



100 лет инсулинотерапии. Эволюция разработок и подходов. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт.

Занозина О.В. д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика ПИМУ МЗ РФ 10.06.21



Итак...

Почему мы будем отмечать столетие открытия инсулина именно в 1921 году?

А также почему мы отмечаем Всемирный День Диабета именно 14 ноября?





1921 год:

Фредериқ Бантинг и Чарльз Бест во второй половине этого года сумели выделить из островковых клеток поджелудочной железы инсулин (это название гормон получил по слову insula «остров», из островков Лангерганса), они ввели препарат собаке с удаленной поджелудочной железой и спасли её от смерти



Род. 14 ноября 1891г

Ученые, получившие Нобелевскую премию, за разработки, связанные с изучением инсулина

- 1923г. Бантинг Ф. и Маклеод Д. за открытие инсулина в 1921г.
- 1958г. Сенгер Ф. за расшифровку аминокислотного состава инсулина в 1954г.
- 1964г. Кроуфут-Ходжкин Д. за установление пространственной структуры белков, включая инсулин, в 1958-1960гг.





Чудо лекарство, перевернувшее жизнь миллионов людей с диабетом

- Первый пациент, которому ввели инсулин, полученный Бантингом&Бестом.
- Леонард Томпсон, 13 лет
- Первая же инъекция, сделанная ему в середине января 1922 года, преобразила его состояние. А через неделю он уже выглядел почти здоровым
- Он прожил еще 17 лет



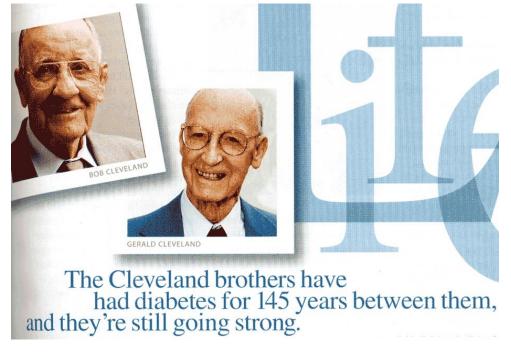
Декабрь 1921



Февраль 1922



С тех пор сахарный диабет – перестал быть приговором



Боб Кливленд, 86 лет, СД 1 типа с 5 лет

Его брат – Джеральд Кливленд, 90 лет, СД 1 типа с 16 лет.

Вместе болеют сахарным диабетом в течение 145 лет, при этом ведут активный образ жизни и полны оптимизма.



Как и за что награждали пациентов с диабетом

- 1948г. Медаль 'Victory" была учреждена для тех, кто прожил 25 и более лет с сахарным диабетом
- 1970г. Центр имени Джослина, США учреждает медаль «50 мужественных лет с диабетом»
- 1996г. Медаль для тех, кто прожил с диабетом более 75 лет
- 2013г. Медаль для проживших с диабетом более 80 лет







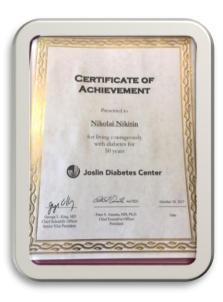


Спенсер
Уоллес был
первым, кто
получил
медаль
Джослина за
80-летний
стаж с
сахарным
диабетом 1

Медали Джослина российским пациентам









Медаль Джослина: за мужественную жизнь с сахарным диабетом 1 типа более 50 лет





Удостоены медалью Джослина за жизнь с диабетом

дольше*

50 лет ~ 4500 человек

75 лет > 65 человек

80 лет - 3 человека

Российские медалисты!



В России около 60 пациентов



Каковы основные вехи инсулинотерапии за прошедшие 100 лет (1)

- Выделение инсулина и первые инъекции человеку (дек.1921янв.1922)
- Инсулин длительного действия нейтральный протамин названный по имени создателя Г. Хагедорда (1946)
- Чистота препаратов Монокомпонентные инсулины МС (1970г.)
- Разработка генно-инженерных инсулинов НМ (1978-1982гг.)
- Первая инсулиновая помпа (1963-64гг.)



