

# Путь совершенствования инсулиновых инъекционных систем NovoPen – 25-летний опыт использования

Галстян Г.Р.

(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В статье проведен анализ данных по оценке эффективности и безопасности применения семейства инъекционных систем NovoPen.

**Ключевые слова:** инъекционные системы, инсулинотерапия, эффективность, безопасность

## Upgrading NovoPen insulin injection systems – 25 years experience

Galstyan G.R.

The article deals with the estimate of efficiency and safety evaluation of NovoPen insulin injection systems

**Key words:** injection systems, insulin therapy, efficiency, safety

Сегодня трудно представить, что когда-то инъекции инсулина производились стеклянными шприцами с длиной иглы от 2,5 см. И действительно, в течение многих лет пациенты были обречены на неудобство, болезненные ощущения во время уколов, недостаточно точное дозирование препаратов инсулина, серьезные осложнения в местах инъекций, попадание инсулина в мышцу вместо подкожно-жировой клетчатки. Отсюда большая вариабельность всасывания препаратов инсулина, непредсказуемые колебания уровня гликемии, низкая приверженность пациентов к лечению. Дабы преодолеть эти проблемы, были созданы пролонгированные препараты инсулина. Однако уменьшение количества инъекций, не разрешив проблему собственно инъекций инсулина, привело лишь к худшим результатам, поскольку еще больше отдалило инсулинотерапию при сахарном диабете (СД) от «идеальной» физиологической секреции инсулина. Появление пластиковых одноразовых инсулиновых шприцов в значительной мере позволило преодолеть вышеперечисленные проблемы, однако по-прежнему актуальными оставались такие вопросы как точность дозирования, психологическое принятие инъекций, удобство и т.д. В 1985 г. впервые была представлена первая инъекционная система NovoPen®. Вспоминания те годы, можно сказать, что это было одним из решающих моментов, сделавших возможным и реалистичным применение режима многократных инъекций – как наиболее эффективного варианта инсулинотерапии у пациентов СД 1 типа (СД1). Результаты исследования Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), опубликованные в 1993 г., не оставили сомнений в том, что данный режим инсулинотерапии является наиболее эффективным у пациентов СД1 с точки зрения достижения целевых показателей гликемии и предотвращения хронических осложнений СД. Важно, чтобы врачи, медицинское сообщество, организаторы здравоохранения, да и общество в целом имели представление, какое существенное влияние оказывает заболевание на повседневную жизнь. Если говорить об инсулинотерапии, то можно привести данные по числу инъекций инсулина и проколов кожи при измерении уровня гликемии (табл. 1).

Таблица 1

| Число инъекций инсулина и проколов кожи у больных СД1 и СД2    |                             |                             |                                   |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
|                                                                | СД1                         | СД2                         | Самоконтроль                      |
| Суммарное число инъекций/проколов (в среднем за время болезни) | 73 000                      | 7300                        | 3600–7300                         |
| Кратность на протяжении лет                                    | 4 р в день в течение 50 лет | 2 р в день в течение 10 лет | 1–4 теста в день в течение 10 лет |

