

REKOMENDĀCIJAS CUKURA DIABĒTA PACIENTU ĀRSTĒŠANAI ZĀĻU IEGĀDES KOMPENSĀCIJAS SISTĒMAS IETVAROS

Rekomendācijas sagatavotas darba grupā: Zāļu cenu valsts aģentūras eksperti: Latvijas Endokrinologu asociācijas priekšsēdis V. Pīrāgs, Latvijas Diabēta asociācijas prezidents I. Rasa, RSU Iekšējgo slimību katedras vadītājs A. Lejnīeks, Latvijas Diabēta federācijas prezidente I. Štelmane, BKUS Bērnu un pusaudžu endokrinoloģijas centra vadītāja I. Dzīvīte, KUS „Gaiļezers” endokrinologs A. Valtere, RSU Pēcdiploma Izglītības fakultāte - I. Pavliņa, Zāļu Cenu valsts aģentūras speciālisti

1. Ievads

Cukura diabēts (CD) ir hroniska slimība, ar kuru saslimstība pasaulē un arī Latvijā strauji turpina pieaugt. Uz 2004. gada 31. decembri Latvijā bija reģistrēti 40130 CD pacienti, bet uz 2006. gada 31. decembri Latvijā reģistrēti 53997 cukura diabēta pacienti, tādējādi cukura diabēta prevalence mūsu valstī ir 2,4%. Pēc Cukura Diabēta slimnieku reģistra datiem katru gadu insulīna preparātu lietotāju skaits pakāpeniski palielinās un uz 2006. gada 31. decembri bija reģistrēti 14359 insulīna preparātu lietotāji. Ņemot vērā iepriekšējo gadu tendenci, ir jāreķinās, ka arī nākotnē pieaugs reģistrēto cukura diabēta pacientu un arī insulīna preparātu lietotāju skaits, kā arī likumsakarīgi medikamentozās ārstēšanas (insulīna preparātu, perorālo antidiabētisko preparātu, gan arī cukura diabēta komplikāciju ārstēšanai paredzēto medikamentu) izmaksas. Tāpēc ģimenes ārstiem un endokrinologiem ir ļoti svarīgi apzināties izmaksu efektīvu preparātu pielietošanas nepieciešamību **esošā finansējuma apstākļos**, nodrošinot tādu medikamentozo ārstēšanu, ieskaitot insulīnterapiju, tādējādi lai sekmētu diabēta kompensācijas mērķa lielumu sasniegšanu un samazinātu diabēta vēlīno komplikāciju attīstību, un ar to saistītās medikamentozās ārstēšanas, hospitalizācijas un citas izmaksas.

2. Rekomendāciju izstrādāšanas mērķis

Rekomendāciju izstrādāšanas mērķis ir sekmēt izmaksu efektīvu antidiabētisko medikamentu, insulīna preparātu un cukura diabēta komplikāciju ārstēšanai paredzēto medikamentu izrakstīšanu **esošā finansējuma apstākļos** un labākas cukura diabēta kompensācijas sasniegšanu cukura diabēta pacientiem.

3. Rekomendāciju izstrādāšanas metodoloģija

Rekomendācijas izstrādātas, pamatojoties uz šādām ārstēšanas vadlīnijām:

- Vadlīnijas 1.tipa cukura diabēta pacientu ārstēšanā, Rīga 1997, Latvijas Diabēta asociācija;
- 2. tipa CD pacientu aprūpes un ārstēšanas vadlīnijas, Rīga 2000, Latvijas Endokrinologu asociācija un Latvijas Diabēta asociācija;
- Vadlīnijas bērnu un pusaudžu 1. tipa cukura diabēta diagnostikā, ārstēšanā un aprūpē, Rīga 1998, AML Bērnu slimnīcas Bērnu un pusaudžu endokrinoloģijas centrs;
- pierādījumiem balstītas medicīnas principi;

- *Global Guideline for Type 2 Diabetes, International Diabetes Federation, 2005;*
- 2. tipa CD pacientu aprūpes un ārstēšanas vadlīnijas, Rīga, 2007, Latvijas Diabēta asociācija un Latvijas Endokrinologu asociācija;
- Kardiovaskulāro slimību profilakses vadlīnijas, Rīga, 2007, Latvijas Kardiologu biedrība;
- *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2006 - 2007.*

4. Cukura diabēta ārstēšanas mērķis

Cukura diabēta ārstēšanas mērķis ir pastāvīgi un ilgstoši panākt maksimāli normai tuvu glikozes līmeni asinīs (skat. 1.tabulu), pacientiem ar insulīnterapiju vienlaikus izvairoties no smagām un biežām hipoglikēmijām. Tas ļauj aizkavēt un novērst akūtās un vēlīnās diabētiskās komplikācijas*, pasargājot diabēta pacientus no akluma, kāju amputācijas, hroniskas nieru mazspējas, samazinot infarktu vai insultu risku, tādējādi nodrošinot labāku dzīves kvalitāti un dzīvildzes prognozi.

Par optimālu insulīnterapiju bērnu un jauniešu vecumā norāda arī normāla fiziskā, psihiskā un dzimumattīstība.

Insulīnterapijas mērķis grūtniecības laikā ir normāla augļa attīstība un perinatālās mirstības samazināšana .

*Akūtās diabētiskās komplikācijas ir diabētiskā ketoacidoze, kas neārstēta var progresēt līdz ketoacidotiskai komai, vai, retāk, neketotiskai hiperosmolārai komai. Vēlīnās diabētiskās komplikācijas iedala: diabētiskās mikroangiopātijās (retinopātija, nefropātija, neiropātija), diabētiskās makroangiopātijās (piemēram, koronārā sirds slimība, cerebrālovaskulārā slimība, perifēro asinsvadu obliterējošā ateroskleroze) un kombinētās diabētiskās komplikācijās (piemēram, diabētiskā pēda, katarakta, glaukoma, erektilā disfunkcija)

Glikēmijas un HbA_{1c} mērķa lielumi diabēta pacientiem

1.1.tabula. Glikēmijas mērķa lielumi paškontroles laikā (mērīti ar glikometru un teststrēmelēm)

Rādītājs	Tukšā dūšā un pirms pamatēdienreizēm	2 stundas pēc ēšanas
Glikozes līmenis asinīs	< 6,1 mmol/l	< 7,8 mmol/l

1.2 tabula. HbA_{1c} mērķa lielumi

Glikozētais hemoglobīns (HbA_{1c})	Pieaugušajiem: ≤ 6,5 %, bet bez biežām un smagām, kā arī nakts hipoglikēmijām Bērniem līdz 6.g.v.: 7,5 - 8,5 % Bērniem no 6.g.v. : < 7,6 %
---	--

Gados vecākiem pacientiem, bērniem līdz 12 gadu vecumam, pacientiem ar kognitīviem traucējumiem, hipoglikēmiju nejušanu un smagi izteiktām blakusslimībām (sirds un asinsvadu slimības, termināla nieru mazspēja, cistiskā fibroze u.c.) ir pieļaujama augstāka mērķa glikēmija.

2. tabula. **Rekomendācijas glikēmijas paškontrolei zāļu iegādes kompensācijas sistēmas ietvaros**

Medicīniskās preces nosaukums	Cukura diabēta pacientu grupas	Lietošanas biežums
<i>Glikēmijas teststrēmeles</i>		
Glikēmijas teststrēmeles	- Pieaugušie pacienti ar cukura diabētu, kuri injicē insulīnu 4 reizes dienā	Katru dienu 4 reizes dienā
	- Pieaugušie pacienti ar cukura diabētu, kuri injicē insulīnu 3 reizes dienā	Katru dienu 3 reizes dienā
	- Pieaugušie pacienti ar cukura diabētu, kuri injicē insulīnu 2 reizes dienā	Katru dienu 2 reizes dienā
	- Pieaugušie pacienti ar cukura diabētu, kuri injicē insulīnu 1 reizes dienā	2 reizes dienā 3 reizes nedēļā
	- Pieaugušie pacienti ar cukura diabētu, kuri injicē ilgstošas darbības insulīna analogu reizi dienā *	Katru dienu 2 reizes dienā*
	- Bērni ar cukura diabētu, kuri injicē insulīnu 3-4 reizes dienā	Katru dienu 4 reizes dienā
	- Grūtnieces ar cukura diabētu	Katru dienu 4 reizes dienā grūtniecības laikā un 3 mēnešus pirms grūtniecības
	- Pacientiem ar cukura diabētu, kuri lieto insulīna pumpi	Katru dienu 5 reizes dienā
	- Pacientiem bez insulīna terapijas	2 reizes dienā 3 reizes nedēļā

* Šādā apjomā no valsts budžeta līdzekļiem teststrēmeles netiek kompensētas

5. Ģimenes ārsta loma savlaicīga cukura diabēta diagnostikā un diabēta ārstēšanā. Kad nepieciešama endokrinologa konsultācija?

Nepieciešamā kontrole un izmeklējumi pacientiem, kuri neslimo ar cukura diabētu:

- Glikozes līmeņa kontrole venozo asiņu plazmā tukšā dūšā jāveic visiem cilvēkiem, bez riska faktoriem pēc 45 gadu vecuma vienu reizi trīs gados. Ja glikozes līmenis $\geq 6,1$ mmol/l, tad jāveic OGTT ar 75 g glikozes.

- *Cilvēkiem ar riska faktoriem, neatkarīgi no riska faktoru skaita un indivīda vecuma un dzimuma, kā arī no riska grupām, jāveic glikozes līmeņa noteikšana venozo asiņu plazmā tukšā dūšā vienu reizi gadā.* Ja glikozes līmenis $\geq 6,1$ mmol/l, tad jāveic OGTT ar 75 g glikozes.

Riska grupas :

1. bērni ar KMI attiecībā pret vecumu un dzimumu atbilstoši > 85 .pc un vienlaicīgi ir 2 no zemāk minētiem riska faktoriem:

- 2. tipa CD ģimenes anamnēzē 1.vai 2. pakāpes radniekiem;
- etniskā piederība iedzīvotājiem ar paaugstinātu risku (piemēram, afroamerikāņiem, indiāņiem, Āzijas, Klusā okeāna salu iedzīvotājiem);
- kāds no zemāk minētajiem ar insulīnrezistenci saistītiem simptomiem – *acanthosis nigricans* vai arteriālā hipertensija, vai dislipidēmija, vai policistisko olnīcu sindroms (PCO sindroms);

2. *Turner* sindroms;

3. *Down* sindroms;

4. *Prader – Willi* sindroms;

5. bērni, kuri dzimuši mazi gestācijas vecumam, mātēm ar cukura diabētu vai ar gestācijas diabētu;

6. *Beckwith – Wiedeman* sindroms;

7. bērni, kuri augšanas hormona terapiju lieto ilgāk par 1 gadu.

