

# **Клиническая фармакология**

**Кафедра клинической фармакологии и  
пропедевтики внутренних болезней  
института клинической медицины**

**Сеченовский Университет**

**Москва, Россия**

# **Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сахарном диабете (I занятие)**

Городецкая Галина Ивановна, ассистент

**Кафедра клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней  
института клинической медицины**

**Сеченовский Университет**

Москва, Россия

# Баланс сил в лечении больного

# Баланс сил в обучении врача



# Источники подготовки

- Клиническая фармакология Кукес В.Г., Сычев Д.А., и др. Редколлегия: В. Г. Кукеса Д. А. Сычева / Москва, 2015. Сер. 5 – е издание, исправление и дополнение; любые более поздние издания
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом./ Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2019. Сахарный диабет. 2019;22
- <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sakharnyi-diabet-1-tipa-u-detei-utv/>

# 1. СИТУАЦИОННАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

## 2. ГИПЕРГЛИКЕМИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

### ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА

- Абсолютная или выраженная относительная инсулиновая недостаточность

### ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

- Интеркуррентные заболевания
  - острые воспалительные процессы
  - обострения хронических заболеваний
  - инфекционные болезни
- Нарушения режима лечения
  - пропуск или самовольная отмена инсулина пациентами (в том числе, с суицидальными целями)
  - ошибки в назначении или введении дозы инсулина
  - введение просроченного или неправильно хранившегося инсулина
  - неисправность в системах введения инсулина (шприц-ручках)
- Недостаточный контроль (и самоконтроль) уровня глюкозы крови
- Хирургические вмешательства и травмы
- Беременность
- Несвоевременная диагностика сахарного диабета, особенно 1 типа
- Неназначение инсулинотерапии по показаниям при длительно текущем сахарном диабете 2 типа
- Хроническая терапия антагонистами инсулина (глюкокортикоидами, диуретиками, половыми гормонами и т.д.)

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ (по ВОЗ, 1999)

**Сахарный диабет- это *ГРУППА* метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов**

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА (ГИПЕРГЛИКЕМИИ)

- Полиурия
- Полидипсия, жажда, сухость во рту
- Повышение аппетита вплоть до булемии
- Потеря массы тела при сахарном диабете 1 типа и декомпенсации сахарного диабета 2 типа
- Запах ацетона в выдыхаемом воздухе
- Избыток массы тела при сахарном диабете 2 типа
- Кожный зуд (промежность, гениталии)
- Склонность к гнойничковым поражениям кожи и хронизации бактериальных инфекций

# МАРКЕРЫ СД 1 ТИПА

- Абсолютный дефицит инсулина, развивающийся в детском или юношеском возрасте. Минимальная остаточная секреция, оцениваемая по уровню С-пептида
- Признаки аутоиммунного поражения инсулярного аппарата при аутоиммунной форме болезни: АТ-GAD – аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе и/или ICA – аутоантитела к бета-клеткам поджелудочной железы (определяются на ранних стадиях заболевания)
- DR3 и DR4 HLA аллели (аллели высокого риска СД 1 типа) особо важны при диагностике диабета LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults – латентного аутоиммунного диабета взрослых)
- 10-15% больных СД 2 типа и около 50% случаев СД 2 типа без ожирения (сахарный диабет 1 типа взрослых, который дебютирует подобно диабету 2 типа)

# МАРКЕРЫ СД 2 ТИПА

Относительная недостаточность инсулина, возникающая в зрелом возрасте

У 80-90% выявляется инсулинорезистентность (по индексу инсулинорезистентности НОМА[1]) и ожирение

Не ассоциирован с генетическими синдромами

Не выявляются признаки аутоиммунного поражения инсулярного аппарата

**[1] Для расчета индекса НОМА используется уровень С-пептида (или инсулина) и глюкозы в одной пробе крови, взятой утром натощак и в ходе ПГТТ. Индекса НОМА = (ИРИ баз×ГП баз) / 22,5 (N <3,4)**

# МАРКЕРЫ НЕИММУННЫХ ФОРМ СД

- «СД не 1 типа» у детей и подростков: СД 2 типа
- MODY – СД «зрелого типа» у молодых
- Неонатальный СД
- СД, ассоциированный с генетическими синдромами:
  - – DIDMOAD,
  - – синдром Альстрема,
  - – синдром Прадера-Вилли и др.
- Генотипирование позволяет идентифицировать генетические дефекты и синдромы и, исключив их, диагностировать СД 2 типа у детей и подростков с выраженным ожирением

# КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА (ВОЗ, 1999 с дополнениями)

**1. СД 1-го типа** – деструкция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности:

- иммуноопосредованный
- идиопатический

**2. СД 2-го типа**

- с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью
- с преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без неё

# КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА (продолжение)

## 3. Другие специфические типы СД

- генетические дефекты функции  $\beta$ -клеток
- генетические дефекты действия инсулина
- болезни экзокринной части поджелудочной железы
- эндокринопатии
- СД, индуцированный лекарствами или химическими соединениями (см. далее)
- инфекции
- необычные формы иммунологически опосредованного СД
- генетические синдромы, сочетающиеся с СД

## 4. Гестационный СД - возникает во время беременности

# КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА (окончание)

## **СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами:**

- никотиновая кислота
- глюкокортикоиды
- тиреоидные гормоны
- альфа-адреномиметики
- бета-адреномиметики
- бета-адреноблокаторы
- тиазиды
- дилантин
- пентамидин
- вакор
- альфа-интерферон
- другие

# Характеристика углеводного обмена

Условия определения гликемии	Концентрация глюкозы ммоль/литр	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
<b>Н О Р М А (<i>HbA1c</i> &lt;6,0%)</b>		
Натощак	<5,6	<6,1
Через 2 часа после углеводной нагрузки	<7,8	<7,8
<b>НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК</b>		
Натощак	$\geq 5,6$ <6,1	$\geq 6,1$ <7,0
и через 2 часа после углеводной нагрузки	<7,8	<7,8
<b>НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ</b>		
Натощак (если определяется)	$\geq 5,6$ <6,1	$\geq 6,1$ <7,0
Через 2 часа после углеводной нагрузки	$\geq 7,8$ <11,1	$\geq 7,8$ <11,1
<b>САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (<i>HbA1c</i> <math>\geq 6,5\%</math>)</b>		
Натощак	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
Через 2 часа после углеводной нагрузки или случайное определение	$\geq 11,1$ и $\geq 11,1$	$\geq 11,1$ и $\geq 11,1$

*HbA1c* должен определяться методом, сертифицированным в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program или International Federation of Clinical Chemists и стандартизованным в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial

Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы

HbA1c %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
<b>&lt; 7,5</b>	<b>&lt; 7,5</b>	<b>&lt; 10,0</b>
<b>&lt; 8,0</b>	<b>&lt; 8,0</b>	<b>&lt; 11,0</b>

# Цели лечения

Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA1c менее 7.0%.

## Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c<sup>1, 2</sup>

Категории пациентов  Клинические характеристики/ риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний <sup>3</sup> и/или риска тяжелой гипогликемии <sup>4</sup>	< 6,5%	< 7,0%	7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

# Целевой уровень HbA1c и гликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (ISPAD 2018)

Глюкоза	Натоцак	4,0 - 7,0 ммоль/л
	Перед едой	5,0 - 10,0 ммоль/л
	После еды	4,4 - 7,8 ммоль/л
HbA1c		< 7,0%

# Гипогликемия

- **Гипогликемия** – уровень глюкозы плазмы < 2,8 ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой или < 2,2 ммоль/л, независимо от симптомов\*
- **У ПАЦИЕНТОВ С СД на инсулине и глибенкламиде < 4,0 ммоль/л, независимо от симптомов**

\* Единого определения гипогликемии не существует.

# Гипогликемия при сахарном диабете

- **Уровень 1:** значения глюкозы плазмы от 3,0 до  $< 3,9$  ммоль/л (с симптомами или без) у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов
- **Уровень 2:** значения глюкозы плазмы  $< 3.0$  ммоль/л, с симптомами или без – клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования
- **Уровень 3:** тяжелая гипогликемия – гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования

# Контрольная группа (без диабета)

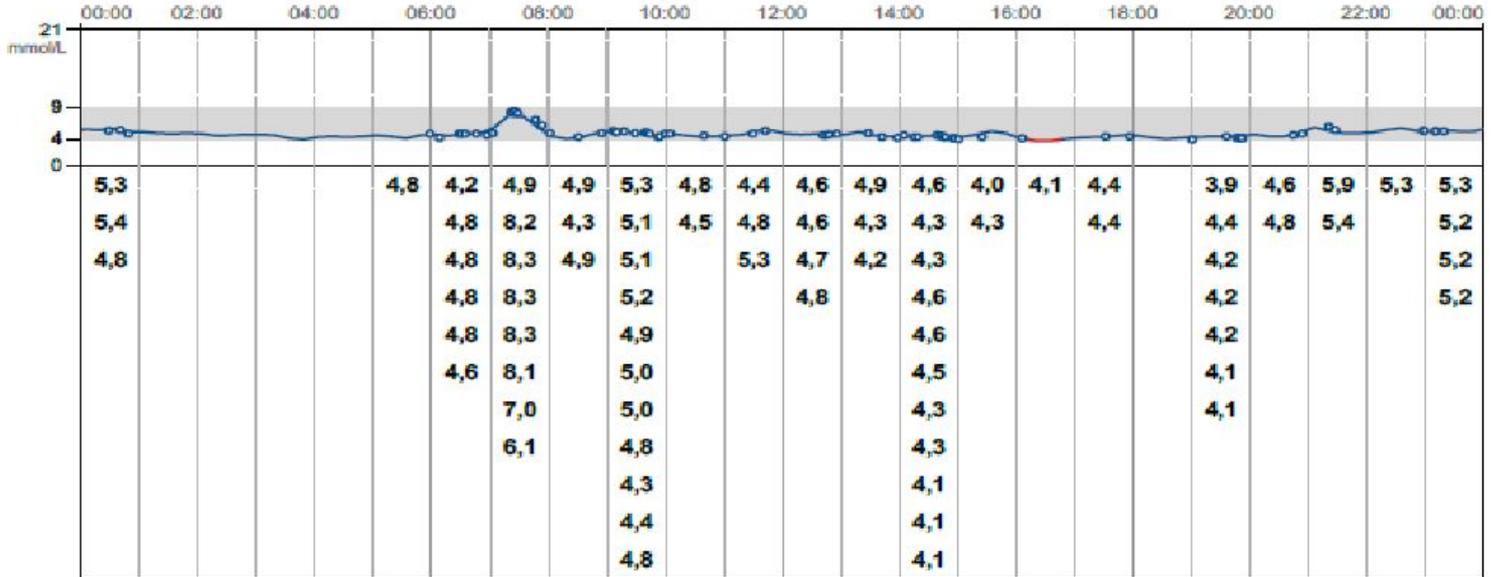
## Ежедн. журнал

18 октября 2018 - 21 октября 2018 (4 дней)



Сб 20 окт.

Глюкоза  
mmol/L



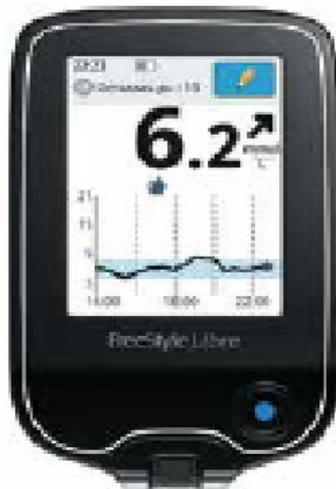
■ Высокий ур. глюкозы (>13,3) 
 ■ Низк. ур. глюкозы (<3,9) 
 ★ Полосочный тест 
 ● Сканирование датчика 
 ● Зарегистрировано 
  Посттрандуальный пик 
 ● Новый датчик 
 ⌚ Изменение времени

# Система непрерывного мониторинга глюкозы



## Датчик

- Датчик, действующий до 14 дней, автоматически измеряет уровень глюкозы днем и ночью
- Не требует калибровки с использованием глюкометра (откалиброван на заводе)
- Маленький и незаметный, всего 35 × 5 мм (размером с монету достоинством 5 рублей)



