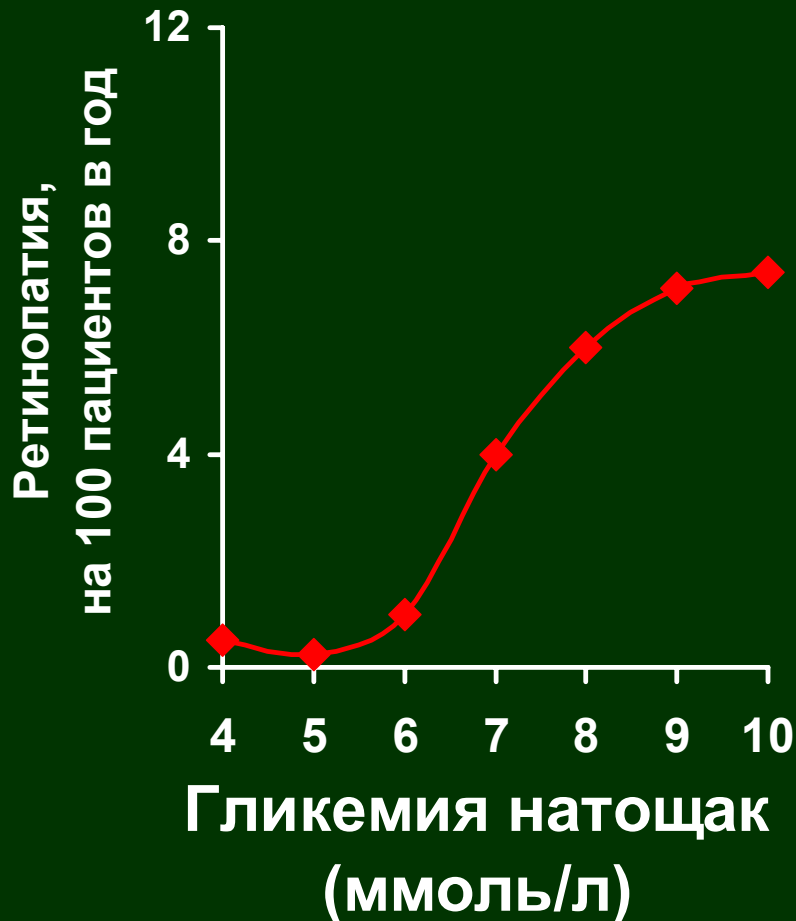
# Относительный вклад в гипергликемию тощаковой и постпрандиальной гипергликемии

Сахар крови (мг-%)