Riska grupu skrīningu sāk ar 10 gadu vecumu vai ar pubertātes sākumu, ja tā ir priekšlaicīga un veic skrīningu reizi divos gados.

- Pieaugušajiem un bērniem, kuri lieto orālos glikokortikosteroīdus un antipsihotiskos līdzekļus, pirms terapijas uzsākšanas, pēc 3 mēnešus ilgas terapijas un vēlāk regulāri, bet ne retāk kā reizi gadā ir jānosaka glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā.

- Visām grūtniecēm jānosaka glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā pirmajā ārsta vizītē pēc 20. grūtniecības nedēļas. Ja glikozes līmenis $> 5,6$ mmol/l, tad jāveic OGTT ar 75 g glikozes.

- Visām grūtniecēm ar cukura diabēta riska faktoriem (īpaši gadījumos, ja anamnēzē gestācijas cukura diabēts, abdominālā aptaukošanās, iepriekšējā bērna dzimšanas svārs $> 4,1$ kg, cukura diabēts ģimenes anamnēzē) jānosaka glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā jau pirmajā ārsta vizītē un jāveic OGTT ar 75 g glikozes starp 24. un 28. grūtniecības nedēļu. Ja glikozes līmenis plazmā pēc OGTT veikšanas pēc 2 stundām $\geq 7,8$ mmol/l, grūtniece nosūtāma pie endokrinologa tālākai izmeklēšanai.

Nepieciešamā kontrole un izmeklējumi cukura diabēta pacientiem:

- ***Glikozētā hemoglobīna (HbA_{1c}) kontrole*** jāveic visiem diabēta pacientiem reizi 3 mēnešos. Tiem, kuri ārstējas tikai ar diētu – 2 reizes gadā.

Ja nav sasniegts HbA_{1c} mērķa lielums, tad diabēta pacients ir nosūtāms uz konsultāciju pie endokrinologa antidiabētiskās terapijas korekcijai.

- ***Mikroalbuminūrijas kontrole*** 3 reizes pēc kārtas, īsā laika intervālā jāveic: pirmo reizi diagnosticējot 2. tipa CD un vēlāk katru gadu, kā arī pacientiem ar 1. tipa CD 5 g. pēc diagnozes noteikšanas un vēlāk katru gadu.

Ja albumīna daudzums diennaktis urīna pārsniedz 30 mg, diabēta pacients nosūtāms pie endokrinologa terapijas korekcijai un jāapsver terapijas uzsākšana ar ACE I /AIIRB grupu medikamentiem.

- **Acs dibena kontrole** pie kvalificēta okulista visiem diabēta pacientiem jāveic reizi gadā. Ja pirmreizēji diagnosticē neproliferatīvu retinopātiju vai diabētisku makulopātiju, diabēta pacients steidzami nosūtāms pie endokrinologa terapijas korekcijai un pie okulista lāzerfotokoagulācijas veikšanas izvērtēšanai un/vai turpmākai dinamiskai novērošanai pie okulista.

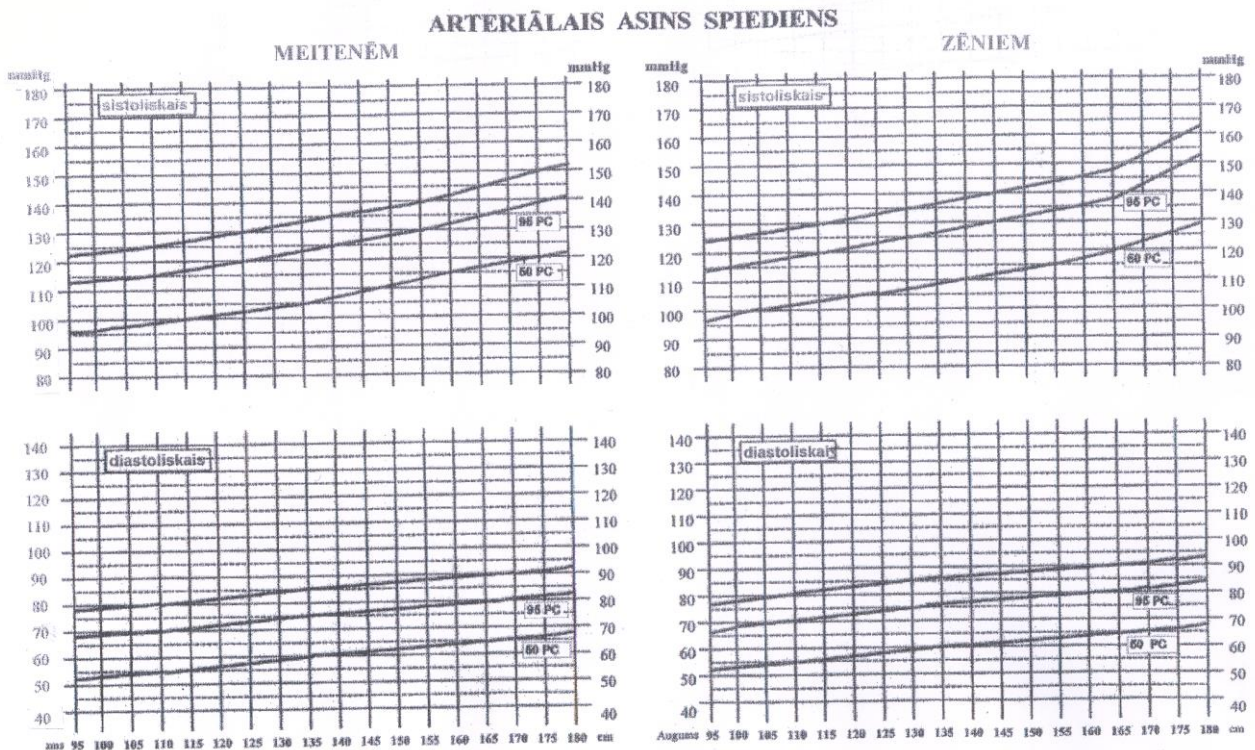
- **Plazmas lipīdu (kopējā holesterīna, triglicerīdu, ABL H un ZBL H) kontrole** tukšā dūšā jāveic visiem diabēta pacientiem ne retāk kā 1 reizi 6 mēnešos vai biežāk, lai sasniegtu lipīdu spektra mērķa rādītājus.

Ja kopējais holesterīns pārsniedz 4,5 mmol/l, triglicerīdi pārsniedz 1,7 mmol/l, ZBL holesterīns pārsniedz 1,8 mmol/l, ABL holesterīns ir zemāks nekā 1,2 mmol/l, diabēta pacients nosūtāms pie endokrinologa terapijas korekcijai un jāapsver statīnu un/vai fibrātu terapijas uzsākšana ar statīnu un/vai fibrātu, ezetimīdu grupu medikamentiem.

- **Asinsspiediena kontrole** visiem diabēta pacientiem katrā ārsta apmeklējuma reizē, bet ne retāk kā reizi četros mēnešos.

Ja arteriālais asinsspiediens atkārtoti pārsniedz 130/80 mmHg un antihipertensīvās terapijas izmaiņas nenes vēlamo rezultātu, diabēta pacients nosūtāms pie endokrinologa papildus izmeklēšanai un terapijas korekcijai.

Bērns nosūtāms pie endokrinologa, ja arteriālais asinsspiediens pārsniedz 95. percentili attiecībā pret augumu un dzimumu (skat. shēmā).



- **Hipoglikēmiju kontrolē** jāizmanto diabēta pacienta paškontroles dienasgrāmatas datus. Ja smagu hipoglikēmiju biežums pārsniedz reizi mēnesī, diabēta pacients nosūtāms pie endokrinologa antidiabētiskās terapijas korekcijai vai jānosūta uz endokrinoloģijas nodaļu papildus diabēta apmācībai un antidiabētiskās terapijas korekcijai.

- **Pēdu kontrole** jāveic katrā ārsta vizītes reizē, bet ne retāk kā reizi ceturksnī.

Ja pacientam ir pēdas asinsrites vai jušanas traucējumi, pēdas un pirkstu deformācijas, pēdas un pirkstu brūces vai čūlas, diabēta pacients nekavējoši nosūtāms pie endokrinologa vai ķirurga/angioķirurga tālākai izmeklēšanai un ārstēšanai.

- **Glikēmijas paškontrolē** ir neatņemama diabēta ārstēšanas sastāvdaļa, kas jārealizē saskaņā ar ārsta rekomendācijām un atbilstošu antidiabētiskās terapijas stratēģiju, ierakstot mērījumu rezultātus diabēta pacienta paškontroles burtnīcā, kas jāuzrāda katrā ārsta apmeklēšanas reizē. Ja ierakstos ir redzama bieža hipoglikēmija vai arī glikēmija ievērojami un daudzkārt pārsniedz mērķa lielumus, nepieciešams noskaidrot tā cēloņus. Ja cēlonis ir pacienta dzīves veids vai diētas pārkāpumi, pacients ir jānosūta uz diabēta apmācību ambulatori un/vai uz endokrinoloģijas nodaļu papildus diabēta apmācībai un antidiabētiskās terapijas korekcijai, izvēloties atbilstošu antidiabētisko terapiju pacienta dzīves veidam. Ja arī atkārtota pacienta apmācība un antidiabētiskās terapijas maiņa ir neefektīva, tad jāmēģina realizēt tādu antidiabētiskās terapijas veidu, kas atbilstu pacienta dzīves veidam un iespējām.

