

Эффективность и безопасность использования Ринсулина Р и Ринсулина НПХ в условиях амбулаторной практики

к.м.н. Н.А. Демидов¹, О.А. Мишра²

¹ ГБУЗ «Больница "Кузнички"» Департамента здравоохранения Москвы

² ГБУЗ «ГП № 5» Департамента Здравоохранения Москвы

Для цитирования. Демидов Н.А., Мишра О.А. Эффективность и безопасность использования Ринсулина Р и Ринсулина НПХ в условиях амбулаторной практики // РМЖ. 2016. № 1. С. 1–1.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из самых быстро распространяющихся неинфекционных эпидемией в мире. В течение многих лет темпы прироста количества больных СД значительно превосходят прогнозы экспертов.

Численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к началу 2016 г. достигла 400 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 г. СД будет страдать каждый 10-й житель планеты [1, 2].

По данным Государственного регистра на 01.01.2016 в РФ зарегистрировано 4,3 млн больных СД. По результатам исследования Nation, общее количество больных диабетом в РФ превышает 6 млн человек.

Терапия препаратами инсулина является одним из распространенных видов лечения СД 2-го типа. При инициации инсулинотерапии у больных СД 2-го типа наиболее частым ее вариантом является использование только базального инсулина (52% случаев). Гораздо реже для старта используется базис-болюсная инсулинотерапия (15% случаев) и терапия с использованием готовых смесей инсулина (23%) [3].

За всю историю использования препараты инсулина претерпели значительные изменения, пройдя путь от животных инсулинов к препаратам человеческого полусинтетического и генно-инженерного инсулина и далее к инсулиновым аналогам.

За последние 20 лет в арсенале врача-эндокринолога регулярно появляются новые виды аналогов инсулина ультракороткого, сверхдлительного действия, двухфазные. Это значительно расширяет терапевтические возможности и повышает безопасность инсулинотерапии в различных клинических ситуациях.

При этом во многих исследованиях показано, что эффективность сахароснижающего действия препаратов генно-инженерного инсулина и инсулиновых аналогов существенно не отличается [4, 5]. Наиболее значимые различия между препаратами генно-инженерного инсулина и инсулиновыми аналогами наблюдаются в частоте развития гипогликемических состояний и влиянии на массу тела [4, 5].

Основным критерием, определяющим необходимость применения аналогов инсулина, является невозможность безопасного, с точки зрения риска развития гипогликемических состояний, достижения целевых показателей углеводного обмена при применении генно-инженерного инсулина. Если же терапевтическая цель может быть безопасно достигнута при использовании

генно-инженерного инсулина, то применение в данной ситуации препаратов этой группы можно считать оправданным.

В рамках мероприятий по импортозамещению, проводимых Правительством РФ, приоритет при проведении государственных закупок отдается препаратам, произведенным на территории РФ. Использование в терапии СД отечественных генно-инженерных препаратов инсулина человека – Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ («Герофарм») – может обеспечить своевременный старт и интенсификацию инсулинотерапии пациентов с СД [6–8]. Полный цикл производства данных препаратов включает производство субстанции и производство готовых лекарственных форм.

Для внедрения в рутинную клиническую практику препаратов Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ в лечебных учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы проведена наблюдательная программа, в которой приняли участие 386 больных СД.

Цель программы: изучение в реальных клинических условиях эффективности и безопасности применения инсулинов Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ («Герофарм») в терапии больных СД 2-го типа, удовлетворенности пациентов терапией данными препаратами, эффективности и безопасности использования для введения Ринсулина шприц-ручек Автопен-классик.

Задачи программы: изучить динамику показателей углеводного обмена (уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), глюкоза плазмы постпрандиальная (ППГ) и HbA1c), динамику массы тела, частоту развития и тяжесть гипогликемических состояний на фоне терапии Ринсулином Р и Ринсулином НПХ. Оценить приверженность пациентов к терапии Ринсулином Р и Ринсулином НПХ с помощью анкетирования.

Оценить удобство, функциональность и приверженность к использованию шприц-ручки Автопен-классик с помощью опросников.

Материал и методы

В клиническом наблюдении приняли участие 386 пациентов с СД 2-го типа. Пациенты наблюдались в течение 6 мес. В наблюдение включались пациенты, которым была необходима инициация инсулинотерапии, либо перевод с терапии препаратами инсулина иностранного производства на терапию Ринсулином Р и Ринсулином НПХ.