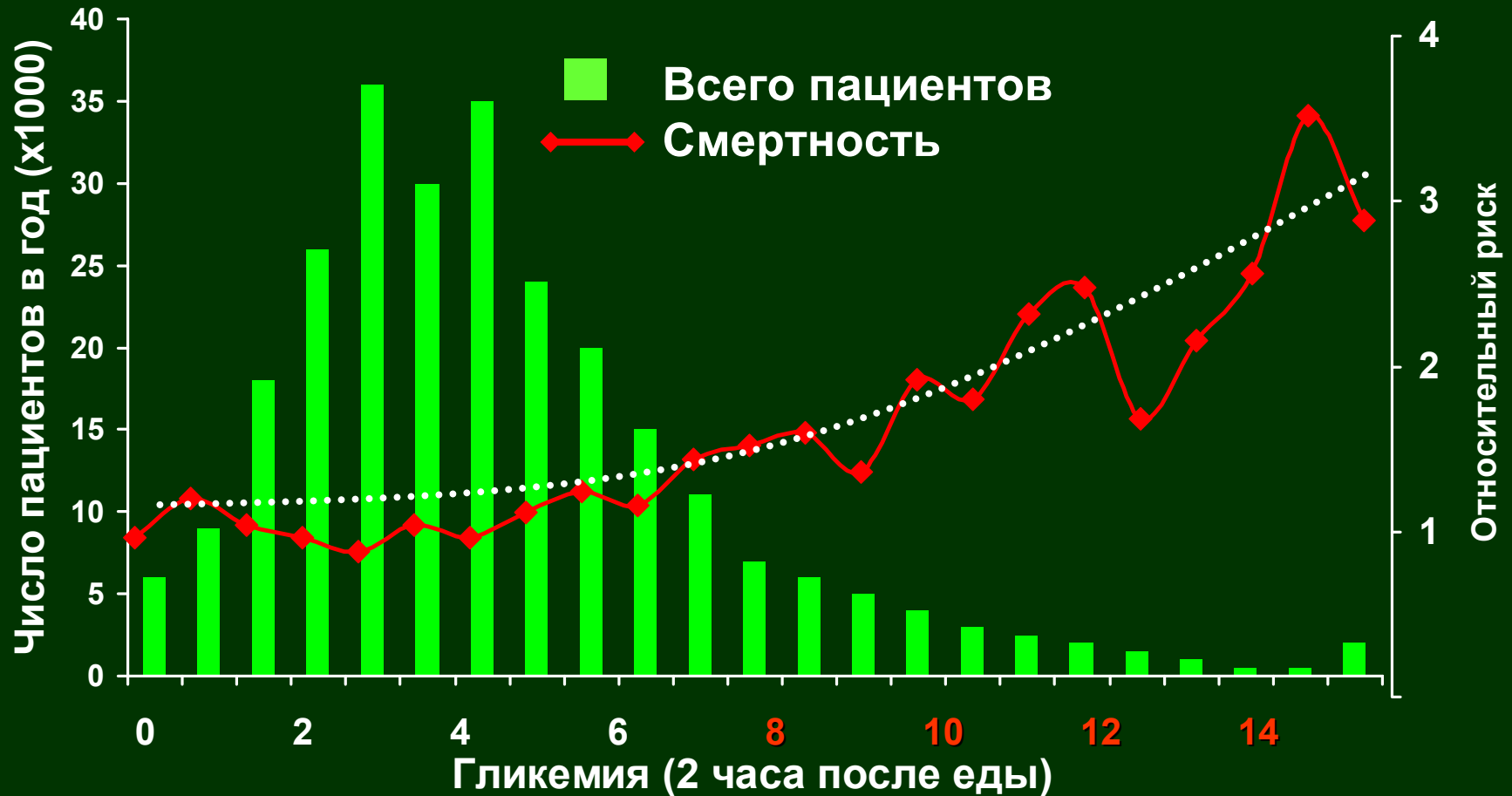


Время (часы)

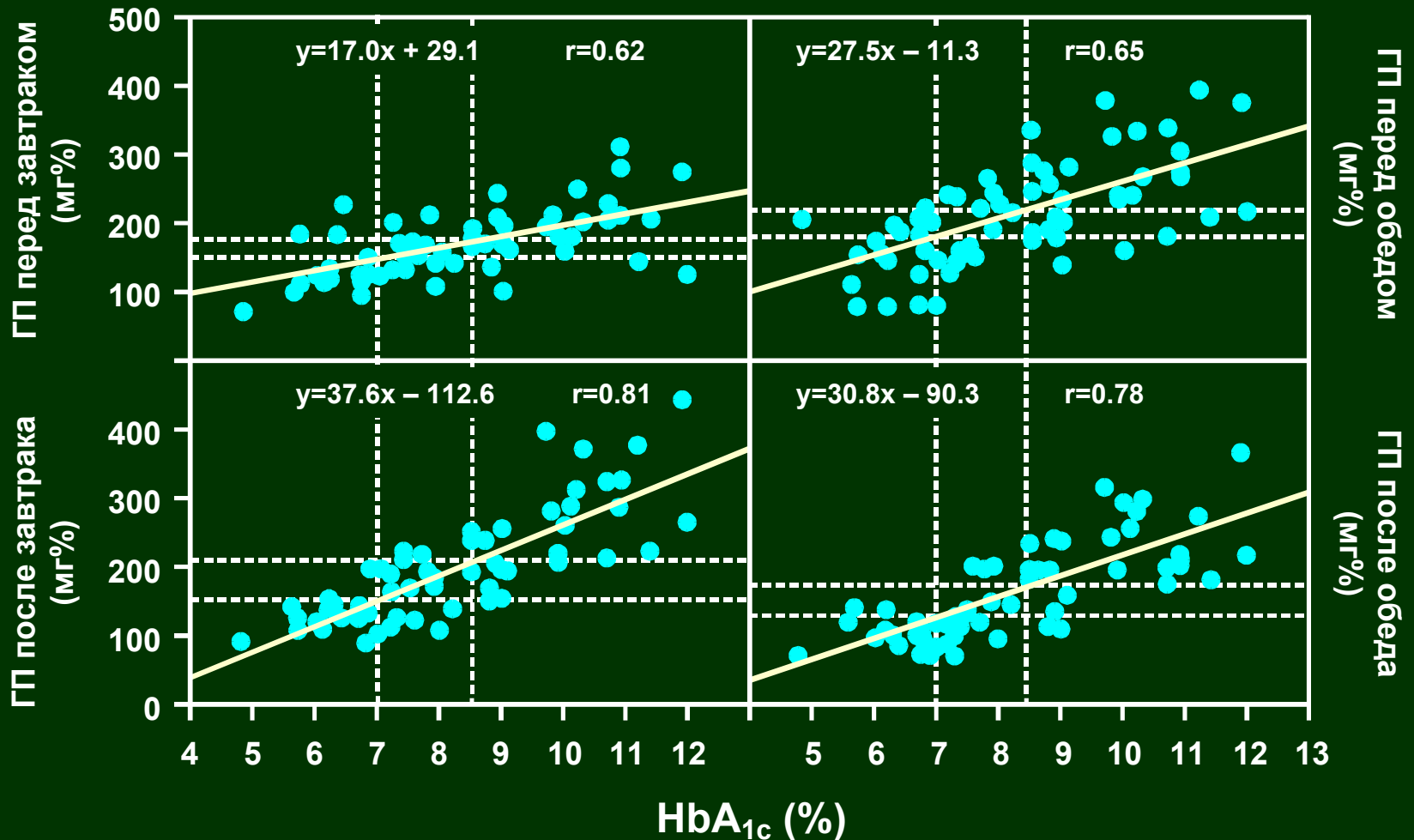
# Ретинопатия при СД 2 и постпрандиальная гипергликемия



