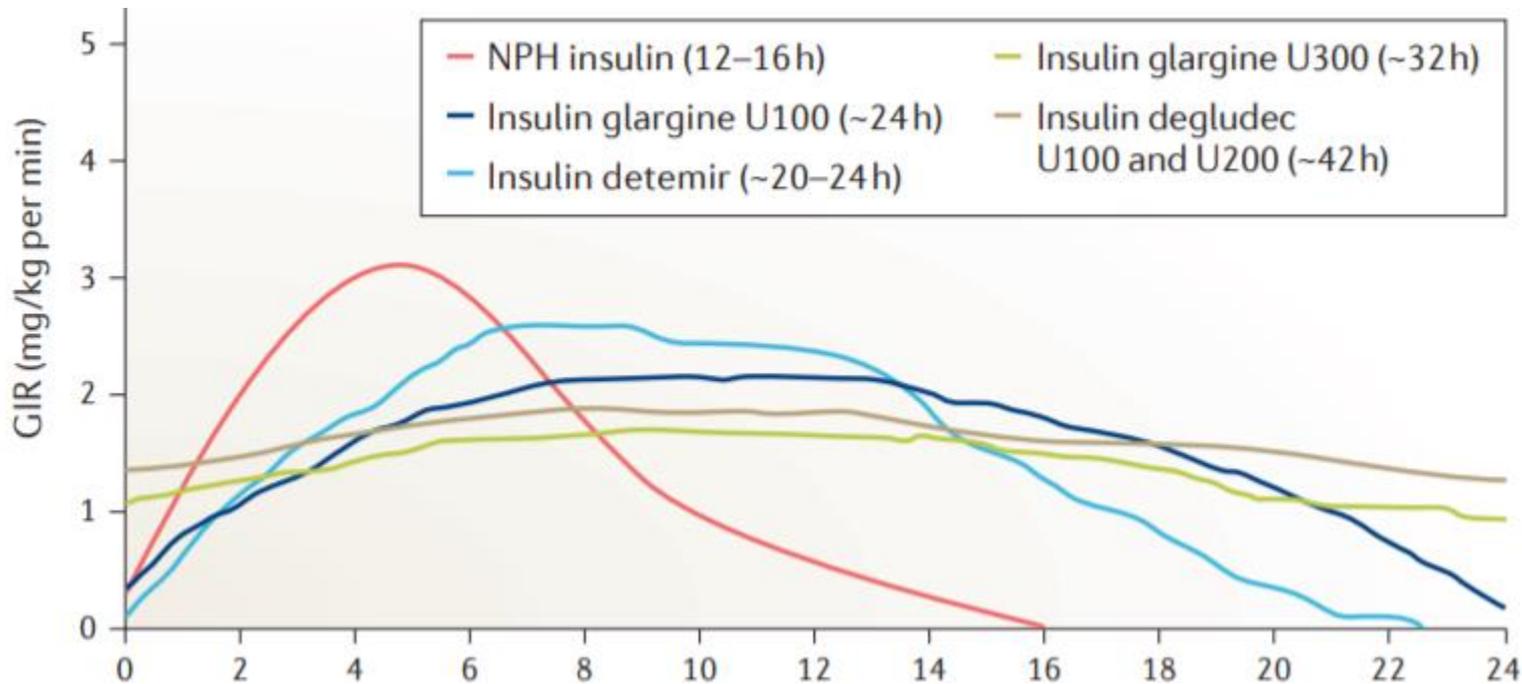


# ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ: ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД

Т.Мохорт 2020



# Инсулинотерапия – единственный метод лечения СД, не имеющий противопоказаний

- СД 1
- СД 2
- Специфические формы СД
- Беременность
- Нарушение функции печени, почек...
- Гестационный СД

## Общие вопросы

- **ЖЕЛАНИЕ** пациента по выбору ЛС
- **Непереносимость** или аллергия
- **Особенности фармакокинетики** и **вариабельности**

# Алгоритм действий врача при подозрении на лекарственную непереносимость лекарственных средств инсулина и его аналогов



МІНІСТЭРСТВА  
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ  
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

