

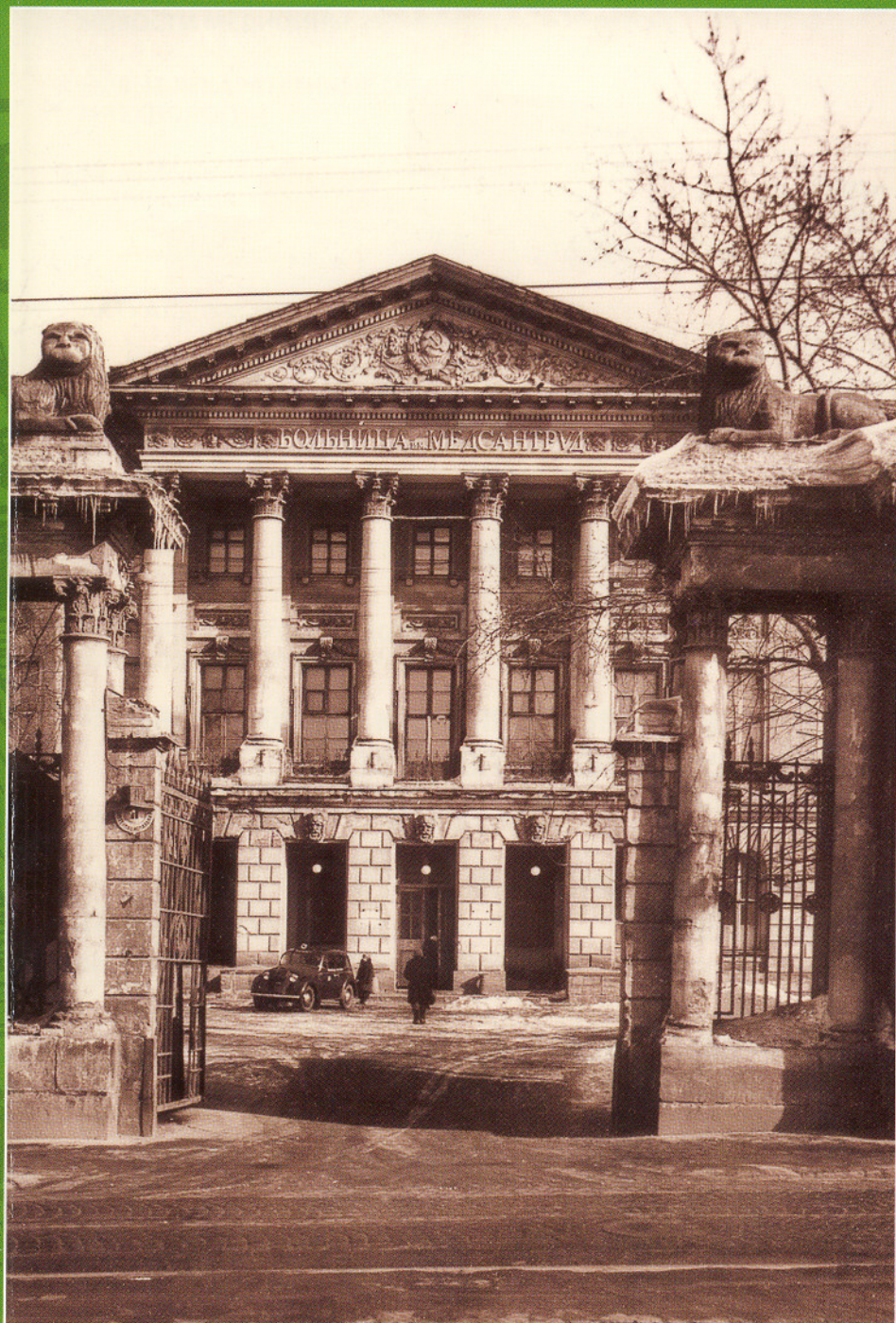


М Е Д И Ц И Н С К И Й Ж У Р Н А Л

ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

РУКОВОДСТВА И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ И ТЕРАПЕВТОВ



12 [146]
2007

**ИННОВАЦИОННЫЙ
ПРЕПАРАТ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНО-
ПАУЗАЛЬНОГО
ОСТЕОПОРОЗА**

**СОВРЕМЕННАЯ
КОНЦЕПЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
ОЖИРЕНИЯ**

**СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ
СИНДРОМА
ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ**