# Смертность от сердечно-сосудистых болезней и постпрандиальная гликемия



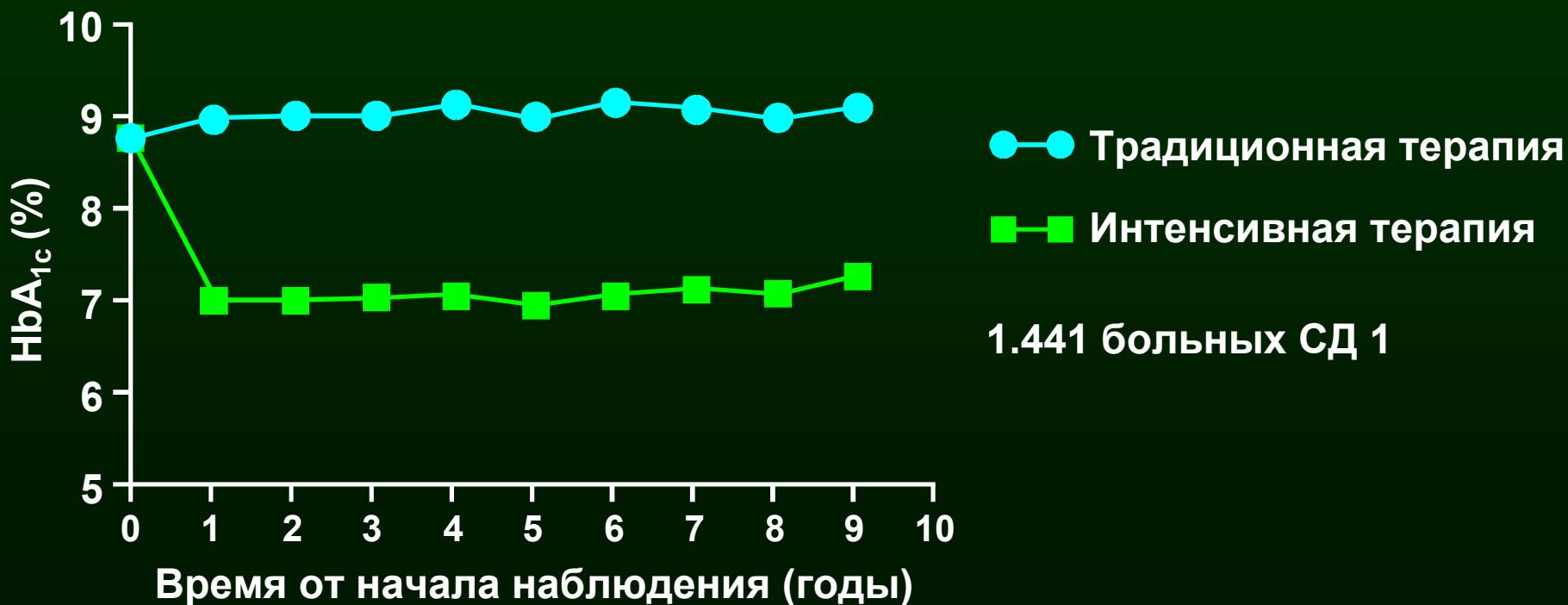
# HbA<sub>1c</sub>: интегральный показатель глюкозы в плазме (ГП)






## Полный контроль над диабетом возможен только при одновременной регуляции ГПН и ГПП

Приемлемый уровень  $HbA_{1c}$  достигался лишь у больных, у которых целью лечения была стабилизация как ГПН (3,9–6,7 ммоль/л), так и ГПП (<10 ммоль/л)





# Цели сахароснижающей терапии диабета

| Показатели                                     | Норма        | Цель           | Коррекция            |
|--|--------------|----------------|----------------------|
| Сахар натощак или до еды<br>мг%<br>ммоль/л     | <110<br><6   | 90-130<br>5-7  | <90, >130<br><5, >7  |
| Сахар через 2 часа после еды<br>мг%<br>ммоль/л | <140<br><7,5 | <160<br><9     | >180<br>>9           |
| Сахар перед сном<br>мг%<br>ммоль/л             | <120<br><6,5 | 110-150<br>6-8 | <110, >160<br><6, >9 |
| HbA1c (%)                                      | < 6          | ≤ 7            | > 7                  |


$$\text{HbA}_{1c} = \text{ГН} + \text{ГП}$$

**Только полное  
регулирование гликемии  
нормализует HbA<sub>1c</sub> и,  
соответственно, снижает  
риск развития осложнений  
диабета**