10.04.2020 417

г. Минск

МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ПРИКАЗ

г. Минск

Об обеспечении пациентов с сахарным диабетом лекарственными средствами инсулина

- Лекарственная непереносимость – локальная аллергическая реакция на инсулин возникает в месте введения инсулина, через 1-2 недели от начала лечения, в течение 1-го часа после инъекции. Она выражается в гиперемии и отечности участка кожи диаметром 1 - 5 см, сопровождается жжением, зудом или болью. Иногда реакция - папулезной сыпью, инфильтратом в подкожной клетчатке в месте инъекции, очень редко - асептический некроз ткани

Осмотреть места инъекций в течение 1-го часа после инъекции и отразить в медицинской документации

Если соответствуют:  
немедленно отменить ЛС,  
подозреваемое в развитии аллергии;  
организовать подбор ИТ в условиях  
стационара;  
заполнить и направить в установленном  
порядке в республиканское УП «ЦЭ и  
ИЗ» извещение о подозреваемой  
нежелательной реакции на ЛС.



**Если сомнительно: организовать выполнение в\кожных проб в условиях стационара.**

**Схема проведения пробы: инсулин вводят в\кож в объеме 0,02 мл.**

Разведение	Концентрация, ед/мл	Доза
1:100 000 000	0,000001	0,00000002
1:10 000 000	0,00001	0,0000002
1:1 000 000	0,0001	0,000002
1:100 000	0,001	0,00002
1:10 000	0,01	0,0002
1:1000	0,1	0,002
1:100	1	0,02
1:10	10	0,2
Неразведенный	100	2

# РДТК- реакция дегрануляции (деструкции) тучных клеток не показана!!!

## Оценка внутрикожной пробы с инсулином

Реакция	Результат	Характеристика реакции
Отрицательная	–	Размеры такие же, как в контроле
Сомнительная	±	Припухлость рассасывается намного пассивнее, чем в контроле
Слабоположительная	+	Припухлость составляет по диаметру 4-8 мм, кожные покровы вокруг гиперемированы
Положительная средней степени	++	Припухлость достигает 8-15 мм в диаметре, гиперемия кожи
Резко положительная	+++	Припухлость достигает 15-20 мм в диаметре с наличием псевдоподий, гиперемия кожи
<b>Очень резко положительная</b>	<b>++++</b>	<b>Припухлость более 20 мм в диаметре с наличием псевдоподий, совокупными волдырями по окружности с выраженной гиперемией кожи</b>

# «На меня ваш инсулин не действует»- неэффективность инсулина

- Передозировка инсулина
- Отсутствие навыков коррекции дозы и учета питания
- Динамика массы тела !!!
- Осмотр мест инъекций
- Утренняя гипергликемия

Лекарственная неэффективность – быстрорастущая потребность в увеличении дозы инсулина для достижения целевых значений гликемии, устанавливаемая после исключения иных причин роста потребности в инсулине, к которым относятся: феномен Сомоджи, феномен «утренней зари», инфекция, обострение хронического заболевания, лечение глюкокортикостероидами, недостаточная приверженность лечению и выполнению рекомендаций врача, и т.д. Для исключения данных причин и подтверждения неэффективности применяемого лекарственного средства инсулина или его аналога необходимо:

13.1. Тщательно собрать анамнез (когда назначена инсулиноterapia, когда и по какой причине менялись назначения инсулина, осложнения СД, сопутствующая патология и ее лечение).

13.2. Оценить изменения компенсации СД в динамике, ведение дневника самоконтроля, уровень знаний пациента по программе «школы диабета», приверженность пациента к лечению, качество оказания медицинской помощи. Выполнить осмотр мест инъекций.

13.3. Организовать проведение дополнительного обучения и контроля знаний пациента, мониторинга гликемии, в т.ч. суточного мониторирования гликемии.

