Инсулин НПХ. Эффективность перемешивания — эффективность дозирования

Д.м.н. Т.В. НИКОНОВА

NPH insulin. Effective mixing — effective dose regimen

T.V. NIKONOVA

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Инсулинотерапия — краеугольный камень лечения сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов — претерпела значительные изменения с момента получения первого инсулина 90 лет назад. Несмотря на бурное развитие этой области знаний, появление и широкое распространение аналогов инсулина, человеческие инсулины в настоящее время продолжают занимать важнейшее место в терапии СД. Среди них — инсулины НПХ (нейтральный протамин Хагедорна). При назначении этих препаратов врач должен быть уверен, что у пациентов есть необходимый минимум знаний и навыков, который позволит эффективно и безопасно проводить лечение. К этим навыкам относится привычка пациента перед каждой инъекцией перемешивать суспензию инсулина НПХ путем переворачивания или прокатывания между ладонями флакона или картриджа 20 раз, что обеспечивает равномерное распределение инсулина в суспензии и его точное дозирование. Для лучшего перемешивания инсулина НПХ производители помещают в картриджи 1—3 шарика из стекла или металла. В исследовании P. Kaiser и соавт. несколько лекарственных форм инсулина НПХ разных производителей прошли исследование на предмет точности дозирования инсулина (вариабельности выпускаемой дозы инсулина) в зависимости от числа переворачиваний картриджа для перемешивания инсулина НПХ. Концентрацию инсулина в выпускаемой дозе определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Во всех картриджах, кроме Инсуман Базал («Санофи»), отмечена значительная вариабельность выпускаемой дозы инсулина, если число переворачиваний было меньше 10 (3 или 6). Благодаря использованию в картриджах Инсуман Базал 3 более тяжелых металлических шариков можно ожидать, что точность дозирования в них сохранится, если пациент по какой-либо причине не проведет необходимую процедуру перемешивания перед инъекцией должным образом.

Ключевые слова: человеческий инсулин, инсулин НПХ, перемешивание, точность дозирования, ресуспензирование.

Insulin therapy, a corner stone of the treatment of diabetes mellitus, both type 1 and type 2, has undergone substantial modification since the manufacture of the first insulin preparations 90 years ago up to the present time. Human insulins, such as neutral protamin Hagedorn (NPH) insulins, remain a major instrument of therapy of diabetes mellitus despite rapid developments in this field of knowledge and the wide availability of insulin analogs. When prescribing these preparations, the attending physician should be absolutely confident that the patient has a minimum background of knowledge and skills indispensable for efficacious and safe treatment. Such skills include the habit of mixing NPH insulin suspensions by 20-fold turning the vial or the cartridge upside-down or rolling them between the palms in order to ensure the uniform distribution of insulin in the suspension and its accurate dosing. The manufactures place from one to three glass or metal bullets inside the vials and cartridges for more homogeneous mixing of their contents. P. Kaiser et al. undertook the study of several pharmaceutical forms of NPH insulin manufactured by different companies to estimate the accuracy of dosing (variability of the insulin dose depending on the number of turns of the cartridge for homogeneous mixing). The insulin concentration in a single dose was measured by high-performance liquid chromatography. Marked variability of the insulin dose after less than ten (three or six) turns was documented for all cartridges with the exception of Insuman Basal insulin cartridges («Sanofi»). It may be expected that the accuracy of dosing will not deteriorate using these cartridges owing to the presence in them of three heavy metal bullets even if the patient does not perform the necessary mixing procedure for one or another reason.

Key words: human insulin, HPH insulins, mixing, accuracy of dosing, resuspending.

Сахарный диабет (СД) является важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире. Это объясняется широким распространением заболевания, тяжестью поздних осложнений, дороговизной лечения, необходимого больным в течение всей жизни.

Это заболевание было хорошо известно еще много сотен лет назад, но до открытия инсулина СД оставался изнуряющей болезнью со смертельным исходом. Открытие инсулина Бантингом и Бестом в 1922 г. изменило ход истории лечения СД и дало пациентам надежду сохранить жизнь [1]. Впоследствии за это открытие была присуждена Нобелевская премия, а день рождения Бантинга (14 ноября) в настоящее время отмечается как Всемирный День Диабета.

