



ФГБУ ЭНЦ,
отделение
эпидемиологии
и Государственного
регистратора сахарного
диабета, Москва

Использование рекомбинантных человеческих инсулинов у больных сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации

К. м. н. Л.Л. БОЛОТСКАЯ, д. м. н., проф. Ю.И. СУНЦОВ

Раннее назначение инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2 типа обеспечивает эффективный контроль гликемии, высокую частоту ремиссий заболевания, снижение глюко- и липотоксичности, сохранение функции бета-клеток поджелудочной железы.

В России препаратами выбора в большинстве случаев являются рекомбинантные человеческие инсулины, что обусловлено их эффективностью, безопасностью и максимальной изученностью при низкой стоимости и доступности для пациентов. Особенность этих видов инсулинов состоит в том, что перед проведением инъекции требуется их тщательное перемешивание для обеспечения максимальной точности вводимой дозы, что является мерой профилактики развития гипогликемии.

Для улучшения перемешивания производители помещают в картриджи и флаконы с препаратом шарики из стекла или металла.

Инсуман Базал ГТ (инсулин-изофан человеческий генно-инженерный) имеет максимальное количество шариков для перемешивания (три), что определяет его преимущество перед другими препаратами человеческого инсулина средней продолжительности действия.

нии. При этом число больных с недиагностированным СД 2 типа составляет 11,6 млн (77,9%) в Африке, 19 млн (36,6%) в Европе, до 36,2 (51,1%) и 73,5 (56,9%) млн в странах Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского региона соответственно. В таблице 2 представлены данные IDF по десяти странам с наибольшими показателями распространенности СД 2 типа. Высокий рост заболеваемости СД 2 типа отмечен у лиц в возрасте 40–59 лет; 80% из них живут в государствах с низким уровнем жизни. Число вновь выявленных случаев СД 2 типа в странах Восточной Европы в 2011 г. составило 52,6 млн, или 8,1% взрослого населения. Поздняя диагностика заболевания, длительное отсутствие контроля гликемии и неправильно выбранная индивидуальная тактика лечения приводят к раннему развитию осложнений СД и ранней смерти больных. В 2011 г. смертность от осложненного СД 2 типа в мире составила 4,6 млн пациентов, или 6,1% всех смертельных случаев в возрастной группе 20–79 лет. Самая вы-

Эпидемиология СД 2 типа

По данным Международной диабетической федерации (IDF), опубликованным в 2011 г., в настоящее время в мире 366 млн человек в возрасте от 29 до 79 лет

болеют сахарным диабетом (СД). По прогнозам экспертов, к 2030 г. число больных СД возрастет до 552 млн (табл. 1). В настоящее время еще 183 млн человек не подозревают о своем заболева-



сокая летальность (15%) зарегистрирована в странах Африки [1]. Эпидемиологический контроль ситуации по диабету на территории России осуществляет созданный в 2002 г. Государственный регистр больных сахарным диабетом (ГРСД) [2].

В России в последние годы наблюдается увеличение распространенности СД, особенно 2 типа. На 1 января 2011 г. было официально зарегистрировано 3 357 007 больных, что составляет более 2,36% всего населения страны. Показатель распространенности СД 2 типа составляет 2631,3; заболеваемости – 258,7; смертности – 56,2 на 100 тыс. взрослого населения (данные ГРСД за 2011 г.). Единая база данных ГРСД содержит сведения о лечении каждого больного, что позволяет оценить лечение популяции в целом.

Инсулинотерапия при лечении СД 2 типа

Многоцентровые эпидемиологические исследования, проведенные в мире за последние пять лет, доказали, что максимальное и стабильное приближение к эугликемии в начале заболевания приводит в дальнейшем к уменьшению вероятности развития всех его осложнений и степени их тяжести.

Определение целевых значений гликемии должно быть индивидуальным для каждого отдельно взятого пациента [3]. Современные руководства рекомендуют раннее начало инсулинотерапии с подбором адекватной и эффективной дозы и последующей своевременной интенсификацией терапии [4].