6. Cukura diabēta pacientu ārstēšanā lietojamie medikamenti un to iedalījums pa farmakoterapeitiskām grupām (izņemot insulīnterapiju, skat. 5. tabulu)

Farmakoterapeitiskā klase	Diabēta pacienti, kuriem šo preparātu lietošana ir pamatota	Kontrindikācijas un stāvokļi, kad zāļu lietošana nav pamatota
Sulfonilurīnvielas (SU) grupa ATC A10BB	2.tipa cukura diabēta pacienti ar pietiekoši funkcionējošām bēta šūnām	Izteikti nieru un aknu darbības traucējumi. Grūtniecība un zīdīšana. Akūtu infekcijas slimību, traumu un lielu ķirurģisku operāciju laikā, kad nepieciešama pāreja uz insulīna terapiju. Trombocitopēnija un citu hematoloģisko slimību gadījumos. Diabēta pacientiem pēc 65 g.v. un ar vienlaicīgu insulīnterapiju jāapsver un jāizvērtē hipoglikēmiju paaugstinātais risks
Biguanīdi ATC A10BA	Pieaugušiem diabēta pacientiem ar $\text{KMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ un/vai insulīnrezistenci un bērniem ar 2. tipa cukura diabētu un aptaukošanos pēc 10 g. v.	Nieru mazspēja (seruma kreatinīns $>135 \text{ mikromol/l}$ vīriešiem vai $>110 \text{ mikromol/l}$ sievietēm vai GFĀ mazāks nekā 60 ml/min); izteikta plaušu un/vai sirds mazspēja; izteikts aknu bojājums ar augstu ALAT asinīs; izteikti hipoksiski stāvokļi; grūtniecība un zīdīšana; regulāra alkohola lietošana vai akūta alkohola intoksikācija; hipokaloriska diēta ar kalorāžu mazāku par 1000 kcal . Jāpārtrauc metformīna lietošana operācijas dienā, kad tiek

		veikta operācija vispārējā anestēzijā; dienā, kad veic rentgenoloģisku izmeklēšanu ar intravenozu kontrastvielas ievadīšanu; šoks; hroniskas vai akūtas smagas infekcijas
Meglitinīdi ATC A10BX	2.tipa cukura diabēta pacienti ar pietiekoši funkcionējošām bēta šūnām un it īpaši pēcēšanas hiperglikēmiju	Izteikti aknu un nieru funkcijas traucējumi, grūtniecība (arī plānojamā), zīdīšana
Tiazolidīndioni (TZD) (PPAR γ agonisti) ATC A10BG	2.tipa cukura diabēta pacienti ar insulīnrezistenci monoterapijā vai kombinētā terapijā, kuriem ar biguanīdu preparātiem netiek sasniegts diabēta ārstēšanas mērķis vai ir šo medikamentu nepanesamība	Sirds mazspēja (I, II, III, IV funkcionālā klase pēc NYHA); aknu funkcijas traucējumi
α -glikozidāzes inhibitori ¹ ATC A10BF	2.tipa cukura diabēta pacienti, kuriem ir izolēta pēcēšanas hiperglikēmija	Hroniskas zarnu slimības ar izteiktiem gremošanas un uzsūkšanās traucējumiem, iekaisīgas zarnu slimības, kuņģa un divpadsmit pirkstu zarnu čūla, zarnu nosprostošanās
AKE inhibitori (AKE I) ATC C09AA	Cukura diabēta pacienti ar mikroalbuminūriju vai proteinūriju, sirds mazspēju, kardiovaskulārām slimībām un ar vai bez hipertensijas	Abu nieru artēriju stenoze, iedzimta/idiopātiska angioneirotiska tūska, izteikti nieru darbības traucējumi (izņemot AKE inhibitorus, kas izvadās duāli (caur nierēm un aknām)). Grūtniecība, zīdīšana
Angiotenzīna II receptoru blokatori (AR II B) ² ATC C09CA	Efektīvi un indicēti tiem pašiem pacientiem, kuriem jālieto AKE I monoterapijā vai kombinācijā ar citu grupu antihipertensīviem medikamentiem, bet ir AKE I nepanesamība	Bērni un pusaudži līdz 18 g. v. aortas vai mitrālās vārstules atveres stenoze. Obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija. Abu nieru artēriju stenoze. Grūtniecība, zīdīšana. Žultsceļu nosprostošanās. Hiperkaliēmija
Diurētiķi- tiazīdiem līdzīgo medikamentu grupa (Indapamīda SR zāļu forma) ² ATC C03BA11	Izvēles medikaments arteriālās hipertensijas ārstēšanai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vai ar metabolo sindromu vienlaicīgi ar pierādītu mikroalbuminūriju kombinācijā ar citu grupu antihipertensīviem medikamentiem	Grūtniecība, zīdīšana. Litija preparātu lietošana. Hipokaliēmija. Alerģija pret sulfonamīdiem. Izteikts aknu bojājums. Smaga nieru mazspēja
Kardioselektīvie bēta blokatori (BB) ² ATC C07AB	Cukura diabēta pacienti ar autonomu diabētisku neiropātiju un kardiopātiju. Pacientiem ar cukura diabētu un akūtu koronāro sindromu, pēc miokarda infarkta, hroniskas sirds mazspējas, tahiaritmijas,	Smagi perifērās asinsrites traucējumi, bronhu hiperreaktivitāte un obstruktīvi elpošanas traucējumi, 2. vai 3. pakāpes AV blokāde

	stenokardijas gadījumos	
Ilgstošas darbības kalcija kanālu blokatori (KKB) - dihidropiridīna grupas preparāti ² ATC C08CA	Gados vecāki pacienti (pēc 65.g.v.); pacienti ar izolētu sistolisku hipertensiju vai stenokardiju, vai perifēro artēriju slimību, vai miega artērijas aterosklerotisku oklūziju, vai grūtniecību, vai insultu anamnēzē, vai tranzistoru išēmisku lēkmi	Izteikta arteriāla hipotensija, Paaugstināta jutība pret KKB
Kalcija kanālu blokatori - nedihidropiridīna preparāti ² ATC C08	Pacientiem ar stenokardiju vai miega artērijas aterosklerotisku oklūziju, vai HOPS, vai supraventrikulāru tahikardiju vai pacientiem pēc miokarda infarkta, ja nevar lietot BB un nav sirds mazspējas, pacientiem ar simpātiskās nervu sistēmas aktivāciju, ja BB ir kontrindicēti, pacientiem ar nieru bojājumu un proteīnūriju un vienlaicīgi ar AKE I	Akūts miokarda infarkts ar komplikācijām. Nestabila stenokardija. Vadīšanas traucējumi (2. un 3. pak. AV blokāde, sinuatriāla blokāde), sinusa mezgla vājuma sindroms, priekškambaru plandīšanās un mirdzēšana. Sastrēguma sirds mazspēja. Hipotensija un kardiogēns šoks. Bradikardija. <i>Myastenia gravis</i> . Grūtniecība, zīdīšana (<i>Diltiazemum</i>)
Statīni (<i>HMG-CoA</i> reduktāzes inhibitori) ³ ATC C10BX	1.Cukura diabēta pacientiem ar koronāro sirds slimību un/vai kopējo holesterīna līmeni pēc dietoterapijas virs 4,5 mmol/l 2. Cukura diabēta pacienti ar kardiovaskulārām slimībām, kuriem ZBL H ir $\geq 1,8$ mmol/l 3.Pacientiem ar ģimenes hiperholesterinēmiju	Miopātija, terapija ar makrolīdiem, izteikts aknu bojājums
Mikronizētie fibrāti ³ ATC C10AB	Cukura diabēta pacientiem ar vai bez metabolā sindroma vai koronāro sirds slimību un/vai triglicerīdu līmeni pēc dietoterapijas virs 1,7 mmol/l un/vai pazeminātu $< 1,2$ mmol/l ABL H	Izteikts nieru un aknu bojājums, miopātija
Citi lipīdu modificējošie līdzekļi (Ezetimībum) ² ATC C10AX	Cukura diabēta pacientiem ar primāru vai ģimenes hiperholesterinēmiju: 1. vienlaicīgi kopā ar statīnu grupas medikamentiem, ja nav efekta no statīnu grupas medikamentiem vai arī nepieciešams lietot nelielas to devas sakarā ar aknu bojājumu; 2. monoterapijā, ja ir statīnu grupas medikamentu nepanesība vai kontrindikācijas statīnu lietošanai	Grūtniecība, zīdīšana. Bērniem līdz 10. g.v. Vidēji smagas vai smagas pakāpes, vai akūti aknu darbības traucējumi. Ezetemīda vienlaicīga lietošana kombinācijā ar fibrātiem nav ieteicama
Antidepresanti	Neiropātiskas sāpes diabēta	Paaugstināta jutība pret

ATC N06A	pacientiem ar neiropātiju	antidepresantiem. Nelietot vienlaicīgi ar MAO inhibitoriem
Pretepileptiskie preparāti ATC N03A	Neiropātiskas sāpes diabēta pacientiem ar neiropātiju	Kaulu smadzeņu bojājums, sirds vadīšanas sistēmas traucējumi, akūta intermitējoša porfīrija
Alfa liponskābe ATC A16AX01	Dolorozā diabētiskā neiropātija un/vai diabētiskā autonomā neiropātija, kas pierādīta ar neiroelektrodiagnostisko izmeklēšanu	Paaugstināta jutība
Prokinētiskie medikamenti ATC A03FA	Diabētiskā gastroparēze	Gadījumi, kad kuņģa peristaltikas stimulācija var būt bīstama (kuņģa-zarnu trakta asiņošana, mehāniska obstrukcija, perforācija). Prolaktinoma
Mīnerālkortikoīdi ATC H02AA	Diabētiskā autonomā neiropātija ar ortostātisko hipotensiju	Sistēmiskas sēnīšu infekcijas
Glikagonam līdzīgā peptīda (GLP)-1 analogu agonisti ¹ ATC A10B	2.tipa CD pacientiem, kuri terapijā saņem: 1. metformīna vai sulfonolurīnvielas grupas preparātus, vai 2. metformīnu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas grupas preparātiem, bet ar šiem medikamentiem nav sasnieguši terapijas mērķi	1. tipa cukura diabēts; pacientiem ar terminālu nieru mazspēju (GFĀ mazāks nekā 30 ml/min); pacientiem ar smagi izteiktām gastrointestinālām slimībām, ieskaitot gastroparēzi, ko pavada slikta dūša, vemšana, caureja
Dipeptidilpeptidāzes (DPP) - 4 inhibitori ¹ ATC A10B	2.tipa CD pacientiem, kuri terapijā saņem: 1. diētas terapiju vai 2. metformīnu, vai 3. tiazolidīndionus, ja ar diētas terapiju vai ar minētajiem medikamentiem terapija ir neefektīva	1. tipa cukura diabēts