**АНТИДЕПРЕССАНТЫ
В ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ**

**АЗИТРОМИЦИН
У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ**

С О В Р Е М Е Н Н А Я Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я Д Л Я В Р А Ч Е Й

ЗНАЧЕНИЕ ИНСУЛИНОВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова
Москва

В статье рассматриваются показания к применению инсулинотерапии у больных сахарным диабетом (СД) типа 1 и 2, сравниваются фармакокинетические параметры инсулинов разной продолжительности действия, приводятся режимы инсулинотерапии и алгоритмы лечения СД2, а также результаты лечения больных СД1 Ринсулином – генно-инженерным инсулином человека производства компании ООО “Национальные биотехнологии”, позволяющие считать, что по сахароснижающей активности и переносимости этот препарат не уступает аналогам зарубежных производителей.

Сахарный диабет (СД) продолжает оставаться тяжелым бременем для национальных служб здравоохранения всех стран мира. Он является одной из основных причин ранней инвалидизации и высокой летальности. Более того, несмотря на принятие в большинстве стран мира национальных программ по борьбе с СД, распространенность и заболеваемость продолжают увеличиваться не только среди населения старше 40 лет, но и среди подростков и лиц детского возраста [1]. Так, по данным Международной Федерации диабета (IDF) и ВОЗ в настоящее время во всех странах мира насчитывается более 200 млн больных СД. Экспертная оценка, проведенная авторитетными диабетологами мира, позволяет считать, что к 2010 г. в мире будет насчитываться более 239,4 млн, а к 2030 г. – около 380 млн больных СД, из которых более 90 % приходится на больных СД типа 2 (СД2). На самом деле эти данные по распространенности и заболеваемости могут оказаться заниженными, т. к. **около 50 % больных СД остаются недиагностированными**, а следовательно, не по-

лучающими никакой сахароснижающей терапией и сохраняющими стабильную гипергликемию, что создает благоприятные условия для развития сосудистых осложнений заболевания [2].

В механизмах инициации и прогрессирования сосудистых осложнений СД первоочередная роль принадлежит хронической гипергликемии или отсутствию компенсации углеводного обмена, что убедительно подтверждено исследованиями Американской диабетической ассоциации (АДА) на ее 53-м съезде в Лас-Вегасе. Исследование, известное в литературе как DCCT, или “Контроль диабета и оценка его осложнений” (средний период наблюдения – 8,5 лет), было посвящено изучению развития и скорости прогрессирования сосудистых осложнений у больных СД1 в зависимости от степени компенсации СД. В нем показано, что строгая компенсация СД позволяет осуществлять первичную профилактику ретинопатии в 76 % случаев; вторичную профилактику ретинопатии – в 54 %, клинической нейрпатии – в 60 %, а также приводит к снижению частоты микроальбуминурии на 39 % и альбуминурии – на 54 %

[3]. Другими исследованиями [4, 5] подтверждено, что нарушение углеводного обмена и наличие длительной гипергликемии являются такими же факторами инициации и прогрессирования развития сосудистых осложнений и у больных СД2.

С учетом новых данных о взаимоотношениях между состоянием компенсации углеводного обмена и частотой сосудистых осложнений СД были пересмотрены критерии компенсации углеводного обмена (табл. 1).