## Сканер

- Сканирует даже через одежду<sup>xx</sup>
- Предоставляет понятные для пациентов графики
- Хранит данные об уровне глюкозы в течение 90 дней<sup>xx</sup>



# ЛЕЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ

- Клиническая картина и патогенез определяются снижением уровня глюкозы крови и реакцией симпатико-адреналовой системы
- Лечение при сохраненном сознании заключается в немедленном приеме легко усвояемых углеводов (3 куска сахара) В случаях потери сознания показано болюсное в/в введении 40% раствора глюкозы (20-40-60 мл, но не более 120 мл) с предварительным введением 100 мг тиаминa

# ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА (часть I)

## ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА:

### КОМЫ

а) КЕТОАЦИДОТИЧЕСКАЯ

б) ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ  
НЕКЕТОАЦИДОТИЧЕСКАЯ

в) ЛАКТАЦИДОТИЧЕСКАЯ

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ

# Степени нарушения сознания

- *Обнубиляция* – затуманивание, помрачение, «облачность сознания», оглушение
- *Сомнолентность* – сонливость
- *Сопор* – беспмятство, бесчувственность, патологическая спячка, глубокое оглушение
- *Кома* – наиболее глубокая степень церебральной недостаточности

Ранее вместо трех первых вариантов ставился диагноз «*ПРЕКОМА*» (в настоящее время термин считается устаревшим).

# Клиническая картина комы сводится к трем группам проявлений:

- той или иной степени угнетения сознания (шкала Глазго)
- снижения чувствительности к внешним раздражителям вплоть до полной ее потери (шкала Глазго-Питсбург – см. далее)
- специфических признаков определенных видов коматозных состояний

# КЛИНИКА ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

- Нарастающая сухость кожи и слизистых оболочек
- Полиурия (впоследствии возможна олигурия и анурия)
- Жажда
- Слабость, адинамия
- Головная боль
- Отсутствие аппетита, тошнота, рвота
- Сонливость
- Запах ацетона в выдыхаемом воздухе
- Одышка, впоследствии дыхание Куссмауля
- В 30-50% случаев - «абдоминальный синдром», т.е. клиника «острого живота» (боли в животе, частая рвота, напряжение и болезненность брюшной стенки, уменьшение перистальтики, возможен лейкоцитоз и повышение активности амилазы)

# Лабораторная диагностика

<b>Общий клинический анализ крови</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Лейкоцитоз (не всегда указывает на инфекцию)</li></ul>
<b>Общий анализ мочи</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Глюкозурия Кетонурия Протеинурия (непостоянно)</li></ul>
<b>Биохимический анализ крови</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Гипергликемия (<math>\geq 13,9</math> ммоль/л) – высокий риск, показание к началу инсулинотерапии</li><li>• (<math>\geq 16,7</math> ммоль/л) и выше – характерный признак</li><li>• Гиперкетонемия от 0,6 ммоль/л до 1,5 – высокий риск</li><li>• Повышение азота мочевины (непостоянно)</li><li>• Повышение креатинина (непостоянно; возможны артефакты вследствие перекрестного реагирования с кетоновыми телами при использовании некоторых лабораторных методов)</li><li>• Уровень <math>\text{Na}^+</math> чаще нормальный, реже снижен или повышен</li><li>• Уровень <math>\text{K}^+</math> чаще нормальный, реже снижен, у больных с почечной недостаточностью может быть повышен</li></ul>
<b>КЩС</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Декомпенсированный метаболический ацидоз (бикарбонат сыворотки <math>&lt; 15</math> мэкв/л; <math>\text{BE} \leq 2,3</math>; pH артериализованной крови <math>&lt; 7,35</math>, при тяжелом ДКА <math>&lt; 7,00</math>)</li></ul>

# Регидратация

- 0,9% раствор хлорида натрия (при уровне  $\text{Na}^+$  плазмы  $<150$  мэкв/л)
- 0,45% раствор хлорида натрия (гипотонический) (при уровне  $\text{Na}^+$  плазмы  $\geq 150$  мэкв/л)
- При гликемии ниже 14 ммоль/л - 5-10% раствор глюкозы (предпочтительно 10%), возможно вместе с физ. раствором
- Коллоидные плазмозаменители (при гиповолемии – систолическое АД ниже 80 мм рт. ст. или центральное венозное давление ниже 4 мм водн. ст.)
- Скорость регидратации : 1-й час – 1000 мл физ. раствора  
2-й и 3-й час – по 500 мл физ. раствора  
последующие часы – по 300-500 мл физ. раствора
- \* Скорость регидратации корректируется в зависимости от показателя центрального венозного давления или по правилу: объем вводимой за час жидкости может превышать часовой диурез не более, чем на 500 – 1000 мл

# Инсулинотерапия – режим малых доз

- **Вариант первый:** в 1-й час: 10-14 ед. инсулина короткого действия в/в струйно  
в последующие часы (до снижения гликемии до 14 ммоль/л) – инсулин короткого действия по 4-8 ед. в час (в среднем, 6 ед. в час) в/в непрерывно с помощью перфузора (инфузомата) или 1 раз в час в инъекционный порт инфузионной системы
- **Вариант второй:** в/в непрерывное введение инсулина короткого действия проводится капельно (без инфузомата) в дозе 4-8 ед./час
- **Вариант третий:** капельное в/в непрерывное введение инсулина короткого действия в дозе 0,1 ед./кг/час

# Инсулинотерапия (продолжение)

- Скорость снижения гликемии – не более 5.5 ммоль/л в час и не ниже 13-14 ммоль/л в первые сутки (при более быстром снижении - опасность синдрома осмотического дисбаланса и отека мозга)
- Если через 2-3 часа после начала инсулинотерапии уровень гликемии не снижается, увеличить дозу инсулина в последующий час вдвое
- При снижении гликемии до 13-14 ммоль/л следует:
  - а) снизить скорость инфузии вдвое
  - б) добавить введение глюкозы 0,5-1 л/час 5% (10%) раствора
- При гликемии ниже 14 ммоль/л добавлять по 3-4 ед. инсулина короткого действия в/в в инъекционный порт на каждые 20 г вводимой глюкозы (200 мл 10% или 400 мл 5% раствора глюкозы)
- При снижении гликемии до 11-12 ммоль/л и увеличении рН более 7,3 переходят на п/к введение инсулина