Развитие инъекционных систем NovoPen® во многом способствует созданию необходимых условий для преодоления барьеров, связанных с инъекционной терапией. Со времени создания первой оригинальной инъекционной системы NovoPen® прошло 25 лет и за это время был внедрен ряд систем введения инсулина: NovoPen® 2, NovoPen® 3, NovoPen® 1,5, а относительно недавно NovoPen® 4. Инъектор NovoPen® 2 с возможностью изменения дозы инсулина кратной 2 Ед и максимально возможной однократно вводимой дозой 36 Ед был предложен в 1988 г. Особенностью данной ручки, в отличие от предшественницы, где можно было вводить одним нажатием не более 2 Ед инсулина, явилась возможность предварительного набора планируемой для инъекции всей дозы инсулина, а также наличие дисплея с отображением цифрового значения набранной дозы инсулина. Далее в 1992 г. появился инъектор NovoPen® 3 с возможностью пошагового увеличения дозы 0,5–1,0 Ед и установки максимальной дозировки в 35–70 Ед. Данная инъекционная система впервые давала возможность сброса установленной ранее на дисплее дозы без потери инсулина. Появились модификации ручки, где использовался картридж инсулина в 1,5 мл, что дало возможность уменьшить размеры ручки в длину и создать NovoPen® Юниор с разнообразными цветовыми решениями для детей и подростков. В 1999 г. был внедрен инъектор NovoPen® Деми, где появилась возможность набора дозы, кратной 0,5 Ед инсулина. И, наконец, в конце 2005 г. был разработан и внедрен инъектор NovoPen® 4. Особенностью данной инъекционной системы является то, что при ее использовании требуется значительно меньшее усилие для введения инсулина, имеется лучшее визуальное восприятие показателей дозы инсулина на шкале ручки, а также звуковое сопровождение инъекции в виде отчетливого щелчка при завершении ввода дозы инсулина, что создает чувство уверенности у пользователя.

Целью данной публикации является анализ данных по разносторонней оценке эффективности и безопасности применения семейства инъекционных систем NovoPen®. Все публикации, посвященные данной теме, можно классифицировать по следующим категориям:

- эффективность метаболического контроля;
- безопасность (частота гипогликемий или смена игл);
- легкость и удобство использования;
- предпочтения и принятие со стороны пациентов;
- социальное принятие;
- изменение образа жизни;
- боль и дискомфорт;

