

ЖЕРДЕВА Н.Н.

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика,
кафедра диабетологии, г. Киев

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕХНИКИ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА НПХ В КАРТРИДЖАХ

Без сомнения, сахарный диабет (СД) на сегодняшний день является наиболее распространенным хроническим заболеванием и в последние десятилетия приобрел характер эндемии. Количество пациентов, больных СД, в мире превысило 280 млн. В Украине зарегистрировано более 1,2 млн человек, страдающих данным заболеванием. Но истинная картина распространенности заболевания в 2–2,5 раза выше. Помимо этого, ежедневно регистрируется до 200 тыс. новых случаев СД, и в 90,0 % случаев это СД 2-го типа.

Основное место в структуре заболеваемости и смертности от СД занимают макрососудистые осложнения. Известно, что риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) возрастает при СД 2-го типа в 5 раз, мозговых инсультов — в 3–4 раза, смертность от ИБС — в 3–6 раз. Также имеет место высокая распространенность микрососудистых осложнений. Риск развития хронической болезни почек при СД 2-го типа возрастает в 15–20 раз, потери зрения вследствие пролиферативной ретинопатии — в 10–25 раз. Возможность предупреждения развития осложнений СД, и в первую очередь сердечно-сосудистых поражений при достижении целевых значений гликемии, была доказана в многочисленных клинических исследованиях [1–4]. Так, в исследовании UKPDS было научно обосновано, что интенсивная тактика контроля гликемии, а именно снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с 7,9 до 7,0 %, снижала риск развития любого осложнения СД на 12,0 %, микроангиопатий — на 25,0 %, инфаркта миокарда (ИМ) — на 16,0 % [5]. Данные исследования DIGAMI 2 подтвердили, что уровень глюкозы является значительным и независимым предиктором отсроченной смертности у больных с ИМ. Таким образом, не осталось никаких сомнений по поводу того, что тщательный контроль глюкозы крови является значимой составной частью лечения ИМ [6]. Исходя из данных исследований, становится понятным, что основной профилактикой развития осложнений является жесткий контроль гликемии, а именно достижение и поддержание уровня HbA1c менее 7 %. Для достижения целевых значений необходимы интенсивная сахароснижающая терапия, раннее назначение инсулина. Только своевременное назначение адекватной сахароснижающей терапии, направленной на обеспечение соответ-

ствующего уровня метаболического контроля, снизит риск развития диабетических осложнений, и любое снижение гипергликемии будет иметь положительное значение.

Влияние интенсивной инсулинотерапии на функцию β -клеток и гликемический контроль у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа было доказано в многоцентровом рандомизированном в параллельных группах исследовании, проведенном в Китае. В исследовании принимали участие 436 пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, которые не получали сахароснижающую терапию. Больные были поделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты, находящиеся на РОМР-терапии, во вторую — на интенсивной инсулинотерапии, в третью — на пероральных сахароснижающих препаратах (ПСП). В этом исследовании было показано, что большинство лиц, достигших целевых значений за более короткий период времени (4,0 дня), составляли пациенты на инсулинотерапии в сравнении с группой находящихся на ПСП (9,3 дня). Через 2 недели после достижения стабильной нормогликемии лечение было остановлено. Частота ремиссии через один год была выше в группе лиц, находящихся на инсулинотерапии (51,1 % на РОМР-терапии и 44,9 % на интенсивной инсулинотерапии), в то время как в группе находящихся на ПСП частота ремиссии составила 26,7 %. Функциональное состояние β -клеток и острый инсулиновый ответ при наблюдении через 1 год статистически значимо улучшились в группе интенсивной инсулинотерапии, в то время как в группе находящихся на ПСП произошло статистически значимое ухудшение ответа [7]. Это исследование показало, насколько важно вовремя начинать инсулинотерапию. Ведь известно, что к моменту постановки диагноза СД 2-го типа происходит гибель до 50,0 % β -клеток. Однако в повседневной клинической практике у пациентов с СД 2-го типа инсулинотерапию начинают, когда уровень HbA1c превышает 10,0 %, при гибели 70,0 % β -клеток, и присутствуют осложнения СД, в том числе и макроваскулярные (часто неоднократные ИМ). Поэтому принципиальным подходом к ведению пациентов с СД 2-го типа является своевременная инсулинотерапия, а именно — добавление базального инсулина к пероральной сахароснижаю-

шей терапии, что может улучшить контроль гликемии и снизить риск развития осложнений.