Каковы основные вехи инсулинотерапии за прошедшие 100 лет (2)

- Формирование концепции имитации инсулиновой физиологии и её реализация (1978-1980гг); базис-болюсный режим множественных инъекций
- Первые коммерческие инсулиновые помпы (с 80-х годов)
- Первая инсулиновая шприц-ручка (1985г.)
- Создание аналоговых инсулинов: лизпро, гларгин, аспарт, детемир, апидра, биасп30, лизпромикс25/75 (1995-2008гг.)
- Разработка аналогов инсулина нового поколения: деглудек, гларгин300, сверхбыстродействующий аспарт (2012-2017гг.)



12

Временная шкала: основные разработки в инсулинотерапии за 100 лет

Эволюция препаратов инсулина





Число больных на инсулинотерапии в РФ в 2019г. 1.078.000 человек*

+ около 45.000-50.000 ежегодно



Увеличение числа больных на инсулинотерапии (какие факторы влияют)

- Сахарный диабет 1 типа: число вновь выявляемых больных ненамного превышает число ежегодно **умирающих***
- Сахарный диабет 2 типа дает основной прирост:
- Очень быстрый рост заболеваемости диабета 2 типа в последние два десятилетия*
- Всё более раннее назначение инсулина как в комбинированной так и в монотерапии
- Растет продолжительность жизни больных диабет 2 типа молодеет, поэтому всё более число их доживает до возраста, когда назначение инсулина становится неизбежным**



Динамика числа зарегистрированных больных

- 2000 год: общее число 2,04 млн, из них 1 тип 0,22 млн*
- 2007 год: общее число 2,67 млн, из них 1 тип 0,25 млн*
- 2010 год: общее число 3,1 млн, из них 1 тип 0,26 млн**
- 2021 год: общее число 4,8 млн, из них 1 тип 0,27 млн***



Инсулинотерапия при СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания по данным ФедРегистра РФ





Число больных на инсулинотерапии в РФ в 2021г

>1.150.000 человек



Преимущества более раннего назначения инсулина при СД 2 типа

- Инсулин является непревзойденным препаратом по возможности сахароснижающего эффекта
- Инсулин не зависит от остаточной функциональной активности бетаклеток
- Инсулин не имеет ограничения ни в разовой, ни в суточной дозе
- Доказано его влияние на снижение проявлений поздний осложнений
 - Уменьшает степень и длительность гипергликемии, способствующей развитию необратимых изменений
- Диабетом всё труднее управлять по мере прогрессирования болезни;
 в этом плане инсулин даёт дополнительные преимущества



Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

Вид лечения Снижение HbA1c (%)		Преимущества	Недостатки	БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ-	
Метформин	1,0-2,0	Не влияет на массу тела; низкий риск гипо;	ЖКТ дискомфорт; риск развития дефиці витамина В12 при длительном применен	9-# Burneyck Marrows Strict Marrows Strict Marrows	
Инсулин	1,5-3,5	снижает риск микро- и макрососудистых осложнений; нет противопоказаний и ограничений в дозе	Мониторинг; гипо, прибавка массы тела, неск. инъекций		
ПСМ	1,0-2,0	Быстрый эффект	Гипогликемии, прибавка массы тела; быстрое развитие резистентности		
Тиазолидиндионы	0,5-1,4	Лип. профиль; низкий риск гипо; улучшение липидного спектра	Прибавка массы тела; зад. жидкости; переломы у женщин; медленное начало действия		
Агонисты ГПП-1	0,5-1,4	Низкий риск гипо, снижение массы тела; снижение АД; снижение СС смертности (лираглутид)	ЖКТ: дискомфорт; тошнота, изредка рвота		
Ингибиторы SGLT-2	0,8-0,9	Низкий риск гипо, снижение массы тела	Риск урогенитальных инфекций, гиповолемии, кетоацидоза		
Глиниды	0,5-1,5	Быстрый эффект	Противопоказаны при почеч. и печен. недостаточности		
Ингибиторы DPP4	0,5-0,8	Нейтр. для веса, низкий риск гипо,	Потенциальный риск панкреатитов		
Акарбоза	0,5-0,8	Нейтр. для веса, низкий риск гипо	ЖКТ; 3-кратн. приём; низкая эффективность		



Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

Вид лечения	Снижение HbA1c (%)	Преимущества	Недостатки			
Метформин	1,0-2,0	Не влияет на массу тела; низкий риск гипо;	ЖКТ дискомфорт; риск развития дефиц витамина В12 при длительном применег			
Инсулины	1,5-3,5	снижает риск микро- и макрососудистых осложнений; нет противопоказаний и ограничений в дозе	Мониторинг; гипогликемии , прибавка массы тела, неск. инъекций			
ПСМ	1,0-2,0	Быстрый эффект	Гипогликемии, прибавка массы тела; быстрое развитие резистентности			
Тиазолидиндионы	0,5-1,4	Лип. профиль; низкий риск гипо; улучшение липидного спектра	Прибавка массы тела; зад. жидкости; переломы у женщин; медленное начало действия			
Агонисты ГПП-1	0,5-1,4	Низкий риск гипо, снижение массы тела; снижение АД; снижение СС смертности (лираглутид)	ЖКТ: дискомфорт; тошнота, изредка рвота			
Ингибиторы SGLT-2	0,8-0,9	Низкий риск гипо, снижение массы тела	Риск урогенитальных инфекций, гиповолемии, кетоацидоза			
Глиниды	0,5-1,5	Быстрый эффект	Противопоказаны при почеч. и печен. недостаточности			
Ингибиторы DPP4	0,5-0,8	Нейтр. для веса, низкий риск гипо,	Потенциальный риск панкреатитов			
Акарбоза	0,5-0,8	Нейтр. для веса, низкий риск гипо	ЖКТ; 3-кратн. приём; низкая эффективность			



Первые устройства для доставки инсулинов



insulin pump, which was the size of a Marine backpack.

Первая инсулиновая помпа доктора Кадиша (фото из открытых источников 1963-64гг.)



Первая шприц-ручка НовоПен (фото из открытых источников, 1985г).



Уже почти 100 лет Ново Нордиск старается изменить жизнь пациентов...





Эволюция инсулинов Ново Нордиск

50-70-е 80-90-е 2000-е сегодня

НПХ \longrightarrow Протафан НМ \longrightarrow Левемир $^{\circledR}$ \longrightarrow



Микстард \longrightarrow Микстард НМ \longrightarrow Новомикс $^{\circledR}$ \longrightarrow