# Инсулиноterapia (окончание)

**Приготовление раствора инсулина для одномоментного в/в введения: в инъекционный порт инфузионной системы:** необходимое количество единиц инсулина короткого действия набрать в инсулиновый шприц и добавить до 1 мл 0.9% раствором хлорида натрия, вводится в течение 1 минуты

**Приготовление раствора инсулина для перфузора:** 50 ед. инсулина короткого действия + 2 мл 20% сывороточного альбумина человека, довести общий объем смеси до 50 мл с помощью 0.9% раствора хлорида натрия

**Приготовление раствора для в/в капельного введения инсулина (менее предпочтительно, чем использование перфузора или введение в инъекционный порт, см. ниже):**  
на каждые 100 мл 0.9% раствора хлорида натрия - 10 ед. инсулина короткого действия + 2 мл 20% сывороточного альбумина человека (инфузия со скоростью 40 – 80 мл в час, что не совпадает со скоростью инфузии жидкости для регидратации и требует установки отдельной в/в системы)

В отсутствие 20% сывороточного альбумина человека сорбция инсулина на стекле и пластике во флаконе и инфузионных системах составляет от 10% до 50%, что затрудняет контроль и коррекцию введенной дозы. Следовательно, при невозможности использовать 20% альбумин человека введение инсулина лучше осуществлять в инъекционный порт инфузионной системы, как указано выше

# Восстановление электролитных нарушений

Ввиду высокого риска быстрого развития гипокалиемии, в/в капельное введение препаратов калия начинают одновременно с началом инсулинотерапии из расчета:

K <sup>+</sup> плазмы (мЭКВ/л)	Скорость введения KCl (граммов в час)		
	при рН < 7.1	при рН > 7.1	без учета рН, округленно
< 3	3	1.8	3
3 – 3.9	1.8	1.2	2
4 – 4.9	1.2	1.0	1.5
5 – 5.9	1.0	0.5	1.0
> 6	Препараты калия не вводить		
	Если уровень K <sup>+</sup> плазмы неизвестен, в/в капельное введение препаратов калия начинают не позднее, чем через 2 часа после начала инсулинотерапии, под контролем ЭКГ и диуреза.		

# Коррекция метаболического ацидоза

Этиологическим лечением метаболического ацидоза при кетоацидотической коме является инсулинотерапия

**Показания к введению бикарбоната натрия строго ограничены:**

- рН крови менее 7.0 или уровень стандартного бикарбоната менее 5 ммоль/л
- Без определения рН/КЩС рутинное введение бикарбоната противопоказано

# Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС)

ГГС – острая декомпенсация СД, с резко выраженной гипергликемией (как правило, уровень глюкозы плазмы  $> 35$  ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией при отсутствии кетоза и ацидоза

# Молочнокислый ацидоз (ЛА)

Метаболический ацидоз с большой анионной разницей ( $\geq 10$  ммоль/л) и уровнем молочной кислоты в крови  $> 4$  ммоль/л (по некоторым определениям – более 2 ммоль/л)

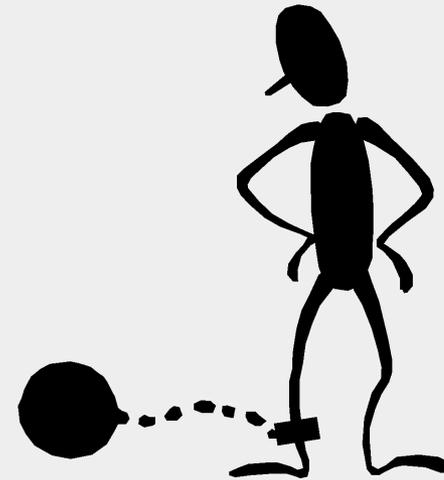
# Хронические ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

- ДИАБЕТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ:
  - диабетическая ретинопатия
  - диабетическая нефропатия
- ДИАБЕТИЧЕСКИЕ МАКРОАНГИОПАТИИ:
  - ишемическая болезнь сердца (ИБС)
  - цереброваскулярная болезнь (ЦВБ)
  - хронические облитерирующие заболевания периферических артерий
- ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ (комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон):
  - симметричная / асимметричная нейропатия
  - дистальная сенсорная и сенсомоторная нейропатия
  - моно / множественная нейропатия

# ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

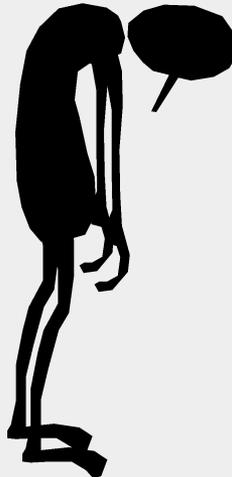


**СЕНСОРНЫЕ  
НАРУШЕНИЯ**  
Парестезии  
Снижение  
чувствительности

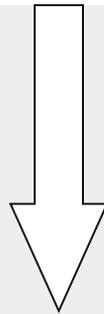


**МОТОРНЫЕ  
НАРУШЕНИЯ**  
Снижение  
мышечной силы  
Снижение  
рефлексов

**ВЕГЕТАТИВНЫЕ  
РАССТРОЙСТВА**  
Обморочные состояния  
Тахикардия  
Гипогидроз  
Диспепсия (запоры,  
поносы)  
Дизурия  
Парез желудка



ЕДИНСТВЕННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ  
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
СД 1 ТИПА



**ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ\***

\*Инсулинотерапия, однако, не заменяет диету и рациональный двигательный режим

**«Инсулин — лекарство для умных, а не для дураков, будь то врачи или пациенты»**

Э.П. Джослин, диабетолог

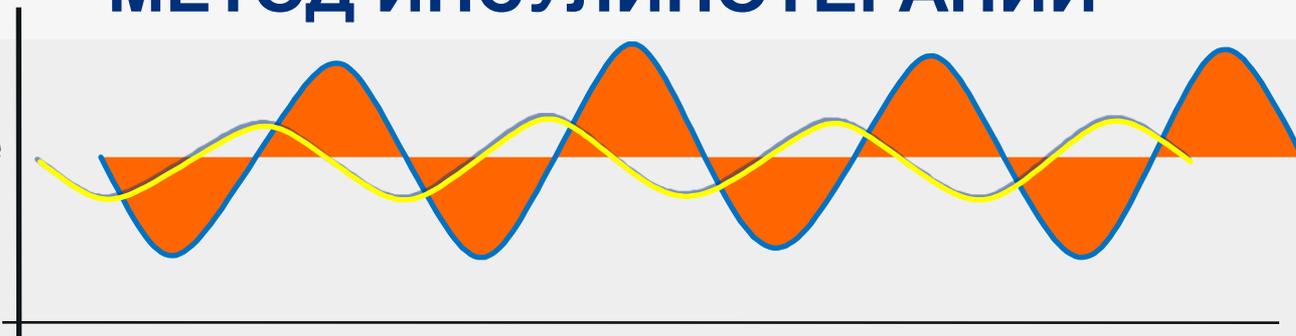
# Критерии сопоставимости для биоаналогов

Биологический препарат **биоаналогичен референтному препарату** на основании данных, полученных по результатам:

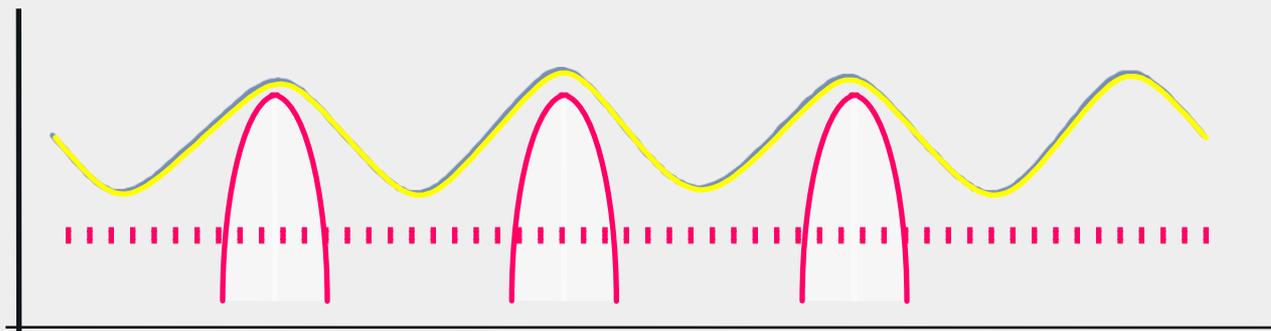
- аналитических исследований, подтверждающих, что биологический препарат высоко аналогичен референтному препарату, невзирая на незначительные различия в клинически неактивных компонентах
- исследований на животных (включая оценку токсичности)
- клинического исследования или исследований (включая оценку иммуногенности и фармакокинетики или фармакодинамики)
- Комплекс данных должен быть достаточен для доказательства того, что отсутствуют клинически значимые различия между биологическим препаратом и референтным препаратом с точки зрения их безопасности, чистоты и активности при одном или более соответствующих показаниях, при которых разрешено применение референтного препарата, и для применения при которых планируется зарегистрировать биоаналогичный препарат

# «БАЗИС–БОЛЮСНЫЙ» (ИНТЕНСИФИЦИРОВАННЫЙ) МЕТОД ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

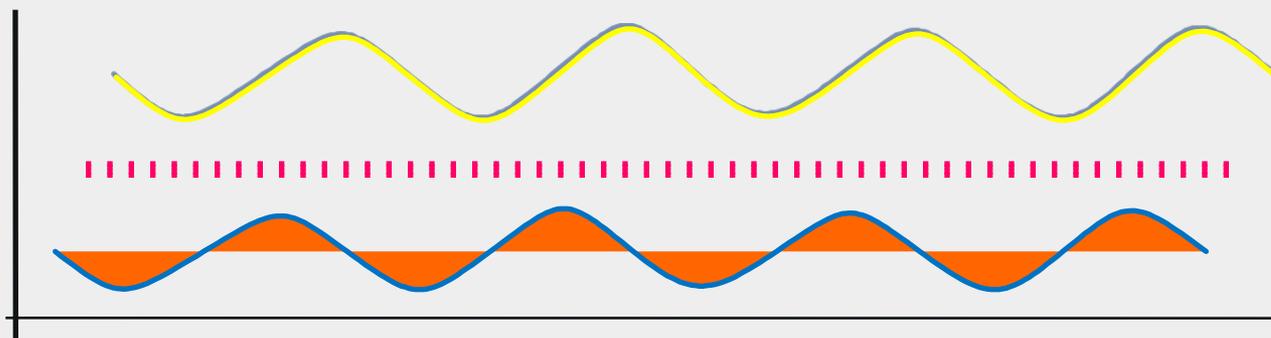
Здоровые



СД 1 типа



СД 2 типа,  
инсулин-  
потребный



— экзогенный инсулин

..... инсулин пролонгированного действия

эндогенный инсулин

— глюкоза

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

1. Производство человеческого инсулина путем генно-инженерных технологий (биосинтетические или рекомбинантные инсулины)
2. Создание генно-инженерных аналогов инсулина человека ультракороткого и длительного действия
3. Наличие 5 вариантов длительности действия различных препаратов инсулина
4. Использование интенсифицированного («базис-болюсного») режима введения инсулина – режима частых инъекций
5. Индивидуальное применение портативных экспресс-анализаторов уровня гликемии (глюкометры) и тест-полосок для определения кетоновых тел в моче