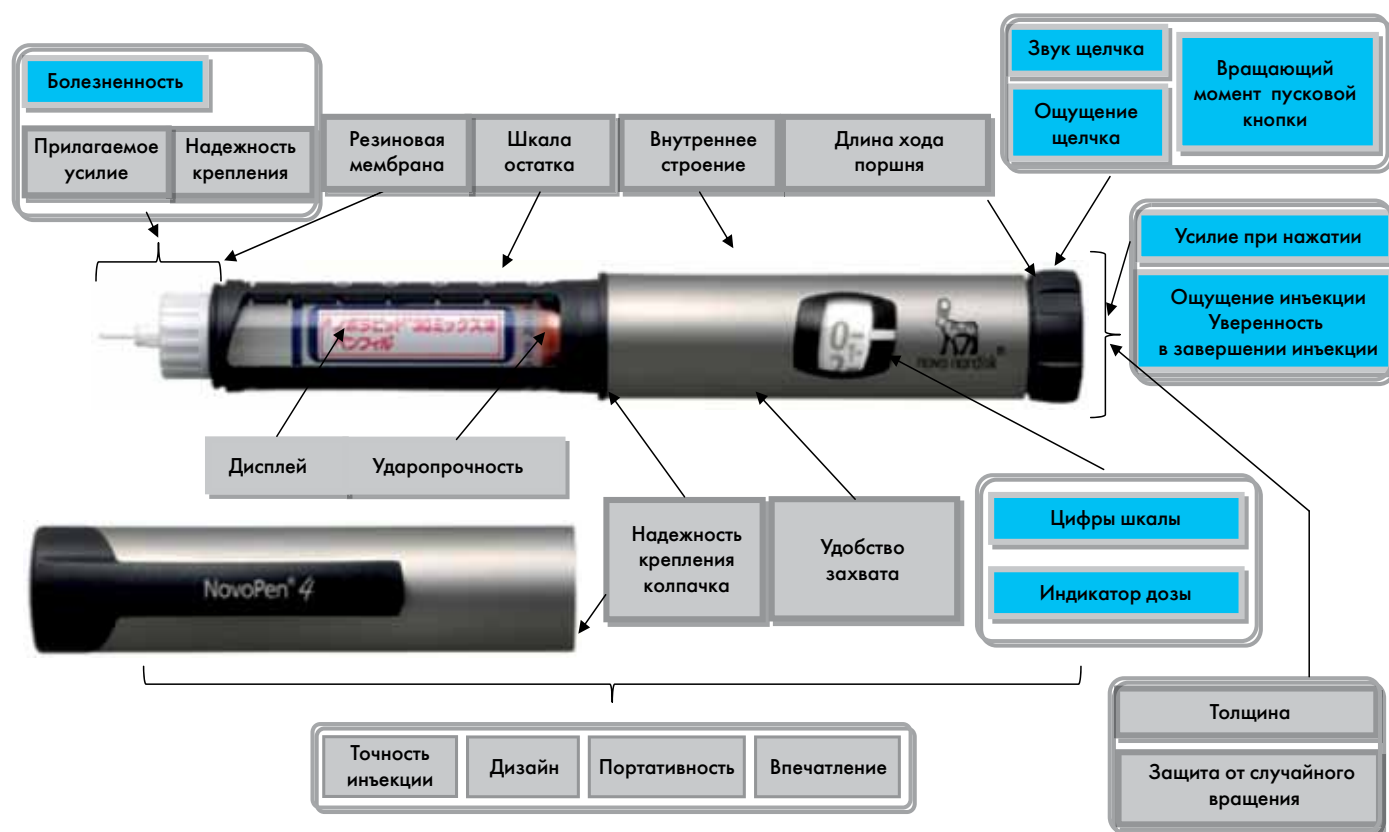


Рис. 1. Параметры оценки инъекционной системы препаратов инсулина НовоПен 4

- страх инъекций;
- качество жизни;
- комплаентность.

Этим критериям соответствуют данные более 49 сравнительных и 23 не сравнительных исследований, посвященных использованию инъекционных систем НовоПен® как у пациентов СД1, СД2, детей и подростков, так и при гестационном диабете [1].

Согласно данным большинства сравнительных исследований, значительных различий уровня гликированного гемоглобина с учетом разных режимов инсулинотерапии, в том числе при сравнении инъекционных систем НовоПен® с инсулиновыми шприцами и носимыми дозаторами инсулина, не отмечено [2, 3, 4]. Вместе с этим в ряде исследований, где пациентов с неудовлетворительным контролем заболевания на традиционной инсулинотерапии переводили на интенсифицированный режим инсулинотерапии с использованием инъекционных систем НовоПен®, отмечалось значительное снижение уровня гликированного гемоглобина, особенно в группе пациентов с исходным показателем  $HbA_{1c} > 9\%$  [5, 6]. Конечно, улучшение контроля гликемии связано прежде всего с интенсификацией режима инсулинотерапии, но не вызывает сомнений тот факт, что использование инъекционных систем для введения инсулина НовоПен® в значительной мере обеспечивает корректное осуществление наиболее важного условия интенсивной терапии — режима многократных инъекций прандиального инсулина на фоне базисной терапии препаратами инсулина средней продолжительности действия. В частности, ранее было продемонстрировано, что 60–80% пациентов с СД, использующих одноразовые инсулиновые шприцы и препараты инсулина во флаконах, совершают те или иные ошибки при инъекциях [7, 8, 9]. Особенно это касается отдельных категорий пациентов (люди пожилого возраста) или режимов инсулинотерапии с использованием готовых смесей, а также у детей, где актуальна титрация дозы, кратная 0,5 Ед инсулина. Сравни-

тельное исследование инъектора НовоПен® 1,5, по сравнению с инсулиновыми шприцами показало преимущество первого с точки зрения точности дозирования при значениях меньше 5 Ед [10]. Согласно данным исследований, ошибка дозирования шприцом при малых дозах 1–2 Ед по сравнению с инъектором НовоПен® 3 может достигать 31% [11]. Следует отметить, что большее доверие с точки зрения правильности дозирования инсулина у пациентов связано с использованием систем для введения инсулина. Об этом свидетельствуют данные нескольких исследований, где анализировались специально разработанные опросники, затрагивающие данный аспект. Так, в одном из исследований 80% пациентов отметили большую уверенность при использовании системы для введения инсулина НовоПен® по сравнению с инсулиновыми шприцами [5]. В другом наблюдении, где пациентов переводили с инсулиновых шприцев на инъекционные системы НовоПен®, 98% респондентов отметили большую уверенность при осуществлении инъекций, как препаратов инсулина НХП, так и прандиального инсулина [12].