В рамках программы использовались такие принципы инсулинотерапии, как своевременная инициация, оптимизация дозировки (титрация до целевых показа-

телей и интенсификация). Выбор тактики лечения осуществлялся лечащим врачом в условиях обычной клинической практики.

Критерии включения.

1. Больные СД 2-го типа в возрасте от 18 до 80 лет.
2. Пациенты с впервые выявленным СД и HbA1c более 9,0%, либо пациенты, не достигшие индивидуальных целевых значений HbA1c на предыдущей терапии.

Дизайн программы

Многоцентровая когортная открытая наблюдательная программа. Наблюдение осуществлялось при амбулаторном приеме пациентов в рамках реальной клинической практики.

В наблюдательную программу было включено 386 больных СД 2-го типа. Оценка состояния пациента производилась в ходе 3-х визитов к лечащему врачу. На 1-м визите осуществлялось включение пациентов, которым, согласно существующим клиническим рекомендациям была необходима инициация или интенсификация инсулинотерапии либо перевод на Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ с препаратов инсулина иностранного производства.

Во время визитов оценивались демографические (пол, возраст) и антропометрические (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), объем талии) данные, длительность СД, проводилась оценка состояния компенсации углеводного обмена (HbA1c, гликемический профиль, ГПН, ГПП). ГПН и ГПП оценивались по результатам самоконтроля пациентов, проводимого с помощью индивидуального глюкометра. При необходимости проводилась коррекция сахароснижающей терапии. На 3-м визите (через 6 мес.) проводилось анкетирование, с целью оценки удобства, функциональности и приверженности к использованию шприц-ручки «Автопен-классик» с помощью опросников.

Результаты обследований на 1-м визите и после 3-х и 6 мес. наблюдения регистрировались в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Общая продолжительность наблюдения составила 24 нед.

По завершении наблюдения был подготовлен статистический отчет с использованием программы «Статистика 6,0».

Критерии оценки эффективности терапии

1. Динамика показателей ГПН и ГПП, а также уровня HbA1c в течение периода наблюдения.
2. Количество пациентов, достигших целевого уровня HbA1c.

Оценка безопасности терапии

Количество пациентов, n	386
Количество м/ж, %	129/257 (33/67)
Средний возраст, лет (SD)	61,0 (±9,2)
Длительность диабета, лет (SD)	7,8 (±5,6)
Масса тела, кг (SD)	90,1 (±15,6)
ИМТ, кг/м ² (SD)	32,5 (±5,2)
ГПН, ммоль/л (SD)	9,8 (±2,0)
ГПП, ммоль/л (SD)	11,8 (±2,5)
HbA1c, % (SD)	9,1 (±1,0)
Получали инсулинотерапию до исследования, n (%)	158 (41)
Средняя доза инсулина на визите 1, МЕ (SD)	30,7 (±23,4)
Вид инсулинотерапии на визите 1 (базальная/базис-болюсная), n (%)	228/158 (59/41)

Оценка безопасности проводилась с помощью регистрации любых нежелательных явлений в течение всего периода исследования, в т. ч. частоты случаев гипогликемии. Гипогликемия регистрировалась при уровне глюкозы крови ≤3,9 ммоль/л и/или развитии клинических симптомов, которые расценивались пациентами как типичные проявления гипогликемии, даже при отсутствии подтверждения данными измерения глюкозы крови. Тяжелая гипогликемия регистрировалась в случае эпизода гипогликемии, сопровождающегося потерей сознания или потребовавшего для купирования помощи третьих лиц.

Также оценивалась динамика массы тела и объема талии в течение всего периода наблюдения.

Клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 386 пациентов. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил 61,0±9,2 года, средняя длительность заболевания 7,8±5,6 года. Пациенты имели избыточную массу тела или ожирение: ИМТ 32,5±5,2 кг/м².

У всех пациентов исходно были выявлены неудовлетворительные показатели углеводного обмена: уровень ГПН в среднем составлял 9,8±2,0 ммоль/л, уровень ГПП 11,8±2,5 ммоль/л, уровень HbA1c 9,1±1,0%.