Терапия СД — комплексная и включает в себя несколько компонентов: 1) диету; 2) применение лекарственных средств; 3) дозированную физическую нагрузку; 4) обучение больного и самоконтроль; 5) профилактику и лечение поздних осложнений СД.

Единственным методом лечения пациентов с СД 1-го типа в настоящее время является заместительная терапия инсулином.

© Т.В. Никонова, 2011

e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

В первые годы применения инсулинотерапии приходилось сталкиваться с многочисленными трудностями, которые сегодня представляют лишь исторический интерес [2]. Так, например, вначале большой проблемой были получение и стандартизация препаратов инсулина. Нерешенными вопросами в середине 20-х годов оставались и техника введения инсулина, и изменение дозы в зависимости от приема пищи, и систематический контроль действия инсулина, и вопрос о том, насколько самостоятельным может и должен быть больной при проведении лечения. Последовательность и быстрота, с которыми решались эти проблемы, были весьма неодинаковыми. Например, в Японии лишь в 1981 г. больным было официально разрешено самостоятельно вводить себе инсулин [3].

Уже вскоре после введения инсулина в терапевтическую практику пробовали увеличить длительность его действия внесением различных добавок. Первые попытки, например с гуммиарабиком, лецитином, масляными суспензиями, холестерином, провалились. Лишь в 1936 г. Хагедорну удалось создать протамин-инсулин. Протамин — белок со щелочными свойствами, который получали из молок лососевых рыб во время нереста. Протамин уменьшает растворимость инсулина при нейтральном pH. Нейтральный протамин Хагедорна (НПХ-инсулин) содержит инсулин и протамин в изофанных, т.е. в равных, количествах, при которых нет избытка ни инсулина, ни протамина (поэтому другое его название «изофан-инсулин») [4].

Чтобы при нейтральном pH протамин мог образовывать кристаллы инсулина, необходимо добавить небольшое количество цинка, фенола и/или крезола. Нейтральный pH препарата обеспечивается добавлением фосфатного буфера [5].

У здорового человека физиологическая секреция инсулина осуществляется непосредственно в воротную вену с постоянной скоростью около 1 ЕД/ч и увеличивается в ответ на прандиальные подъемы гликемии или гипергликемию, вызванную выбросом контринсулярных гормонов в ответ на стрессовую ситуацию, и уменьшается при физической активности [6]. При этом нормогликемия обеспечивается быстрой адекватной секрецией инсулина. Прием содержащей углеводы пищи приводит к немедленной секреции инсулина (1-я фаза), максимум действия которого достигается в течение 10 мин. Затем следует 2-я фаза секреции с максимумом действия через 20—40 мин. Присутствие более высокой концентрации инсулина в портальной системе по сравнению с периферической циркуляцией обеспечивает активное депонирование глюкозы в печени, которая принимает участие в поддержании гомеостаза глюкозы, выделяя ее в кровь из депо в перерывах между приемами пищи. У здорового человека в сутки вырабатывается в среднем от 30 до 60 ЕД инсулина, что составляет от 0,6 до 1 ЕД/кг массы тела. Эта секреция подразделяется на базальную (базисную) и пищевую (болюсную). Базисная секреция инсулина составляет около 1,0 ЕД/ч, т.е. 24 ЕД/сут. Стимулированная пищей секреция инсулина составляет от 1 до 1,5 ЕД инсулина на каждые 10—12 г углеводов. Известно также, что потребность в инсулине больше утром и чувствительность к нему возрастает в вечернее время. Все эти моменты имеют существенное значение для врача, поскольку задача современной инсулинотерапии заключается в том, чтобы имитировать с помощью препаратов инсулина разной длительности собственную секрецию инсулина. Этот вид инсулинотерапии получил название базис-болюсного принципа инсулинотерапии. Он положен в основу интенсифицированной инсулинотерапии, в том числе с использованием инсулиновых помп. При режиме многократных инъекций в качестве базального (фонового) инсулина используются препараты средней продолжительности и длительного действия, в качестве болюсного (пищевого, прандиального) используются препараты короткого и ультракороткого действия. При использовании инсулиновых помп роль и базального, и прандиального инсулина выполняют препараты короткого и ультракороткого действия.