Актрапид \longrightarrow Актрапид + НовоРапид $^{\mathbb{R}}$



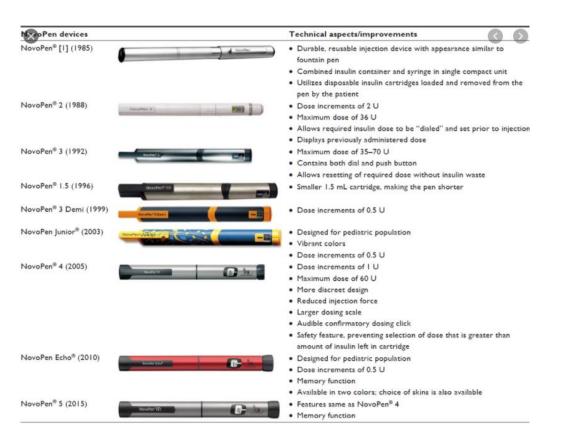








Эволюция шприц-ручек Ново Нордиск



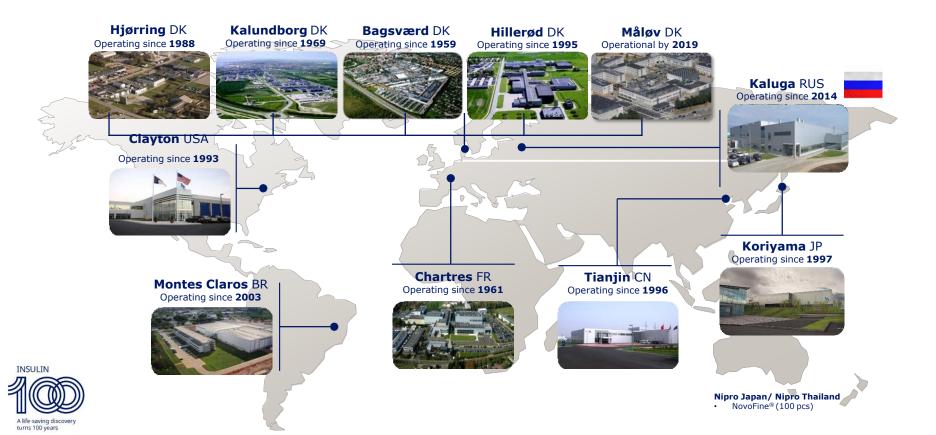
INSULIN

turns 100 years

Усовершенствования, начиная с 1985 года:

- Увеличение макс дозы на инъекцию
- Перенабор дозы без потери инсулина
- Специальная ручка для детей
- Увеличение цифр шкалы для слабовидящих
- Снижение сопротивления нажимного поршня
- Функция памяти

Производственные мощности компании в мире



Всё еще нерешенные проблемы в терапии СД на рубеже 20 и 21 веков

- Гипогликемии при использовании различных сахароснижающих препаратов, включая инсулин
- Ускользание эффекта стартовой терапии
- Нестабильность/перепады гликемии на фиксированном лечении
- Отсутствие гибкости во времени введения инсулина и пропуски инъекций по разным причинам



К чему мы стремимся, постоянно улучшая свойства инсулиновых препаратов?

- Снижение побочных эффектов, в первую очередь гипогликемий
- Повышение предсказуемости действия, то есть снижение вариабельности
- Улучшение контроля углеводного обмена, приближение к физиологии
- Снижение скорости формирования и прогрессирования осложнений
- Улучшение качества жизни, в том числе увеличение числа лет жизни без осложнений



Оптимальный болюсный инсулин: каков он?

Быстрая скорость всасывания и быстрое снижение ППГ

Контроль ППГ в пределах целевых значений у всех пациентов

Синхронизация с пиком питания

Как можно более низкий риск постпрандиальной гипер/гипогликемии

Меньше ежедневная вариабельность

Титрация для достижения более низкого целевого уровня ГПН без гипогликемии

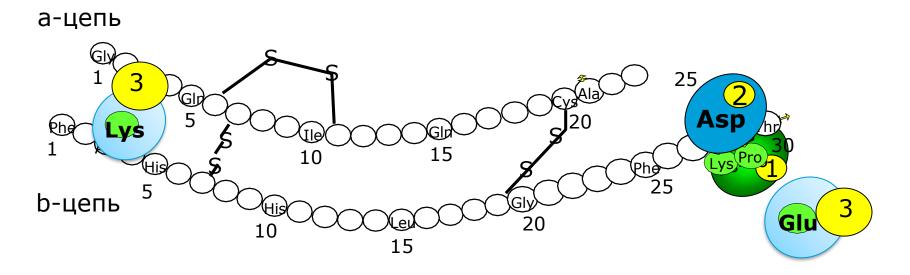
Удобство применения



Улучшение качества жизни



Аналоги инсулина ультракороткого действия



ПРАНДИАЛЬНЫЕ (ультракороткого действия)





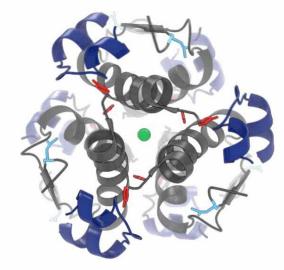


глулизин



Изменение лекарственной формы

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт является новой лекарственной формой инсулина аспарт.