За последние десять лет критерии компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа подверглись радикальным изменениям (табл. 3). Тем не менее у большинства пациентов в различных странах мира, в том числе в России, контроль гликемии неудовлетворительный [5, 6].

По данным ГРСД, с 2008 по 2011 г. в России использование комбинированной терапии инсулином

Таблица 1. Прогноз распространенности сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе

Характеристика	2011 г.	2030 г.
Численность населения в мире, млрд чел.	7,0	8,3
Взрослое население (20–79 лет), млрд чел.	4,4	5,6
<i>Распространенность диабета</i>		
Общая распространенность, %	8,3	9,9
Сравнительная распространенность, %	8,5	8,9
Количество населения с диабетом, млн чел.	366	552
<i>Распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ)</i>		
Общая распространенность, %	6,4	7,1
Сравнительная распространенность, %	6,5	6,7
Количество населения с НТГ, млн чел.	280	398

Таблица 2. Страны с наибольшей распространенностью сахарного диабета (по данным IDF)

Государство	Распространенность, %	
	2011 г.	2030 г.
Карибские острова	25,7	26,3
Маршальские острова	22,2	23,0
Кувейт	21,1	21,2
Науру	20,7	20,7
Ливан	20,2	20,7
Катар	20,2	20,4
Саудовская Аравия	20,0	20,6
Бахрейн	19,9	20,2
Тувалу	19,5	20,8
Объединенные Арабские Эмираты	19,2	19,8

Таблица 3. Целевые значения контроля гликемии согласно международным и российским стандартам*

Целевые значения контроля гликемии	ADA	IDF	Национальный стандарт РФ (Индивидуализация целей)
HbA1c, %	< 7	≤ 6,5	< 6,5–8,0
Уровень глюкозы натощак/препрандиально (капиллярная плазма), ммоль/л	3,9–7,2	< 5,5	< 6,5–8,0
Уровень глюкозы через 2 часа после еды, ммоль/л	< 10	< 7,8	< 8–11,0

* Адаптировано по [15], [16], [8].

Эндокринология

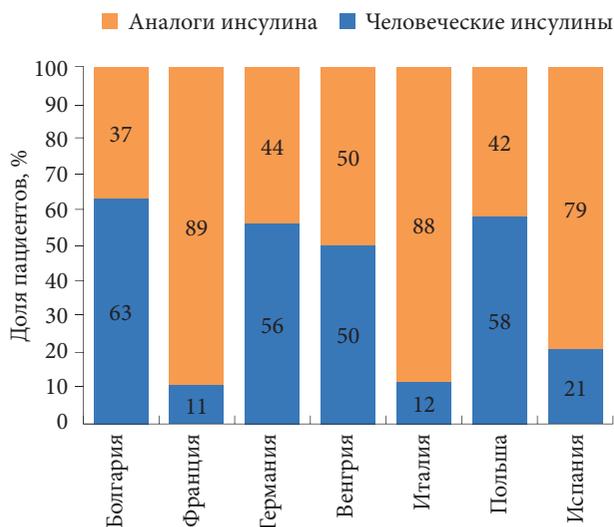


Рис. 1. Доля пациентов с СД 2 типа в Европе, получающих инсулинотерапию*

* Данные IMS 2011.

в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) для лечения пациентов с СД 2 типа увеличилось с 14,4 до 18,5%.

При сравнительном анализе данных по использованию инсулина в качестве монотерапии для достижения компенсации СД 2 типа в ряде европейских стран установлено, что процент таких пациентов в России остается по-прежнему низким. По данным ГРСД на 1 января 2012 г., монотерапию инсулином в среднем по регионам получают 8,85% больных, комбинированную терапию – 9,29% пациентов, аналоги человеческих инсулинов (АЧИ) – 6,87%, при этом 11,3% получают рекомбинантные человеческие инсулины (РЧИ). Преимущественное использование РЧИ в регионах РФ

обусловлено, прежде всего, более низкой стоимостью этих препаратов по сравнению с аналогами инсулина. Широкое использование РЧИ в ряде стран Европы объясняется экономическими интересами медицинских страховых компаний (рис. 1).