Из 386 пациентов, включенных в наблюдательную программу, 158 (41%) пациентов исходно получали препараты инсулина зарубежного производства и в рамках протокола были переведены на Ринсулин® НПХ и, при необходимости, Ринсулин® Р (1-я группа). Остальные 228 пациентов до включения в наблюдательную программу находились на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (2-я группа). Данным пациентам препараты Ринсулин® НПХ и, при необходимости, Ринсулин® Р были назначены в качестве стартовой инсулинотерапии на 1-м визите.

На 1-м визите лечащим врачом у каждого пациента был зафиксирован целевой уровень HbA1c, исходя из действующих «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [1].

При сравнительном анализе групп пациентов, получавших и не получавших инсулинотерапию до исследования, было выявлено, что пациенты 1-й группы были достоверно старше по возрасту (p=0,005) и имели большую длительность заболевания СД (10,3±7,8 года), чем пациенты 2-й группы (6,0±4,7 года) (p<0,001). Уровень ГПН, ГПП и HbA1c у пациентов в 1-й группе был достоверно ниже, чем во 2-й группе. Пациенты обеих групп не

Показатель	Инсулинотерапия до включения в программу		p
	Проводилась (n=158), 1-я группа	Не проводилась (n=228), 2-я группа	
Средний возраст, лет (SD)	62,6 (±9,2)	60,0 (±9,0)	0,005
Длительность диабета, лет (SD)	10,3 (±7,8)	6,0 (±4,7)	<0,001
ИМТ, кг/м ² (SD)	32,0 (±5,3)	32,8 (±5,2)	0,12
ГПН, ммоль/л (SD)	9,3 (±2,0)	10,1 (±2,0)	<0,001
ГПП, ммоль/л (SD)	11,4 (±2,6)	12,0 (±2,3)	0,003
HbA1c, % (SD)	8,9 (±1,1)	9,2 (±1,0)	0,004

отличались по ИМТ (табл. 2).

Таким образом, после первого визита 228 пациентов впервые начали получать терапию базальным инсулином (Ринсулин® НПХ), а 158 пациентов продолжили базис-болюсную терапию, но уже Ринсулином Р и Ринсулином НПХ.

Результаты

В результате проведенной работы были получены следующие данные: средний уровень HbA1c за 6 мес. снизился на 1,3% (с $9,1 \pm 1,0\%$, до $7,8 \pm 0,7\%$), уровень ГПН на $2,5$ ммоль/л (с $9,8 \pm 2,0$ до $7,3 \pm 1,3$ ммоль/л), уровень ГПП на $2,9$ ммоль/л (с $11,8 \pm 2,5$ до $8,9 \pm 1,7$ ммоль/л) (табл. 3).

При этом целевого уровня HbA1c достигли 105 пациентов (27,2%).

Средняя доза инсулина, назначенная на 1-м визите, составила $30,7 \pm 23,4$ ЕД/сут ($0,34 \pm 0,26$ ЕД/кг массы тела). В процессе титрации дозы к 3-му визиту суточная доза инсулина увеличилась до $42,0 \pm 24,6$ ЕД ($0,46 \pm 0,27$ ЕД/кг). Существенного изменения ИМТ не отмечено. Частота гипогликемических состояний составила 0,86 на 1 человека за 6 мес. наблюдения (табл. 3). Тяжелых гипогликемий, местных реакций на введение препарата и других нежелательных явлений не отмечено.

При анализе результатов наблюдательной программы у пациентов, получавших инсулинотерапию до включения в исследование и не получавших ее до вступления в программу, было отмечено сопоставимое снижение уровня HbA1c: с 8,9 до 7,6% в 1-й группе; с 9,2 до 7,8% во 2-й группе (рис. 1).

Снижение уровня ГПН и ГПП было статистически более выраженным в группе пациентов, не получавших инсулинотерапию до исследования (уровень ГПН снизился на $2,7$ ммоль/л, ГПП на $3,0$ ммоль/л), чем в группе пациентов, получавших инсулинотерапию (уровень ГПН снизился на $1,7$ ммоль/л, ГПП на $2,8$ ммоль/л).