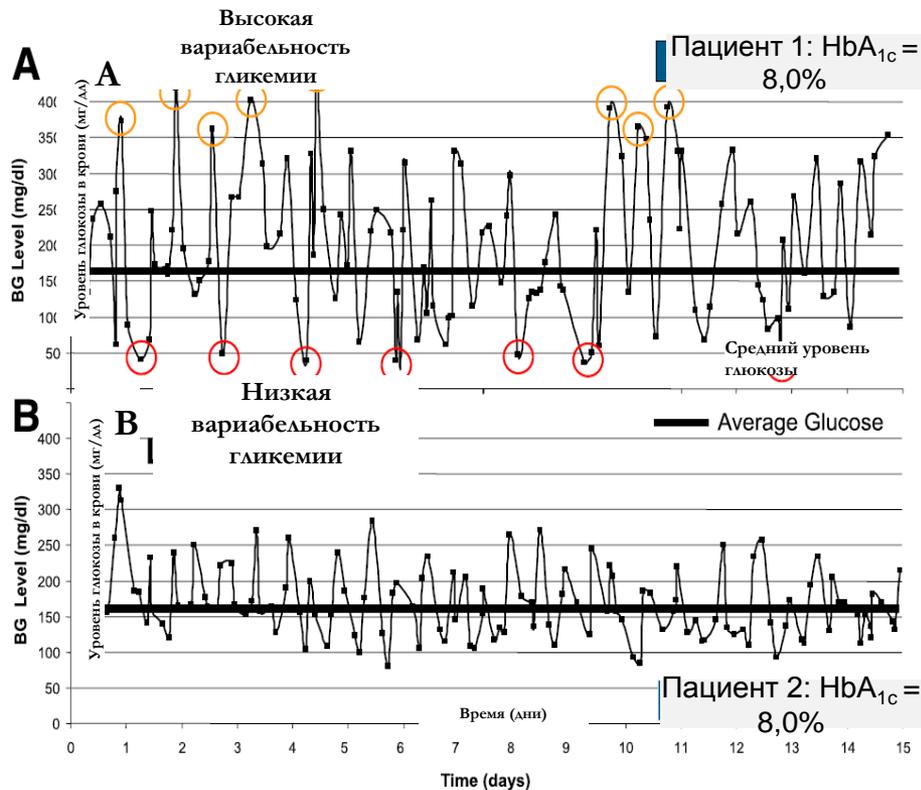
# Причины утренней гипергликемии

- «Dawn» феномен повышение уровня гликемии в 6.00-8.00 вслед за пиком гормона роста с 12.00 до 3.00
- Феномен Сомоджи – ночная гипогликемия в 2.00-3.00 с контррегуляторным ответом и повышение гликемии
- Убывающее действие инсулина - прогрессивное повышение гликемии ночью

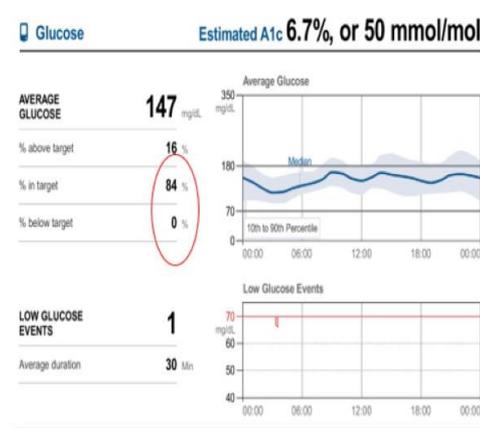
Что можно сделать?

Многократное определение гликемии в т.ч. ночью в 3.00 или НМГ

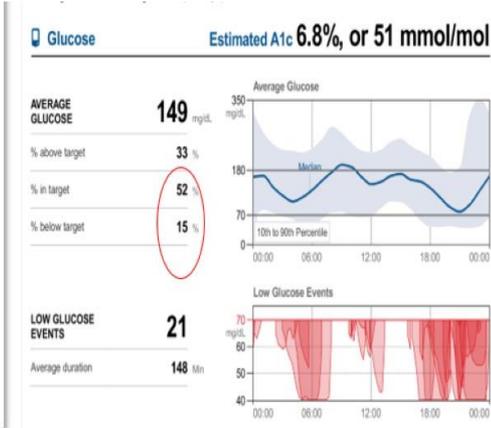
# Степень вариабельности гликемии – основной определяющий фактор для риска возникновения у пациента гипо- или гипергликемии