Анализ данных по оказанию медицинской помощи пациентам с СД 2 типа в регионах России показал, что в Северо-Западном федеральном округе инсулинотерапию получают 12,6% больных, в Центральном – 11,8%, в Приволжском – 6,7%. Из них АЧИ обеспечено в среднем 2,3% пациентов (табл. 4). Местные органы управления здравоохранением не имеют возможности даже на 50% обеспечивать пациентов с СД 2 типа современными АЧИ. Это связано с ограничением годового регионального бюджета, выделяемого на финансирование лечения данного заболевания.

В ситуации, когда возможность назначения аналогов инсулина ограничена, крайне важным становится правильное понимание особенностей терапии препаратами человеческого инсулина, а также знание характеристик и отличительных свойств РЧИ, производимых различными компаниями.

Преимущества инсулинотерапии СД 2 типа

На Конгрессе Международной диабетической федерации (IDF), прошедшем в декабре 2011 г., были определены основные преимущества раннего назначения инсулинотерапии при СД 2 типа:

1) эффективный контроль гликемии;

2) высокая частота ремиссий через 1 год терапии по показателям HOMA-1, HOMA-R (Homeostasis Model Assessment) и по ранней фазе секреции инсулина;

3) снижение глюко- и липотоксичности и, как следствие, сохранение функции бета-клеток поджелудочной железы.

В ходе ряда многоцентровых исследований (UKPDS, ADVANCE, ACCORD) было доказано: при невозможности достичь компенсации диабета с помощью диеты или ПССП пациентам необходимо назначать инсулин. В январе 2011 г. в России был опубликован проект «Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа», согласно которому приоритетом в выборе терапевтических средств должна стать эффективность сахароснижающего действия препаратов при их безопасности для пациентов (как краткосрочная, так и отдаленная) [7]. Терапевтическая тактика при исходном уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) > 9,0% в дебюте заболевания должна предусматривать срочное устранение глюкозотоксичности путем назначения инсулинотерапии.

Инсулинотерапия показана:

- пациентам с впервые выявленным СД 2 типа при уровне HbA1c > 9% и наличии выраженной клинической симптоматики;
- при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля путем комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов;
- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- при кетоацидозе;
- при необходимости оперативного вмешательства, при острых интеркуррентных заболеваниях и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного об-

Таблица 4. Доля пациентов с СД 2 типа в РФ, получающих инсулинотерапию (на 100 тыс. чел.)*

Препараты инсулина	Центральный ФО	Приволжский ФО	Северо-Западный ФО	Российская Федерация
Аналоги инсулина	0,8%	0,05%	0,05%	6,8%
Человеческие инсулины	11,8%	6,7%	12,6%	11,3%

* Данные Государственного регистра диабета 2011 г.



мена (возможен временный перевод на инсулинотерапию) [8]. При переводе больного на инсулинотерапию необходимо:

- предварительно обучить пациента методам самоконтроля;
- предупредить о возможности гипогликемии, информировать о ее симптомах и методах устранения и профилактики;
- пересмотреть принципы диетотерапии.

Общие рекомендации по выбору режима инсулинотерапии

В практике лечения СД 2 типа применяются любые виды инсулинов, включая инсулины средней продолжительности действия (инъекции инсулина делаются 1 или 2 раза в сутки). Таким образом, препаратов инсулина для использования исключительно при СД 2 типа не существует. Наиболее перспективным подходом представляется комбинация базального инсулина и ПССП. Если этого оказывается недостаточно для компенсации заболевания, добавляется инсулин короткого или ультракороткого действия. Используют также смешанные инсулины (с фиксированным соотношением инсулинов короткого и средней продолжительности действия, чаще всего в соотношении 30/70%), которые вводят 2 раза в сутки. В ряде случаев может быть показан режим интенсифицированной инсулинотерапии, такой же, как при лечении СД 1 типа [6].

