Некоторые технические проблемы инсулинотерапии и пути их решения

Д.м.н. Т.В. НИКОНОВА

Certain technical problems of insulin therapy and approaches to their solution

T.V.NIKONOVA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Единственным методом лечения сахарного диабета 1-го типа в настоящее время остается подкожное введение инсулина. На действие инсулина после подкожной инъекции влияет много факторов, в том числе выбор места инъекции, скорость всасывания из подкожной клетчатки, тип инсулина, условия окружающей среды. Важное значение имеет точность дозирования инсулина и усилие, необходимое для инъекции. Высокая точность дозирования инсулина способствует улучшению гликемического контроля. Шприц-ручка SoloSTAR обладает всеми свойствами современного средства введения инсулина: имеет шаг набора в 1 ЕД, возможность хода вперед/назад, требует меньшего усилия для инъекций, чем другие шприц-ручки, предварительно заполнена инсулином и утилизируется, когда кончается инсулин. В случаях назначения инсулина нейтрального протамина Хагедорна (НПХ) или фиксированных инсулиновых смесей, содержащих инсулин НПХ, к факторам, влияющим на действие инсулина, прибавляется еще один — степень гомогенности кристаллической суспензии. Достоинством инсулинов Инсуман Рапид и Инсуман Базал в одноразовых шприц-ручках SoloSTAR является технология ресуспензирования, благодаря которой достигается высокая степень гомогенности кристаллической суспензии.

Ключевые слова: ресуспензирование инсулина, шприц-ручки SoloSTAR , Инсуман Рапид, Инсуман Базал.

Subcutaneous injections of insulin thus far remain the main the sole method for the treatment of DM1. The action of subcutaneously administered insulin depends on a variety of factors, such as the injection site, absorption rate from subcutaneous tissue, type of insulin, environmental conditions, etc. Dosage accuracy and injection force are of paramount importance for the improvement of glycemic control. The SoloSTAR insulin pen has all the properties of modern devices for insulin administration; it is a disposable pre-filled pen, allowing to set doses in steps of 1 unit, adjust the dose backward and forward, and reduce the injection force compared with similar devices. One more factor influencing insulin action is homogeneity of the crystalline suspension in case of prescription of NPH insulin or fixed insulin mixtures. An advantage of using Insuman Rapid and Insuman Basal in the disposable pre-filled SoloSTAR insulin pens is the resuspension technology ensuring a high degree of homogeneity of the crystalline suspension.

Key words: insulin resuspension, SoloSTAR insulin pen, Insuman Rapid, Insuman Basal

В первые годы инсулинотерапии приходилось сталкиваться с многочисленными техническими трудностями. Дж. Маклеод (сотрудники которого Ф. Бантинг и Ч. Бест в 1921 г. получили инсулин) писал в своей книге «Инсулин и его применение в лечении диабета»: «Чтобы больной мог доверить самому себе свою собственную жизнь, ему нужно отлично овладеть определением дозы и введением инсулина». Это утверждение верно и сегодня, так как единственным методом лечения сахарного диабета 1-го типа (СД1) остается подкожное введение инсулина. Важным является правильное использование и инсулина, и современных средств его введения, к которым относятся шприцы, шприц-ручки и инсулиновые помпы.

Инсулин, как и любой другой лекарственный препарат, имеет ограниченную длительность хранения. На каждом флаконе или картридже указывается срок его годности. Запас инсулина должен храниться в холодильнике при температуре 2—8 °С, используемый препарат должен иметь комнатную температуру. Известно, что инсулин снижает свою активность под действием прямого солнечного света, поэтому после инъекции следует убирать флакон или шприц-ручку в упаковку. Инсулиновые шприцы по-прежнему являются альтернативой шприц-ручкам и позволяют вводить инсулин с высокой степенью дозирования. Особое внимание следует обращать на соответствие инсулина и используемого инсулинового шприца. До сих пор встречаются шприцы для инсулина с концентрацией 40 ЕД/мл, при этом в мире в настоящее время в основном выпускаются инсулины с концентрацией 100 ЕД/мл. Использование шприцев U-40 при наборе инсулина с концентрацией U-100 может приводить к значительным ошибкам в дозировании и тяжелым гипогликемиям. Шприцы желательно использовать один раз.