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что практически все национальные диабетические ассоциации, ВОЗ и IDF рекомендуют поддерживать “строгую” компенсацию углеводного обмена, при которой уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови составлял бы < 7 или ≤ 6,5, или даже ниже 6,5 % (при норме 6,0 %). В консенсусе, разработанном в 2006 г. АДА и IDF, подчеркивается, что показатель HbA1c > 7,0 % следует рассматривать как недостаточную компенсацию углеводного обмена у больного СД2. У этих больных необходимо предпринимать конкретные действия

Таблица 1. Рекомендации по компенсации СД

Организации или научные диабетические ассоциации	Уровень глюкозы натощак, моль/л	Уровень постпрандиальной гликемии, моль/л	HbA1c, %
Всемирная организация здравоохранения [6]	= 6,1	< 7,5	= 6,5
АДА [7]	5,0–7,2	< 10,0	< 7,0
IDF (Европейское отделение) [8]	≤ 6,0	≤ 7,5	≤ 6,5
Американский колледж эндокринологов/Американская ассоциация клинических эндокринологов [9]	< 6,1	< 7,8	≤ 6,5
Канадская диабетическая ассоциация (CDA) [10]	4,0–7,0	5,0–10,0	≤ 7,0
Национальное агентство по оценке здоровья (ANAES, Франция, 1999)	5,0–7,2	< 10,0	≤ 6,5
Российские национальные стандарты	≤ 6,0	≤ 7,7	≤ 7,0

по улучшению лечения с целью снижения HbA1c ниже 7,0 % [11]. Такие “жесткие” рекомендации по контролю углеводного обмена выработаны на основании результатов проспективного исследования UKPDS, четко свидетельствующие о том, что при уменьшении уровня HbA1c на 1 % общая летальность при СД2 снижается на 21 %, риск развития микрососудистых осложнений – на 37 %, а инфаркта миокарда – на 14 % [12]. Эти данные представлены на рис. 1.

Адекватность терапии СД остается самым актуальным вопросом, т. к. установлено, что гипергликемия является пусковым моментом многих патогенетических механизмов, способствующих развитию сосудистых осложнений. Поддержание “строгой” компенсации СД, т. е. сохранение нормальной (или близко к нормальной) концентрации глюкозы в крови в течение длительного времени, – условие, позволяющее задерживать появление поздних осложнений заболевания и осуществлять первичную профилактику его сосудистых осложнений.

Помимо этого обязательным условием и целью проводимой терапии является мониторинг артериального давления (АД) и поддержание показателей АД в пределах < 130/80.

Лечение СД является комплексным и включает следующие компоненты:

- диеты;
- дозированную физическую нагрузку;
- обучение больного, самоконтроль состояния углеводного обмена и психологическую адаптацию к заболеванию;
- применение сахароснижающих лекарственных средств;
- профилактику и лечение поздних осложнений СД.

Инсулинотерапия назначается всем больным СД1, которые составляют до 7–10 % от общего количества больных СД, а также части (до 40 %) больных СД2 с т. н. инсулинопотребным подтипом СД2.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и IDF, а также требованиями Фармакологического комитета Минздрава России для лечения детей, подростков и беременных женщин, стра-

Рис. 1. Риск поздних осложнений СД при снижении уровня гликозилированного гемоглобина в крови на 1 % [4]



Lancet 1998;352:837–53.

дающих СД, рекомендуется использовать генно-инженерный (рекомбинантный, или биосинтетический) инсулин человека, для терапии взрослых больных СД1 – инсулин человека, для инсулинопотребных больных СД2 – инсулин че-

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Мы сделали **первый** **российский** **генноинженерный** **ИНСУЛИН** **человека**

www.geropharm.ru

ООО «ГЕРОФАРМ» принимает активное участие в обеспечении лекарственными средствами населения и реализации социально значимых программ Министерства Здравоохранения и Социального развития РФ. В частности, в 2001 году было образовано стратегическое партнерство с ОАО «Национальные биотехнологии» для решения Федеральной целевой программы «Сахарный диабет».

Спустя 5 лет компании-партнеры представили генно-инженерный инсулин человека мирового качества. Для наиболее эффективного внедрения отечественного инсулина на рынок партнеры разделили сферы ответственности:

ОАО «Национальные биотехнологии» производит субстанцию и готовые лекарственные формы;

ООО «ГЕРОФАРМ» проводит постмаркетинговые исследования, клинические испытания, продвижение и дистрибуцию.