Инсулин аспарт

Никотинамид: модификатор всасывания

Витамин В3

L-аргинин: добавлен для стабильности

Природная аминокислота

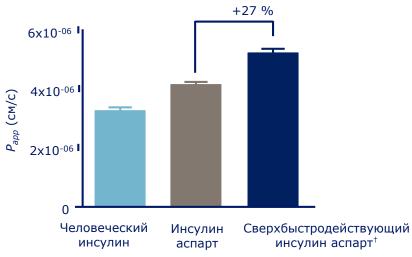


Никотинамид увеличивает фракцию мономера и скорость абсорбции инсулина аспарт





Скорость проникновения через монослои клеток эндотелия

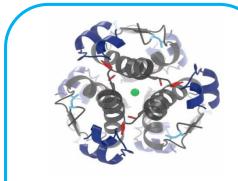




[†]Концентрация никотинамида, имитирующая подкожную среду после инъекции HDMEC, клетки микрососудистого эндотелия кожи человека

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт





Инсулин аспарт

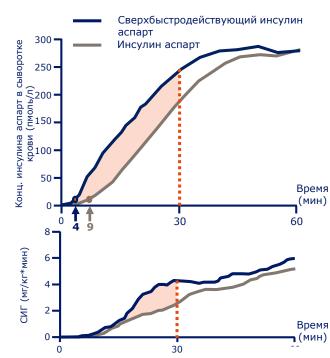
H₂N NH O O

L-аргинин (природная аминокислота): добавлен для стабильности По сравнению с инсулином аспарт сверхбыстродействующий инсулин аспарт:

В 2 раза более быстрое появление в кровотоке

В 2 раза более высокая экспозиция инсулина в течение первых 30 мин

На 74 % более выраженное действие инсулина в течение первых 30 мин

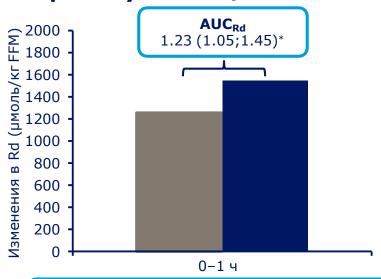






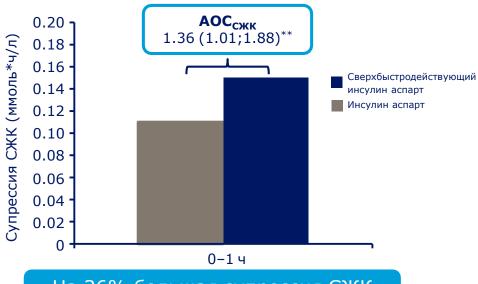
Механизмы влияющие на ППГ

Скорость утилизации глюкозы



На 23% выше скорость утилизации глюкозы в течение первого часа

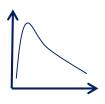
Супрессия свободных жирных кислот



На 36% большая супрессия СЖК в течение первого часа

^{*}p=0.012; **p=0.042. AUC/AOCs показаны как соотношение между различными видами лечения (быстродействующий инсулин аспарт/инсулин аспарт/унсулин аспартурал аспартуру аспар

Клинические и фармакологические улучшения при применении Фиасп по сравнению с инсулином аспарт



Лучший контроль гликемии, как ППГ, так и $HbA1c^{1-3}$



Гибкость введения инсулина Фиасп®*1,4



Без увеличения риска развития всех гипогликемий¹⁻³

ППГ, постпрандиальная гликемия

^{*}Может быть введен непосредственно перед приемом пищи или вскоре (в течение 20 минут) после приема пищи, когда это необходимо

^{1.} Russell-Jones et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). Diabetes Care 2017;40:943–50. 2. Bowering et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. Diabetes Care 2017;40:951–7. 3. Klonoff et al. A randomized, multioval evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). Diabetes Obes Metab 2018; doi: 10.1111/dom.13610. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Фиасп®, http://grls.rosminzdrav.ru/.

Статус по сверхбыстродействующему инсулину аспарт в мире





Приложение 2. Характеристика препаратов инсулина.