До принятия решения о назначении пациенту инсулинотерапии у эндокринолога всегда возникает вопрос: какой инсулин и в каком режиме выбрать для стартовой терапии? Безусловно, назначение базального беспикового аналога

инсулина в режиме одной инъекции наиболее безопасно с точки зрения развития гипогликемических состояний [7], но использование РЧИ короткого и средней продолжительности действия в дебюте заболевания, когда у пациентов отмечается низкий риск развития гипогликемий, остается по-прежнему актуальным.

На сегодняшний день во всем мире в дебюте заболевания широко используют инсулины НПХ (НПХ – нейтральный протамин Хагедорна) (рис. 2). С учетом глобального роста распространенности СД 2 типа снижение показателя использования человеческих инсулинов за последние 5 лет составило всего 10%. Несмотря на успешное внедрение в практику аналогов инсулина, значительное количество пациентов во всем мире и в РФ получают человеческие инсулины. При использовании РЧИ предлагается базальный режим (две инъекции инсулина НПХ перед завтраком и ужином в сочетании с ПССП) или базально-болюсный (инсулин НПХ два раза в сутки + инсулин короткого действия). Следует подчеркнуть, что в целях безопасности пациента до начала терапии инсулином необходимо определить индивидуальные целевые значения гликемии натощак и через 2 часа после приема пищи. Титрацию дозы инсулина нужно осуществлять в достаточном временном промежутке (от 1 до 3 месяцев).

Причины широкого использования РЧИ

Доступность инсулинов НПХ Согласно существующему законодательству, все граждане РФ обеспечены медицинской помощью в рамках обязательного ме-

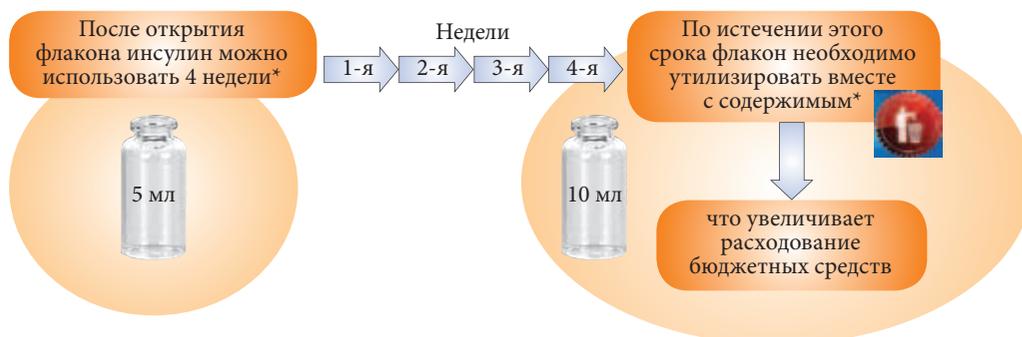
Актрапид
Хумулин Н
Хумулин Р
Инсуман Базал ГТ
Инсуман Рапид ГТ
Росинсулин С
Росинсулин Р
Биосулин Н
Биосулин Р
Инсуран Р
Инсуран НПХ
Генсулин Н
Генсулин Р
Генсулин М30
Ринсулин Р
Ринсулин НПХ
Протафан НМ

Рис. 2. Рекомбинантные человеческие инсулины, зарегистрированные в РФ*

* Данные Минздравсоцразвития РФ 2011 г.

дицинского страхования, в том числе бесплатными лекарственными препаратами инсулина для лечения диабета. При этом врач, назначающий препараты, должен быть уверен в их безопасности и эффективности. Выбор РЧИ для лечения СД 2 типа в наибольшей степени определяется их доступностью и максимальной изученностью. На территории России в течение последних пяти лет были открыты совместные предприятия по производству инсулинов на основе международных стандартов, что гарантирует бесперебойное обеспечение всех нуждающихся пациентов инсулинами короткого и средней продолжительности действия.

Безопасность и эффективность рекомбинантных человеческих инсулинов НПХ определяется эффективным ресуспензированием, так как гомогенизация препарата достоверно коррелирует с точностью вводимой дозы.