- Time in Target
- Time in Range



84 / 0 %

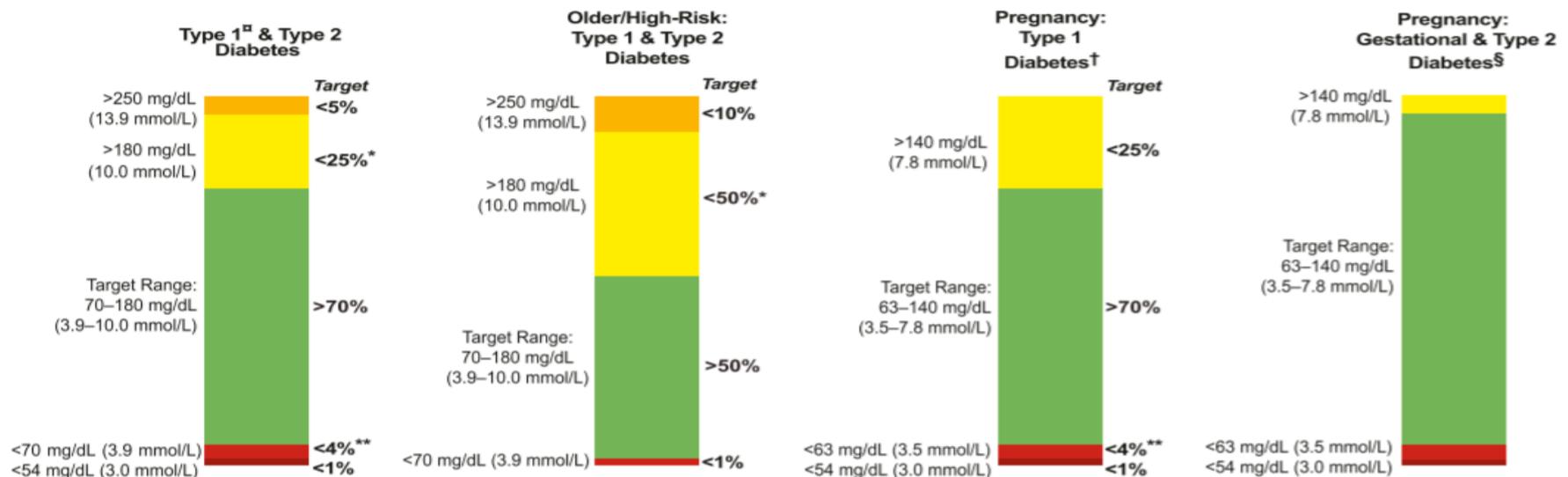


52 / 15 %

НМГ, непрерывный мониторинг гликемии  
15-дневная динамика уровней глюкозы у двух пациентов с диабетом (A и B) с одинаковым значением HbA<sub>1c</sub> – 8,0%. У пациента A наблюдаются видимые более высокие колебания уровня глюкозы, сопровождавшиеся несколькими эпизодами гипо- и гипергликемии

# Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range

- Большинство пациентов должны проводить 17 час\сут (более 70% времени) в пределах 3,86 – 9,92, ммоль/л по данным НМГ гликемии



¶ For age <25 yr., if the A1C goal is 7.5%, then set TIR target to approximately 60%. (See *Clinical Applications of Time in Ranges* section in the text for additional information regarding target goal setting in pediatric management.)

† Percentages of time in ranges are based on limited evidence. More research is needed.

§ Percentages of time in ranges have not been included because there is very limited evidence in this area. More research is needed. Please see *Pregnancy* section in text for more considerations on targets for these groups.

\* Includes percentage of values >250 mg/dL (13.9 mmol/L).

\*\* Includes percentage of values <54 mg/dL (3.0 mmol/L).

# Рекомендации по интерпретации НМГ и ФМГ (время нахождения пациента в целевом диапазоне гликемии)

Большинство пациентов должны проводить 17 час\сут (более 70% времени) в пределах 3,86 – 9,92, ммоль/л по данным НМГ гликемии

Категория пациентов	Время в целевом диапазоне (%)	Время в гипогликемии (%)	Время в гипергликемии (%)
СД 1 и СД 2 типов	>70% (3,9-10,0 моль/л)	<4% (<3,9 моль/л; <3,0 моль/л - <1%)	<25% (>10,0моль/л; >13,9моль/л -<5% )
СД 1 и СД 2 типов у «хрупких» пациентов	>50% (3,9-10,0моль/л)	<1% (<3,9моль/л)	90% (>10,0моль/л- >50%; >13,9моль/л -<10%)
СД 1 при беременности	>70% (3,5-7,8 моль/л)	<4% (<3,5моль/л -<4%; < 3,0моль/л - <1%)	<25% (>7,8моль/л)
ГСД и СД 2 при беременности	>85-90% (3,5-7,8 моль/л)	<4% (<3,5моль/л)	<10% (>7,8моль/л)