Первая шприц-ручка (полуавтоматический дозатор инсулина) появилась в 1985 г. Исходно шприц-ручки были разработаны для больных с нарушением зрения, которые не могли самостоятельно набрать инсулин в шприц. В дальнейшем их стали использовать все больные СД, так как они создают для боль-

© Т.В. Никонова, 2012

e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

ного определенные удобства, особенно при современных режимах интенсифицированной инсулинотерапии, когда приходится делать инъекции многократно в течение дня. Однако обращение со шприц-ручками в определенном смысле несколько сложнее, так что больные должны тщательно изучить инструкцию по использованию и строго ее придерживаться. Один из недостатков шприц-ручек состоит в том, что, когда в картридже остается небольшое количество инсулина (меньше нужной дозы), многие больные выбрасывают такой картридж и вместе с ним инсулин. Желательно, чтобы шприц-ручки имели шаг набора дозы не больше 1 ЕД, а для детей — даже 0,5 ЕД. Иглы для шприц-ручек должны использоваться только один раз. Чтобы сделать введение инсулина практически безболезненным, острие иглы подвергается специальной заточке и смазке с использованием новейших технологий. При многократном использовании игла затупляется, что может приводить к излишней травматизации подкожной клетчатки и развитию липогипертрофий. Часто больные продолжают вводить инсулин в эти уплотнения, так как инъекции инсулина в них менее болезненны. Однако всасывание инсулина из липодистрофических уплотнений неравномерное, что может ухудшить эффект. В настоящее время шприц-ручки выпускаются практически всеми зарубежными производителями инсулинов, а также производителями медицинского оборудования.

Шприц-ручка Лантус SoloSTAR была представлена в 2007 г., с ее помощью можно одновременно вводить до 80 ЕД инсулина в отличие от других шприц-ручек, которые позволяют ввести не более 60 ЕД. Шприц-ручка предварительно заполнена инсулином и утилизируется, когда кончается инсулин. Таким образом, отпадает необходимость менять картриджи инсулина, что существенно облегчает пользование такой шприц-ручкой. Шприц-ручка SoloSTAR имеет шаг набора в 1 ЕД. и возможность хода вперед/назад, т.е. обладает всеми свойствами современного средства введения инсулина.

Важным практическим аспектом инсулинотерапии с использованием шприц-ручек является усилие, которое необходимо применить для инъекции. В исследовании T. van der Burg и соавт., 2011 [1] сравнивались усилия, необходимые для введения инсулина с помощью шприц-ручки SoloSTAR (SoloSTAR; «Sanofi-Aventis») и других одноразовых шприц-ручек при различной скорости инъекции, рассчитываемой по объему выводимого инсулина. Исследовано 4 разных типа шприц-ручек: SoloSTAR с инсулином гларгин (серийный номер 40U286), FlexPen с инсулином детемир (серийный номер VH70215), NGFP с инсулином детемир (серийный номер VH70007) и KwikPen с инсулином лизпро (серийный номер A477063). Протестировано по 20 шприц-ручек каждого типа при двух скоростях введения инсулина (6 и 10 ЕД/с). Все тесты проводились с иглами, рекомендованными производителями, с одинаковым внешним диаметром 0,25 мм: BD Micro-Fine 0,25 мм (31 G) × 5 мм для SoloSTAR и KwikPen; NovoFine 0,25 мм (31 G) × 6 мм для FlexPen и NGFP. Тестирование проводилось с использованием тензометра («Zwick GmbH & Co. KG», Ульм, Германия) и датчика усилия (KAF-TC, Zwick GmbH & Co. KG, Ульм, Германия; номинальная нагрузка 200 Ньютон – Н) при стандартных атмосферных условиях. Предварительно было показано, что усилие, необходимое для инъекции инсулина, зависит в основном от следующих факторов: трения между движущимися частями механизма, трения между клапаном и стеклянной частью картриджа, трения жидкости (инсулина) и давления тканей. Поскольку давление тканей трудно измерить и воспроизвести в эксперименте с высокой степенью постоянства, во всех тестах инсулин из шприц-ручек выводился в стакан.