¹Attiecīgo grupu medikamenti nav iekļauti KZS

²Attiecīgo grupu medikamenti iekļauti KZS asinsrites slimību ārstēšanai

³Statīnu un fibrātu grupu medikamenti iekļauti KZS asinsrites slimību un diagnozes "E78 Lipoproteīnu vielmaiņas traucējumi un citas lipidēmijas" ārstēšanai, ievērojot noteiktos kompensācijas ierobežojumus

7. Antidiabētisko perorālo preparātu lietošana atbilstoši kompensācijas nosacījumiem

ZVN	Pacientu grupas, kuriem šo zāļu lietošanai ir priekšrocības	Rekomendējamā diennakts deva	
		Sākuma deva	Vidējā deva

Izvēles preparāti

Biguanīdu grupas preparāti ATC A10BA

<i>Metforminum</i> ATC A10BA02	Pieaugušiem diabēta pacientiem ar $\text{KMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ un/vai insulīnrezistenci un bērniem ar 2. tipa cukura diabētu un aptaukošanos pēc 10 g. v.	1000 mg	2000 mg
<i>Sulfonilurīnvielas grupas preparāti</i> ATC A10BB			
<i>Glibenclamidum</i> ATC A10BB01	Lieto 2 reizes dienā Diabēta pacienti < 65 g.v. un ar nelielu hipoglikēmiju risku	3,5 mg (mikroniz. z.f.) 5 mg (parastā z.f.)	10,5 mg (mikroniz. z.f.) 15 mg (parastā z.f.)
<i>Gliclazidum</i> ATC A10BB09	Lieto 2 reizes dienā	80 mg	160 mg
<i>Gliclazidum MR</i> ATC A10BB09	Lieto reizi dienā	30 mg	60 mg
<i>Glimepiridum</i> ATC A10BB12	Lieto reizi dienā	1 mg	4 mg
<i>Glipizidum</i> ATC A10BB07	Lieto 1-2 reizes dienā	2,5 mg	10 mg
<i>Glipizidum GITS</i> ATC A10BB07	Lieto reizi dienā	5 mg	10 mg
<i>Gliquidonum</i> ATC A10BB08	Lieto 2-3 reizes dienā Pacienti ar sākotnēju nieru mazspēju	30 mg	90 mg
<i>Meglitinīdu grupas preparāti</i> A10BX			
<i>Repaglinidum</i> ATC A10BX02	Diabēta pacienti ar pēcēšanas hiperglikēmiju, bet ar normoglikēmiju tukšā dūšā, ja diētas terapijas un biguanīdu terapijas rezultātā netiek sasniegts $\text{HbA}_{1c} < 7 \%$	2 mg	6 mg
<i>Tiazolidīndionu grupas preparāti</i> A10BG			
<i>Rosiglitazonum</i> ATC A10BG02	Kombinācijā ar metformīnu (vai insulīnu) diabēta pacientiem ar insulīnrezistenci, ja: 1.ar metformīna devu 2 g dienā netiek sasniegts $\text{HbA}_{1c} < 7 \%$ un, ja ir SU grupas preparātu nepanesība vai kontrindikācijas; 2.ar metformīnu un SU kombinēto terapiju netiek sasniegts $\text{HbA}_{1c} < 7 \%$	4 mg	8 mg
<i>Pioglitazonum</i> ATC A10BG03	Kombinācijā ar metformīnu (vai insulīnu) diabēta pacientiem ar insulīnrezistenci, ja: 1.ar metformīna devu 2 g dienā netiek sasniegts $\text{HbA}_{1c} < 7 \%$ un, ja ir SU grupas preparātu nepanesība vai kontrindikācijas; 2.ar metformīnu un SU kombinēto terapiju netiek sasniegts $\text{HbA}_{1c} < 7 \%$	15 mg	45 mg

8. Antidiabētisko preparātu kombināciju lietošana atbilstoši kompensācijas nosacījumiem

ZVN (kombinācijas)	Diabēta pacientu grupa, kurai šo zāļu lietošana ir pamatota
Antidiabētiskā terapija	
<i>Metforminum</i> + SU grupas preparāti ATC (A10BA02+A10BB)	Diabēta pacienti, kuriem ar metformīnu monoterapijā nevar sasniegt diabēta kompensācijas mērķa lielumus
<i>Metforminum</i> + meglitinīdu grupas preparāti ATC (A10BA02+A10BX)	Diabēta pacienti ar pēcēšanas hiperglikēmiju, bet ar normoglikēmiju tukšā dūšā, ja diētas un biguanīdu terapijas rezultātā netiek sasniegts HbA _{1c} < 7 %
<i>Metforminum</i> + tiazolidīdionu grupas preparāti ATC (A10BA02+A10BG)	Diabēta pacienti ar insulīnrezistenci: 1. ar metformīna devu 2 g dienā netiek sasniegts HbA _{1c} < 7 % un, ja ir SU grupas preparātu nepanesība vai kontrindikācijas; 2. ar metformīnu un SU kombinēto terapiju netiek sasniegts HbA _{1c} < 7 %
<i>Metforminum</i> + insulīna grupas preparāti ATC (A10BA02+A10A)	Diabēta pacienti, kuriem ir insulīnrezistence, bet vienlaikus nepieciešama insulīna terapija
tiazolidīdionu grupas preparāti + insulīna grupas preparāti ATC (A10BG+A10A)	Diabēta pacienti, kuri nesasniedz labu CD kompensāciju un ir nepieciešama insulīnterapija

9. Rekomendācijas nefroprotektīvo medikamentu lietošanā

ZVN	Diabēta pacientu grupa, kurai šo zāļu lietošana ir pamatota	Rekomendējamā diennakts deva	
		Sākuma deva	Vidējā deva
AKE inhibitoru grupas preparāti C09AA			
<i>Captoprilum</i> ATC C09AA01	Diabēta pacienti ar mikroalbuminūriju vai proteīnūriju	12,5 mg (obligāti 2 - 3 reizes dienā)	25 mg
<i>Enalaprilum</i> ATC C09AA02	Diabēta pacienti ar mikroalbuminūriju vai proteīnūriju	5 mg (obligāti 2 reizes dienā)	10 mg
<i>Lisinoprilum</i> ATC C09AA03	Diabēta pacienti ar mikroalbuminūriju vai proteīnūriju	5 mg (reizi dienā)	5 mg
<i>Ramiprilum</i> ^{1, 2} ATC C09AA05	Diabēta pacienti ar mikroalbuminūriju vai proteīnūriju	1,25 mg (reizi dienā)	2,5 mg
<i>Fosinoprilum</i> ² ATC C09AA09	Diabēta pacienti ar mikroalbuminūriju vai proteīnūriju	10 mg (reizi dienā)	10 mg
<i>Quinaprilum</i> ² ATC C09AA06	Diabēta pacienti ar mikroalbuminūriju vai proteīnūriju	5 mg (reizi dienā)	10 mg
<i>Perindoprilum</i> ²	Diabēta pacienti ar	2 mg (reizi)	2 mg

ATC C09AA04	mikroalbuminūriju vai proteinūriju	dienā)	
<i>Trandolaprilum</i> ² ATC C09AA10	Diabēta pacienti ar mikroalbuminūriju vai proteinūriju	0,5 mg (reizi dienā)	1 mg
<i>Spiraprilum</i> ² ATC C09AA11	Diabēta pacienti ar mikroalbuminūriju vai proteinūriju	6 mg (reizi dienā)	6 mg
Angiotenzīna II receptoru blokatori C09CA			
<i>Losartanum</i> ^{2,3} ATC C09CA01	Diabēta pacienti, kuriem jālieto AKE I monoterapijā vai kombinācijā ar citu grupu antihipertensīviem medikamentiem, bet ir AKE I nepanesamība	50 mg	50-100 mg
<i>Irbesartanum</i> ^{2,3} ATC C09CA04	Diabēta pacienti, kuriem jālieto AKE I monoterapijā vai kombinācijā ar citu grupu antihipertensīviem medikamentiem, bet ir AKE I nepanesība	150 mg	300 mg
<i>Eprosartanum</i> ² ATC C09CA02	Diabēta pacienti, kuriem jālieto AKE I monoterapijā vai kombinācijā ar citu grupu antihipertensīviem medikamentiem, bet ir AKE I nepanesība	600 mg	600-800 mg
<i>Valsartanum</i> ² ATC C09CA03		80-160 mg	160- 300 mg
<i>Candesartanum</i> ² ATC C09CA06		8 mg	8-16 mg
<i>Olmესartanum</i> ² ATC C09CA08		10 mg	20-40 mg
<i>Telmisartanum</i> ² ATC C09CA07		20 mg	40-80 mg
Diurētiki- tiazīdiem līdzīgo medikamentu grupa C03BA			
Indapamīda SR zāļu forma ² ATC C03BA11	Izvēles medikaments arteriālās hipertensijas ārstēšanai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vai ar insulīnrezistenci vienlaicīgi ar pierādītu mikroalbuminūriju tikai (!) kombinācijā ar citu grupu antihipertensīviem medikamentiem	1,5 mg reizi dienā	1,5 mg

¹ Kompensēts diabēta pacientiem ar KSS vai insultu vai perifēro artēriju okluzīvo slimību anamnēzē un vismaz 1 papildus KV riska faktoru

² Nav iekļauti KZS cukura diabēta pacientu ārstēšanā ar nieru komplikācijām (E10.2 un E11.2).
Medikamenti tiek kompensēti hipertensīvo slimību ārstēšanai

³ Reģistrētās indikācijas norāda par šo zāļu lietošanu nieru bojājumu profilaksei un ārstēšanai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu

10. Rekomendācijas diabētiskās neiropātijas ārstēšanai

ZVN	Diabēta pacientu grupa, kurai šo zāļu lietošana ir pamatota	Rekomendējamā diennakts deva	
		Sākuma deva	Vidējā deva