# ЧТО ДЕЛАТЬ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ИНСУЛИНА?

- Снизить дозу!!! С учетом питания....
- Разделить дозу на несколько инъекций
- МЕТФОРМИН или ИНКТИГ-2 или АР ГПП-1
- Внутривенная инфузия инсулина – часто доза быстро возвращается к исходной в течение пары мес.
- Липогипертрофии и\или липоатрофии – смена мест инъекций
- Исключение (лечение) воспалительной патологии и болевого синдрома
- Коррекция образа жизни и обучение
- Смена препаратов инсулина и\аналогов в стационарных условиях

**Преимственность!!!**

# Сложности классификации

## Классификация СД, ВОЗ 2020



Тип СД	Функция бета клеток
СД 1 типа	Деструкция $\beta$ -кл (иммуноопосредованная) и абс дефицит инсулина
СД 2 типа	Дисфункция $\beta$ -кл и ИР, ассоциирован в большинстве случаев с избытком массы тела и ожирением
<b>Гибридные формы СД</b>	
Медленно развивающийся СД взрослых	Медленно развивающийся у взрослых СД 1, но м.б. связан с проявлениями метаболического синдрома, GADA
СД 2, склонный к кетозу	Проявляется с кетоза и дефицита инсулина, но в дальнейшем не нуждается в постоянной ИТ, не иммуноопосредованный, часто эпизоды кетоза
<b>Другие специфические типы</b>	
Моногенный дефект функции $\beta$ -клеток	Генные мутации, которые манифестируют в любом возрасте
Моногенный дефект действия инсулина	Генные мутации, ассоциированные с выраженной ИР без ожирения
<b>Др. специфические типы СД.....</b>	
<b>Гипергликемия, впервые выявленная во время беременности.....</b>	

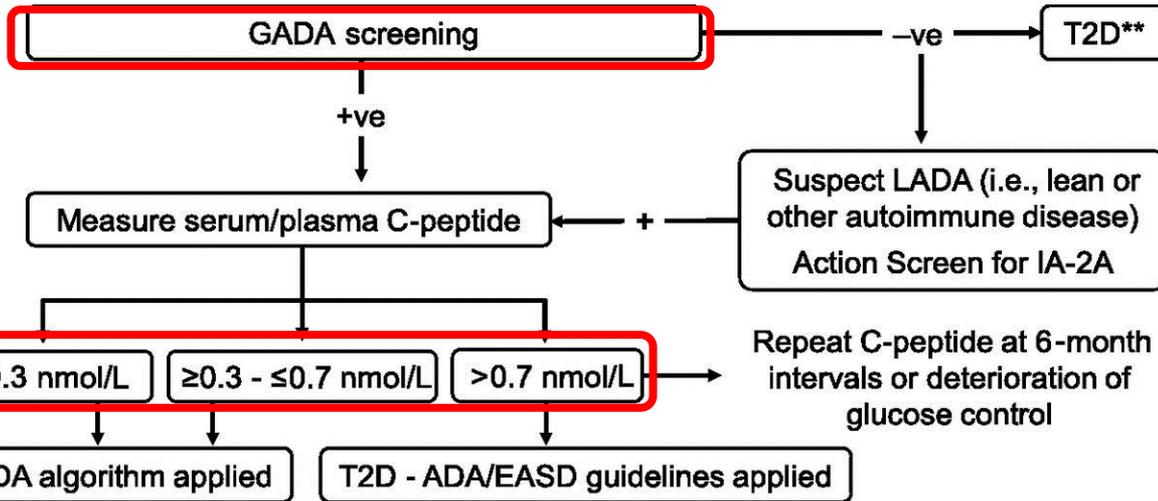
# Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel 2020