Из 4 одноразовых инсулиновых шприц-ручек для SoloSTAR понадобилось самое меньшее усилие независимо от вводимой дозы. При введении большей дозы у всех 4 ручек требовалось большее усилие, однако у SoloSTAR оно было существенно меньше, чем у других шприц-ручек. Эта разница наблюдалась как в отношении среднего, так и максимального усилия. Результаты этого исследования соответствуют опубликованным ранее данным лабораторных исследований, по которым SoloSTAR требовала меньшего усилия для инъекций, чем FlexPen [2]. Вместе с тем результаты исследований J. Rissler и соавт. [3] и T. Asakura и соавт. [4] указывают на меньшее усилие для инъекций у NGFP, чем у SoloSTAR. Несовпадение данных объясняется тем, что в упомянутых исследованиях ориентировались на линейную скорость (в мм/с) без учета объемной скорости (ЕД/с). В связи с различиями механизмов шприц-ручек, объем инсулина, высвобождаемый в секунду, у SoloSTAR на 27,5% больше, чем у FlexPen и NGFP.

В наблюдательном обзорном клиническом исследовании J. Carter и соавт., 2008 [5] была показана высокая удовлетворенность пациентов шприц-ручками SoloSTAR. В данном исследовании подавляющее число участников отметили легкость обучения использованию и простоту применения. Установлено положительное воздействие на различные психологические аспекты пациентов, в том числе преодоление нежелания использовать инсулин и повышение уверенности в способности управлять своим диабетом даже для пациентов с нарушениями подвижности кистей рук.

В исследовании T. Haak и соавт. [6], в котором нарушения кистевой моторики имелись у 16 пациентов и у 19% пациентов были нарушения зрения, большинство участников сочли SoloSTAR удобнее

для инъекций 40 ЕД инсулина по сравнению с FlexPen. Результаты этого исследования могут быть связаны с меньшим усилием, необходимым для инъекций [2]. Следует отметить, что это исследование проводилось в лабораторных условиях, при этом инсулин выводился в стакан, а не в ткань. Поэтому ощущения пациентами усилия в повседневной практике могут отличаться от экспериментальных результатов.

На действие инсулина после подкожной инъекции влияет много факторов, в том числе выбор места инъекции [7, 8], скорость всасывания из подкожной клетчатки [9], тип инсулина, условия окружающей среды. Инъекции должны всегда осуществляться в подкожно-жировую клетчатку, а не внутрикожно или внутримышечно. Попадание инсулина в мышечный слой может привести к непредсказуемым колебаниям гликемии. Для того чтобы избежать внутримышечной инъекции, используются короткие инсулиновые иглы — длиной 4, 5, 6 мм. У взрослых пациентов инъекции с помощью коротких игл не требуют формирования кожной складки; они должны выполняться под прямым углом к поверхности кожи. Для инъекций инсулина используется несколько областей: передняя поверхность живота, бедер, наружная поверхность плеч, ягодицы. Быстрее всего инсулин всасывается из области живота, инсулин короткого действия перед приемом пищи рекомендуется вводить именно в эту область, пролонгированный инсулин можно вводить в бедра или ягодицы.