Antidepressantu grupas preparāti N06A			
<i>Amitriptylinum</i> ATC N06AA09	Neiropātiskas sāpes diabēta pacientiem ar neiropātiju	12,5 mg	50 mg
<i>Clomipraminum</i> ATC N06AA04	Neiropātiskas sāpes diabēta pacientiem ar neiropātiju	10 mg	50 mg
<i>Duloxetine</i> ATC N06AX21	Neiropātiskas sāpes diabēta pacientiem ar neiropātiju un sirds ritma vai vadīšanas traucējumiem	60 mg	60 mg
Pretepileptiskie preparāti N03A			
<i>Carbamazepinum</i> ATC N03AF01	Neiropātiskas sāpes diabēta pacientiem ar neiropātiju	200 mg	400 mg
<i>Gabapentinum</i> ATC N03AX12	Neiropātiskas sāpes diabēta pacientiem ar neiropātiju un kardiovaskulārām slimībām, neefektīvas terapijas gadījumā ar tricikliskajiem antidepressantiem un citiem pretepileptiskiem medikamentiem	300 mg	1200 mg
<i>Pregabalinum*</i> ATC N03AX16	Neiropātiskas sāpes diabēta pacientiem ar neiropātiju	150- 300 mg	300-600 mg
Prokinētiskie preparāti A03FA			
<i>Metoclopramidum</i> ATC A03FA01	Pacienti ar diabētisko gastroparēzi	10 mg	30 mg
<i>Domperidonum</i> ATC A03FA03	Pacienti ar diabētisko gastroparēzi	10 mg	30 mg
Minerālkortikoidu grupas preparāti H02AA			
<i>Fludrocortisonum</i> ATC H02AA02	Pacienti ar ortostātisko hipotensiju autonomās diabētiskās neiropātijas gadījumā	0,1 mg	0,3 mg
Antioksidantu grupas preparāti A16AX			
<i>Acidum thioceticum</i> (<i>alfa liponskābe</i>) ATC A16AX01	Pacienti ar diabētisko polineuropātiju un/vai autonomo diabētisko neiropātiju	600 mg	600 mg
Opioidi N02A			
<i>Tramadolum</i> ATC N02AX02	Neiropātiskas sāpes diabēta pacientiem ar neiropātiju, ja nav efektīvi tricikliskie antidepressanti un/vai pretepileptiskie medikamenti	25 – 50 mg	100 mg

* Nav iekļauts KZS cukura diabēta ar neiroloģiskām komplikācijām (E10.4 un E11.4) ārstēšanai

11. Insulīnterapija

Indikācijas insulīnterapijas uzsākšanai

Ārstēšana ar insulīna preparātiem var būt ilglaicīga un īslaicīga.

Ilglaicīga insulīnterapija uzsākama (skat. 3. tabulu):

1. Ja pacientam ir 1. tipa cukura diabēts (autoimūnais) vai destruējošas dabas aizkuņģa dziedzera slimība (pankreatīts, audzējs).
2. 2.tipa cukura diabēta pacientiem, ja apmācība un adekvāta ārstēšana ar diētas terapiju, fizisko aktivitāti, ķermeņa svara samazināšanu un orāliem antidiabētiskajiem līdzekļiem

(metformīnu, sulfonilurīnvielas preparātiem, glinīdiem un glitazoniem) tomēr neļauj sasniegt glikēmijas mērķa skaitļus un atkārtoti sešu mēnešu laikā $HbA_{1c} > 6,5\%$, kas liecina par sliktu diabēta metabolo kompensāciju. Gados vecākiem diabēta pacientiem un pacientiem ar ierobežotām spējām pareizi lietot ārsta ieteiktos insulīna preparātus, ir pieļaujama insulīnterapijas uzsākšana pie augstākiem glikēmijas skaitļiem, respektīvi augstākiem HbA_{1c} rādītājiem.

3.tabula. Indikācijas ilglaicīgas insulīnterapijas uzsākšanai

Cukura diabēta tips	Kritēriji insulīnterapijas uzsākšanai
1.tipa diabēts	Klīniski un laboratoriski pamatots pastāvīgs endogēnā insulīna deficīts – pazemināts C peptīda līmenis asinīs, paaugstināts ketoacidozes risks
2.tipa diabēts	Neraugoties uz adekvātu ārstēšanu ar diētu, ķermeņa svara samazināšanu un terapiju ar orālajiem antidibētiskajiem līdzekļiem (metformīnu, sulfonilurīnvielas preparātiem, glinīdiem un glitazoniem), tomēr netiek sasniegta mērķa glikēmija
Aizkuņģa dziedzera vai aknu slimības izraisīts diabēts vai citu slimību, vai medikamentu izraisīts diabēts	Klīniski un laboratoriski pamatots pastāvīgs endogēnā insulīna deficīts – pazemināts C peptīda līmenis asinīs, paaugstināts ketoacidozes risks vai neefektīva orālā antidiabētiskā terapija

Islaicīgu insulīnterapiju uzsāk pacientiem, kuriem uz nenoteiktu laiku ir nepieciešama ārstēšana ar insulīna preparātiem, lai sasniegtu glikēmijas un HbA_{1c} mērķa rādītājus (skat. 4. tabulu) un īpašās situācijās (piemēram, akūts koronārs sindroms, akūts miokarda infarkts, pneimonija).

4.tabula. Indikācijas īslaicīgas insulīnterapijas uzsākšanai

Cukura diabēta tips	Kritēriji insulīnterapijas uzsākšanai
2.tipa diabēts	Liela un vidēja apjoma ķirurģiskas operācijas, akūtas interkurentas slimības (piemēram, miokarda infarkts, insults, pneimonija, pielonefrīts u.c. infekcijas slimības); aknu un nieru slimības; orālo antidiabētisko līdzekļu nepanesība
Gestācijas diabēts	Grūtniecības laikā jāveic ārstēšana ar insulīna preparātiem, ja pacientes apmācība un diētas terapija nenodrošina normālu tukšās dūšas un postprandiālo glikēmiju (skat. 5. tabulu un sadaļu “insulīnterapija grūtniecēm”)
Citu slimību vai medikamentu izraisīts diabēts	Periodā, kamēr ārstē pamatslimību (piemēram, Kušinga sindromu, akromegāliju) vai lieto diabetogēnus medikamentus (piemēram, glikokortikoidus), vai ar orālajiem antidibētiskajiem līdzekļiem neizdodas panākt glikēmijas mērķa skaitļus

Insulīna preparātu lietošana un iedalījums pa farmakoterapeitiskajām grupām

ĪDI – īslaicīgas darbības insulīna preparāti
VIDI - vidēji ilgās darbības insulīna preparāti
KDI - kombinētas darbības insulīna preparātu maisījumi
ĪDIA – īslaicīgas darbības insulīna analogi
IDIA - ilgstošas darbības insulīna analogi

5. tabula. Cukura diabēta pacienti, kuriem insulīna preparātu lietošana pamatota

Cukura diabēta tips un pavadošie traucējumi	ĪDI	VIDI	KDI	ĪDIA	IDIA
1.tipa cukura diabēta pacienti:					
-ar kognitīviem traucējumiem un gados vecāki pacienti;	✓	✓	✓	-	✓
-kuri ārstēšanā izmanto insulīna pumpi ⁵	✓	-	-	✓	-
-ar biežām hipoglikēmijām;	✓	✓	-	✓	✓
-ar nekoriģētu postprandiālu hiperglikēmiju;	✓	✓	✓*	✓	-
-ar labilu diabēta gaitu un biežām hipoglikēmijām, t.sk. nakts hipoglikēmijām;	-	✓	-	✓	✓
-kuriem, neskatoties uz apmācību, diētu, adekvātu intensificētu insulīna terapiju, laba metabolā kompensācija bez analogā insulīna preparātu lietošanas, saistīta ar biežām hipoglikēmijām, t.sk. nakts hipoglikēmijām;	✓	✓	✓*	✓	✓
- grūtnieces	✓	✓	-	✓**	-
2.tipa cukura diabēta pacienti:					
-cukura diabēta dekompensācija;	✓	✓	-	-	-
-bakteriālas un vīrusu infekcijas gadījumos, kad nepieciešama insulīnāterapija;	✓	✓	-	-	-
-perorālo antidiabētisko līdzekļu rezistence;	✓	✓	✓*	✓	✓
-glikotoksicitāte;	✓	✓	✓*	✓	-
-konvencionālās insulīnāterapijas ¹ ietvaros;	✓	✓	✓	✓	✓
-intensificētās konvencionālās insulīnāterapijas ² ietvaros;	✓	✓	-	✓	✓
-suplementārās insulīnāterapijas ³ ietvaros;	✓	-	-	✓	-
-funkcionālās intensificētās konvencionālās insulīnāterapijas ⁴ ietvaros;	✓	✓	-	✓	✓
-gadījumos, kad nav iespējams lietot perorālos antidiabētiskos preparātus vai to kontraindikāciju gadījumos;	✓	✓	✓	✓	✓

-kombinētas antidiabētiskās terapijas ietvaros, vienlaicīgi ar perorāliem antidiabētiskiem līdzekļiem;	✓	✓	✓	✓	✓
- kombinētas antidiabētiskās terapijas ietvaros, kad vienlaicīgi lieto perorālos antidiabētiskos līdzekļus un VID1 vai IDIA pirms gulētiešanas;	-	✓	-	-	✓
-ar nekoriģētu postprandiālu hiperglikēmiju un insulīna rezistenci;	-	✓	✓*	✓	✓
-kuri ārstēšanā izmanto insulīna pumpi;	✓	-	-	✓	-
- grūtnieces	✓	✓	-	✓**	-
Gestācijas diabēts	✓	✓	-	✓**	-
Citi diabēta tipi	✓	✓	✓	✓	✓
Atsauces	1.tips:1-7 2.tips: 1; 3-6; 8-24	1.tips:1-7 2.tips: 1; 3-6; 8- 24	14; 25-28; 58; 59	1.tips:14;15; 2937;3953;1 01105;2.tips: 44; 56-61	14;15;38-46; 62-66';68-77

¹ *Konvencionālā insulīnterapija* - īslaicīgas darbības insulīna injekcijas 1-2 reizes dienā pirms pamatēdienreizēm un vidēji ilgās darbības insulīna injekcijas 1-2 reizes dienā

² *Intensificētā konvencionālā insulīnterapija* - īslaicīgas darbības insulīna injekcijas pirms visām pamatēdienreizēm un vidēji ilgās darbības insulīna injekcijas 2-3 reizes dienā vai IDIA injekcijas 1-2 reizes dienā

³ *Suplementārā insulīnterapija* - īslaicīgas darbības insulīna injekcijas pirms visām pamatēdienreizēm

⁴ *Funkcionālā intensificētā konvencionālā insulīnterapija* - īslaicīgas darbības insulīna injekcijas pirms visām ēdienreizēm un vidēji ilgās darbības insulīna injekcijas 2-3 reizes dienā vai IDIA injekcijas 1-2 reizes dienā, veicot insulīna devu adaptāciju atkarībā no glikēmijas un dzīvesveida

⁵ *Nepārtrauktā subkutānā insulīna ievadīšana ar insulīna pumpi*

*Atsevišķos gadījumos postprandiālu hiperglikēmiju var koriģēt ar kombinētas darbības insulīna preparātu maisījumiem, ja to sastāvā ir insulīna analogi !