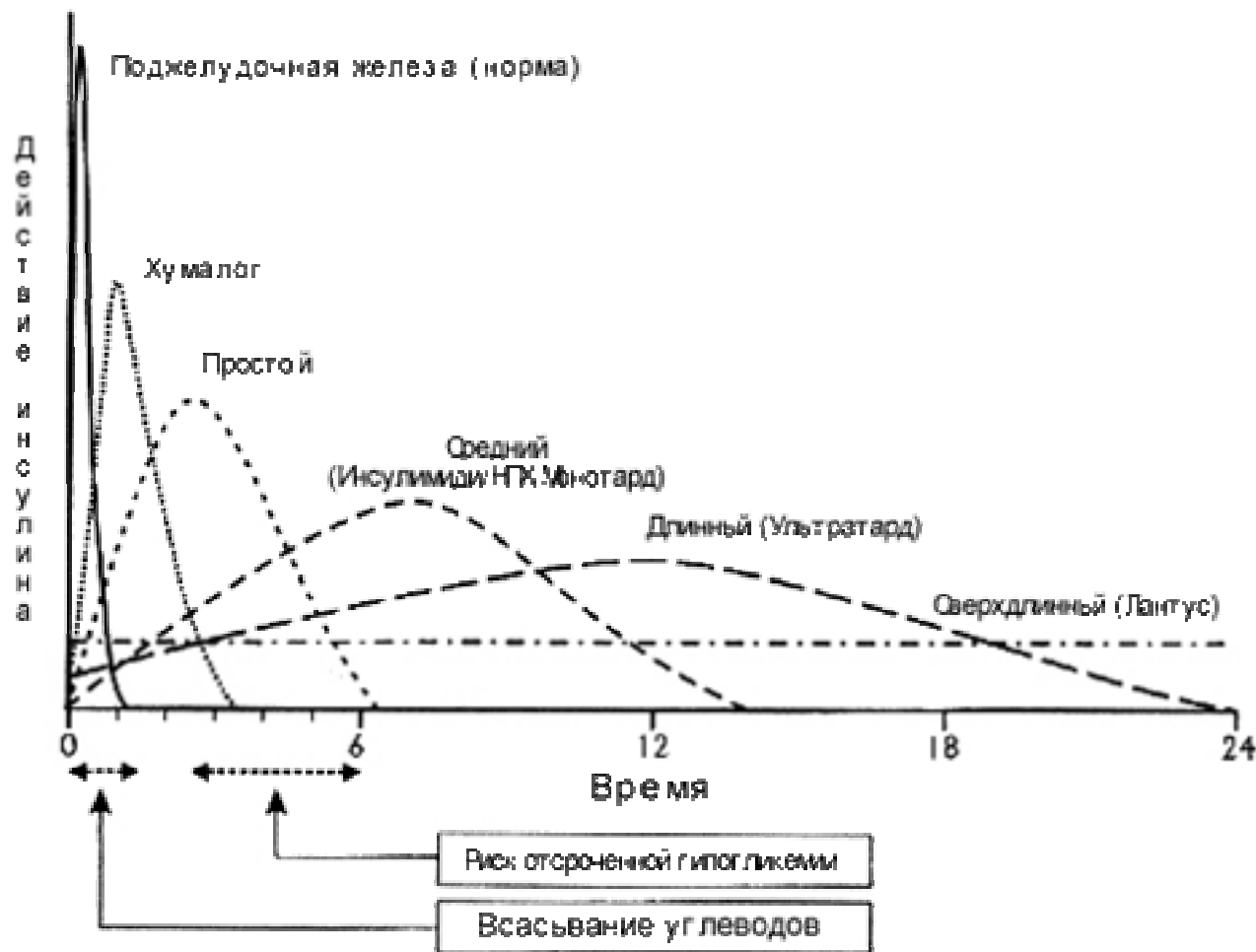
ГН = глюкоза натощак; ГП = глюкоза постпрандиальная



# Практика инсулинотерапии диабета



# Действие различных препаратов инсулина и всасывание глюкозы





# Принцип заместительной инсулинотерапии – имитация естественной секреции инсулина

- Введение инсулина короткого действия перед едой – имитирует секрецию инсулина в ответ на прием пищи
- Введение пролонгированного инсулина – имитирует базальную секрецию инсулина между приемами пищи