Международное Вид инсулина непатентованное название

Торговые названия, зарегистрированные в России

Действие

короткого действия и НПХ- инсулинов,

короткого действия и НПХ- инсулинов,

сверхдлительного действия и аналогов

т.е. в смеси они действуют раздельно

инсулина ультракороткого действия,

Такие же, как у аналогов инсулина

т.е. в комбинации они действуют

раздельно

Такие же, как у аналогов инсулина ультра-

т.е. в смеси они действуют раздельно

Характеристика препаратов

Сахарный диабет. 2019;22(S1). DOI: 10.14341/DM221S1

нные

Ультр	Приложение 2. Характеристика препаратов инсулина.
дейст	- Printer and American Company of the Company of th
инсул	

Хумалог Микс 50

РинЛиз Микс 25.

НовоМикс 30

Райзодег

pot	Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России		Действие	
				начало	ПИК	длительность
otis eth	Сверхбыстрого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин аспарт (+ никотинамид* + аргинин*)	• Фиасп	через 1–10 мин	через 45–90 мин	3–5 ч
eci .	Ультракороткого	Инсулин лизпро 100 ЕД/мл	• Хумалог • Инсулин лизпро • РинЛиз	через чере 5–15 мин		
действи	действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро 200 ЕД/мл	• Хумалог 200		через 1–2 ч	4–5 ч
ери Аст	,	Инсулин аспарт	• НовоРапид			
суп		Инсулин глулизин	• Апидра			
ові сулинов роткого действи: ПТХ- инсулинов*	генно- инженерный - Хумодар К25 10 - Возулим-30/70	0 Рек		9th Edition	34	LI SAMON STATE POET ACCOUNTS



*Боломога польные вищества, ** Перед введением следует падтельно перемещать.

Инсулин аспарт

Инсулин деглудек

+ инсупин аспарт

в соотношении

друхфазный

друхфазный

инсулина ультракорот-

кого действия и протаминированных аналогов

инсулина ультракорот-

Готовые комбинации ана-

логов инсулина сверхд-

лительного действия и

аналогов инсупина уль-

тракороткого действия

кого дайствия

Москова

Режим дозирования Фиасп®

Перевод с других препаратов инсулина

Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода с других препаратов инсулина, применяемых в непосредственной связи с приёмом пищи, и в первые недели назначения нового препарата.

Перевод с препарата инсулина, применяемого во время еды, может осуществляться единица на единицу. Из-за быстрого начала действия инсулина препарат Фиасп® следует вводить в начале приёма пищи либо сразу после еды (в пределах 20 минут от начала приёма пищи).

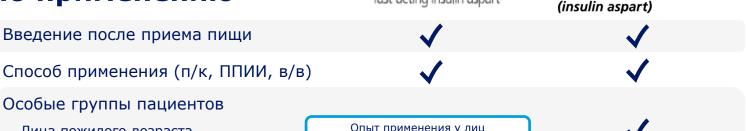
Перевод пациента на препарат Фиасп® с другого типа или препарата инсулина другого вида или другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При переводе может потребоваться коррекция дозы.

Возможно, потребуется коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (дозы и времени введения препаратов инсулина средней продолжительности или длительного действия, или других одновременно применяемых гипогликемических препаратов).

Сравнение инструкций по применению









Лица пожилого возраста

Дети и подростки

Беременность

Нарушение функции почек и печени

Страдающие ожирением

Опыт применения у лиц >75 лет ограничен







Нет информации

Гипогликемия

Может возникать раньше по сравнению с другими прандиальными инсулинами

Может возникать раньше по сравнению с растворимым человеческим инсулином

HbA_{1c}

По сравнению с препаратом НовоРапид $^{\otimes}$ статистически значимое улучшение со стороны уровня НbA $_{1c}$ в пользу препарата Фиасп $^{\otimes}$ при СД1Т

ФК/ФД

ППИИ, продолжительная подкожная инфузия инсулина; в/в, внутривенный; Φ Д, фармакодинамика; Φ К, фармакокинетика; π /к, подкожный; СД1Т, сахарный диабет 1 типа

По сравнению с препаратом НовоРапид®

- В два раза более быстрое появление в кровотоке
- В два раза более высокая экспозиция инсулина в течение первых 30 мин
- На 74 % более выраженное действие инсулина в течение первых 30 мин



Оптимальный базальный инсулин: каков он?