Исследования, в которых проводилась сравнительная оценка частоты гипогликемических эпизодов у пациентов на инсулинотерапии с использованием систем для введения инсулина и инсулиновых шприцов или носимых дозаторов инсулина, показали отсутствие различий по данному показателю на краткосрочном этапе наблюдения. Значимое уменьшение эпизодов гипогликемий у пациентов, пользующихся системами для введения инсулина НовоПен® при режиме многократных инъекций, было отмечено при анализе двухлетнего периода наблюдения [13].

Оценка удобства, легкости применения и обучения технике инъекций показала преимущество инъекционных систем НовоПен® по сравнению с одноразовыми шприц-ручками у разных категорий пациентов, в том числе у лиц пожилого возраста (средний возраст 61 год), беременных женщин с гестационным диабетом, детей и подростков [14, 15].

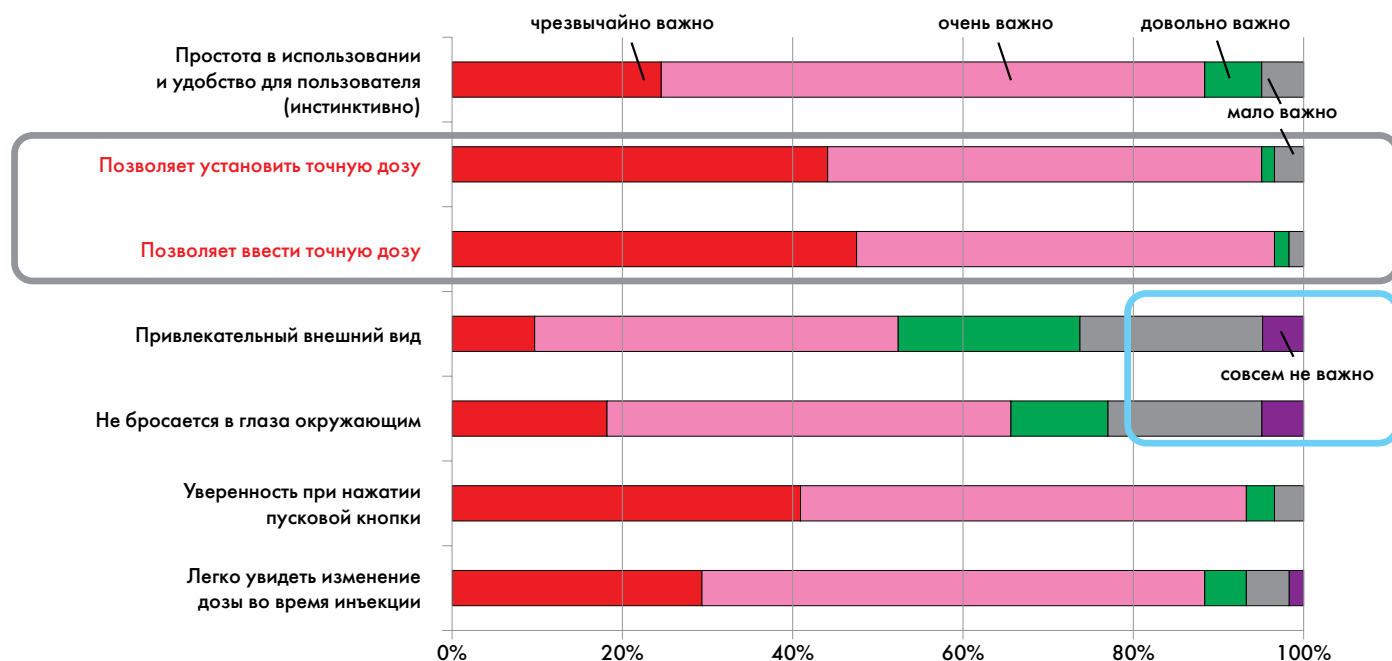


Рис. 2. Данные опроса пациентов по наиболее важным характеристикам инъекционных систем