## Быстро и коротко-действующие инсулины «на еду» - соотношение гликемии, дозы и времени введения

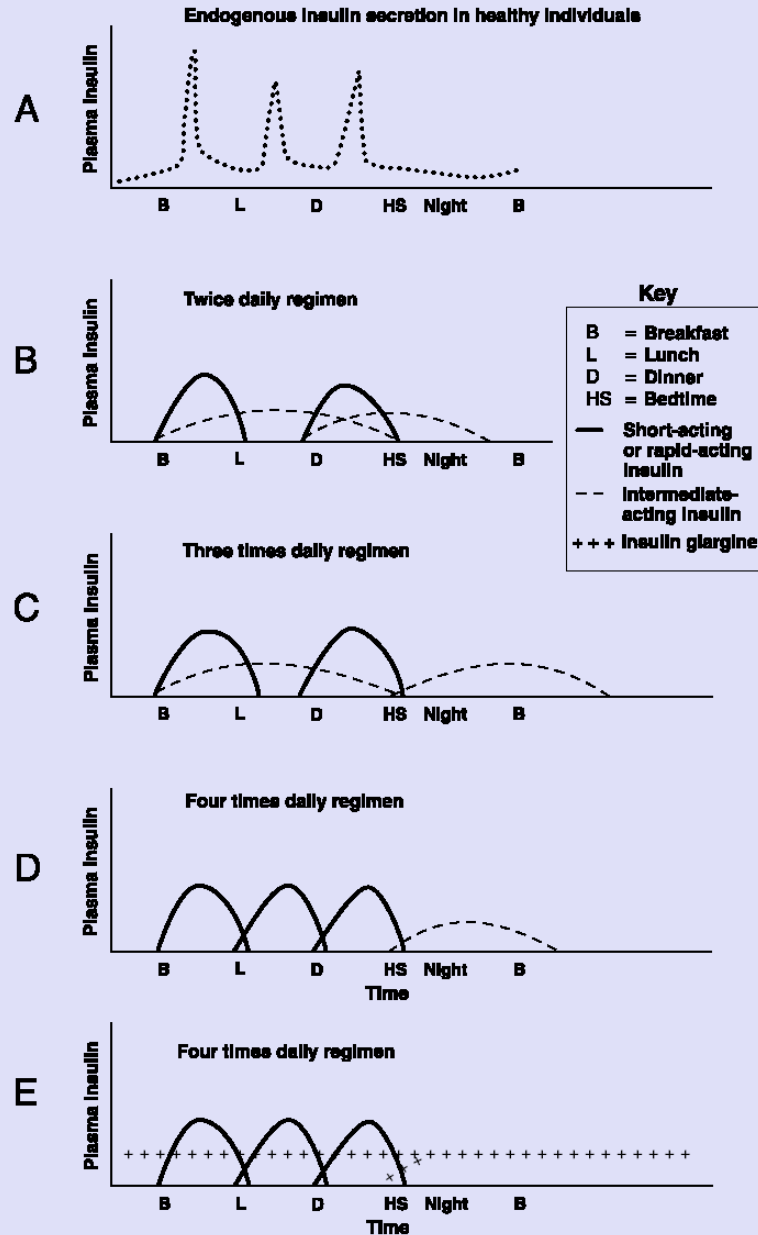
| Гликемия<br>(мг%) | Доза<br>(ед) | Интервал между инъекцией и едой<br>(мин) |         |
|-------------------|--------------|--|---------|
|                   |              | Хумалог                                  | Простой |
| < 50              | -2           | Во время еды                             | 5-15    |
| 50-60             | -1           | 0  | 5-15    |
| 60-130            | -            | 0  | 30      |
| 130-150           | +1           | 0  | 30      |
| 150-200           | +2           | 10                                       | 30-45   |
| 200-250           | +3           | 15                                       | 45-60   |
| 250-300           | +4           | 20                                       | 60      |
| 300-250           | +5           | 25                                       | 60      |



# Начало инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа

- Начальная доза из расчета – 0,3 – 0,8 ед на кг массы тела
- Инсулин вводится не менее 2 раз в день (НПХ+простой), причем 2 раза, только в «медовый месяц» диабета
- Утром 2/3, а вечером 1/3 суточной дозы
- Соотношение пролонгат/простой утром 2:1, а вечером 1:1
- Альтернативная схема – ½ суточной дозы пролонгат Лантус 1 раз в день и ½ суточной дозы простой инсулин, вводимый перед основными приемами пищи в соответствии с объемом принимаемых углеводов.

# Режимы инсулинотерапии





# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНТЕНСИВНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ



# Общие рекомендации по интенсивной инсулинотерапии

- Следует, прежде всего, получить представление о том, насколько больной осведомлено о сахарном диабете, регулировании сахара крови, о взаимосвязи между высоким уровнем сахара крови в течении длительного времени и развитием осложнений диабета, а также относительно потенциального риска развития гипогликемий и прибавки в весе
- Проблема прибавки веса оказалась особенно актуальной для женщин с СД1 – они умышленно пропускаю инъекции инсулина, чтобы снизить вес, причем 31% периодически, а 9% - регулярно.
- Перед каким-либо изменением лечения, целесообразно оценить качество контроля сахара крови больным диабетом – больные должны детально регистрировать свой режим питания и измерять сахар крови 4-7 раз в день, по крайней мере несколько недель. Полученные результаты должны регулярно обсуждаться и оцениваться варианты изменения режима питания и инсулинотерапии