Важное значение имеет точность дозирования инсулина [10]. В открытом рандомизированном исследовании N. Hermann [11] определялась точность дозирования инсулина с использованием шприц-ручек SoloSTAR с инсулинами гларгин (Лантус) и глулизин (Апидра). Шесть различных доз инсулина (10, 40 и 80 ЕД гларгина и 5, 15 и 30 ЕД глулизина) вводили в губку. Шприц-ручки взвешивали до и после выведения тестируемой дозы. Точность дозирования подсчитывалась согласно рекомендациям международной организации по стандартизации (ISO). Средние стандартные отклонения доз гларгина оставляли 0,24, 0,36 и 0,62 ЕД. для 10, 40 и 80 ЕД соответственно. Средние стандартные отклонения доз глулизина — 0,20, 0,29 и 0,34 ЕД для 5, 15 и 30 ЕД соответственно. Таким образом, исследование показало большую точность дозирования инсулинов в шприц-ручках SoloSTAR в соответствие со стандартами ISO. Высокая точность дозирования инсулина способствует улучшению гликемического контроля.

В отличие от других шприц-ручки SoloSTAR для базального и болюсного инсулинов имеют разный цвет, что позволяет больным легче различать эти инсулины, даже в случае плохого зрения. В исследовании F. Austin [12] было продемонстрировано, что цвета шприц-ручек SoloSTAR легко различить при тусклом свете; даже люди с нарушенным цветовосприятием четко видят отличия. Возможность дифференцировать инсулиновые шприц-ручки сводит к минимуму риск введения «не того» инсулина и соответственно уменьшает риск возникновения побочных эффектов лечения. Шприц-ручки SoloSTAR — единственные шприц-ручки, имеющие различный цвет корпуса, кнопки инъекции и селектора дозы для разных инсулинов.

Компанией «Sanofi» были выпущены также человеческие инсулины Инсуман Рапид и Инсуман Базал в одноразовых шприц-ручках SoloSTAR, которые имеют шаг набора в 1 ЕД, максимальную единовременную дозу инсулина до 80 ЕД, при этом дозу легко установить и адаптировать, хорошо слышны щелчки при наборе, легко подтвердить введение полной дозы (селектор возвращается к «0»), легко дифференцировать шприц-ручки, так как они имеют разные цвета для Инсумана Рапид и Инсумана Базал. В случаях назначения инсулина НПХ или фиксированных инсулиновых смесей, содержащих инсулин НПХ, к факторам, влияющим на действие инсулина, 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 вводимой дозы. Точное дозирование инсулина НПХ достигается при как минимум 10-кратном переворачивании картриджа или «прокатывании» его в течение определенного времени между ладонями. Во избежание образования пузырьков картридж нельзя встряхивать. Согласно инструкциям по применению инсулина НПХ в картриджах, для получения гомогенной суспензии необходимо переворачивать картридж не менее 10 раз. С другой стороны, в реальной практике считается, что процедура перемешивания суспензии инсулина раздражает пациентов. P. Jehle и соавт. [13] обнаружили, что неадекватное ресуспензирование инсулина НПХ перед инъекцией шприц-ручкой — нередкое явление среди пациентов. Хотя авторы не определяли точную дозу инсулина, они оценивали ее косвенно по оптической плотности суспензии. Мутность суспензии была обусловлена наличием в ней комплексов инсулина, тогда как прозрачность 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

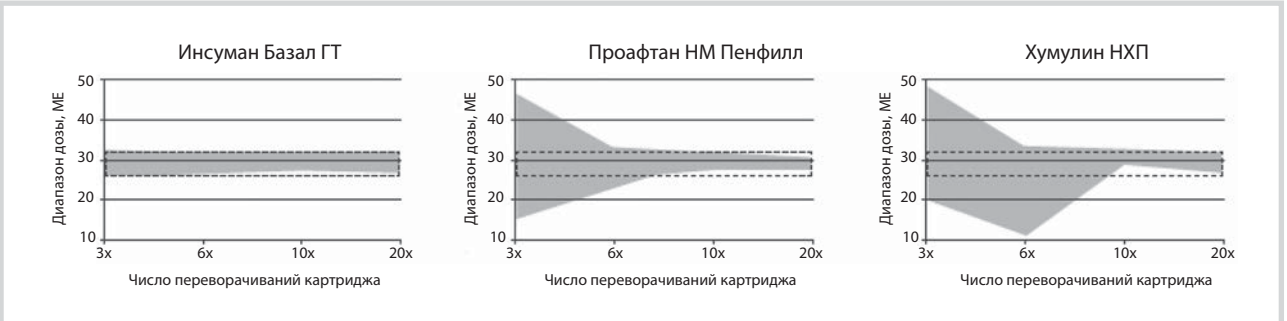
Число и состав перемешивающих шариков в разных типах картриджей с инсулином НПХ [14]

