

Динамика гликемии после подкожного введения инсулинов Ринсулин НПХ и Р в сравнении с инсулинами Протафан и Актрапид при старте инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

А.А. КАЛИННИКОВА¹, к.м.н. Л.Г. СТРОНГИН¹, проф. А.В. ПЕТРОВ¹, Т.А. НЕЛЮБИНА²

Dynamics of glycemia following subcutaneous administration of Rinsulins NPH and P in comparison with insulins Protaphane and Actrapid at the onset of insulinotherapy in the patients with type 2 diabetes mellitus

A.A. KALINNIKOVA, L.G. STRONGIN, A.V. PETROV, T.A. NELYUBINA

¹Нижегородская государственная медицинская академия; ²эндокринологическое отделение МЛПУ «Городская больница №2» Дзержинска

Внедрение в практику новых препаратов инсулина требует клинических данных, подтверждающих их сопоставимость с широко используемыми инсулинами. Работа посвящена изучению сахарснижающего эффекта после однократного введения инсулинов ринсулин Р и НПХ («Национальные биотехнологии», Россия) в сравнении с инсулинами актрапид и протафан («НовоНордиск», Дания) у 18 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, впервые начинающих инсулинотерапию в условиях стационара. В течение 4 дней после госпитализации пациентам в случайном порядке вводились исследуемые препараты, ежедневно 10-кратно проводилось измерение гликемии. Достоверных различий в динамике гликемии не получено, что свидетельствует об эквивалентности изучаемых препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинотерапия, гликемия, эффективность.

The introduction of novel insulin analogs into medical practice requires clinical data confirming their comparability with the currently used preparations. The objective of present work was to compare the hypoglycemic action of a single injection of Rinsulins NPH and P (Natsional'nye tekhnologii, Russia) on the one hand and insulins Protaphane and Actrapid (Novo Nordisk, Denmark) on the other hand in 18 insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus treated in the hospital environment. The tested analogs were randomly administered to the patients within 4 days after hospitalization. Blood glucose levels were measured ten times each day. No significant difference in the dynamics of glycemia between the patients treated with either group of preparations was documented.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, glycemia, efficacy.

Инсулинотерапия является одним из основных методов компенсации углеводного обмена при сахарном диабете 2-го типа (СДII) наряду с применением пероральных сахарснижающих препаратов, изменениями питания, физическими нагрузками. Ее значение увеличивается с нарастанием продолжительности СДII, сопровождающимся снижением функции бета-клеток поджелудочной железы [1]. По разным оценкам, 20–50% пациентов с СД нуждаются в постоянном применении инсулина для достижения целевых показателей контроля углеводного обмена [2, 4, 5].

Инсулинотерапия наряду с компенсацией углеводного обмена может приводить к таким побочным эффектам, как гипогликемии, повышение массы тела, требует от пациентов дополнительных усилий по контролю заболевания, знаний и умений [3]. В обеспечении эффективности и безопасности инсулинотерапии большое значение имеют особенности применяемых препаратов. Важными характеристиками препаратов инсулина являются

как концентрация препарата и его биологическая активность, так и скорость поступления в кровоток при подкожном введении, что определяет степень сахарснижающего эффекта в разные моменты времени. В результате профиль действия инсулина является важнейшим фактором эффективности и безопасности лечения [6].

При характеристике новых препаратов инсулина, появляющихся в клинической практике, представляет интерес не только их средний сахарснижающий эффект, который может быть оценен по средним показателям гликемии (при самоконтроле) в течение длительного времени или по динамике уровня гликированного гемоглобина на фоне лечения. Сопоставимость профилей действия различных препаратов одной группы (НПХ-инсулинов и инсулинов короткого действия) является важным условием их клинической эквивалентности. Оценка этого параметра может быть проведена путем сравнения динамики гликемии после введения инсулина при постоянном мониторинговании гликемии

или частом определении уровня глюкозы крови с помощью систем самоконтроля.