## **Общие рекомендации по интенсивной инсулинотерапии (продолжение)**

**В начальный период наблюдения могут быть выявлено ряд проблем, требующих коррекции**

- Если обнаружится, что показатели сахара крови изменяются без всякой закономерности, то скорее всего это связано с отсутствием со стороны больного контроля за режимом питания и стилем жизни. Без коррекции этих нарушений коррекция схемы лечения инсулином бессмысленна.**
- После налаживания стабильного стиля жизни может оказаться необходимой и коррекция инсулинотерапии в течение дня, например, увеличения дозы инсулина перед едой или смены времени введения пролонгированного инсулина.**
- Может потребоваться несколько недель, чтобы найти оптимальное соотношение между стилем жизни больного, диетотерапией и инсулинотерапией, которые будут комфортны для больного диабетом.**



**Инсулиновый тренажер**

**АИДА**

**на Сайте**

**[www.diabet.ru](http://www.diabet.ru)**



# Особенности лечения СД во время острого заболевания

## *У больных СД 1*

- Необходимо повысить потребление простой воды (не калорийных напитков!), особенно при повышении температуры или потери жидкости за счет рвоты или поноса
- Сахар крови исследуется в течение дня многократно, даже ежечасно, если нарушается режим питания больного
- Кетоновые тела в моче исследуются при каждом мочеиспускании, чтобы не пропустить начало кетоацидоза

## *У больных СД 2*

- Или добавляется 1-2 ед короткого инсулина на каждые 50 мг% гликемии, превышающие целевые значения
- Или добавляется к лечению таблетированными препаратами инсулин средней продолжительности или в комбинации с коротким инсулином из расчета 0,2-0,3 ед на кг идеального веса



# Начало инсулинотерапия сахарного диабета 2 типа



# ПЕРЕХОД ОТ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДВУМЯ ТИПАМИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

**САХАР КРОВИ НАТОЩАК БОЛЕЕ 140 мг% ИЛИ  
САХАР ЧЕРЕЗ 2 ЧАСА ПОСЛЕ ЕДЫ БОЛЕЕ 180 мг% ИЛИ  
HbA1c БОЛЕЕ 7%**



**ПРИСОЕДИНЯЕТСЯ  
ТАБЛЕТИРОВАННЫЙ  
САХАРОСНИЖАЮЩИЙ  
ПРЕПАРАТ  
ТРЕТЬЕГО !! ТИПА**

***КОМБИНАЦИЯ СТИМУЛЯТОРОВ  
СЕКРЕЦИИ НЕЭФФЕКТИВНА***

**ПРИСОЕДИНЯЕТСЯ  
ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ**



## **ТЯЖЕЛЫЕ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

- **ОЧЕНЬ ВЫСОКАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ ИЛИ**
- **ЗНАЧИТЕЛЬНАЯ ПОТЕРЯ ВЕСА ИЛИ**
- **КРАЙНЕ ВЫРАЖЕНЫ СИМПТОМЫ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ДИАБЕТА ИЛИ**
- **КЕТОНУРИЯ >2+ ИЛИ**
- **ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КОМА ИЛИ**
- **ТЯЖЕЛОЕ СОПУТСТВУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ИЛИ ОПЕРАЦИЯ**



**СРАЗУ НАЗНАЧАЕТСЯ ИНСУЛИН**



# Комбинированное лечение: пероральные препараты плюс инсулин

- **Обоснование**
  - *Комбинация препаратов с различным механизмом действия*
  - *Более удобное лечение и, возможно, более безопасное*
- **Стимуляторы секреции + Инсулин**
  - Эффективно у больных с недавно выявленным диабетом
  - Снижается постпрандиальная гипергликемия (натеглинид)
- **Метформин + Инсулин**
  - Повышается чувствительность к инсулину
- **Акарбоза + Инсулин**
  - Снижает постпрандиальную гипергликемию
- **Тиазолидинедионы + Инсулин**
  - Снижается инсулинорезистентность, улучшается действие инсулина на периферии
  - Уменьшается потребность в инсулине