## **ХАРАКТЕРИСТИКИ LADA- диабета**

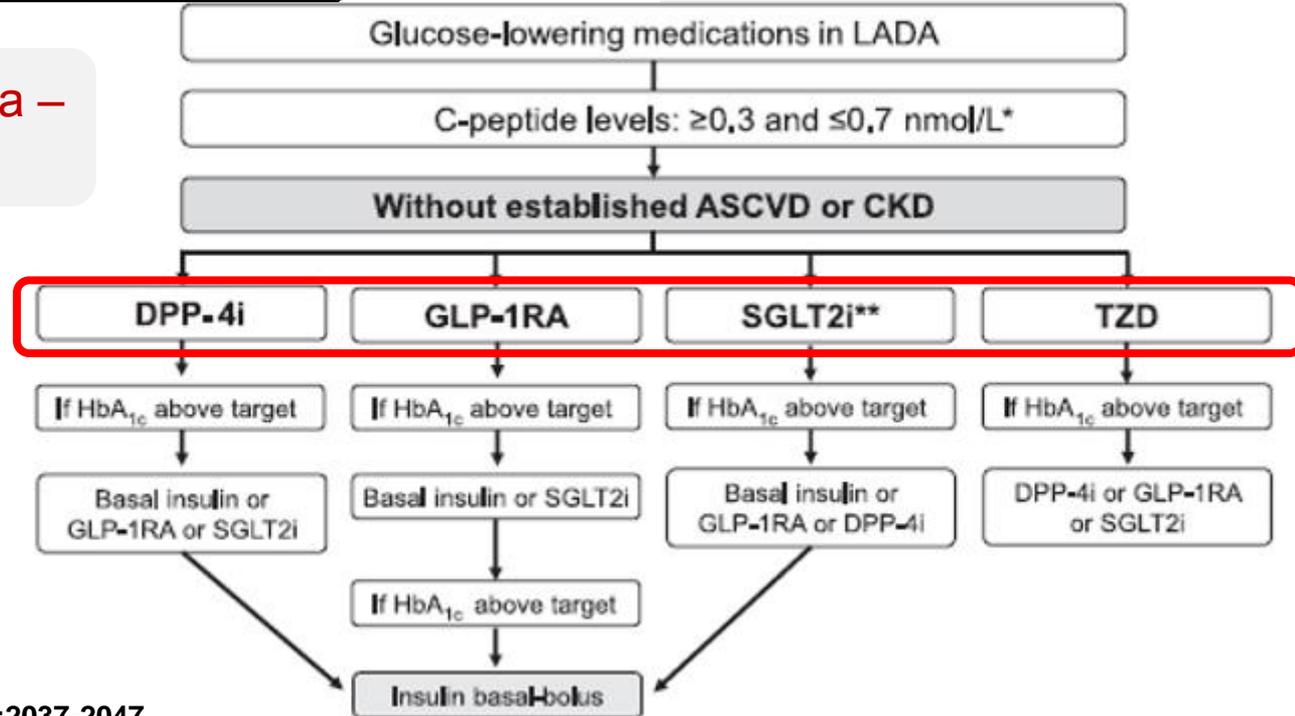
- ✓ Возраст более 30 лет
- ✓ Анамнез семейный или личный аутоиммунности
- ✓ Реже, чем при СД 2, регистрируются компоненты метаболического синдрома (ИМТ, АД, дислипидемия, НОМА)
- ✓ Отсутствие специфических сердечно-сосудистых заболеваний
- ✓ Снижение уровня С-пептида более медленное, чем при СД 1
- ✓ Позитивные GADA, как наиболее чувствительный маркер, и др диабет-ассоциированные АТ ICA, IA-2A, ZnT8A, tetraspanin 7
- ✓ Не нуждается в инсулине при манифестации СД

# Алгоритмы диагностики и лечения LADA

## GADA & C-пептид



«Серая зона» C-пептида – старт не с ИТ!!!