В настоящей статье представлены данные, полученные в ходе сравнительного исследования препаратов Ринсулин Р и Ринсулин НПХ («Национальные биотехнологии», Россия), актрапид и протафан компании «НовоНордиск» (Дания) у пациентов с СДII, впервые начинающих инсулинотерапию в условиях стационара.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с СДII, планово госпитализированные для начала инсулинотерапии в эндокринологическое отделение клиники и подписавшие информированное согласие. Исключались пациенты, имевшие на момент госпитализации какие-либо сопутствующие острые заболевания или обострения хронических заболеваний, кетонурию, хроническую почечную недостаточность, активный гепатит или цирроз печени (по данным клинического обследования при поступлении в стационар). В исследование включены 18 пациентов, средний возраст составил 57,4 года (5—95 лет). Преобладали женщины (72,2%). Индекс массы тела колебался от 20,1 до 35,7 кг/м² (в среднем составил 29,5 кг/м²). Окружность талии в среднем составила 102,3 см. Исходная гликемия колебалась от 7,2 до 18,4 ммоль/л (в среднем составляя 12,4 ммоль/л). Все пациенты до исследования применяли только пероральную сахарснижающую терапию. Глибенкламид применяли 100% пациентов. Дозы его колебались от 7,5 до 15 мг. Метформин (в дозах 500—2000 мг) применяли 66,7% пациентов. Показания к инсулинотерапии устанавливались по стойкой гипергликемии (>12 ммоль/л в венозной крови натощак в течение 1 мес и уровню HbA_{1c} >7,5%) или по наличию симптомов декомпенсации при меньших уровнях гликемии при приеме максимальных доз метформина и глибенкламида, а также при непереносимости перо-

ральных препаратов (метформин) или иных ограничений пероральной терапии.

При поступлении определялось соответствие пациентов критериям включения и исключения; пациенты подписывали информированное согласие на исследование, проводилось обучение самоконтролю гликемии, случайным образом определялся порядок введения инсулинов. После этого пациентам каждый день в 8 ч 30 мин в течение 4 дней вводился один из препаратов инсулина — ринсулин НПХ и протафан в дозах 0,1 Ед/кг в 1-й и 3-й день и ринсулин Р и актрапид в дозах 0,07 Ед/кг во 2-й и 4-й день (рис. 1). Последовательность введения инсулинов в каждой паре (пара инсулинов промежуточного действия и пара инсулинов короткого действия) определялась бросанием монеты, в то время как порядок чередования (НПХ, рапид) оставался фиксированным. Пациенты продолжали получать пероральные сахарснижающие препараты в прежних дозах, питание и физическая активность ограничивались распорядком отделения.

Оценка динамики гликемии производилась на основании десятикратного ежедневного измерения уровня сахара в крови, проводимого с помощью глюкометра Accu-Check Go. Первое измерение осуществлялось перед введением инсулина и принималось за исходное для данного дня. Последующие измерения проводились с интервалами, указанными на рис. 1 на протяжении 12 ч для НПХ-инсулинов и на протяжении 8 ч — для инсулинов короткого действия.

При обработке результатов проводилось сравнение динамики гликемии для каждой точки измерения в парах ринсулин НПХ/протафан и ринсулин Р/актрапид, а также среднего показателя гликемии. При статистической обработке данных для оценки достоверности различий был использован парный критерий Вилкоксона. Использовался программный пакет Statistica 7.0 StatSoft Inc. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.