Инсуман Базал ГТ и Инсуман Рапид ГТ во флаконах объемом 5 мл более удобны и экономичны для пациентов. Весь инсулин расходуется в течение 4 недель

Большинство человеческих инсулинов выпускаются во флаконах по 10 мл

* Источник: [17], [18], [19].

Рис. 3. Инсуман флаконы

Таблица 5. Количество и характеристики перемешивающих шариков в разных типах картриджей с инсулином НПХ*

Инсулин	Производитель	Количество шариков	Материал	Вес, мг
Инсуман Базал ГТ	Sanofi-Aventis	3	Металл	3 × 33,4
Хумулин НПХ	Eli Lilly	1	Стекло	18,7
Протафан НМ Пенфилл	Novo Nordisk	1	Стекло	17,7

* Адаптировано по [11].

Таблица 6. Среднее абсолютное отклонение концентрации инсулина при разном числе перемешиваний*

Инсулин	Число перемешиваний			
	3	6	10	20
Хумулин НПХ	2,6 ± 3,4 [#]	1,4 ± 3,0	0,8 ± 0,8	0,3 ± 0,3
Протафан НМ Пенфилл	4,7 ± 4,1 [#]	1,7 ± 1,5 [#]	1,5 ± 1,1	0,3 ± 0,2
Инсуман Базал ГТ	1,1 ± 1,0	0,8 ± 0,7	0,8 ± 0,7	0,3 ± 0,2

[#] p < 0,05 при сравнении с Инсуман Базал.

* Адаптировано по [11].

Назначение инсулина средней продолжительности действия в сочетании с ПССП, предназначенное для достижения индивидуальных целевых значений гликемии у пациентов с СД 2 типа, может быть кратковременным (от 4 недель до 6 месяцев), например, при проведении больному оперативных вмешательств. В этом случае целесообразно и экономично

использовать инсулин короткого и средней продолжительности действия во флаконах по 5 мл (рис. 3).

Эффективность и безопасность инсулинов НПХ

Инсулины НПХ относятся к инсулинам средней продолжительности действия. Препараты представляют собой суспензию

кристаллического цинк-инсулина с добавлением положительно заряженного полипептида протамина, продолжительность действия которого при подкожном введении составляет 9–20 часов. Особенность этих инсулинов состоит в том, что перед проведением инъекции требуется их тщательное перемешивание, так как только гомогенизация кристаллической суспензии позволяет избежать вариабельности вводимой дозы, а соблюдение точности дозировки, особенно в начале заболевания, является мерой профилактики развития гипогликемических состояний [10]. Пациент должен осуществить как минимум 10 переворачиваний картриджа или флакона, что не нравится многим больным и снижает их приверженность терапии. По данным A. Brown и соавт. (2004), только 9% больных СД выполняют процедуру перемешивания так, как этого требует компания-производитель [9]. Чтобы повысить эффективность процедуры ресуспензирования как одного из компонентов эффективности и безопасности проводимого лечения, производители человеческих инсулинов стали помещать в картриджи и флаконы с препаратом небольшие шарики из стекла или металла. У различных производителей инсулина НПХ количество шариков варьирует от 1 до 3 (табл. 5). Инсулин-изофан Инсуман Базал ГТ имеет максимальное количество шариков для перемешивания, что определяет его преимущество перед другими препаратами человеческого инсулина средней продолжительности действия. Это подтверждает исследование по оценке эффективности перемешивания инсулина НПХ в картриджах (табл. 6), в ходе которого доказано, что использование картриджей с тремя металлическими шариками повышает эффективность использования инсулина путем достижения точности его дозирования [11]. Безопасность начала инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа обеспечивается за счет индивиду-



Таблица 7. Наиболее часто используемые схемы интенсифицированной инсулинотерапии*

Перед завтраком	Перед ужином	Перед обедом	Перед сном
ИКД	ИКД	ИКД	ИСД
ИКД + ИСД	ИКД	ИКД + ИСД	-
ИКД + ИСД	ИКД	ИКД	ИСД
ИКД + ИСД	ИКД + ИСД	ИКД	ИСД
ИКД + ИСД	ИКД	ИКД + ИСД	ИСД
ИКД	ИКД	ИКД	ИДД
ИКД + ИДД	ИКД	ИКД	-
ИКД	ИКД	ИКД + ИДД	-

ИКД – инсулин короткого действия (или аналог инсулина короткого действия);
 ИСД – инсулин средней продолжительности действия;
 ИДД – беспииковый аналог инсулина длительного действия.