# Сложности в инсулинотерапии: СД 1

При СД 1 типа	Ведение
Потребность в инсулине в начале СД менее 0,5МЕ\кг –медовый месяц	Разъяснение пациенту ситуации и мониторинг, следить за использованием углеводов, избегать безуглеводной диеты
Моногенные формы СД	Реальной диагностики нет... Если идет на ПСМ, можно продолжать, но исход – ИТ. Выбор за Вами и пациентом
Нечувствительность к гипогликемии	Частый самоконтроль, НМГ или ФМГ Использование аналогов инсулина ИУКД и ИУДД
Проявления вегетативной ЖК нейропатии (диарея)	Использование ИУКД после еды (Цель 7,8–10,0 ммоль / л)
Стрессовая гипергликемия	Титрация ИКД или ИУКД
Беременность	Оригинальные аналоги инсулина, биосимиляры не разрешены
Развитие ХБП 4-5	Снижение потребности в инсулине
Пожилые	Новые рекомендации

## Working Group Chairs

Professor Alan Sinclair MSc MD FRCP

Visiting Professor in Diabetes Care, Kings College, London, UK

and

Professor Trisha Dunning, PhD AM

Chair in Nursing

Deakin University, Australia

Supported by  
**DIABETES UK**  
KNOW DIABETES. FIGHT DIABETES.

# Пожилые

категория	Характеристика пациентов
1	Независимы в повседневной деятельности (ПдД), когнитивно интактны, самостоятельно контролируют СД
2	Ограничения ПдД частичны, нуждаются в помощи, но не постоянном уходе
3	Нуждаются в сиделке, имеются выраженные когнитивные нарушения

## Самоконтроль 6-8 раз\сут

Категория здоровья	1-ая категория	2-ая категория	3-ая категория
СД 1	Натошак: 5,0-7,0 ммоль/л	5.0–8.3	5,6-10,0
	После еды: менее 10 ммоль/л	5.6–10.0	6,1-11,1
Цели в лечении	HbA1c <6,5-7,0% > 70 лет – до 6,0 ммоль\л	<7,5%-8,0%	До 8,5%

## СД 2

Натошак: 5,0-7,2 ммоль/л  
Перед сном: 5,0-8,3 ммоль/л  
HbA1c <7,5%

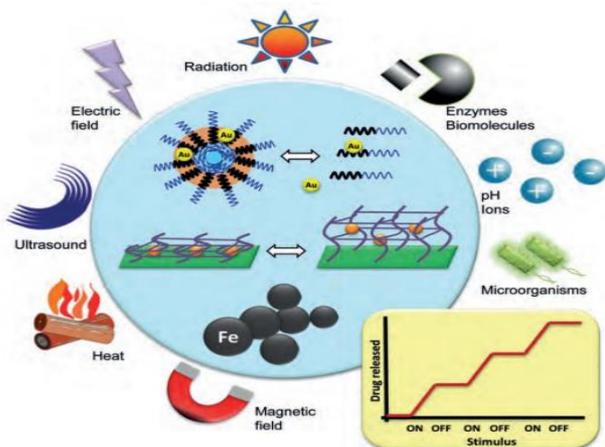
Натошак: 5,0-8,3 ммоль/л  
Перед сном: 5,5-10,0 ммоль/л <8%

Натошак: 5,5-10,0 ммоль/л  
Перед сном: 6,1-11,1 ммоль/л  
<8,5%

# Сложности в инсулинотерапии СД 2

При СД 2 типа	Ведение
Морбидное ожирение	Альтернативный вариант дополнения лечения - метаболическая хирургия
При начале подколки болюсов	Не надо делать сразу 3 (на основные приемы пищи), можно начать с 1 – на «обедо-ужин» или обед
При дозе инсулина > 40 МЕ	Стоит попробовать разделить дозу... Это касается ультрадлинных аналогов
Проявления панкреатита ферментативная недостаточность (диарея)	Использование ИУКД после еды, ферментная терапия, <b>пробиотики</b> и пребиотики
Беременность	Только ИТ! Метформин не разрешен... Оригинальные аналоги инсулина, биосимиляры не разрешены
Развитие ХБП 4-5	Снижение потребности в инсулине, необходимость отмены др. препаратов, кроме ИДПП4 или АР ГПП1
Стрессовые ситуации	Целевой диапазон глюкозы 7,8–10,0 ммоль / л.
Пожилые	Зависит от состояния здоровья