Таблица 2. Рейтинг препаратов инсулина

Инсулин	Препарат (производитель)
Инсулины человека монокомпонентные, произведенные по ДНК-рекомбинантной технологии (генно-инженерные); PPM < 10*	Биосулин Р и Биосулин Н (Фармстандарт). Инсуран Р и Инсуран НРХ (Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова). Ринсулин Р и Ринсулин НРХ (ООО "Национальные технологии"). Актрапид НМ, Протафан НМ, Монотард НМ (Ново Нордиск). Хумулин Р, Хумулин Н (Эли Лилли). Инсуман Рапид, Инсуман Базаль (Санофи-Авентис)
Аналоги инсулина ультракороткого действия	НовоРапид (инсулин аспарт, Ново Нордиск). Хумалог (инсулин лизпро, Эли Лилли). Апидра (инсулин глюлизин, Санофи-Авентис)
Аналоги инсулина длительного действия	Детемир (Ново Нордиск). Лантус (Авентис)

Таблица 3. Характеристика препаратов инсулина

Препарат	Начало действия, часы	Пик действия, часы	Длительность действия, часы
Аналоги ультракороткого действия	0,2 (10–20 минут)	1–3	3–5
Инсулины человека короткого действия	0,5–1,0 (30–60 минут)	2–4	До 8
Инсулины человека средней продолжительности действия:			
- НРХ	1,5	4–12	18–24
- суспензия цинк-инсулина	2,5	7–15	18–24

ловека. У последней категории больных также возможно использование монокомпонентного свиного инсулина. Говоря о рейтинге препаратов инсулина, следует отметить, что несомненно препаратами выбора среди инсулинов являются генно-инженерный (биосинтетический, или рекомбинантный) инсулин человека и все лекарственные формы, полученные на основе субстанции генно-инженерного инсулина (табл. 2). По данным IDF, на конец 2004 г. более чем в 65 % стран мира для лечения больных СД применяли только генно-инженерные инсулины человека.

Характеристика перечисленных препаратов инсулина представлена в табл. 3.

Исследования, проведенные с помощью биостатора, показали, что у здорового человека секреция инсулина имеет дискретный характер на протяжении суток. Такая дискретная секреция инсулина в ответ на повышение гликемии крови осуществляется на фоне базального высвобождения инсулина из поджелудочной железы со скоростью 1–2 Ед в час в течение суток. Современные режимы и схемы инсулинотерапии разработаны на основе этих данных.

Можно выделить следующие режимы инсулинотерапии:

1. Традиционный (инсулин короткого действия перед завтраком и ужином; инсулин средней продолжительности – перед завтраком и ужином); его применение в настоящее время не рекомендуется.

2. Интенсивная инсулинотерапия или режим многократных инъекций:

- инсулин короткого действия перед завтраком, обедом, ужином; препарат средней продолжительности действия – перед сном;
- инсулин короткого действия перед завтраком, обедом, ужином; инсулин средней продолжительности действия – перед завтраком и ужином;
- инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином, инсулин средней продолжительности действия – перед завтраком, обедом, ужином и на ночь.

Многочисленные препараты инсулина, существующие на рынке и зарегистрированные Фармакологическим комитетом Минздравсоцразвития РФ различаются по фармакокинетическим параметрам: препараты короткого и ультракороткого действия; средней продолжительности и длительного действия. Инсулины короткого действия начинают действовать через 30 минут после введения; достигая максимума к 2–3 часам. Их продолжительность действия составляет до 6–8 часов.

Аналоги инсулина человека или инсулины ультракороткого действия отличаются от препаратов короткого действия более быстрым началом (через 10–20 минут после введения) и более короткой общей продолжительностью действия (3–5 часов).

Длительность действия аналогов инсулина или препаратов инсулина ультракороткого действия короче, чем препаратов инсулина человека короткого действия, а их максимальный эффект совпадает с постпрандиальной гипергликемией.