Но, как показывает практика, одно только своевременное назначение инсулинотерапии не всегда может быть гарантией компенсации СД. Причиной этому часто является нарушение техники инсулинотерапии.

Один из факторов, влияющих на вариабельность абсорбции инсулина НПХ, — это гомогенность кристаллической суспензии. Как известно, перед использованием базального инсулина для обеспечения равномерного распределения суспензии необходимо шприц-ручку с находящимся в нем картриджем или флакон равномерно перевернуть 20 раз.

Однако у основной массы пациентов эта процедура вызывает эмоциональное раздражение, и в среднем они переворачивают картридж до 3–6 раз, что снижает качество терапии. Только 9,0 % пациентов выполняют данную процедуру с достаточной тщательностью.

В Германии было проведено исследование, целью которого была оценка влияния композиции различных картриджей (число и материал шариков) на точность конечной дозы в случаях, когда пациенты выполняют процедуру гомогенизации с меньшим количеством переворачиваний, чем указано в инструкции к медицинскому применению препарата [8]. Были взяты инсулины НПХ разных производителей (Sanofi-Aventis, Lilly, Novo Nordisk, Berlin-Chemie, B. Braun¹) (табл. 1).

Таблица 1. Количество и материал шариков для перемешивания в различных картриджах

Инсулин	Компания-производитель	Количество шариков	Материал	Вес, мг
Insuman Basal	Sanofi-Aventis	3	Металл	(3×) 33,4
Humulin N	Lilly	1	Стекло	18,7
Berlinsulin H Basal	Berlin-Chemie	1	Стекло	18,7
Insulin B Braun Basal	B. Braun	2	Стекло	(2×) 17,1
Protaphan Penfill	Novo Nordisk	1	Стекло	17,7