Более длительное действие



Контроль глюкозы крови натощак при введении 1 раз в день у всех пациентов

Плоский профиль время-действие



Как можно более низкий риск гипогликемии

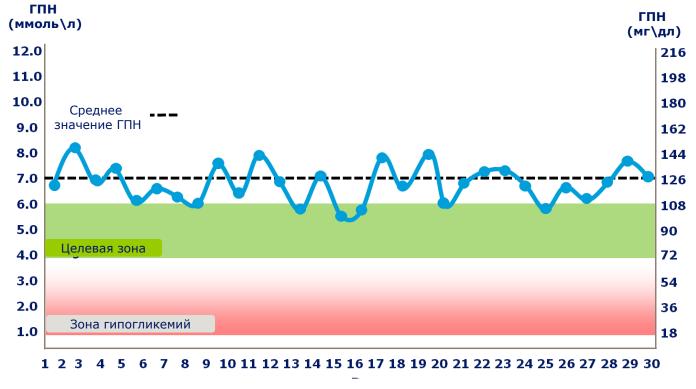
Меньше ежедневная вариабельность



Возможность титрации для достижения более низкого целевого уровня ГПН без гипогликемии

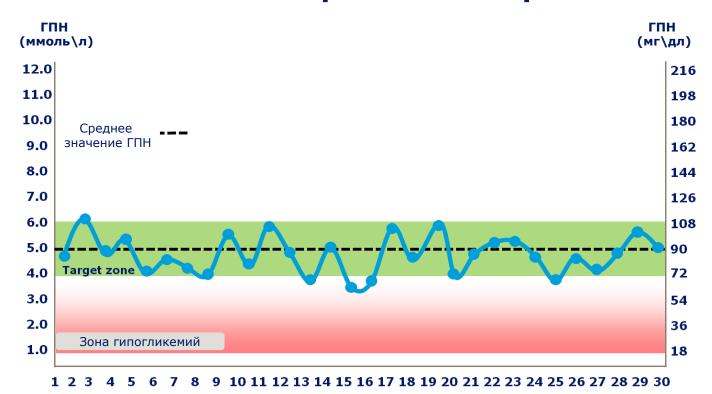


Снижение средней гликемии может быть безопасным только при низкой вариабельности





Снижение средней гликемии может быть безопасным только при низкой вариабельности





Аналоги инсулина длительного действия C14- FA а-цепь Lys 15 b-цепь 15 **БАЗАЛЬНЫЕ** гларгин детемир деглудек (суточного действия)

INSULIN

Давайте посмотрим как поколения препаратов инсулина пролонгированного действия изменили возможности управления гипергликемией



Инсулин НПХ: вариабельность гликемии (1)

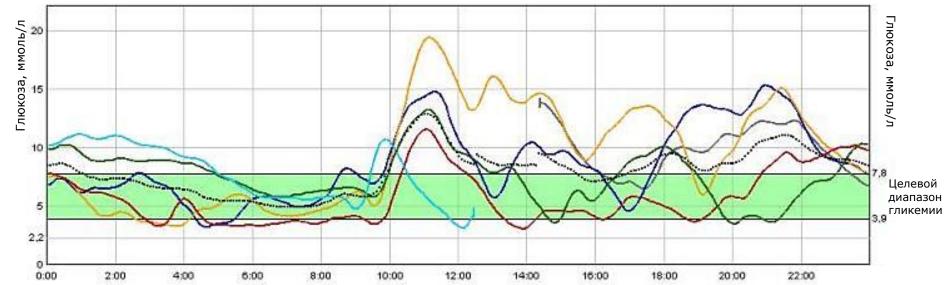
мониторинг гликемии в течение 4 суток





Базальный аналог длительного действия: вариабельность гликемии (2) мониторинг гликемии в течение 7 суток