# КЛАССИФИКАЦИЯ ИНСУЛИНОВ

ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА (МНН)	Действие		
	начало	пик	длительность
<b>Аналоги человеческого инсулина ультракороткого действия (АИУКД)</b>			
Аспарт, лизпро, глулизин	10-20 МИН	1- 2 ч	4-5 ч
<b>Инсулины короткого действия (ИКД)</b>			
Инсулин растворимый человеческий биоинженерный (простой) РИНСУЛИН Р	30-60 МИН	0,5-3 ч	5-9 ч
<b>Инсулины средней продолжительности действия (ИСПД)</b>			
Инсулина изофана человеческого биосинтетического суспензия РИНСУЛИН НПХ	1 -1,5 ч	4 - 12 ч	от 11-18 до 24 ч
<b>Аналоги человеческого инсулина длительного действия (АИДД)</b>			
Детемир	1-2 ч	нет	до 24 ч
Гларгин 100; гларгин 300		примерно через 6 ч у гларгина 100	24 - до 36 ч
Деглудек – <b>аналог</b> ультрадлительного действия		нет	до 72 ч

# ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро Инсулин аспарт Инсулин глужизин	Хумалог НовоРапид Апидра	через 5–15 мин	через 1–2 ч	4–5 ч
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	- Актрапид НМ - Хумулин Регуляр - Инсуман Рапид ГТ - Биосулин Р - Инсуран Р - Генсулин Р - Ринсулин Р - Росинсулин Р - Хумодар Р 100 Рек - Возулим-Р - Моноинсулин ЧР	через 20–30 мин	через 2–4 ч	5–6 ч
Средней продолжительности действия*	Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный	- Протафан НМ - Хумулин НПХ - Инсуман Базаал ГТ - Биосулин Н - Инсуран НПХ - Генсулин Н - Ринсулин НПХ - Росинсулин С - Хумодар Б 100 Рек - Возулим Н - Протамин-инсулин ЧС	через 2 ч	через 6–10 ч	12–16 ч
Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин	Лантус	через 1–2 ч	не выражен	до 29 ч
	Инсулин детемир	Гуджео Левемир			до 36 ч до 24 ч
Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	Тресиба	через 30–90 мин	отсутствует	более 42 ч
Готовые смеси инсулинов короткого действия и НПХ инсулинов*	Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный	- Хумулин М3 - Инсуман Комб 25 ГТ - Биосулин 30/70 - Генсулин М:30 - Росинсулин М микс 30/70 - Хумодар К25 100 Рек - Возулим 30/70	Такие же, как у инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно		
Готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминированных аналогов инсулина ультракороткого действия* Готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин лизпро двухфазный	- Хумалог Микс 25 - Хумалог Микс 50	Такие же, как у аналогов инсулина ультракороткого действия и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно		
	Инсулин аспарт двухфазный	- НовоМикс 30	Такие же, как у аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминированных аналогов инсулина ультракороткого действия, т.е. в смеси они действуют раздельно		
	Инсулин деглудек + инсулин аспарт в соотношении 70/30	Райзодег	Такие же, как у аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия, т.е. в комбинации они действуют раздельно		

\* Перед введением следует тщательно перемешать.

Инсулины Хумалог, НовоРапид, Лантус, Левемир разрешены к применению у детей с 2-х лет и беременных пациенток. Инсулин Тресиба разрешен к применению с 1 года. Инсулин Райзодег разрешен к применению с 18 лет.

# Сопоставимость биопрепаратов (Инсулин гларгин)

Открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование эффективности, безопасности и иммуногенности препаратов **Инсулин Гларгин**, раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл (Гань энд Ли Фармасьютикалс, Китай) и **Лантус**, раствор для подкожного введения 100 Ед/мл (Санофи-Авентис Дойчланд ГМБХ, Германия) у пациентов с сахарным диабетом" № 20-2-441354/Р/ЭКИ-3 от 04.12.2013 г

<https://docplayer.ru/59074262-Kafedra-klinicheskoy-farmakologii-i-dokazatelnoy-mediciny-nauchno-kvalifikacionnaya-rabota-aspiranta-ochnoy-formy-3-goda-ob-ucheniya-chzhao-venlun.html>

# Фармацевтическая субстанция

## Инсулин гларгин

### Лантус®

Производитель:

Санофи-Авентис  
Дойчланд ГмбХ

Производство:

Industriepark Hochst,  
Building D 721,  
D-65926 Frankfurt am  
Main, Germany

### Гларгин

Производитель:

Гань энд Ли  
Фармасьютикалс

Производство:

No.8 Jingsheng North 3rd  
Street, Golden Bridge  
Science Industrial Base,  
Zhongguancun Science  
Park, Tongzhou District,  
Beijing, China

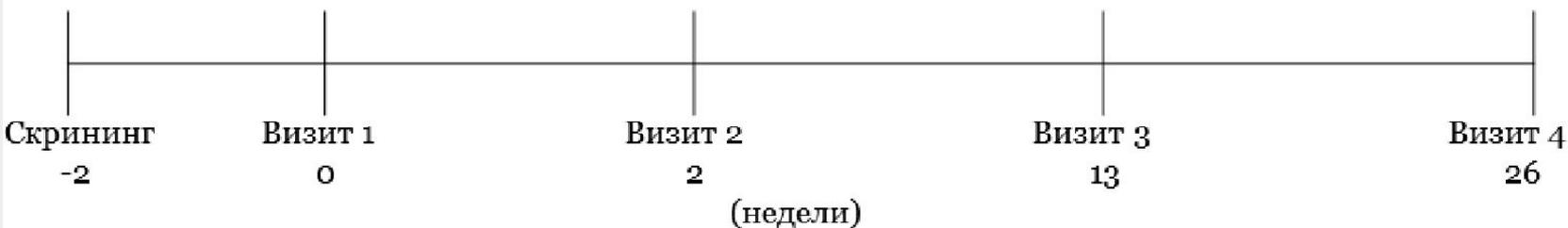
# Дизайн исследования

## Клиническое исследование Инсулина Гларгин

Скрининг	Инсулин Гларгин 1 раз в сутки в индивидуально подобранной дозе, n = 59
	Лантус® 1 раз в сутки в индивидуально подобранной дозе, n = 59

## Клиническое исследование Инсулина Лизпро

Скрининг	Инсулин Лизпро в индивидуально подобранной дозе, n = 59
	Хумалог® в индивидуально подобранной дозе, n = 59