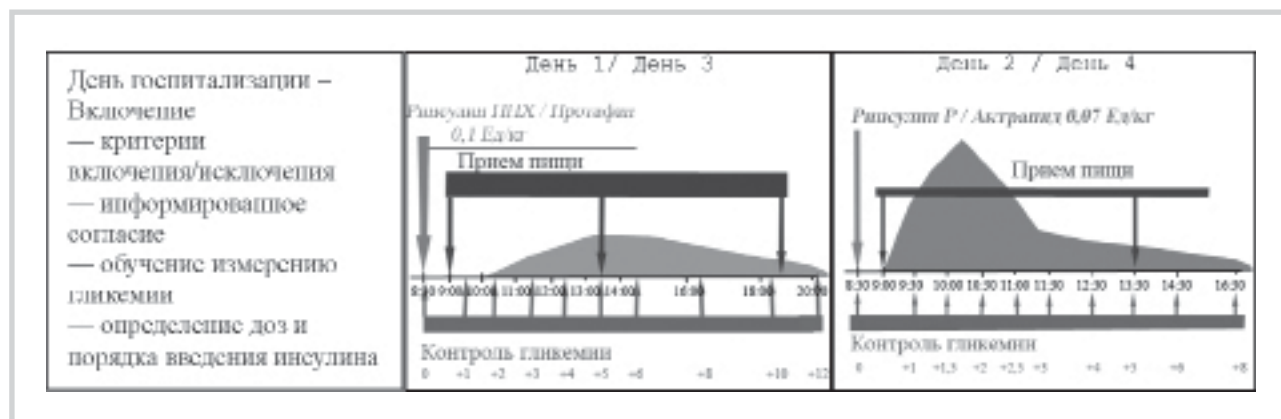


Рис. 1. Дизайн исследования.

Изменение гликемии по сравнению с исходным уровнем для пар инсулинов ринсулин НПХ/протафан и ринсулин Р/актрапид

№ измерения	Ринсулин НПХ	Протафан	<i>p</i>	Ринсулин Р	Актрапид	<i>p</i>
2	2,6 (2,04)	2,2 (1,53)	0,18	2,6 (1,81)	3,5 (2,23)	0,29
3	4,0 (1,71)	3,1 (1,63)	0,12	4,0 (1,46)	4,3 (1,65)	0,33
4	2,2 (1,88)	2,2 (2,44)	0,91	3,4 (2,0)	3,9 (1,67)	0,38
5	1,2 (3,04)	1,0 (2,02)	0,59	2,4 (1,84)	3,1 (1,69)	0,19
6	-1,1 (2,35)	-0,5 (1,87)	0,84	2,2 (2,23)	2,5 (1,52)	0,71
7	1,4 (3,25)	2,1 (2,74)	0,62	1,5 (2,32)	1,3 (2,34)	0,45
8	1,4 (2,68)	1,5 (2,9)	0,9	0,2 (1,74)	0,1 (1,37)	0,92
9	2,7 (3,04)	3,1 (3,23)	0,5	2,2 (2,53)	2,6 (1,98)	0,53
10	2,1 (2,66)	3,0 (2,98)	0,14	3,3 (3,69)	2,1 (3,42)	0,29
Среднее	1,8 (2,84)	2,0 (2,63)	0,89	2,4 (2,45)	2,6 (2,36)	0,37

Результаты и обсуждение

Всего были обследованы 18 пациентов. Средняя гликемия натощак для всех дней исследования составила 11,6 ммоль/л, что характеризует выраженность исходной декомпенсации СДII. Исходная гликемия достоверно не различалась в парах инсулинов — 12,1 мкмоль/л против 11,3 мкмоль/л в паре ринсулин НПХ/протафан (*p*=0,26) и 11,7 мкмоль/л против 11,3 мкмоль/л в паре ринсулин Р/актрапид (*p*=0,3). Таким образом, уровень гликемии перед введением инсулина был сходен для каждого препарата из пары.

Динамика гликемии имела сходный профиль после введения НПХ-инсулинов и инсулинов короткого действия (рис. 2). Различия между профилями пар обусловлены несовпадением времени измерения (для НПХ-инсулинов интервал между точками измерения был больше, чем для инсулинов короткого действия).

На фоне введения инсулина протафан отмечалась тенденция к более низким показателям глике-

мии как исходно, так и в течение первых 5 ч после введения. В дальнейшем кривые практически совпадали, как и кривые гликемии на фоне действия инсулинов короткого действия. При статистическом анализе различия в действии инсулинов не достигали степени достоверности (см. таблицу).

Данные таблицы демонстрируют отсутствие достоверных различий в изменении гликемии в каждый момент измерения. В обеих парах инсулинов отмечается первоначальный подъем гликемии с максимумом через 1,5–2 ч после инъекции, соответствующий абсорбционному периоду после приема пищи (через 30 мин после инъекции инсулина). В дальнейшем при введении НПХ-инсулинов уровень гликемии снижается, достигая исходных или даже более низких значений (через 5 ч после введения препарата). Наблюдаемые впоследствии колебания гликемии определяются приемами пищи. Во всех случаях различия в динамике гликемии на фоне разных препаратов были минимальными и далеко не достигали порога достоверности (*p*>0,1).