** Vienīgais īslaicīgas darbības insulīna analogs, kuru var lietot grūtniecības laikā ir insulīns *aspart* (Novo Rapid) kartridžos un pilnšīrcēs

Kontrindikācijas un stāvokļi, kad insulīna preparātu lietošana nav pamatota

Hipoglikēmiju un hipoglikēmiskās komas laikā

Insulinoma

Alerģiskas reakcijas pret aktīvo vielu vai palīgvielām

KZS iekļautie insulīna preparāti

Kombinētas darbības insulīna preparātu maisījumi ATC A10AD

Insuman Comb 25 (pilnšīrcēs, kartridžos)

Humulin M3 (pilnšīrcēs, kartridžos)

Vidēji ilgās darbības insulīna preparāti ATC A10AC

Humulin N (pilnšīrcēs, kartridžos)

Protaphane HM (flakonos, pilnšīrcēs)

Insuman Basal (pilnšīrcēs, kartridžos)

Īslaicīgas darbības insulīna preparāti ATC A10AB

Humulin R (kartridžos)
Insuman Rapid (kartridžos)
Actrapid HM (kartridžos)

Īslaicīgas darbības insulīna analogi ATC A10AB

Insulinum lispro - Humalog (kartridžos, pilnšļircēs) ATC A10AB04
Insulinum aspart - NovoRapid (kartridžos, pilnšļircēs) ATC A10AB05
Insulinum glulisine - Apidra (kartridžos, pilnšļircēs) ATC A10AB06

Ilgstošas darbības insulīna analogi ATC A10AE

Insulinum glargine - Lantus (kartridžos, pilnšļircēs) ATC A10AE04
Insulinum detemir - Levemir (pilnšļircēs) ATC A10AE05

Vidēji ilgās darbības analoga kombinācija ar ātras darbības insulīna analogu ATC A10AD

Insulinum aspart - NovoMix 30 (pilnšļircēs) ATC A10AD05
Insulinum lispro - Humalog Mix25 (kartridžos, pilnšļircēs), *Humalog Mix50* (kartridžos) ATC A10AD04

Insulīna preparātu lietošanas rekomendācijas esošās zāļu iegādes kompensācijas sistēmas ietvaros

Kompensējamo zāļu sarakstā iekļauti tikai kvalitatīvi, droši un efektīvi insulīna preparāti!

- Kā pirmās izvēles preparāti ir izvēlēti izmaksu ziņā lētākie cilvēka insulīna preparāti.
- Kā otrās izvēles preparāti ir izvēlēti izmaksu ziņā dārgākie insulīna analogu preparāti, norādot pacientu grupas, kurām šo medikamentu pielietošana ir pamatota, ņemot vērā esošo finansējuma apjomu.

6. tabula. Kompensējamo zāļu sarakstā iekļauto insulīna preparātu izvēle atbilstoši kompensācijas nosacījumiem

Insulīnpreparātu izvēles principi	Darbības sākums pēc subkutānas injekcijas ²	Darbības maksimums pēc subkutānas injekcijas ²	Efektīvās darbības ilgums ²
<i>Pirmās izvēles preparāti</i>			
<i>Īslaicīgas darbības cilvēka insulīna preparāti ATC A10AB01</i>			
Pamatterapija pēcēšanas insulīna substitūcijai, insulīna pumpjiem, insulīna infūzijai vai ievadei ar perfuzoru vai kombinācijā ar orāliem antidiabētiskiem līdzekļiem	Apm. 0,5-1 st.	Apm. 1 - 4 st.	Apm. 3 - 6 st.
<i>Vidēji ilgās darbības cilvēka insulīna preparāti ATC A10AC01</i>			
Pamatterapija bazālā insulīna substitūcijai vai kombinācijā ar orāliem antidiabētiskiem līdzekļiem	Apm. 1-2,5 st.	Apm. 3-12 st.	Apm.10 - 16 st.
<i>Kombinētas darbības dažādi insulīna maisījumi ATC A10AD</i>			
Pacientiem ar konvencionālo	Apm. 0,5 - 1 st.	Divfāzisks	Apm.10 - 16 st.

insulīnterapiju vai kombinācijā ar orāliem antidiabētiskajiem līdzekļiem (galvenokārt metformīnu)		maksimums (Apm. 2 - 8 st.)	
Otrās izvēles preparāti			
Īslaicīgas darbības insulīna analogi ATC A10AB			
<p>Pēcēšanas insulīna substitūcijai un insulīna pumpju¹ lietotājiem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. bērniem līdz 18.g.v. (var lietot arī kā pirmās izvēles preparātu) 2. pacientiem, kuriem jau ir uzsākta īslaicīgas darbības insulīna analogu lietošana 3. ja ar īslaicīgas darbības cilvēka insulīna preparātu lietošanu 3 mēnešu laikā neizdodas panākt mērķa glikēmiju un HbA_{1c} un izvairīties no smagām hipoglikēmijām un/vai nakts hipoglikēmijām 4. 2.tipa cukura diabēta pacientiem, kuriem, neskatoties uz 3 mēnešus ilgu adekvātu īslaicīgas darbības cilvēka insulīna preparātu lietošanu saglabājas izteikta pēcmaltītes hiperglikēmija <p>Insulīns <i>lispro</i> ATC A10AB04 Insulīns <i>aspart</i> ATC A10AB05 Insulīns <i>glulisine</i> ATC A10AB06</p>	<p>Apm. 15 min. laikā Apm.10-20 min. Apm.10-20 min.</p>	<p>Apm. 30-70 min. Apm. 1-3 st. -----</p>	<p>Apm. 3 st. Apm. 3 st. -----</p>
Ilgstošas darbības insulīna analogi ATC A10AE			
<ol style="list-style-type: none"> 1. 1. tipa cukura diabēta pacientiem, kuriem realizējot intensificēto insulīna terapiju, 3 mēnešu laikā netiek sasniegts HbA_{1c} < 6,5 % 2. 2. tipa cukura diabēta pacientiem, kuriem, ievērojot diētas terapiju un pēc 6 mēnešu insulīnterapijas lietošanas, netiek sasniegts HbA_{1c} < 7 % un medicīniskajos dokumentos ir fiksētas smagas hipoglikēmijas epizodes 3. 2. tipa cukura diabēta pacienti, kuriem C peptīda līmenis < 1,1 ng/ml <p><i>Insulinum glargine</i> ATC A10AE04 <i>Insulinum detemir</i> ATC A10AE05</p>	<p>Apm 1-1,5 st. -----</p>	<p>---- Apm. 3.-4.st. līdz 14 st. *</p>	<p>Vismaz 24 st. Atkarībā no devas līdz 24 st.</p>

¹ Insulīna pumpji nav iekļauti KZS

² Tabulā uzrādītie laiki ir atkarīgi no insulīna devas, ievadīšanas vietas u.c. faktoriem. Datu ieguves avoti insulīna preparātu darbības sākumam un maksimumam: zāļu apraksti un Valsts Zāļu aģentūrā apstiprinātās

lietošanas instrukcijas. Datu ieguves avots efektīvās darbības ilgumam : ” *Practical Insulin.A Handbook for Prescribers, American Diabetes Association, 2002*”

* Lietojot *Insulinum detemir* 0,2-0,4 DV/kg lielās devās, vairāk kā 50% no maksimālās iedarbības tiek novērota, sākot ar 3.-4. stundu un līdz pat aptuveni 14 stundām pēc devas ievadīšanas

Insulīnterapijas shēmas un insulīna preparātu izvēle, kā arī to maiņa ir tikai endokrinologa kompetencē!

Insulīna pumpja izmantošanas un izvēles rekomendācijas ^{78,79,93}

Diabēta pacienti, kuriem insulīna pumpja (nav iekļauti KZS) izmantošana pamatota ^{44, 82-101}

1. Cukura diabēta pacienti ar izteiktu rīta hiperglikēmiju (“ausmas” fenomenu), mainīgu vajadzību pēc insulīna dažādās diennakts stundās, straujām, izteiktām glikēmijas svārstībām, ko grūti koriģēt, izmantojot dažādas insulīna terapijas ārstēšanās shēmas.
2. Cukura diabēta pacienti ar biežām, smagām hipoglikēmijām, t.sk. nakts hipoglikēmijām un lielām, izteiktām glikēmijas svārstībām, ko grūti koriģēt, izmantojot dažādas insulīna terapijas shēmas.
3. Cukura diabēta pacienti ar diabētisko gastroparēzi, hipoglikēmiju nejušanas sindromu, dolorozo diabētisko neiropātiju un citām vēlnām, smagi izteiktām diabēta komplikācijām.
4. Cukura diabēta pacienti ar augstu diabēta kompensācijas motivāciju, lai panāktu labāku diabēta kompensāciju, nepalielinot hipoglikēmiju risku un biežumu.
5. Cukura diabēta pacientu pirms grūtniecības un grūtniecības laikā ar augstu diabēta kompensācijas motivāciju ^{80,81}.
6. Bērni un pusaudži ar cukura diabētu, lai iespējami ilgāk aizkavētu diabēta vēlīno sarežģītumu attīstību un ar augstu diabēta kompensācijas motivāciju.
7. Cukura diabēta pacienti ar mainīgu dzīves veidu, dzīves un darba režīmu, fizisko slodzi.