* Адаптировано по [6].

ального (до достижения стабильных целевых значений) подбора режима введения и дозы препарата. Перед началом лечения каждый больной обязан пройти обучение в «школе диабета». Полученные знания позволят пациенту использовать индивидуальный глюкометр в повседневных условиях, правильно выполнять измерение сахара в крови, не нарушать технику введения инсулина, самостоятельно принимать верные решения по изменению схемы инсулинотерапии в зависимости от обстоятельств, чтобы избежать таких грозных осложнений, как гипогликемия.

На эффективность инсулина и короткого, и средней продолжительности действия после подкожной инъекции влияют следующие факторы [10–14]:

- выбор места инъекции;
- степень гомогенности кристаллической суспензии;
- скорость всасывания из подкожной клетчатки;
- точность дозирования инъекционными устройствами;
- время начала и продолжительность действия инсулина;
- условия окружающей среды.

Старт инсулинотерапии с последующей титрацией дозы необходимо

осуществлять в условиях стационара или стационара дневного пребывания. Выбор схемы инсулинотерапии для пациента должен быть индивидуален и основан на изменении колебаний гликемии в течение суток (табл. 7).

Если выявлено преобладание гипергликемии натошак, то начинать инсулинотерапию целесообразно с назначения базального инсулина перед вечерним приемом пищи. В случае если гипергликемия сохраняется в течение суток, требуется «традиционный» режим инсулинотерапии (2 инъекции инсулина средней продолжительности действия – перед завтраком и перед ужином). При сохранении высоких показателей постпрандиальной гликемии приоритетным является интенсифицированный режим инсулинотерапии. При частично сохраненной базальной секреции инсулина рекомендуются болюсные инъекции инсулина до 3 раз в день, что позволит обеспечить удовлетворительный контроль гликемии в течение 24 часов. Для некоторых больных режим трех прандиальных инъекций короткого инсулина в день является переходным этапом к более интенсивным вариантам лечения, назначаемым при выраженном

дефиците инсулиновой секреции. Значительное снижение эндогенной секреции базального инсулина приводит к необходимости назначения комбинации болюсного и базального инсулинов (интенсивной инсулинотерапии). Такой режим назначают в случаях, когда другие варианты лечения неэффективны. Однако вопрос, когда назначать интенсивную терапию, остается дискуссионным: некоторые исследователи рассматривают возможность ее назначения непосредственно в начале заболевания.

Начальная доза базального инсулина определяется из расчета 0,2–0,5 ЕД/кг веса и в последующем титруется по гликемии натошак (1 ЕД инсулина на каждые 1,1 ммоль/л, превышающие 7,7 ммоль/л). При необходимости вторая инъекция базального инсулина может быть перенесена на более позднее время. Доза инсулина короткого действия определяется из расчета 1 ЕД на каждые 1,7 ммоль/л постпрандиальной гликемии выше 7,8 ммоль/л.

Выводы

1. Пациентам с СД 2 типа в дебюте заболевания и при длительно сохраняющихся высоких показателях среднесуточной гликемии (более 12 месяцев) целесообразно своевременное назначение инсулинотерапии.
2. С целью снижения затрат на лечение пациентов с СД 2 типа при переводе на инсулинотерапию оправдано использование РЧИ для достижения индивидуальных целевых значений гликемии, особенно в начале заболевания, при уровне HbA1c > 9%.
3. Ежедневный контроль гликемии, правильный выбор режима и подбор дозы инсулина в результате тщательной титрации позволяют использовать различные виды инсулинов НПХ.
4. Безопасность и эффективность РЧИ НПХ определяются эффективными ресуспензированием, так как гомогенизация препарата достоверно коррелирует с точностью вводимой дозы. ☺