Инсулин	Производитель	Число шариков	Материал	Вес (мг)
Инсуман Базал	«Sanofi-Aventis»	3	Металл	(3 ′) 33,4
Хумулин НПХ	«Lilly»	1	Стекло	18,7
Берлинсулин Х Базал	«Berlin-Chemie»	1	Стекло	18,7
Инсулин Б. Браун Базал	«B. Braun»	2	Стекло	(2 ′) 17,1
Протафан Пенфилл	«Novo Nordisk»	1	Стекло	17,7

эпизодов гипогликемии была значимо ниже, чем у несоблюдавших. Авторы рекомендовали переворачивать ручки с инсулином НПХ не менее 20 раз, причем эта рекомендация должна была включаться в программу обучения больных. Позднее было показано, что только один из 180 пациентов перемешивает инсулин в соответствии с инструкцией производителя. В 40% картриджей, наполовину опустошенных пациентами, оптическая плотность суспензии инсулина значительно отличалась от ожидаемой. Таким образом, больные часто пренебрегают правилами перемешивания суспензии инсулина. Современные картриджи инсулина НПХ содержат в растворе специально разработанные шарики, помогающие перемешиванию. Однако этот компонент в настоящее время не стандартизирован, сами шарики значительно варьируют как по количеству (от одного до трех), так и по материалу изготовления (металл, стекло).

P. Kaiser и соавт. [14] оценивали эффективность перемешивания инсулина НПХ с меньшей кратностью переворачиваний, чем рекомендовано. В исследовании использовались картриджи с инсулином НПХ производства «Sanofi-Aventis», «Lilly», «Berlin-Chemie», «B. Braun и Novo Nordisk» **(см. таблицу)**.

С целью имитации ежедневного режима лечения пациента картриджи с инсулином опустошались на 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 или 20 переворачиваний (12 картриджей в каждой экспериментальной серии, две дозы в день). Концентрацию инсулина в дозах 1, 2, 6, и 10 определяли методом жидкостной хроматографии высокого давления. В первых корректно приготовленных дозах наблюдались сравнимые концентрации инсулина. В большинстве остальных образцов были выявлены явные и значительные отклонения от заданной дозы, особенно при 3- и 6-кратном переворачивании картриджа. Достичь эффективного ресуспензирования путем меньшего числа переворачиваний удалось только в картриджах «Sanofi-Aventis», содержащих три более тяжелых металлических шарика. Во всех остальных картриджах с меньшим количеством шариков при несоблюдении официальной инструкции по применению была велика вероятность получения неправильной дозы. Все применявшиеся в данном исследовании картриджи обеспечивают точное дозирование инсулина при его 20-кратном перемешивании в соответствии с инструкцией производителя. Неадекватность дозирования вследствие низкой гомогенизации при несоблюдении инструкции по применению может приводить к увеличению дозировок инсулина, что должно учитываться при планировании затрат на лечение. Кроме того, введение инсулина с низкой концентрацией действующего вещества может привести к повышению концентрации оставшейся в картридже части суспензии и соответственно увеличению риска превышения концентрации инсулина в единице суспензии препарата при следующих инъекциях. Только Инсуман Базал ГТ, по результатам исследований, имеет необходимую точность дозирования **(см. рисунок)** при при 3-кратном переворачивании картриджа.



Дозирование Инсумана Базал ГТ в шприц-ручках SoloSTAR в сравнении с другими инсулинами НПХ.