Через 6 мес. лечения отмечена большая потребность в инсулине (ЕД/кг массы тела) в группе у пациентов, получавших инсулинотерапию до включения в наблюдательную программу ($0,64$ ЕД/кг), по

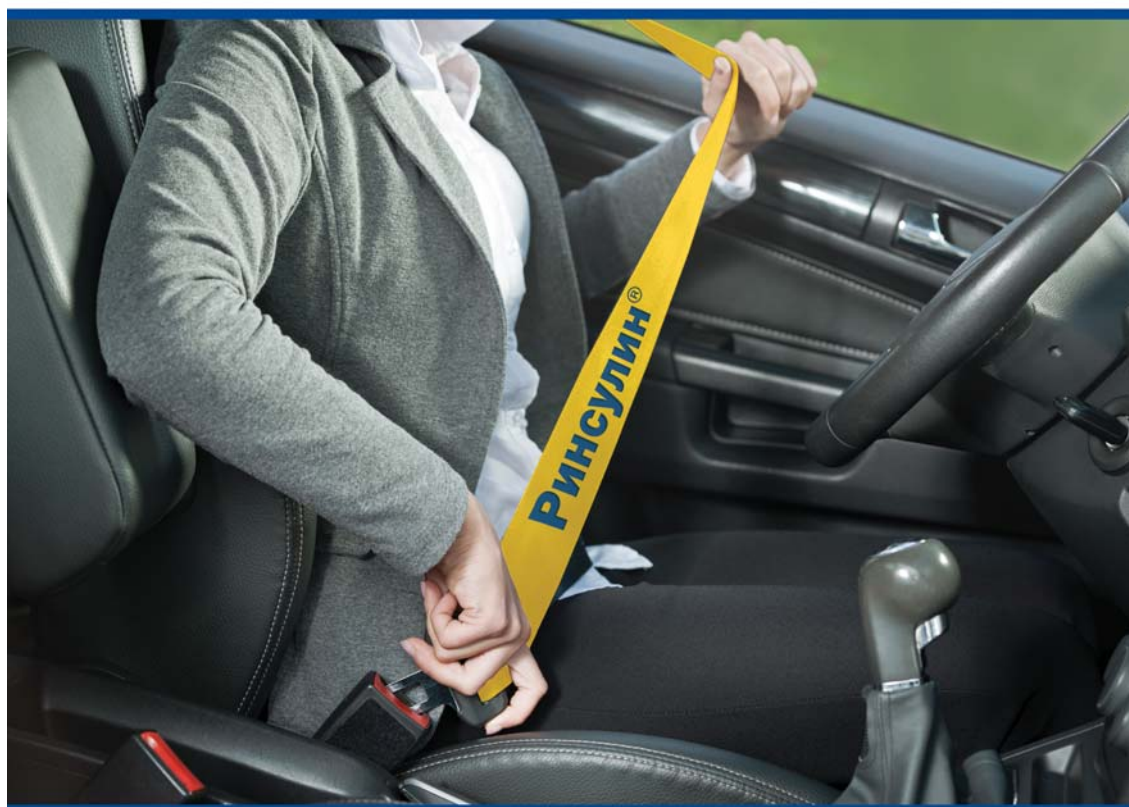
сравнению с группой пациентов, не получавших ее ранее ($0,34$ ЕД/кг) (рис. 2).

При анализе удовлетворенности пациентов проводимым лечением, было показано, что только 8% пациентов выразили ту или иную степень неудовлетворенности проводимой терапией. На вопрос о намерении продолжать проводимую терапию 92% пациентов ответили утвердительно.

Кроме того, было проведено анкетирование пациентов относительно удобства и функциональности использования шприц-ручки «Автопен-классик». Данные оценивали по 6-балльной шкале: 1 балл – очень удобно, 6 баллов – крайне неудобно. Средний балл оценки составил $1,75$, что соответствует показателям «удобно» и «очень удобно».

При ответе на вопрос: «Доверяете ли вы шприц-ручке "Автопен-классик" и считаете ли ее использование

Ринсулин® НАДЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ



Субстанция инсулина, опережающая международные стандарты* по степени очистки от примесей

Современные формы выпуска и доставки:

- Заполненные шприц-ручки
- Картриджи
- Флаконы

Телефон горячей линии: **8-800-333-43-76**
(звонок по России бесплатный)



*Допустимый уровень примесей, ЕФ, 8-е издание, 2014 г., Ф.США, 38-е издание, 2014.