Рис. 3. Читаемость цифр на дисплее индикатора дозы различных инъекторов пациентами с нормальным и сниженным зрением

Сахарный диабет имеет существенное влияние на ежедневную жизненную активность человека и требует непосредственного участия пациента в процессе лечения, причем в постоянно меняющихся условиях. Использование инъекционных систем НовоПен® открывает ряд возможностей. В частности, создает лучшие условия социальной адаптации, уменьшение барьеров при необходимости инъекций в общественных местах. Таким образом, возрастает приверженность пациентов к лечению, а это в конечном итоге влияет на возможность более тщательного контроля заболевания и в целом повышает качество жизни больного [16, 2].

Совершенствование инъекционных систем носит постоянный характер. Интересными в этой связи являются исследования по объективной оценке различных характеристик инъекционных систем. По мнению профессора Т. Asakura из Японии, одним из основных слагаемых успешной терапии СД является безопасное, точное и удобное дозирование инъ-

екций инсулина [17]. Он предложил оригинальную формулу, отражающую данный постулат:

$$ISI-s = (Ins + Inj) \times Pt-p \times Pt-c, \text{ где}$$

ISI-s = успешное самостоятельное введение инсулина

Ins = эффективность и качество препарата инсулина

Inj = точность дозирования/ качество и удобство инъектора

Pt-p = практические действия пациента

Pt-c = продолжительность опыта пациента

Соответственно, особое внимание следует уделять оценке качества инъекционных систем. На рисунке 1 представлены основные параметры, по которым на сегодняшний день проводится объективная оценка инъекционных систем.

Важно подчеркнуть, что совершенствование инъекционных систем осуществляется с учетом реальных запросов пациентов, имеющих опыт инъекций. Таким образом, процесс носит двусторонний характер. С одной стороны обеспечи-

вается надежность и точность, с другой, — внедряются новые технологии, позволяющие максимально удовлетворять ожидания потребителей. Так, данные опроса, проведенного Т. Asakura среди пациентов с СД1 и СД2 на инсулинотерапии показал, что наиболее важными качествами, которыми должна обладать инъекционная система с точки зрения пациентов, являются возможность установки и введения точной дозы инсулина, а наименее значимыми для пациентов характеристиками, соответственно — привлекательность внешнего вида и незаметность для окружающих (рис. 2).

С этой точки зрения инъекционная система НовоПен® 4 соответствует самым высоким требованиям, поскольку именно в этой системе разработана самая совершенная система набора дозы, оптимальное визуальное подтверждение набранной дозы и слуховое сопровождение процесса введения инсулина. Для того чтобы было понятно, о чем идет речь, можно обратиться к исследованиям уже упомянутого Т. Asakura. Первая характеристика — это возможность визуального считывания пациентами с различной остротой зрения установленной дозы инсулина. На рисунке 3 представлено, как это выглядит при сравнении различных инъекционных систем в зависимости от степени утраты остроты зрения.

При существенном снижении остроты зрения особое значение в правильности установки дозы и введении полной дозы

инсулина приобретает так называемое звуковое сопровождение инъекций или щелчки, издаваемые ручкой в процессе набора и введения препарата. Анализ звукового сопровождения инъекций инъектором НовоПен® показал, что с точки зрения слухового восприятия происходит отчетливое выделение набора дозы, момента начала и, что очень важно, конца инъекций. То есть у человека с ограниченными слуховыми и осязательными ощущениями это создает дополнительную уверенность в правильном осуществлении инъекции. Особо следует отметить простоту сборки и инъекции при использовании НовоПен®, которые обусловлены наименьшим показателем силы скольжения при инъекции и наименьшим количеством вращений картриджа инъектора.