По источнику получения или видовой принадлежности препараты инсулина разделяются на животные, человеческие и аналоги инсулина человека. Человеческие инсулины получают генно-инженерным путем. По времени действия препараты инсулина разделяются на препараты ультракороткого действия, короткого действия, средней продолжительности действия и длительного действия. Действие препаратов человеческого инсулина удлиняет протамин. Наиболее часто используются препараты НПХ [7, 8]. Эти препараты можно стабильно смешивать с инсулином короткого действия, что используется при изготовлении фиксированных смесей. Смешанные инсулины практически не применяются для лечения СД 1-го типа. Параметры действия инсулинов отражены в табл. 1.

Человеческий инсулин короткого действия и его аналоги имеют склонность к образованию фибрилл. Поэтому в препараты инсулина добавляют цинк и фенольный консервант, в присутствии которых образуются стабильные гексамеры. Поскольку всасываться в кровоток могут только мономеры, скорость абсорбции и профиль действия препарата зависят от скорости диссоциации гексамеров.

Инсулин НПХ относится к инсулинам средней продолжительности действия. Он рекомендован для лечения СД и используется миллионами больных СД 1-го и 2-го типов [9].

На действие инсулина после подкожной инъекции влияет много факторов, в том числе выбор места инъекции [10, 11], скорость всасывания из

Таблица 1. **Характеристика препаратов инсулина**

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Профиль действия		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин глулизин	Апидра	Через 5—15 мин	Через 1—2 ч	4—5 ч
	Инсулин лизпро	Хумалог			
	Инсулин аспарт	НовоРапид			
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	Инсуман Рапид ГТ Актрапид НМ Хумулин Регуляр Биосулин Р Инсуран Р Генсулин Р Ринсулин Р Росинсулин Р Хумодар Р	Через 20—30 мин	Через 2—4 ч	5—6 ч
Средней продолжительности действия	Изофан-инсулин человеческий генно-инженерный*	Инсуман базал ГТ Протафан НМ Хумулин НПХ Биосулин Н Инсуран НПХ Генсулин Н Ринсулин НПХ Росинсулин С Хумодар Б	Через 2 ч	Через 6—10 ч	12—16 ч
Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин	Лантус	Через 1—2 ч	Не выражен	До 24 ч
	Инсулин детемир	Левемир			
Смеси инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов**	Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный*	Инсуман Комб 25 ГТ Хумулин М3 Биосулин 30/70 Генсулин М30 Хумодар К25—100 Рек	Такие же, как у инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно		
Смеси ультракоротких аналогов инсулина и протаминированных аналогов инсулина***	Двухфазный инсулин лизпро*	Хумалог Микс 25	Такие же, как у аналогов ультракороткого действия и НПХ инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно		
	Двухфазный инсулин аспарт*	Новомикс 30 Новомикс 50 Новомикс 70			

Примечание. * — перед введением следует тщательно перемешать; ** — первая цифра — доля инсулина короткого действия, вторая цифра — доля НПХ-инсулина; *** — цифра — доля инсулина ультракороткого действия.

подкожной клетчатки [12], точность дозирования инъекционными устройствами [13], тип инсулина, условия окружающей среды.

В случаях назначения инсулина НПХ или фиксированных инсулиновых смесей, содержащих инсулин НПХ, к факторам, влияющим на скорость всасывания, прибавляется еще один — степень гомогенности кристаллической суспензии. Все используемые в настоящее время НПХ-картриджи требуют проведения перед инъекцией тщательного перемешивания кристаллической суспензии, поскольку без надлежащей гомогенизации препарата может наблюдаться значительная вариабельность подаваемой дозы [4, 14]. Точное дозирование инсулина НПХ достигается при 20-кратном переворачивании картриджа или «прокатывании» его в течение определенного времени между ладонями. Во избежание образования пузырьков картридж нельзя встряхивать [15]. Все производители картриджей НПХ рекомендуют для получения гомогенной суспензии переворачивать картридж не менее 10 раз. Но при этом в исследованиях показано, что процедура перемешивания суспензии инсулина раздражает пациентов и выполняется надлежащим образом далеко не всеми.