Реклама

Р/Р ЛП-001511

Р/Р ЛП-001500

безопасным?» – средний балл составил 1,85, что соответствует показателям «согласен» и «полностью согласен».

Обсуждение результатов

Несмотря на то что наблюдательная программа проводилась в условиях реальной клинической практики, без значительного вмешательства в стандартный протокол ведения пациентов в амбулаторных учреждениях, были получены статистически значимые результаты по снижению уровня ГПН (в среднем на 2,5 ммоль/л), ГПП (в среднем на 2,9 ммоль/л) и HbA1c (в среднем на 1,3%).

Статистически значимые результаты по снижению уровня HbA1c были получены как в группе пациентов, которым инсулинотерапия была назначена впервые (снижение на 1,3%), так и в группе пациентов, переведенных с инсулинов иностранного производства на Ринсулин® НПХ и Ринсулин® Р (снижение на 1,4%) (рис. 1).

Достижение значимых результатов компенсации углеводного обмена произошло на фоне незначительного количества зафиксированных гипогликемических состояний и не сопровождалось повышением ИМТ, что позволяет говорить о безопасности терапии генно-инженерными инсулинами при соблюдении рекомендаций, изложенных в Алгоритмах диагностики и лечения СД (своевременная инициация, титрация до целевых показателей, своевременная интенсификация инсулинотерапии при необходимости).

В наблюдательной программе показано, что препараты генно-инженерного инсулина человека Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ могут быть использованы врачами-эндокринологами амбулаторно-поликлинического звена в терапии больных СД 2-го типа без риска тяжелой гипогликемии, местных реакций и нежелательных явлений.

Результаты наблюдательной программы подтверждают данные, полученные в ходе клинических исследований и наблюдений, проведенных ранее [6, 7].

Выводы

Результаты проведенной наблюдательной программы подтверждают возможность эффективного улучшения показателей углеводного обмена (HbA1c, ГПН, ГПП) при применении препаратов генно-инженерного инсулина Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ в условиях амбулаторной клинической практики без увеличения ИМТ и на фоне незначительного количества легких гипогликемических состояний.

Терапия препаратами Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ показала высокий уровень удовлетворенности пациентов лечением. Использование для введения Ринсулина Р и Ринсулина НПХ шприц-ручки «Автопен-классик»

Таблица 3. Сравнение результатов лечения: исходно (1-й визит) и через 6 мес. (3-й визит) (n=386).			
Показатель	1-й визит	3-й визит	p
HbA1c, % (SD)	9,1 (±1,0)	7,8 (±0,7)	<0,001
ГПН, ммоль/л (SD)	9,8 (±2,0)	7,3 (±1,3)	<0,001
ГПП, ммоль/л (SD)	11,8 (±2,5)	8,9 (±1,7)	<0,001
ИМТ, кг/м ² (SD)	32,5 (±5,2)	32,4 (±6,1)	0,81
Масса тела, кг (SD)	90,1 (±15,6)	90,8 (±15,5)	0,54
Суммарная доза инсулина, Ед (SD)	30,7 (±23,4)	42,0 (±24,6)	<0,001
Доза инсулина Ед/кг массы тела	0,34 (±0,26)	0,46 (±0,27)	<0,001

признано пациентами удобным, функциональным и безопасным.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 7-й вып. М., 2015.
2. Atlas IDF, 2015, www.diabetatlas.org
3. Freemantle N. et al ADA 2009, Abs 474-P.
4. Riddle M. et al. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 3080–3086.
5. Julio Rosenstock et al. Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin // Dia Care. 2001. Vol. 24. P. 631 636.
6. Калиникова А.А., Стронгин Л.Г., Петров А.В., Нелюбина Т.А. Сахароснижающий эффект инсулинов Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ в сравнении с инсулинами Актрапид и Протафан при однократном подкожном введении: результаты одинократного слепого активно контролируемого клинического исследования // Медицинский альманах. 2011. № 5 (18). С. 172–174.
7. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Инсулинотерапия сахарного диабета. Эффективность и безопасность отечественных инсулинов – Ринсулина Р и Ринсулина НПХ // Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск «Сахарный диабет». 2015. № 17. С. 4 10.
8. Соломина Е.А. Инсулинотерапия СД типа 2: эффективность, профиль безопасности и переносимость Ринсулина Р и Ринсулина НПХ // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. № 1. С. 81 87.