Таким образом, инъектор НовоПен® 4 позволяет свести к минимуму ошибки инъекционной терапии. Именно эта система может быть рекомендована самой сложной категории пациентов. Это люди с ослабленным зрением, имеющие ограничение подвижности суставов вследствие нейропатии, где каждая инъекция становится серьезным испытанием. Очень часто у пациента нет уверенности в правильности набора дозы и полноценном введении всей дозы препарата инсулина. Инъектор НовоПен® 4 позволяет преодолеть эти проблемы и делает возможным безопасное и эффективное осуществление продолжительной инъекционной терапии.

## Литература

1. Rex J., Jensen K., Lawton S. A review of 20 years Experience with the Novopen Family of Insulin Injection Devices // Clin. Drug. Invest. — 2006. — №26 (7). — P. 643–674
2. Tallroth G., Karlson B., Nilsson A., Agardh C.D. The influence of different insulin regimens on quality of life and metabolic control in insulin-dependent diabetics // Diabetes Res. Clin. Pract. — 1989. — №6. — P. 37–43.
3. Tubiana-Rufi N., Levy-Marchal C., Mugnier E. et al. Long term feasibility of multiple injection treatment with syringe // Practical Diabetes Int. — 1986. — №3. — P. 90–91.
4. Stewart K.M., Wilson M.F., Rider J.M. et al. Insulin delivery devices // J. Pharm. Pract. — 2004. — №17. — P. 20–28.
5. Distiller L.A., Robertson L.I., Moore R. Et al. A bolus/basal multiple injection regimen in type 1 diabetes // S. Afr. Med. J. — 1987. — №71. — P. 749–752.
6. Dunn P.J., Jury D.R. Multiple dose insulin regimen using the NovoPen: initial experience and approximate dose requirements // N. Z. Med. J. — 1986. — №99. — P. 226–230.
7. Graff M.R., McClanahan M.A. Assessment by patients with diabetes mellitus of two insulin pen delivery systems versus a vial and syringe // Clin. Ther. — 1998. — №20. — P. 486–496.
8. Newman K.D., Weaver M.T. Insulin measurement and preparation among diabetic patients at county hospital // Nurse Pract. — 1994. — №19 (3). — P. 44–45, 48.
9. Costello C., Calabrese G., Fedele D. et al. Use of premixed insulin among the elderly: reduction of errors in patient preparation of mixtures // Diabetes Care. — 1992. — №15(11). — P. 1628–1630.
10. Lteife A.N., Schwenk W.F. Accuracy of pen injectors versus insulin syringes in children with type 1 diabetes // Diabetes Care. — 1999. — №22. — P. 137–140.
11. Keith K., Nicholson D., Rogers D. Accuracy and precision of low dose insulin administration using syringes, pen injectors, and pump // Clin. Pediatr. — 2004. — №43 (1). — P. 69–74.
12. Engstrom L. Insulin pen for administration of isophane insulin // Practical Diabetes Int. — 1990. — №7. — P. 162–167.
13. Katoulis E.C., Makis G.S., Joannou J.C. et al. Longterm comparison of basal-bolus Novopen and conventional regime in insulin dependent diabetics // Diabetes. — 1991. — №40. — P. 456.
14. Henderson M.J., Tindal H. Evaluation of consumer satisfaction and quality of life in patients changing of NovoPen II // Practical Diabetes Int. — 1990. — №7. — P. 20–28.
15. Seshiaiah V., Rais N., John L. et al. NovoPen 1,5 in women with gestational diabetes mellitus // International Diabetes Federation Congress. — 1997. — №331.
16. Graff M.R., McClanahan M.A. Assessment by patients with diabetes mellitus of two insulin pen delivery systems versus a vial and syringe // Clin. Ther. — 1998. — №20. — P. 486–496.
17. Asakura T., Seino H., Kageyama M., Yokoh N. Evaluation of injection force of three insulin delivery pens // Expert Opin Pharmacother. — 2009. — N 10(9). — P. 1389–1393.

Галстян Гагик Радикович

д.м.н., профессор, зав. отделением диабетической стопы, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: foot@endocrincentr.ru