Kontrindikācijas insulīna ievadīšanai ar insulīna pumpi

1. Nevēlēšanās un nespēja kontrolēt glikēmiju vismaz 4 reizes dienā katru dienu.
2. Nespēja aprēķināt insulīna devas, atbilstoši diētas plānam.
3. Psiholoģiskas barjeras insulīna pumpja lietošanā.
4. Zema līdzestība un nevēlēšanās sadarboties ar ārstu, lai panāktu labu cukura diabēta kompensāciju.
5. Smagi un slikti koriģējami psihiskie traucējumi.
6. Nespēja segt izdevumus, kas saistīti ar insulīna pumpja izmantošanu.

12. Gestācijas diabēts jeb grūtniecības cukura diabēts

Gestācijas diabēts ir glikozes tolerances traucējumi, kas sākušies vai pirmo reizi konstatēti grūtniecības laikā. Nediagnosticēts un neārstēts gestācijas diabēts rada makrosomiju un sarežģītumus dzemdībās. Gestācijas diabēts visbiežāk manifestējas grūtniecības 24.-28. nedēļā. Visām grūtniecēm ar cukura diabēta riska faktoriem jānosaka

glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā jau pirmajā ārsta vizītē un jāveic OGTT ar 75 g glikozes starp 24. un 28. grūtniecības nedēļu. Ja glikozes līmenis plazmā pēc OGTT veikšanas pēc 2 stundām $\geq 7,8$ mmol/l, grūtniece nosūtāma pie endokrinologa tālākai izmeklēšanai. Ja ar diētas terapiju nav iespējams sasniegt glikēmijas un HbA_{1c} mērķa lielumus: glikozes līmenis tukšā dūšā $< 5,6$ mmol/l un 1 - 2 stundas pēc ēšanas $< 6,7$ mmol/l un HbA_{1c} $< 6,0$ %, tad uzsākama insulīnterapija, kas ir endokrinologa kompetencē un grūtniecei jāstājas endokrinologa uzskaitē. Jānosaka ketonvielas un mērījuma rezultātiem jābūt negatīviem. Galvenā uzmanība jāpievērš regulārai paškontrolei, ieskaitot pēcēšanas glikēmijas kontroli saskaņā ar vadlīnijām.

13. Grūtniecība pacientēm ar 1. un ar 2. tipa diabētu

Lai sasniegtu labu cukura diabēta metabolo kompensāciju grūtniecības laikā, vēl biežāk jāveic glikēmijas paškontroli un jāsasniedz cukura diabēta kompensācijas mērķa rādītāji. Plānojot grūtniecību un grūtniecības laikā, ar glikometru un teststrēmēlēm noteiktam glikozes līmenim asinīs pirms ēšanas un tukšā dūšā jābūt 3,9 – 5,6 mmol/l un 1 - 2 stundas pēc ēšanas $< 6,7$ mmol/l un HbA_{1c} $< 6,0$ %, nepieļaujot smagas hipoglikēmijas. Jānosaka ketonvielas un mērījuma rezultātiem jābūt negatīviem. Grūtniecības laikā orālie antidiabētiskie līdzekļi kontraindicēti! Ja 2. tipa diabēta pacientēm grūtniecības plānošanas laikā vai grūtniecības laikā ar diētas terapiju nav iespējams sasniegt labus cukura diabēta mērķa rādītājus, jāuzsāk insulīnterapija.

Atsauces

1. Heinemann L., Richter B. *Clinical pharmacology of human insulin*. *Diabetes Care*. 1993; 16 (Suppl 3): 90-100.
2. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-986.
3. Hellman R., Regan J., Rosen H. Effect of intensive treatment of diabetes on the risk of death or renal failure in NIDDM and IDDM. *Diabetes Care*. 1997; 20:258-264.
4. Herman W.H., Eastman R.C. The effects of treatment on the direct costs of diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21 (Suppl. 3): C19-C24.
5. Eastman R.C., Javitt J.C., Herman W.H., et al Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care*. 1997; 20:735-744.
6. *American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2002*. *Diabetes Care*. 2002; 25 (Suppl. 1): S1-S140.
7. Suhonen L., Hiilesmaa V., Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 43: 79-82, Jan 2000. Clinical study.
8. Levetan C.S., Salas J.R., Willets I.F., Zumof B. Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. *Am J Med*. 1995; 99: 22-28.
9. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [published erratum appears in *Lancet*. 1998; 352: 1557]. *Lancet*. 1998; 352: 854-865.
10. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [published erratum appears in *Lancet*. 1998; 352: 1557]. *Lancet*. 1998; 352: 854-865.
11. Ohkubo Y., Kishikawa H. Araki E., et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 28: 103-117.
12. Malmberg K., DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ*. 1997; 314: 1512-1515.

13. Hellman R., Hellman J., Rosen H. Intensive therapy program for diabetes management: effect on cardiac-specific mortality. *Cardiol Rev.* 1998; 15(4):30-31.
14. Pugh J.A., Wagner M.L., Sawyer J., Ramirez G., Tuley M., Friedberg S.J. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients. A metaanalysis. *Diabetes Care.* 1992; 15:953-959.
15. Bastyr E.J., Stuart C.A., Brodows R.G., et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, non fasting glucose, may be superior for lowering HbA_{1c}. IOEZ Study Group. *Diabetes Care.* 2000; 23:1236-1241.
16. Altman J.-J., Elian N., Bonnemaire M., et al. Safety of human insulin in poor-sighted elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 22 2089, Dec. 1999. Clinical study.
17. Fitzgerald J.T., Gruppen L.D., Anderson R.M., et al. The influence of treatment modality and ethnicity on attitudes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:313-318, Mar 2000. Clinical study.
18. Guvener N., Gedik O. Effects of combination of insulin and acarbose compared with insulin and gliclazide in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica* 36:93-97, Jun 1999. Clinical study.
19. Schiel R., Muller U.A. Intensive or conventional insulin therapy in type 2 diabetic patients? A population-based study on metabolic control and quality of life (The Jevin-trial). *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 107: 506-511, Nr 8, 1999. Clinical study.
20. Schroeder K.B., Gutschi L.M., Graham I. Glycemic control in type II diabetic post-surgical patients on subcutaneous sliding scale insulin. *Canadian Journal of Cardiology* 15 (Suppl. E): 33, Oct 1999. Clinical study, abstract.
21. Shohet J., Hashim S. The insulin-plus-sugar method for controlling recently diagnosed type 2 diabetes without hypoglycemia. *Diabetes Care* 23: 416-417, Mar 2000. 3 case reports.
22. Standl E., Baumgartl H.J., Fuchtenbusch M., et al. Effect of acarbose on additional insulin therapy in type 2 diabetic patients with late failure of sulphonylurea therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1:215-220, Jul 1999. Clinical study, abstract.
23. Lopez Alvarenga J.C., Aguilar Salinas C.A., Velasco Perez M.L., et al. Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1: 29-35, Jan 1999. Clinical study, abstract.
24. Lindstrom T., Nystrom F.H., Olsson A.G., et al. The lipoprotein profile differs during insulin treatment alone and combination therapy with insulin and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 16: 820-826, Oct 1999. Clinical study.
25. Jacobon L, Sogaard B, Riis A: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol* 56:399-403, 2000.
26. Roach P, Trautmann ME, Anderson JH, the Mix25 Study Group: Improved postprandial glycemia during treatment with an intermediate-acting insulin mixture, Mix25 (Abstract). *Diabetologia* 41 (Suppl. 1):A244, 1998.
27. Roach P, Trautmann M, Anderson J, the LM Study Group: Lower incidence of nocturnal hypoglycemia during treatment with a novel protamine-based formulation of insulin lispro (Abstract). *Diabetes* 47 (Suppl. 1):A92, 1998.
28. Heine R., Bilo H.G.J., Sikkenck A.C. Mixing short and intermediate acting insulins in the syringe: effect on postprandial blood glucose concentrations in Type 1 diabetics. *Br Med J* (1985) 290:204-205.
29. Bolli G.B., Di Marchi R.D., Park G.D., et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999, 42: 1151-1167.
30. Vajo Z., Duckworth W.C. Genetically engineered insulin analogs: diabetes in the new millenium. *Pharmacol Rev* 2000, 52:1-9.
31. Lalli C., Ciofetta M., Del Sindaco P., et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 2000, 23:1236-1241.
32. Raskin P., Guthrie R.A., Leiter L., et al. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000, 23: 583-588.
33. Frier B.M., Ewing F.M., Lindholm A., et al. Symptomatic and counterregulatory hormonal responses to acute hypoglycaemia induced by insulin aspart and soluble human insulin in Type 1 diabetes. *Diabetes/Metab Res Rev* 2000, 16:262-268.
34. Mortensen H.B., Lindholm A., Olsen B.S., et al. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000, 159:483-488.
35. Brunner G.A., Hirschberger S., Sendlhofer G., et al. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000, 17: 371-375.
36. Rosenfalk A.M., Thorsby P., Kjems L., et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000, 37: 41-46.