В своей работе P. Jehle и соавт. [16] обнаружили, что неадекватное ресуспензирование инсулина НПХ перед инъекцией шприц-ручкой — нередкое явление. Авторы определяли качество перемешивания по оптической плотности суспензии. Мутность суспензии была обусловлена наличием в ней комплексов инсулина, в то время как прозрачность

Таблица 2. **Число и состав перемешивающих шариков в разных типах картриджей с инсулином НПХ***

Инсулин	Производитель	Число шариков	Материал	Вес, мг
Инсуман базал (Insuman basal)	Санофи	3	Металл	(3×)33,4
Хумулин Н (Humulin N)	Lilly	1	Стекло	18,7
Берлинсулин Х базал (Berlinsulin H Basal)	Berlin-Chemie	1	Стекло	18,7
Инсулин Б. Браун базал (Insulin B. Braun basal)	B. Braun	2	Стекло	(2×) 17,1
Протафан (Protaphane)	Novo Nordisk	1	Стекло	17,7

Примечание. *В Российской Федерации зарегистрированы следующие формы инсулина НПХ из упомянутых в таблице: Инсуман базал ГТ (Инсуман базал), Хумулин НПХ (Хумулин Н), Протафан НМ Пенфилл (Протафан).

Таблица 3. **Среднее процентное отклонение выпускаемой дозы инсулина после различного числа переворачиваний картриджей**

Картриджи НПХ	Число переворачиваний и отклонение, %			
	3×	6×	10×	20×
Хумулин Н (Humulin N)	2,6±3,4*	1,4±3,0	0,8±0,8	0,3±0,3
Берлинсулин Х базал (Berlinsulin H basal)	4,4±6,0*	2,1±2,3*	1,8±1,6*	0,6±0,7*
Инсулин Б. Браун базал (Insulin B. Braun basal)	10,4±8,9*	1,5±1,2*	1,1±1,0	0,3±0,3
Протафан (Protaphane)	4,7±4,1*	1,7±1,5*	1,5±1,1	0,3±0,2
Инсуман базал (Insuman basal)	1,1±1,0	0,8±0,7	0,8±0,7	0,3±0,2

Примечание. * — $p<0,05$ при сравнении с Инсуман базал (Insuman basal).

определялась растворителем или растворенным инсулином в зависимости от используемого препарата. Лишь 10 (9%) из 109 больных, участвовавших в исследовании, перемешивали инсулин правильно, переворачивая картридж или прокатывая его между ладонями не менее 10 раз. После того, как пациентов обучили правильной технике ресуспензирования, авторы отметили, что у пациентов, соблюдающих эту технику, частота эпизодов гипогликемии была достоверно меньше, чем у несоблюдавших.

В более позднем исследовании A. Brown и соавт. [17], оценивая качество перемешивания инсулина НПХ пациентами с СД, показали, что только 1 из 180 пациентов перемешивал инсулин в соответствии с инструкцией производителя. В 40% картриджей, наполовину опустошенных пациентами, оптическая плотность суспензии инсулина значительно отличалась от ожидаемой. По заключению авторов, большинство пациентов перемешивают инсулин недостаточно, что может быть причиной введения неправильных доз инсулина при использовании шприц-ручек.

Как видно из результатов обоих исследований, больные пренебрегают правилами перемешивания суспензии инсулина. В результате этого производители картриджей вынуждены были искать новые технические решения для повышения эффективности процедуры ресуспензирования инсулина НПХ. Современные картриджи инсулина НПХ содержат в растворе маленькие шарики, помогающие перемешиванию. Однако этот компонент в настоящее время не стандартизирован, сами шарики значительно варьируют как по количеству (от 1 до 3), так и по материалу изготовления (металл, стекло).

P. Kaiser и соавт. проанализировали эффективность перемешивания инсулина НПХ с меньшей кратностью переворачиваний, чем рекомендовано [18]. В исследовании использовались картриджи с инсулином НПХ производства «Санофи», «Lilly», «Berlin-Chemie», «B. Braun» и «Novo Nordisk» (табл. 2).

С целью имитации ежедневного режима лечения пациента картриджи с инсулином опустошались на дозу 28 МЕ утром и вечером в течение 5 дней. Первую дозу получали после стандартной процедуры ресуспензирования (20 переворачиваний картриджа), последующие дозы получали после 3, 6, 10 переворачиваний (12 картриджей в каждой экспериментальной серии, две дозы в день). Концентрацию инсулина в дозах 1, 2, 6 и 10 определяли методом высокоэффективной хроматографии. В первых корректно приготовленных дозах (после 20 переворачиваний) наблюдались сравнимые концентрации инсулина, выпущенные из картриджей разных производителей. В большинстве остальных образцов были выявлены явные и значительные отклонения от заданной дозы, особенно при 3- и 6-кратном переворачивании картриджа (табл. 3).