# Инсулин + Максимальная доза! ТССП

Начальная доза инсулина 0,1-0,2 ед на 1 кг идеальной! массы тела

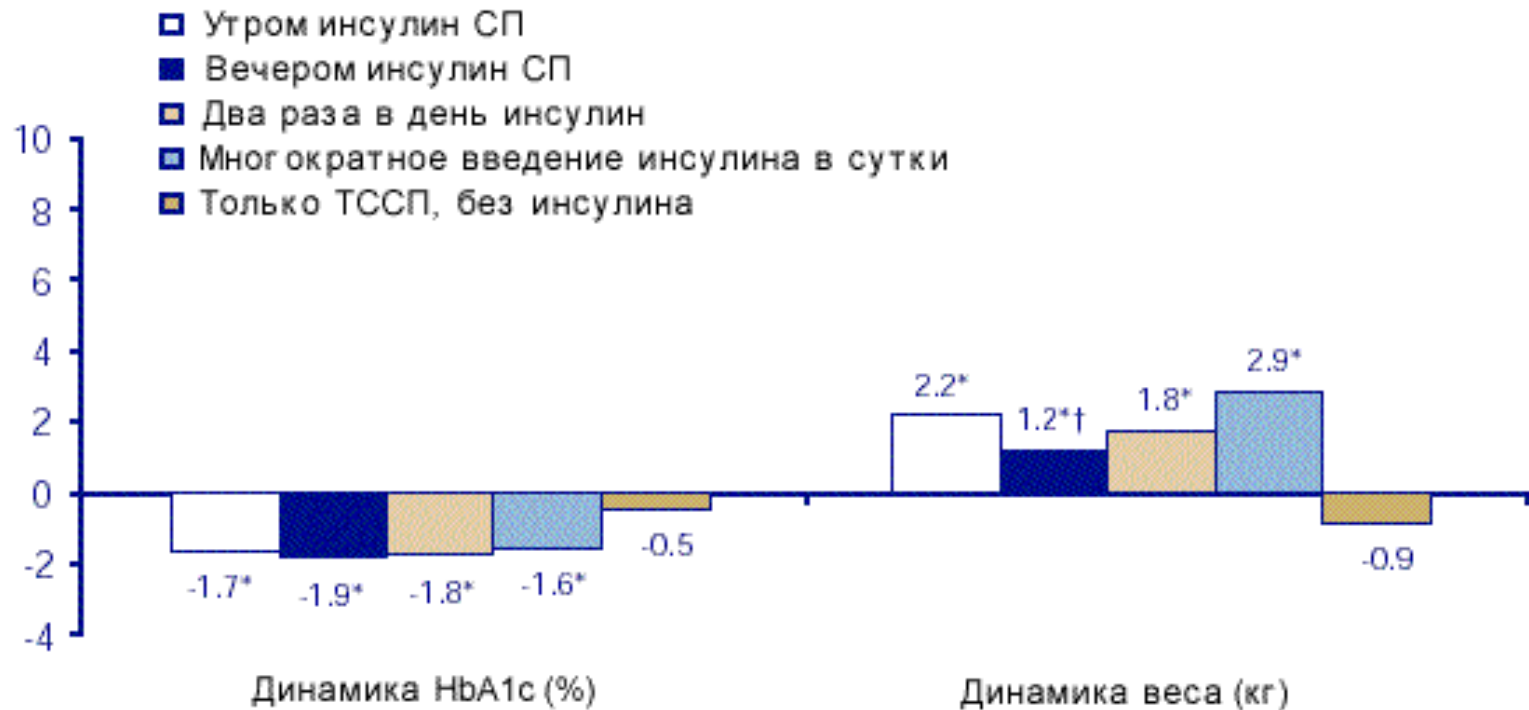
Назначается пролонгированный инсулин однократно перед сном

Исследуется пре- и постпрандиальная гликемия 1-4 раза в день в зависимости от выраженности гипергликемии

Доза инсулина на ночь подбирается таким образом, чтобы гликемия натощак достигла целевых значений

Если не удастся достичь цели лечения при однократном введении инсулина, тогда переходят на режим многократных инъекций

# Сравнительная эффективность режимов инсулинотерапии в комбинации с ТССП



**НИДТ терапия: на ночь пролонгированный инсулин/днем ТССП**



# Препараты инсулина в Московской области



# История производства препаратов инсулина и причины его модификации

СВИНОЙ

ГОВЯЖИЙ

дефицит сырья

смешанный

иммуногененность говяжьего

СВИНОЙ

улучшение эффекта

нет преимуществ!!

Человеческий полусинтетический

дефицит сырья,  
упрощение производства

Человеческий синтетический

улучшение эффекта

Синтетические аналоги человеческого инсулина



***«Человеческий» инсулин в  
сравнении с животным  
инсулином у лиц с сахарным  
диабетом.***

**Richer B. и Neises G.  
Кокрановское исследование 2002**



# **«Кокрановское Сотрудничество» (Cochrane Collaboration)**

- **Международная некоммерческая организация; работает 1992 года.**
- **Ее основная задача – собирать новейшую, достоверную информацию о результатах медицинских исследований («доказательная медицина»)**
- **Свое название организация получила в честь британского эпидемиолога Арчи Кокрана, который обратил внимание, что общество пребывает в неведении относительно истинной эффективности назначаемого лечения**



# Предпосылки кокрановского анализа

- Человеческий инсулин начал использоваться для лечения сахарного диабета в 1980-е годы без адекватного сравнения эффективности по отношению к препаратам животных инсулинов
- Первые сообщения об изменении проявлений гипогликемии после перевода больных с животных на человеческий инсулин, сделанные врачами и особенно больными не являются доказанными побочными эффектами человеческого инсулина.



# Цели кокрановского анализа

**Исследовать эффекты инсулинов различных видов (человеческий/животный), оценивая их эффективность (особенно влияние на уровень сахара крови) и побочные действия (главным образом гипогликемию)**



# Стратегия кокрановского анализа

- В кокрановской базе научных данных (выпуск 2, 2002 год), Medline (с 1966 г. до мая 2002 г.) был проведен высокочувствительный поиск рандомизированных контролируемых научных исследований, в которых сравнивалась эффективность животных инсулинов по сравнению с человеческими.
- Также проводился поиск по листу ссылок и базе данных текущих исследований. Последние включенные в анализ работы - май 2002 года.