37. Bruttomesso D, Pianta A, Mari A, et al. Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 1999;48:99-105.
38. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42:1151-1167.
39. Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22:1607-1611.
40. Home PD. Rapid-acting insulin secretagogues: a clinical need? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107:S115-S119.
41. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JHJ, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1726-1731.
42. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group. *Diabetes Care*. 1998;21:1904-1909.
43. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med*. 1997;157:1249-1255.
44. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes*. 1997;46:440-443.
45. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. The Benelux-UK Insulin Lispro Study Group. *Diabetes Care*. 1997;20:1827-1832.
46. Feinglos MN, Thacker CH, English J, Bethel MA, Lane JD. Modification of postprandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20:1539-1542.
47. Bastyr III E.J., Johnson M.E., Trautmann M.E., et al. Insulin lispro in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus after oral agent failure. *Clinical Therapeutics* 21: 1703-1714, Oct 1999. Clinical study.
48. Mudaliar S.R., Lindberg F.A., Joyce M., et al. Insulin aspart (B28asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin. Absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetics subjects. *Diabetes Care*. 1999;22:1501-1506.
49. Raskin P., Jovanovic L., Guthrie R.A., et al. Insulin aspart (IAsp) improves glycemic control compared to human insulin (HI) for patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48 (Suppl.1): A115. Abstract 0496.
50. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes*. 1997;46:265-270.
51. Chase H.P., Garg S.K., et al. *Diabetes Care*. 2001; 24:430-434.
52. Lalli C., et al. *Diabetes Care*. 1999; 22: 468-477.
53. Home P.D., et al. *Diabet Med*. 2000; 17: 762-770.
54. Bhattacharyya A., Vice P.A. Insulin lispro, pregnancy and retinopathy. *Diabetes Care*. 22: 2101-2102, Dec 1999. Clinical study.
55. Buchibinder A., Miodovnik M., McElvy S., et al. Is insulin lispro a culprit in the progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182 (Suppl.):79, Part 2, Jan 2000. Clinical study.
56. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Hanssen KF, Madsbad S: Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 37:41–46, 2000.
57. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R: Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 157:1249–1255, 1997.
58. Jacobon L, Sogaard B, Riis A: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol* 56:399–403, 2000.
59. Roach P, Trautmann ME, Anderson JH, the Mix25 Study Group: Improved postprandial glycemia during treatment with an intermediate-acting insulin mixture, Mix25 (Abstract). *Diabetologia* 41 (Suppl. 1):A244, 1998
60. Roach P, Trautmann M, Anderson J, the LM Study Group: Lower incidence of nocturnal hypoglycemia during treatment with a novel protamine-based formulation of insulin lispro (Abstract). *Diabetes* 47 (Suppl. 1):A92, 1998

61. Jovanovic L., Ilic S., Pettitt D.J., et al. *Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes.* *Diabetes Care* 1999, 22:1422-1427.
62. Vajo Z, Duckworth WC. *Genetically engineered insulin analogs: diabetes in the new millenium.* *Pharmacol Rev.* 2000;52:1-9.
63. Pieber T.R., Eugene-Jolchine I., Derobert E., et al. *Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes.* *Diabetes Care* 23:157-162, Feb 2000. Comment.
64. Scholtz H.E., van Niekerk N., Meyer B.H., et al. *An assesment of the variability in the pharmacodinamics (glucose lowering effect) of HOE 901 compared to NPH and ultralente human insulins using the euglycaemic clamp technique.* *Diabetologia.* 1999; 42 (Suppl. 1); A235. Abstract 882.
65. Rosenstock J., Schwartz S., Clark C., et al. *Efficacy and safety of HOE 901 (insulin glargine) in subjects with type 2 DM: a 28-week randomized, NPH insulin-controlled trial.* *Diabetes.* 1999; 48 (Suppl. 1): A100. Abstract 0432.
66. Ratner R.E., Hirsch I.B., Mecca T.E., Wilson C.A. *Efficacy and safety of insulin glargine in subjects with type 1 diabetes: a 28-week randomized, NPH insulin-controlled trial.* *Diabetes.* 1999; 48 (Suppl. 1): A120. Abstract 0516.
67. Pieber T., Eugene-Jolchine I., Derobert E. *Efficacy and safety of HOE 901 in patients with Type 1 diabetes: a four week randomized, NPH insulin controlled trial.* *Diabetes (1998) 47 (1):* A62.
68. Pieber T., Eugene-Jolchine I., Derobert E. *Efficacy and safety of HOE 901 in patients with Type 1 diabetes: a four week randomized, NPH insulin controlled trial.* *Diabetes (1998) 47 (1):* A92.
69. Rosentock J., Park G., Zimmerman J. *Efficacy and safety of HOE 901 in patients with Type 1 DM: a four week randomized, NPH insulin controlled trial.* *Diabetes (1998) 47(1):* A92.
70. Matthews D.R., Pfeifer C. *A new long acting insulin (HOE 901) demonstrates less nocturnal hypoglycaemia when compared with protamine insulin in a clinical trial.* *Diabetologia (1998) 41(1):* A245.
71. Pieber T., Eugene-Jolchine I., Derobert E. *Efficacy and safety of HOE 901 in patients with Type 1 diabetes: a four week randomized, NPH insulin controlled trial.* *Diabetes (1998) 41 (1):* A49.
72. Heinemann L., Linkeschova R., Rave K., et al. *Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparasion with those of NPH insulin and placebo.* *Diabetes Care* 2000, 23:644-649.
73. Ratner R.E., Hirsch I.B., Neifing J.L., et al. *For the U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes.* *Diabetes Care* 2000, 23: 639-643.
74. Raskin P., Klaff L., Bergenstal R., et al. *A 16 week comparasion of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes.* *Diabetes Care* 2000, 23: 1666-1671.
75. Yki-Jarvinen H., Dressler A., Ziemer M. *for the HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin combination therapy in type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2002, 23: 1130-1136.
76. Lantus Package Insert. Aventis Pharmaceuticals Inc., Kansas City, MO April 2000.
77. Bolli G.B., Owens D.R. *Insulin glargine.* *Lancet* 2000, 356:443-5.
78. Martin J.M., Llewelyn J.A., Ristic S., et al. *Acceptability and safety of a new 3.0 re-usable insulin pen (HumaPenRm) in clinical use.* *Diabetes Nutrition & Metabolism* 12: 306-309, Oct 1999. Clinical study.
79. Altman J.-J., Elian N., Bonnemaire M., et al. *Safety of human insulin in poor-sighted elderly diabetic patients.* *Diabetes Care* 22: 2089, Dec 1999. Clinical study.
80. Garg S., et al. *Diabetes.* 1999; 48 (Suppl. 1):A61.
81. de Veciana M., et al. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1237-1241.
82. Garg S., et al. *Diabetes Obes Metab.* 2000; 2:307-311.
83. Pein et al. *Diabetologia.* 1996; 39 (Suppl. 1): A223.
84. Attia N., et al. *Diabetes Care.* 1998; 21: 817-822.
85. Routledge K.S., et al. *Pediatrics.* 1997; 100: 968-972.
86. Mortensen H.B., et al. *Eur J Pediatr.* 2000; 159: 483-488.
87. Boland E.A., Grey M., Oesterle A., et al. *Continuous subcutaneous Insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes.* *Diabetes Care* 22: 1779-1784, Nov 1999. Clinical study.
88. Melki V., Renard E., Lassmann-Vague V., et al. *Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps.* *Diabetes Care* 1998; 21:977-982.
89. Renner R., Pfitzner A., Trautmann M., et al. *Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment: results of a multicenter trial.* *Diabetes Care* 1999; 22: 784-788.
90. Bode B.W., Strange P. *Efficacy, safety, and pump compatibility of human insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes.* *Diabetes Care* 2001; 24:69-72.

91. Pein M., Hinselman C., Pfutzner A., Dreyer M. Catheter disconnection in type 1 diabetes patients treated with CSII: comparison of insulin lispro and human regular insulin. *Diabetologia* 1996; 39 (Suppl. 1): 223 (abstract).
92. Attia N., Jones T.W., Holcombe J., Tamborlane W.V. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:817-821.
93. Graff M.R., McClanahan M.A. Assessment by patients with diabetes mellitus of two insulin pen delivery systems versus a vial and syringe. *Clin Ther.* 1998; 20:486-496.
94. Jenings A.M., et al. Randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy in type 2 diabetic patients poorly controlled with sulfonylureas. *Diabetes Care.* 14(8):738-744, Aug. 1991.
95. Ilkova H., Glaser B., Tunckale A., Bagriacik N., Cerasi E. Induction of long term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment [with CSII]. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1353-1356.
96. de Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ, Aarsen RS, den Boer NC, Grose WF, van Strik R, de Visser JJ: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two – year follow –up a randomised, prospective trial. *Diabet Med* 1989 Dec; 6 (9) : 766 – 71
97. Lepore M, Pampanelli C, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordoni C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long- acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin Lispro. *Diabetes* 2000 Dec; 49 (12): 2142-8.
98. Mortensen Hb, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P et al: Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. *Hvidore Study Group un Childhood Diabetes. Diabet Med* 1998 Sep; 15(9): 752-9
99. Schiffrin AD, Desrosiers M, Aleyassine H, Belmonte MM: Intensified insulin therapy in the type 1 diabetic adolescent: a controlled trial. *Diabetes Care* 1984 Amr-Apr; 7(2): 107-13
100. Slijper FM, Beaufort CE, Bruining GJ, De Visser JJ, Aarsen RS, Kicken DA, Van Strik R: Psychological impact of continuous subcutaneous insulin therapy in non- selected newly diagnosed insulin dependent (type 1) diabetic children: evaluation after two years of therapy. *Diabete Metab* 1990 Jul-aug; 16(4): 273-7.
101. Brunetti P: Insulin therapy. *Minerva Endocrinol* 2001 Jun; 26(2): 65-86
102. Chase PH: The impact of the diabetes control and complications trial and Humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabete Care* 2001 Mar; 24(3); 430-434.
103. Tamas G et al., Insulin Aspart Study Group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Research and Clinical Practise* 2001: 000-000: 1-10
104. Home PD et al., Insulin aspart vs. human insulin in the management of long- term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetic Med* 2000: 17, 762-771.
105. Sacristan JA et al., Cost-effectiveness of insulin Lispro versus Regular insulin in patients with type 1 diabetes, based on severe hypoglycemia occurrence. Abstract.
106. Global Guideline for Type 2 Diabetes, International Diabetes Federation, 2005.
107. Vadlīnijas 1. tipa cukura diabēta pacientu ārstēšanā, Rīga 1997, Latvijas Diabēta asociācija.
108. 2. tipa CD pacientu aprūpes un ārstēšanas vadlīnijas, Rīga 2000, Latvijas Endokrinologu asociācija un Latvijas Diabēta asociācija.
109. Vadlīnijas bērnu un pusaudžu I tipa cukura diabēta diagnostikā, ārstēšanā un aprūpē, Rīga 1998, AML Bērnu slimnīcas Bērnu un pusaudžu endokrinoloģijas centrs.
110. 2. tipa CD pacientu aprūpes un ārstēšanas vadlīnijas, Rīga, 2007, Latvijas Diabēta asociācija un Latvijas Endokrinologu asociācija.
111. Kardiovaskulāro slimību profilakses vadlīnijas, Rīga, 2007, Latvijas Kardiologu biedrība.
112. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006 – 2007.