## Smart Materials for Drug Delivery Volume 2



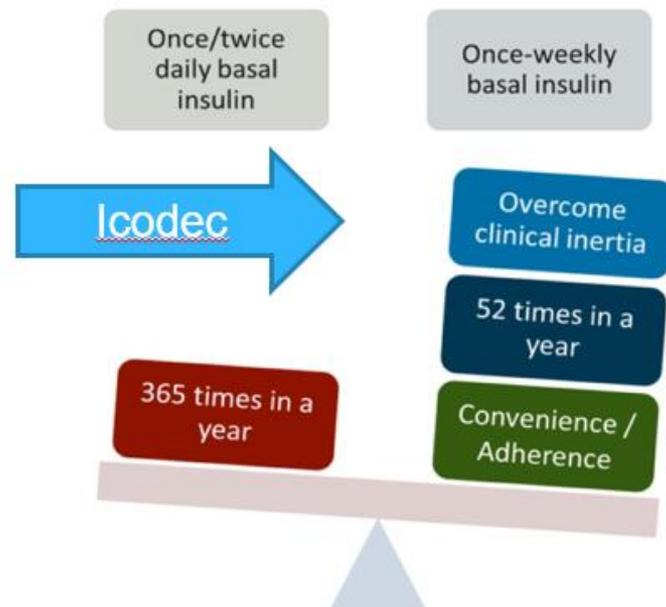
- Наночастицы
  - Отвечают на pH, глюкозу, ферменты, свет...
- # БУДУЩЕЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ: SMART INSULIN и более близкие реальности

система автоматической доставки инсулина в кровь на основе синтетического полимера с остатками бороновой кислоты, меняющего проницаемость в зависимости от уровня глюкозы в среде

## What Is New on the Horizon? *Oral Insulin (ORMD-0801)*

	QD				BID			TID
	Placebo	8 mg	16 mg	32 mg	8 mg	16 mg	32 mg	32 mg
Body weight (kg)								
N (baseline vs 12 weeks)	51/44	14/13	14/13	62/59	13/12	14/10	62/55	58/52
Baseline	95.7 ± 5.3	109.3 ± 6.5	95.4 ± 6.6	96.3 ± 5.1	100.9 ± 6.4	96.7 ± 6.5	94.0 ± 4.9	97.2 ± 5.1
12 weeks	92.8 ± 5.5	110.3 ± 6.9	97.0 ± 6.9	95.8 ± 5.3	99.7 ± 6.9	92.5 ± 7.3	92.8 ± 5.0	96.6 ± 5.2

- ORMD-0801 elicited clinically significant HbA1c reductions in patients with poorly-controlled T2DM on standard therapies and with mean HbA1c levels >8%, without increasing hypoglycemia rate or weight
- The 8 mg QD regimen appeared most effective. Further studies to confirm the efficacy of this once daily evening dose are needed



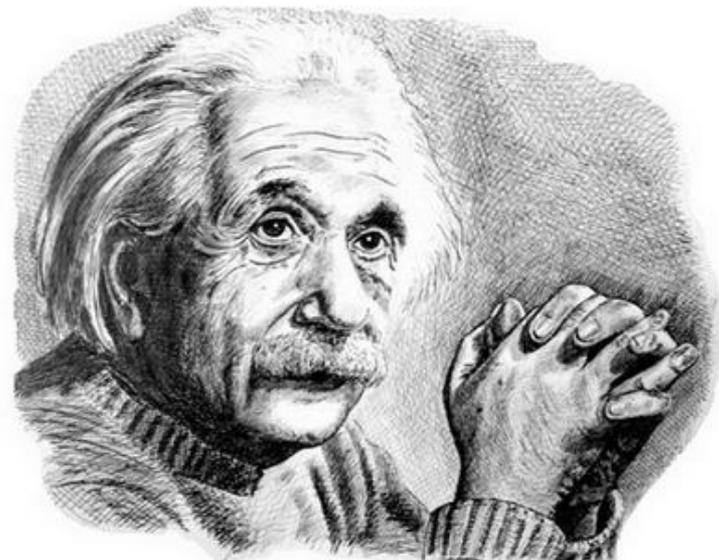


---

Теория — это когда все известно, но ничего не работает.

Практика — это когда все работает, но никто не знает почему. Мы же объединяем теорию и практику: ничего не работает... и никто не знает почему!

Альберт Эйнштейн



# Гетерогенность СД