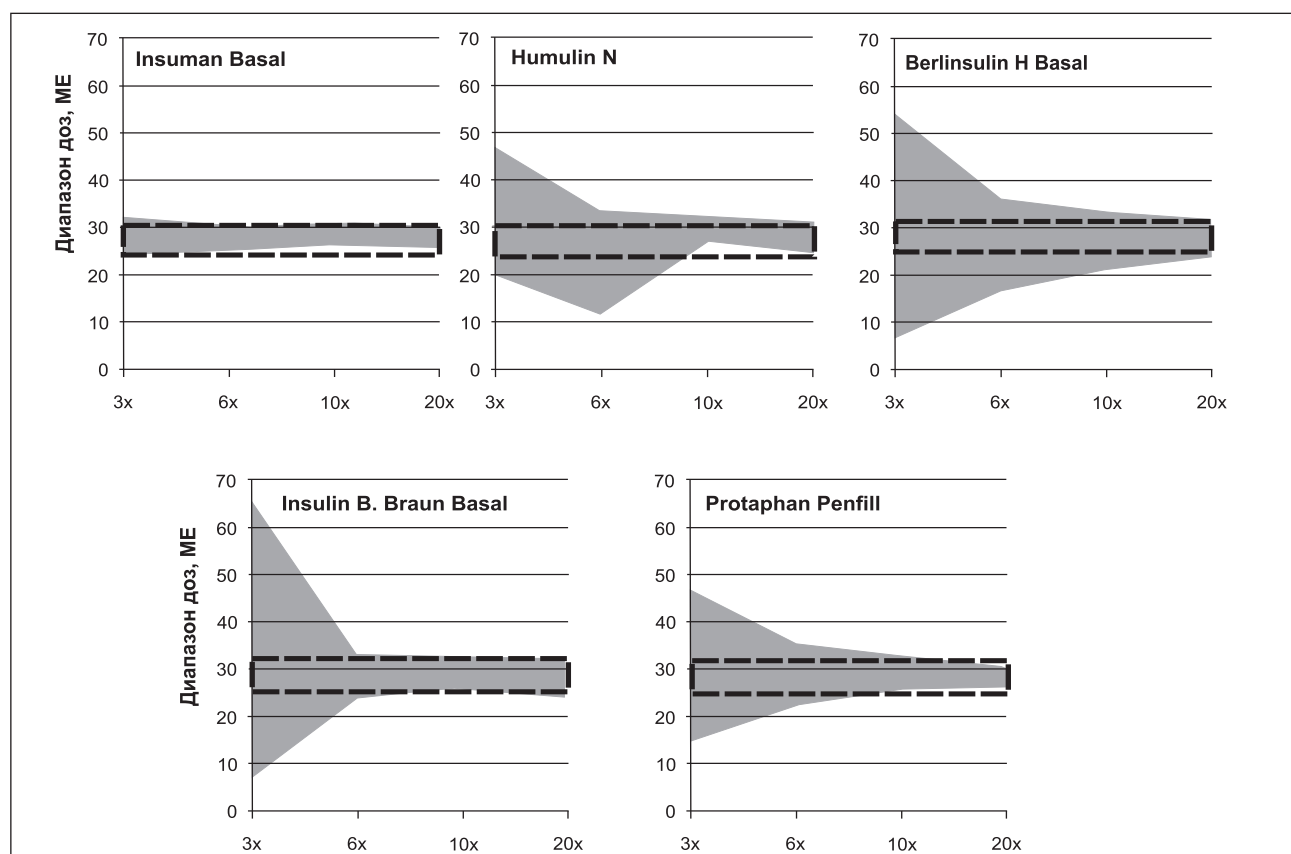


Рисунок 1. Диапазон изменения доз, отмеряемых шприц-ручками, при разном числе перемешиваний
Примечание: пунктирной линией обозначен произвольно установленный диапазон приемлемого отклонения от требуемой дозы, составляющий $\pm 10\%$ ($\pm 2,8$ МЕ)

¹ В Украине зарегистрированы следующие инсулины НПХ из представленных в исследовании: Инсуман® Базал («Санofi-Авентис»), протафан («Ново Нордиск») и хумулин («Лилли»).

Как видно из табл. 1, наибольшее количество шариков было представлено в картриджной форме Insuman Basal.

В течение 5 дней после 3, 6, 10 и 20 раз предварительного переворачивания из картриджей набирали дозу инсулина по 28 Ед для последующего определения его концентрации.

На рис. 1 представлены концентрации дозы набранного инсулина, исследованного при помощи хроматографии. Как видно, только при наборе дозы инсулина Insuman Basal за счет наличия в картридже 3 более тяжелых металлических шариков независимо от количества перемешиваний препарата концентрация инсулина оставалась одинаковой, в то время как при изучении других видов инсулина концентрация препаратов значительно варьировала в зависимости от числа перемешиваний. Так, процент отклонения при перемешивании 3, 6, 10 и 20 раз составлял соответственно 8,3; 2,1; 2,1 и 0,0 % для Insuman Basal, 33,3; 8,3; 2,1 и 0,0 % для Humulin N, 56,3; 18,8; 4,2 и 0,0 % для Protaphan Penfill, 35,4; 25,0; 12,5 и 4,2 % для Berlinsulin H Basal, 68,8; 10,4; 10,4 и 2,1 % для Insulin B. Braun Basal.

В заключение мы можем сделать выводы:

— Три более тяжелых металлических шарика в картриджах Инсуман® Базал обеспечивают лучшее перемешивание суспензии инсулина.

— В остальных картриджах (с 1 или 2 стеклянными шариками) получаемые дозы инсулина при неполных режимах ресуспензирования могут быть потенциально опасны при подкожном введении пациентам.

— Чем выше гомогенность суспензии инсулина, тем меньше вариабельность действия, а значит, ниже риск развития гипо- и гипергликемии.

— Результат — уверенность врача в назначении, более высокая эффективность лечения, лучшая компенсация СД.

Список литературы

1. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2560-2572.
2. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: «double diabetes» in the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 707-712.
3. Schaumberg D.A., Glynn R.J., Jenkins A.J. et al. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 2446-2453.
4. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 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. — Vol. 329. — P. 977-986.
5. UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.* — 2000. — Vol. 321. — P. 405-412.
6. Malmberg K. for the DIGAMI Study Group. Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — P. 2626-2632.
7. JianpingWeng, Yanbing Li et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patient with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicenter randomized parallel-group trial // *www.thelancet.com* — 2008. — Vol. 371. — P. 1753-1760.
8. Pia Kaiser, Sebastian Maxeiner et al. Assessment of the Mixing Efficiency of Neutral Protamine Hagedorn Cartridges // *Journal of Diabetes Science and Technology.* — 2010. — Vol. 4. — P. 652-657.

Получено 26.01.12 □