Чем же обусловлено различие в скорости начала действия инсулина короткого действия и аналога инсулина ультракороткого действия? Известно, что естественный инсулин как в β-клетках островка поджелудочной железы, так и в растворе инсулина короткого действия присутствует в виде гексамеров. При парентеральном введении препаратов инсулина сначала происходит диссоциация гексамеров до димеров и мономеров, в виде которых инсулин всасывается в межклеточную жидкость и кровь, достигая клеток-мишеней, где он и оказывает биологическое действие. Быстродействующие аналоги инсулина человека или препараты ультракороткого действия имеют сниженную способность к образованию димеров и гексамеров, т. е. большая часть молекул аналогов инсулина начинает всасываться в виде мономеров из подкожной клетчатки сразу после инъекции, создавая в течение короткого времени концентрации, достаточные для оказания биологического действия.

Как правило, препараты инсулина короткого действия (их называют также растворимыми) вводят подкожно, но в случае необходимости – внутримышеч-

но или внутривенно. Время начала и пика действия растворимого инсулина короткого действия зависит от пути его введения. Так, пик действия инсулина при внутривенном введении наступает через минуту, интраперитонеальном – через 15 минут, внутримышечном – через 60 минут, подкожном – через 90 минут, а при интраназальном – через 10 минут. При подкожном применении инсулина индивидуальный коэффициент вариации начала и максимального действия составляет от 25 до 35 %, а по некоторым данным – даже до 50 %. Это различие связано со скоростью абсорбции инсулина из места инъекции, зависящей от многочисленных факторов (времени суток и состояния микроциркуляции, введенной дозы, количества подкожно-жировой клетчатки и т. д.).

До последнего времени в нашей стране применялись генно-инженерные препараты инсулина в основном трех фирм производителей: НовоНордиск, Эли Лилли и Санофи-Авентис. В настоящее время к ним присоединились и отечественные производители, такие как Фармстандарт, ООО “Национальные биотехнологии” и Институт биоорганической химии им М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, которые производят рекомбинантный, или генно-инженерный, инсулин человека во флаконах и катриджах с концентрацией 100 Ед/мл.

Генно-инженерные инсулины человека производства фирмы ООО “Национальные биотехнологии” использовались нами для лечения 25 больных (9 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 25 до 58 лет (средний возраст $-46,24 \pm 8,42$ года; медиана – 47 лет), страдающих СД1. В группе до 30 лет было 7 больных; 30–40 лет – 10; 40–50 лет – 8. Длительность заболевания СД колебалась от 5 до 15 лет, в т. ч. у 14 больных она была меньше 10 лет, у 4 – 10–15 лет, у 7 – 15–20 лет (в среднем – $9,7 \pm 2,78$). У 21 больного отмечено тяжелое течение СД. У 2 из 25 больных диагностирована ишемическая болезнь сердца; у 9 – артериальная гипертензия; у 11 – нефропатия (преимущественно ее начальная стадия с альбуминурией и периодическим незначительным изменением уровня креатинина и мочевины в крови); у 16 – ретинопатия 1–2 степени.

Обследованные больные находились на инсулинотерапии и получали инсулины человека фирмы “Ново-Нордиск” (Актрамид НМ, Моноторад НМ, Протофан НМ) или инсулины фирмы “Эли-Лилли” (Хумулин Р и Хумулин НПХ-N) в суточной дозе $43,72 \pm 10,8$ Ед (медиана – 42 Ед), или $0,6 \pm 0,12$ Ед/кг массы тела. Всестороннее обследование больных проводилось до начала лечения (первый визит), а также в конце лечения (пятый визит). Во время второго, третьего и четвертого визитов определяли гликемию и проводили общий анализ крови и мочи.