Достичь эффективного ресуспензирования путем меньшего числа переворачиваний удалось только в картриджах Инсуман базал производства «Sanofi», в которые помещены 3 более тяжелых металлических шарика. При использовании остальных картриджей с 1 или 2 стеклянными шариками при несоблюдении официальной инструкции по применению была велика вероятность получения неправильной дозы, что представляет собой потенциальную опасность для пациентов.

Таким образом, понимание врачами, медицинскими сестрами и пациентами всех последствий неполного перемешивания инсулина НПХ повышает эффективность и безопасность инсулиноте-

рапии. Жизненно необходимо, чтобы пациенты переворачивали ручки с инсулином НПХ не менее 20 раз перед каждой инъекцией препарата. Эта рекомендация должна быть в программе обучения всех больных СД, получающих инсулин. В то же время использование более совершенной лекарственной формы инсулина НПХ (кардтриджи с 3 металлическими шариками) позволяет застраховаться от возможных последствий несоблюдения этих требований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Brostoff J.M., Keen H., Brostoff J.* A diabetic life before and after insulin era. Diabetologia 2007; 50: 1351—1353.
2. *Alberti G.* Lessons from the history of insulin. Diabetes Voice 2001; 46: 33—34.
3. *Ozawa H., Murai Y., Ozawa T.* A 50-year history of new drugs in Japan-the development and progress of anti-diabetic drugs and the epidemiological aspects of diabetes mellitus. Yakushigaku Zasshi 2003; 38: 1—27.
4. *Laubach E., Schwandt P., Ritter M.M.* Neutral protamine Hagedorn insulin. Lancet 2000; 355: 236.
5. *Murnaghan J.H., Talalay P.* John Jacob Abel and the crystallization of insulin. Persp Biol Med 1967; 10: 334—381.
6. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Лечение сахарного диабета и его осложнений. Медицина 2005; 512.
7. *Heinemann L., Sinha K., Weyer C. et al.* Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analogue NN304. Diabet Med 1999; 16: 332—338.
8. *Scholtz H.E., Pretorius S.G., Wessels D.H., Becker R.H.* Pharmacokinetic and glucodynamic variability: assessment of insulin glargine, NPH insulin and insulin ultralente in healthy volunteers using an euglycaemic clamp technique. Diabetologia 2005; 48: 1988—1995.
9. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. Diabetes Care 2009; 32: Suppl l: l—98.
10. *Bantle J.P., Neal L., Frankamp L.M.* Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type 1 diabetes subjects. Diabetes Care 1993; 16: 1592—1597.
11. *Thow J.C., Johnson A.B., Fulcher G., Home P.D.* Different absorption of isophane (NPH) insulin from subcutaneous and intramuscular sites suggests a need to reassess recommended insulin injection technique. Diabet Med 1990; 7: 600—602.
12. *Heinemann L.* Variability of insulin absorption and insulin action. Diabetes Technol Ther 2002; 4: 673—682.
13. *Hänel H., Weise A., Sun W. et al.* Differences in the dose accuracy of insulin pens. J Diabetes Sci Technol 2008; 2: 478—481.
14. *Jorgensen J.O., Flyvbjerg A., Jorgensen J.T. et al.* NPH insulin administration by means of a pen injector. Diabet Med 1998; 55: 574—576.
15. *Fisken R.A., Goulbourn J.* Treatment of insulin-dependent diabetes using an injection pen: control, problems and patients preferences. Diabetes Res 1989; 11: 195—197.
16. *Jehle P.M., Micheler C., Jehle D.R. et al.* Inadequate suspension of neutral protamine Hagendorn (NPH) insulin in pens. Lancet 1999; 354: 1604—1607.
17. *Brown A., Steel J.M., Duncan C. et al.* An assessment of the adequacy of suspension of insulin in pen injectors. Diabet Med 2004; 21: 604—608.
18. *Kaiser P., Maxeiner S., Weise A. et al.* Assessment of the Mixing Efficiency of Neutral Protamine Hagedorn Cartridges. J Diabetes Sci Technol 2010; 4: 652—657.