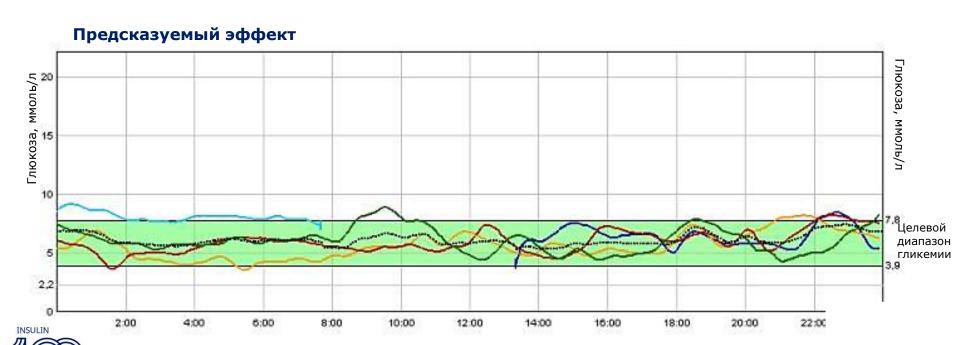
Предсказуемый эффект, но с ограничениями





Базальный аналог сверхдлительного действия: вариабельность гликемии (3)

мониторинг гликемии в течение 6 суток



Технологии 1946 в сравнении между собой:







Технологии 21 века: по мере развития технического прогресса, инсулинотерапия также радикально изменилась...



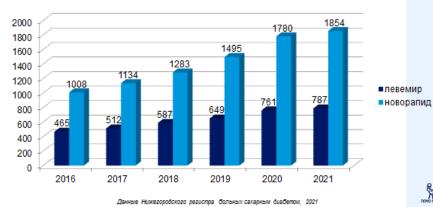


Если заглянуть в будущее, лет этак на 8-10 вперед, то мы чего ждем и на что рассчитываем…?

- Инсулин сверхдлительного действия (вводимый раз в неделю)
- Инсулин в таблетках
- «Умный инсулин», то есть активирующийся только при явном повышении уровня сахара в крови
- Помпы с замкнутым контуром
- Искусственная поджелудочная железа
- Что-то возможно еще.....



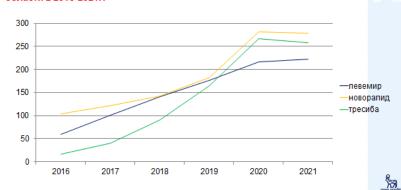
Число пациентов, страдающих СД 1 типа, получающих аналоги инсулина Ново Нордиск в Нижегородской области в 2016-2021гг





100 лет открытию, спасающему жизни

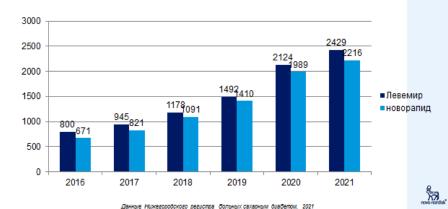
Число детей, получающих аналоги инсулина Ново Нордиск в Нижегородской области в 2016-2021гг



Данные Нижегоробского регистра больных сахарным биабетом, 2021

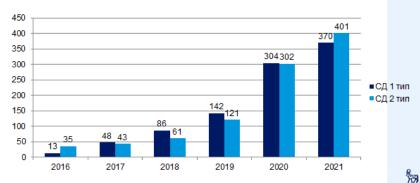


Число пациентов, страдающих СД 2 типа, получающих аналоги инсулина Ново Нордиск в Нижегородской области в 2016-202



100 лет открытию, спасающему жизни

Число пациентов, страдающих СД 1 и 2 типа, получающих препарат Тресиба в Нижегородской области в 2016-2021 гг.



Данные Нижегоробского регистра больных сахарным биабетом, 2021



Основной лозунг пациентов: жить, побеждая диабет

Наш с вами лозунг: работать, чтобы победить диабет



Спасибо за внимание!