Обследование больных до их перевода на терапию инсулинами человека ООО “Национальные биотехнологии” показало, что гликемия натощак колебалась от 5,3 до 11,1 ммоль/л, составляя в среднем $8,74 \pm 1,73$ ммоль/л (медиана – 8,3 ммоль/л). Среднее содержание HbA1c – $8,88 \pm 1,56$ % (медиана – 8,4 %). Уровень антиинсулиновых антител в сыворотке крови при определении радиоиммунологическим методом у обследованных больных составил $19,048 \pm 6,770$ % (медиана – 15,3 %), а при определении с помощью набора фирмы Labodia (antibody to insulin) – $9,72 \pm 3,12$ % (медиана – 8,4 %). Для компенсации СД обследованные получали, как указано выше, лечение инсулином человека ООО “Национальные биотехнологии” в суточной дозе $41,16 \pm 8,51$ Ед (медиана – 44 Ед), или $0,59 \pm 0,07$ Ед/кг массы тела.

В конце проведенного лечения гликемия составила $8,3695 \pm 0,02$ ммоль/л (медиана – 8 ммоль/л), HbA1c – $7,11 \pm 0,5$ (медиана – 7,25 %), концентрация антител к инсулину при определении радиоиммунологическим методом – $18,77 \pm 6,91$ % (медиана – 15,5 %); а при определении методом “Labodia” – $9,22 \pm 2,23$ % (медиана – 8,9 %).

Таким образом, при длительном применении генно-инженерных инсулинов человека ООО “Национальные биотехнологии” у больных СД1 основные показатели эффективности действия инсулина – уровень гликемии и HbA1c, а также титр антител к инсулину практически не изменились. Это свидетельствует о хорошем сахароснижающем действии и отсутствии повышенной антигенной активности у указанных пре-

Рис. 2. Эффективность компенсации СД2 при различных видах терапии

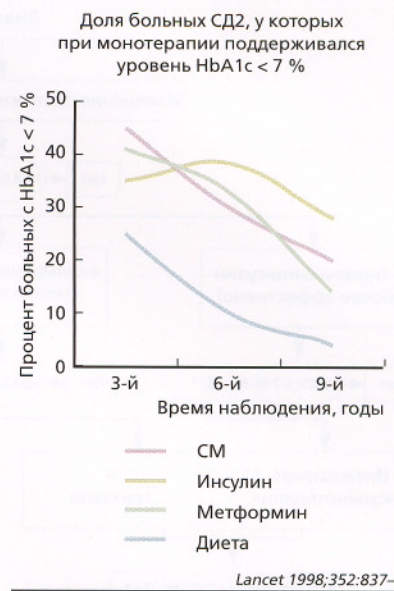


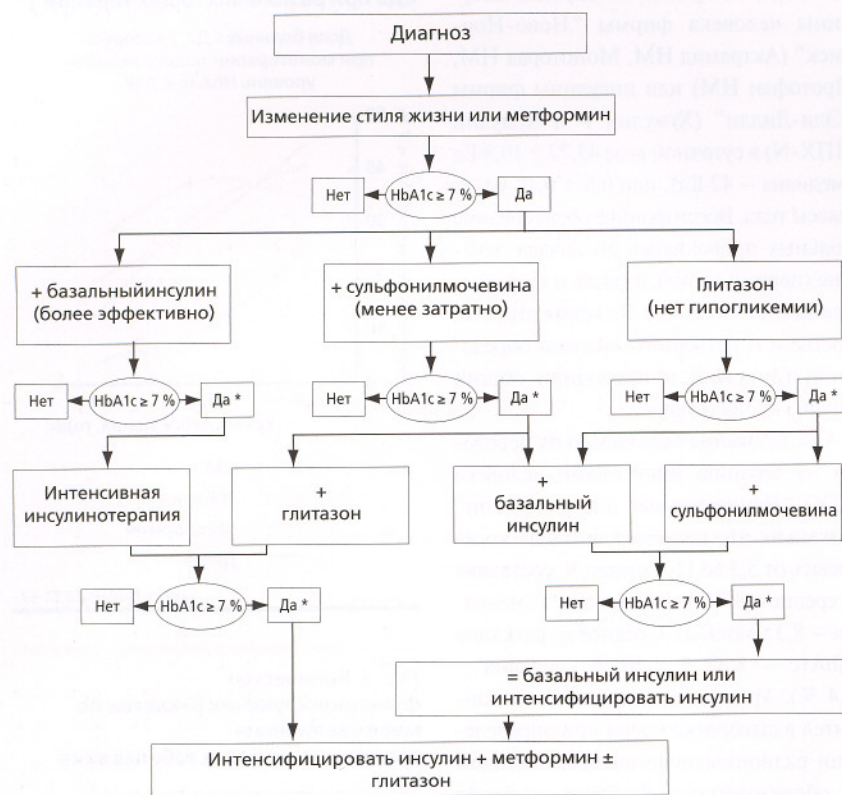
Рис. 3. Количество функционирующих β-клеток по мере увеличения продолжительности заболевания