Таким образом, можно ожидать, что потенциальные расходы на другие, кроме Инсумана, препараты инсулина НПХ, могут быть несколько выше вследствие возможного увеличения их дозировок из-за плохого перемешивания. Необходимо уделять больше внимания технике инъекций как при первичном, так и при повторном обучении больных (особенно применяющих инсулин НПХ) процедуре его эффективного перемешивания. Особенную озабоченность в связи с этим вызывают неблагоприятные клинические эффекты гипогликемий, равно как и затраты здравоохранения на их лечение. Стоимость лечения тяжелой гипогликемии, включая вызов скорой/неотложной помощи, составляет, по некоторым оценкам, 12 тыс. руб. [15].

Появление одноразовых шприц-ручек SoloSTAR намного облегчило жизнь как пациентам, так и эндокринологам. Потенциальные экономические преимущества использования данной шприц-ручки представляют интерес для рационального использования средств, выделяемых на лекарственное обеспечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *van der Burg T.* Injection Force of SoloSTAR® Compared with Other Disposable Insulin Pen Devices at Constant Volume Flow Rates. J Diabet Sci Technol 2011; 5: 1.
2. *Clarke A., Spollett G.* Dose accuracy and injection force dynamics of a novel disposable insulin pen. Exp Opin Drug Del 2007; 4: 2: 165—174.
3. *Rissler J., Jørgensen C., Rye Hansen M., Hansen N.A.* Evaluation of the injection force dynamics of a modified prefilled insulin pen. Exp Opin Pharmacother 2008; 9: 13: 2217—2222.
4. *Asakura T., Seino H., Kageyama M., Yohkoh N.* Evaluation of injection force of three insulin delivery pens. Exp Opin Pharmacother 2009; 10: 9: 1389—1393.
5. *Carter J., Roberts A.* Usability of a pre-filled insulin injection device in a 3-month observational survey of everyday clinical practice in Australia. Curr Med Res Opin 2008; 24: 10: 2741—2749.
6. *Haak T., Edelman S., Walter C., Lecointre B., Spollett G.* Comparison of usability and patient preference for the new disposable insulin device Solostar versus Flexpen, lilly disposable pen, and a prototype pen: an open-label study. Clin Ther 2007; 29: 4: 650—660.
7. *Thow J.C., Johnson A.B., Fulcher G., Home P.D.* Different absorption of isophane (НПХ) insulin from subcutaneous and intramuscular sites suggests a need to reassess recommended insulin injection technique. Diabet Med 1990; 7: 7: 600—602,
8. *Bantle J.P., Neal L., Frankamp L.M.* Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type 1 diabetes subjects. Diabet Care 1993; 16: 12: 1592—1597.
9. *Heinemann L.* Variability of insulin absorption and insulin action. Diabet Technol Ther 2002; 4: 5: 673—682.
10. *Hänel H., Weise A., Sun W., Pfützner J.W., Thomé N., Pfützner A.* Differences in the dose accuracy of insulin pens. J Diabet Sci Technol 2008; 2: 3: 478—481.
11. *Hermanns N.* Dosing accuracy with a novel pen device (SoloSTAR) as performed by patients with diabetes in a clinical setting. Diabet Technol Ther 2008; 10: 4: 322—327.
12. *Austin F.* Lantus SoloSTAR and Apidra SoloSTAR pen colors contributes to the differentiation by users with normal vision and by users with impaired color vision. Seventh Annual Meeting of the Diabetes Technology Society. San Francisco 2007; abstract.
13. *Jehle P.M., Micheler C., Jehle D.R., Breitig D., Boehm B.O.* Inadequate suspension of neutral protamine Hagendorn (НПХ) insulin in pens. Lancet 1999; 354: 9190: 1604—1607.
14. *Kaiser P., Maxeiner S., Weise A., Nolden F., Borck A., Forst T., Pfutzner A.* Assessment of the Mixing Effciency of Neutral Protamine Hagedorn Cartridges. J Diabet Sci Technol 2010; 4: 3: 652—657.
15. *Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И. и др.* Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете 2-го типа. Клин фармакол терап 2009; 18: 2: 92—96.