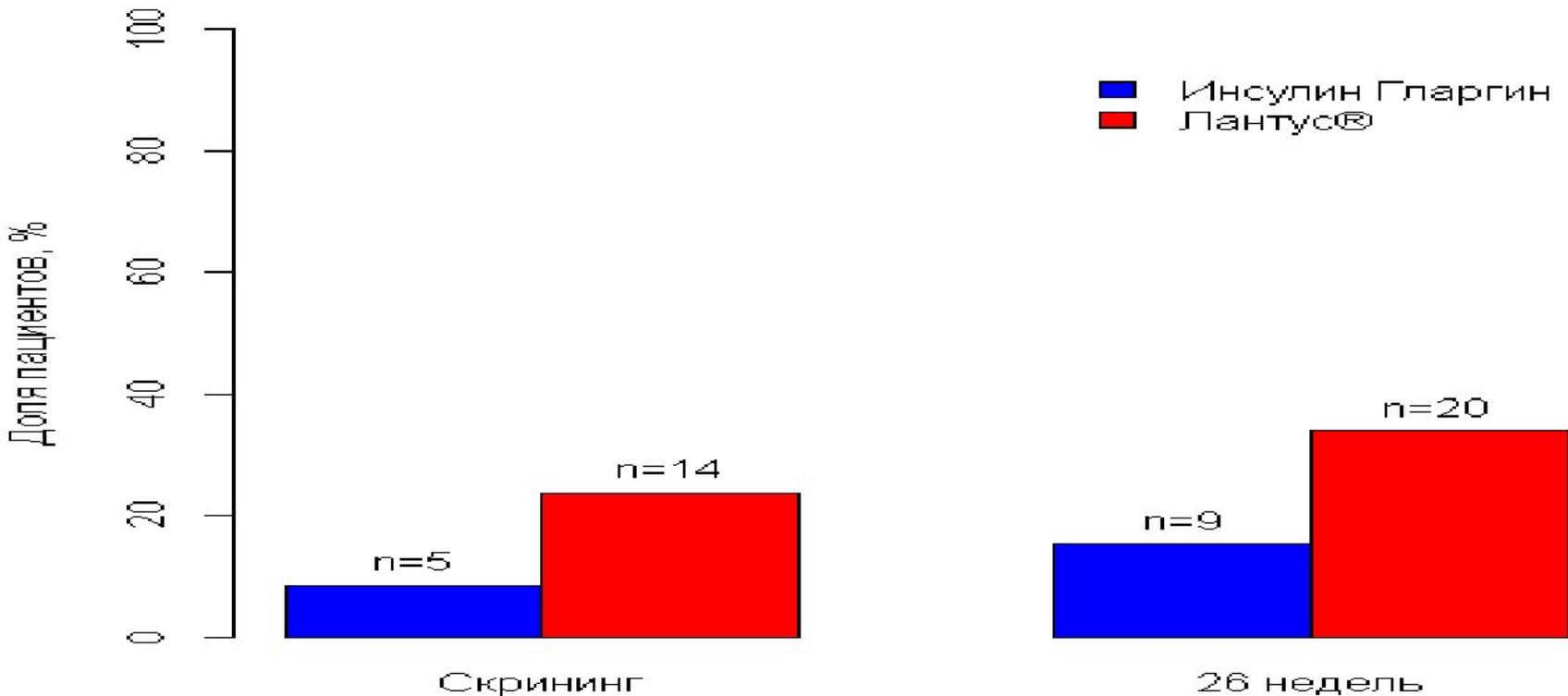


# Конечные точки

- Первичные: изменения уровня HbA1c
- Вторичные:
- Доля пациентов, достигших уровня HbA1c менее 7% в группах Инсулина Гларгин и Лантус на Визите 4 по сравнению со Скринингом
- Динамика концентрации глюкозы натощак
- Динамика изменения ИМТ
- Динамика изменения удовлетворенности лечением по общему баллу опросника DTSGs

Выявлены статистически значимые различия между группами как на Скрининге, так и на Визите 4 (26 недель). Однако трендовые различия (взаимодействие фактора визита и фактора группы) не обнаружены

### Доля пациентов с HbA1c менее 7%



# Оценка безопасности

- Число пациентов, у которых развились нежелательные явления (НЯ) за время исследования, составило 7 (11,9 %) в группе Инсулина Гларгин и 4 (6,8 %) в группе Лантуса (статистически не значимо)
- Всего в группе Инсулина Гларгин зарегистрировано 48 НЯ (46 из них – эпизоды гипогликемии), в группе Лантуса – 42 НЯ (39 из них – эпизоды гипогликемии), статистические различия отсутствуют
- Одно НЯ в группе Лантуса оказалось серьезным (инфаркт миокарда).
- Количество пациентов, у которых выработались антитела к инсулину на Визите 4
  - в группе Инсулина Гларгин составило 6 (10,2 %) человек
  - в группе Лантуса - 3 (5,1 %) человека (статистически не значимо)

# Результат исследования

Проведенное исследование показало, что биоаналог Инсулин Гларгин не уступает в эффективности и безопасности референтному биопрепарату Лантус® но при этом имеет значительное экономическое преимущество за счет сниженной на 30% себестоимости

# Сопоставимость биопрепаратов (Инсулин аспарт)

- Лекарственный препарат «РинФаст®» (МНН - Инсулин аспарт) в Лекарственной форме «раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 ЕД/мл» (владелец или держатель регистрационного удостоверения – Общество с ограниченной ответственностью "ГЕРОФАРМ" (ООО "ГЕРОФАРМ")), Россия, зарегистрированный на территории Российской Федерации под номером ЛП-006600 от 24.11.2020, является биоаналогом
- Референтный лекарственный препарат «НовоРапид® ФлексПен®» (МНН - Инсулин аспарт) в лекарственной форме «раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 ЕД/мл» (владелец или держатель регистрационного удостоверения – Ново Нордиск А/С), Дания, зарегистрирован на территории Российской Федерации под номером П N016171/01 от 01.12.2009
- Референтный лекарственный препарат «НовоРапид® Пенфилл®» (МНН - Инсулин аспарт) в лекарственной форме «раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 ЕД/мл» (владелец или держатель регистрационного удостоверения – Ново Нордиск А/С), Дания, зарегистрирован на территории Российской Федерации под номером П N012703/01 от 02.12.2009