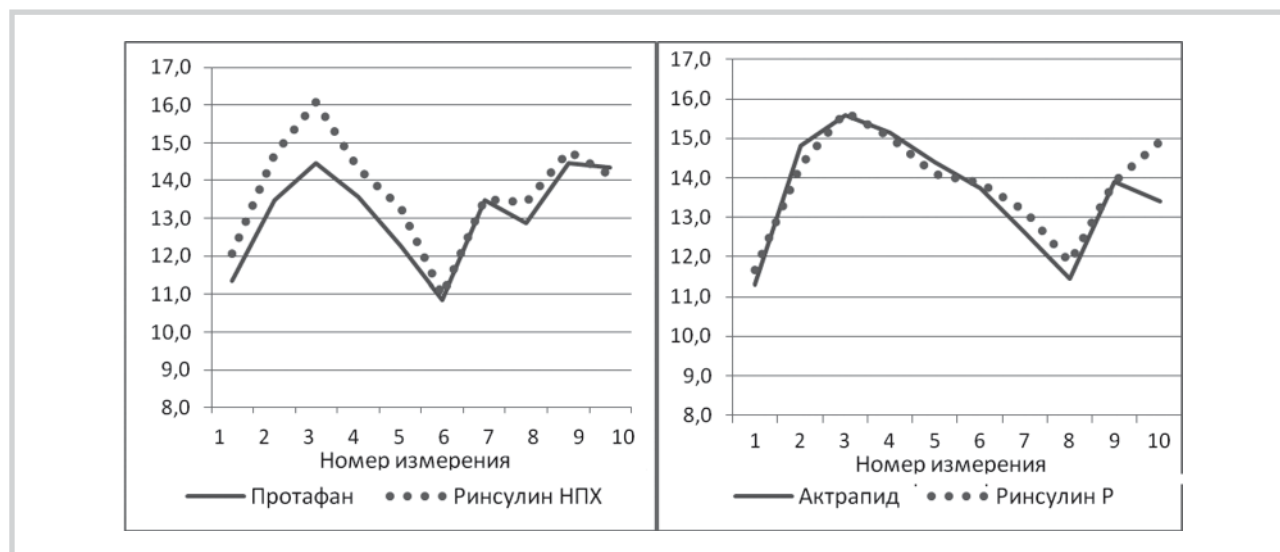


Рис. 2. Показатели гликемии на фоне действия НПХ-инсулинов и инсулинов короткого действия.

Заключение

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют говорить об эквивалентности действия препаратов Ринсулин НПХ и Протафан, Ринсулин Р и Актрапид как в среднем, так и для отдельных временных точек, что свидетельствует о сопоставимой эффективности этих препаратов у обследованной группы лиц. Приведенные результаты в сочетании с

данными других исследований, посвященных оценке безопасности ринсулинов НПХ и Р и их эффективности, оцениваемой по изменению уровня гликированного гемоглобина, свидетельствуют о возможности применения этих препаратов для начала инсулинотерапии у пациентов, ранее не получавших инсулин, а также (при необходимости) для замены ими других препаратов инсулина в тех же дозах, как и традиционно применяемые препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аметов А.С.* Современные методы терапии сахарного диабета 2-го типа. РМЖ 2008; 16: 4: 170—178.
2. *Аметов А.С., Карпова Е.В.* Оценка эффективности инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике. РМЖ 2008; 16: 9: 1000—1006.
3. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М.* Инсулинотерапия сахарного диабета на современном этапе. Лечащий врач 2006; №2.
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545—2559.
5. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560—2572.
6. *Hompesch M., Troupin B., Heise T., Elbroend B., Endahl L., Haahr H., Heinemann L.* Time-action profile of insulin detemir and NPH insulin in patients with type 2 diabetes from different ethnic groups. Diabetes Obes Metab 2006; 8: 5: 568—573.