## Критерии отбора кокрановского анализа

- Отбирались рандомизированные контролируемые исследования у больных диабетом всех возрастов, в которых сравнивались человеческие и животные (главным образом, свиные) инсулины.
- Продолжительность наблюдения за больными диабетом в отобранных работах была не менее одного месяца - чтобы получить убедительные изменения уровня гликированного гемоглобина.



## Основные результаты кокрановского анализа

- В 45 рандомизированных контролируемых научных исследованиях, в которых сравнивалась эффективность человеческих и свиных инсулинов, приняло участие 2156 человек
- Хотя много научных исследований было рандомизировано и проводилось двойным слепым методом, вместе с тем, большинство исследований оказалось методологически слабыми.



## Основные результаты кокрановского анализа (продолжение)

- Очищенный свиной и полусинтетический инсулины исследовались чаще всего.
- Никаких различий относительно сахароснижающего эффекта или проявлений гипогликемии между инсулинами различных видов не было обнаружено!!!
- Доза инсулина и образование антител к инсулину существенно не зависело от того, какой инсулин получал больной – человеческий или животный!!!



# Заключение кокрановского анализа

- Не было обнаружено убедительных клинических отличий человеческого и животного инсулинов ни по эффективности, ни по спектру побочных реакций.
- Многие, ориентированные на больного показатели эффективности лечения, такие как связанное с диабетом качество жизни или осложнения при диабете или смертность никогда не исследовались в высококачественных рандомизированных клинических работах.
- История с внедрением человеческих инсулинов может повториться, если современные компании по внедрению фармацевтических и технологических инноваций не будут основаны на достаточно надежных данных по их преимуществу и безопасности.



# Проблемы практического применения инсулинов в России

# Типы препаратов инсулина в зависимости от источника получения и его структуры (проблема – необъективная оценка сравнительной эффективности, массовая инсулинофобия)

- **Свиной** – отличается от человеческого одной аминокислотой – **в Московской области не закупается**
- **Бактериальный человеческий** (синтетический, генно-инженерный, рекомбинантный, клональный) – Хумулин регуляр, Хумулин НПХ (США «Лилли»), Актрапид, Протафан НМ, Монотард НМ (Дания), Инсулман базал, Инсуман рапид (Германия «Авентис»)
- **Полусинтетический человеческий** (аминокислотная трансформация свиного) - Бринсулрапи Ч, Пенсулин ЧР, Бринсулмиди Ч, Пенсулин ЧС, Диарапид ЧР, Дифан ЧС, Диатард ЧСП



## Инсулины-аналоги по фармакокинетике (проблема – избыточность дублирующих аналогов в практике, не обусловленная практической необходимостью)

- **Короткий (0,5-1|2-4|6-8)** – Хумулин регуляр (США «Эли Лилли»), Актрапид (Дания), Инсуман рапид ( «Авентис») Бринсулрапи МК Бринсулрапи Ч, Пенсулин ЧР, Диарапид ЧР, Инсулрапид,
- **Средний (1-2|5-7|13-18)** – Хумулин НПХ(США «Лилли»), Протафан НМ (Дания), Монотард НМ (Дания), Инсуман базал ( «Авентис») Бринсулмиди МК, Бринсулмиди Ч, Пенсулин ЧС, Диафан ЧС, Диатард ЧСП, Инсутард, Инсуфан



## Инсулины-аналоги среднего действия по типу пролонгата

*(Проблема – непрогнозируемый эффект при переводе на пролонгат другой группы!)*

- **Пролонгат цинк** – Монотард НМ (Дания), Интард, Бринсулмиди МК, Бринсулмиди Ч,
- **Прологат протамин** - Хумулин НПХ(США «Лилли»), Протафан НМ (Дания), Инсуман базал (Германия «Авентис»), Пенсулин ЧС, Диафан ЧС, Инсуфан, Бринсулмиди ЧСП, Диатард ЧСП



## Инсулины-аналоги по концентрации и форме упаковки

*(проблемы – ошибка в расчете дозы при неадекватном шприце, смена инсулиновых шприцов с 1,5 на 3,0 мл, смена шприцов фирм)*

- **Во флаконах, 100 ед/мл** – Актрапид НМ (Дания), Монотард НМ (Дания), Хумулин регуляр (США «Эли Лилли»), Хумулин НПХ (США «Лилли»), Инсуман рапид (Германия «Авентис»), Инсулман базал (Германия «Авентис») Диарапид ЧР, Дифан ЧС, Диатард ЧСП,
- **В картриджах на 3,0 мл (100 ед/мл)** - Актрапид (Дания), Протафан НМ (Дания), Хумулин регуляр (США «Эли Лилли»), Хумулин НПХ (США «Лилли») Пенсулин ЧР, Пенсулин ЧС, Диарапид ЧР, Диарпид ЧР, Дифан ЧС, Диатард ЧСП