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ВВЕДЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЯ ИНСУЛИНА

Одноразовые шприцы с атравматическими иглами	маркированные* на 40 Ед/мл или 100 Ед/мл
Шприцы-ручки (пены) с атравматическими иглами	с шагом дозы дозирования 1 или 0,5 Ед: готовые к употреблению <b>(предзаправленные)</b> или со сменными картриджами <b>(пенфилами)</b>
Инсулиновые помпы (носимые дозаторы инсулина) для постоянной подкожной инфузии инсулина	с программным обеспечением, с постоянным мониторингом уровня глюкозы, с системами обратной связи
Инсулиновые дозирующие ингаляторы	для ингаляционного введения инсулина

\*Маркировка шприца должна соответствовать маркировке на флаконе

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНСУЛИНА

- СД 1 типа и СД 2 типа на инсулине, включая осложненное течение (любые препараты)
- СД у беременных (ИКД, возможна комбинация с ИСПД, из АИУКД – предпочтительнее лизпро) и кормящих матерей
- Купирование гипергликемических ком и кетоацидоза (ИКД и АИУКД)
- Острые тяжелые заболевания или хирургические вмешательства у больных СД, включая получающих ПССП (временный перевод на ИКД и АИУКД)
- Анорексия, алиментарное истощение (ИКД и АИУКД)
- Профилактика гипергликемии при инфузии больших объемов раствора декстрозы (ИКД и АИУКД)
- Коррекция внутриклеточного дефицита калия (ИКД и АИУКД)

# ТЕХНИКА ИНЪЕКЦИИ ИНСУЛИНА

- При уровне гликемии, близком к нормальному, ИКД вводят за 20–30 мин до еды, а АИУКД непосредственно перед едой
- Если перед едой уровень гликемии повышен, интервал между инъекцией ИКД или АИУКД и приемом пищи увеличивают
- Инъекции ИКД и АИУКД делают в подкожную клетчатку живота, ИСПД и АИДД – бедер или ягодиц
- Места введения инсулина в пределах одной зоны следует менять
- Иглу вводят в подкожную клетчатку, взяв широкую складку кожи, под углом  $45^\circ$ ; если толщина подкожно-жирового слоя превышает длину иглы, допустимо вводить иглу под углом  $90^\circ$
- Вводимый инсулин должен иметь комнатную температуру, при которой его можно хранить во флаконах или шприц-ручках в течение 1 месяца
- ИСПД и готовые смеси инсулина, т.е. Суспензии, перед введением следует тщательно перемешать
- Завершив введения инсулина, иглу следует вынимать, посчитав до 10

# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ИНСУЛИНА

- Гипогликемия
- Усиление липонезогенеза
- Липодистрофии в области п/к инъекций
- Иммунопатологические реакции
  - общие аллергические реакции
  - местные аллергические реакции
  - инсулинорезистентность
- Периферические отеки, аномалии рефракции, отрицательная динамика в течении ретинопатии и «острая болевая невропатия» обратимы, возникают редко и только в начале интенсивной инсулинотерапии или при быстром увеличении дозы

# ДИЕТА В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА ИНСУЛИНЕ

1. Использование системы ХЕ
2. 1 кусок хлеба 25 – 30 г
3. 2 столовые ложки с «горкой» готовой каши (кроме манной)
4. 2 столовые ложки с «горкой» макарон твердых сортов
5. 2 столовые ложки с «горкой» пюре картофельного
6. 1 картофелина 100 г
7. 1 стакан молока, кефира, йогурта
8. 1 стакан свежевыжатого сока, 0,5 стакана готового сока
9. 1 яблоко, 1 груша, 1 апельсин, пол – банана, 2 мандарина, 10 ягод вишни, малины
10. При кетоацидозе исключаем жир, ограничиваем белки

# ДИЕТА В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ НА ИНСУЛИНЕ (продолжение)

1. Завтрак 3 ХЕ
2. 2 завтрак 1 сок или фрукт
3. Обед 3ХЕ
4. Полдник 1 ХЕ йогурт
5. Первый ужин 2 - 3 ХЕ
6. Второй ужин 1 ХЕ кефир или йогурт
7. Цена 1 ХЕ от 1 до 2 ЕД инсулина

# Дробная инсулинотерапия

1. Инсулины короткого или ультракороткого действия вводят каждые 3 – 4 часа
2. При СД 1 типа суточную дозу инсулина суммируют и вводят в 7 инъекций
- 3. При СД 2 типа отменяют таблетированные сахароснижающие препараты**
4. Впервые вводят инсулин из расчета 0,5 ЕД/кг в 6 инъекций по 6 – 8 ЕД перед основными приемами пищи и по 4 – 6 ЕД перед перекусами под контролем сахара крови по глюкометру натощак и через 2 часа после еды
5. Если в общем анализе мочи определялись кетоны, в каждой порции мочи по тест полоскам определяют кетоновые тела, кетонемия определяется 2 раза в сутки в лаборатории или по глюкометру с функцией определения бета кетонов.
- 6. Последняя инъекция в 22 – 23 часа!**
7. Первая утренняя инъекция в 6 часов

Рекомендовано обильное питье в максимально допустимом объеме, очистительная клизма

# ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ СИНДРОМА ГИПЕРГЛИКЕМИИ (продолжение)

1. При снижении сахара натощак до 5,5 – 6,5 ммоль/литр, через 2 часа после еды до 7,8 ммоль/л, оставляем инсулин перед основными приемами пищи
2. Если сахар перед обедом упадет до 3,9 ммоль/л, снизим дозу инсулина перед завтраком на 2 – 4 ЕД
3. Если сахар перед обедом повысится до 13,9 ммоль/л, повысим дозу инсулина перед завтраком на 2 – 4 ЕД
4. Аналогично с сахарами перед 1 ужином, их формирует инсулин, вводимый перед обедом
5. Если у пациента с СД 2 типа утренние сахара не нормализовались, нет кетонов, можно дать метформин на ночь 500 мг или инсулин продленного действия НПХ в дозе 25% от суточной