паратов. Показатели гликемии и HbA1c подтверждают, что сахароснижающее действие генно-инженерных инсулинов человека ООО “Национальные биотехнологии” сопоставимо с таковым препаратов инсулина зарубежных производителей. При этом суточная потребность указанных препаратов практически не отличалась от количества инсулина, полученного больными до начала настоящего исследования. Уровень антител к инсулину в сыворотке крови обследованных больных также практически не изменился. Не отмечено случаев кетоацидоза, аллергических реакций или гипогликемий, требующих применения лечебных мероприятий.

Уникальное исследование UKPDS по изучению влияния различных лекарственных сахароснижающих препаратов на компенсацию углеводного обмена при СД2 показало, что у больных,

Рис. 4. Алгоритм ведения СД типа 2 (консенсус ADA/EASD, 2006) [11]



* Контроль HbA1c каждые 3 месяца, цель HbA1c <math>< 7\%</math>.

получавших с момента выявления заболевания инсулинотерапию, показатели были лучше, чем у больных, находившихся на терапии препаратами сульфонилмочевины, метформин или диетой (рис. 2).

Приведенные данные указывают на то, что с момента клинической диагностики СД, несмотря на проводимое лечение, наблюдается прогрессивное снижение количества β -клеток (рис. 3), а продолжение проводимого лечения

уже недостаточно для поддержания компенсации углеводного обмена. Это диктует необходимость применения инсулиновой терапии. Назначение последней, таким больным, обосновано с патогенетической точки зрения.

Установлено, что с увеличением длительности СД изменяется соотношение двух компонентов (инсулиновой резистентности и дефекта функции β -клеток), участвующих в патогенезе СД2. При этом уменьшение количества функционирующих β -клеток диктует необходимость назначения инсулиновой терапии. Эти данные явились основанием для пересмотра алгоритма терапии СД2 (рис. 4). Рекомендуется более раннее назначение медикаментозной терапии (инсулинотерапии, препаратов сульфонилмочевины, метформина или глитазонов) в том случае, когда компенсации СД2 не удастся достичь на фоне диетотерапии. Назначать указанную медикаментозную терапию следует, если компенсация СД отсутствует после трех месяцев диетотерапии. По нашему мнению, препаратами выбора больных СД2 с избыточной массой тела является метформин. Не исключается применение в таких случаях росиглитазона или препаратов сульфонилмочевины.

У больных с нормальной массой тела следует отдать предпочтение инсулиновой терапии (Ринсулин Р, Биосулин Р, Инсуран Р в сочетании с инсулином НПХ указанных фирм).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bloomgarden ZT. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004;27:998-1010.
2. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
3. Diabetes Control and complications trial research group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment of risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
6. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication - Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva: WHO, 1999.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 1):S1-S103.
8. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes. *Diabet Med* 1999;16:716-30.
9. American Association of clinical endocrinologist. Medical guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management-2002 update. *Endocr Pract* 2002;8(Suppl. 1):40-82.
10. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003;27(Suppl. 2):S1-S152.
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2006;49:1711-21.
12. Stratton IM, Adler AL, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.