

Подходы к замене препаратов инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру

Т.Ю. Демидова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

М.А. Драницына^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2718-2751>, dranitsyna@csa.expert

Р.Р. Ниязов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0140-7470>, niyazov@csa.expert

А.Н. Васильев³, <https://orcid.org/0000-0001-7814-9241>, vasilev@csa.expert

Е.В. Гавришина³, <https://orcid.org/0000-0002-5339-0618>, gavrishina@csa.expert

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Центр научного консультирования; 123557, Россия, Москва, Пресненский вал, д. 14, оф. 38

Резюме

В условиях чрезвычайных ситуаций в здравоохранении может возникнуть необходимость перевода пациента с одного лекарственного препарата на другой для обеспечения непрерывности оказания медицинской помощи и поддержания пациента в стабильном состоянии. Подобный перевод с одного лекарства на другое может иногда вызывать затруднения особенно в случае лекарственных препаратов, требующих индивидуального подбора дозы, таких как инсулины. В России отсутствуют четкие рекомендации по переходу с одного препарата инсулина на другой в подобных ситуациях. В связи с этим был проанализирован зарубежный опыт замены одного препарата инсулина на другой в условиях, когда поставки основного инсулина пациента прекращались по тем или иным причинам. По результатам литературного обзора установлено, что за рубежом достаточно распространены практики замены препарата инсулина на основе одного действующего вещества препаратом инсулина с другим действующим веществом или препарата инсулина с определенным соотношением действующих веществ на препарат инсулина с теми же действующими веществами, но в другом соотношении. Полученный зарубежными исследователями опыт был систематизирован, и на основании его этой работы предложены алгоритмы, помогающие принимать соответствующие решения по замене или переключению. Часть предложенных алгоритмов подверглась дальнейшей формализации, на основании которой были выработаны рекомендации известными зарубежными ведомствами, занимающимися регулированием обращения лекарственных препаратов, а также Всемирной организацией здравоохранения. Результаты проведенного анализа могут помочь выработать отечественные подходы к замене инсулинов при чрезвычайных ситуациях в здравоохранении.

Ключевые слова: инсулин, сахарный диабет, переключение, взаимозаменяемость, замена

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Драницына М.А., Ниязов Р.Р., Васильев А.Н., Гавришина Е.В. Подходы к замене препаратов инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру. *Медицинский совет*. 2023;17(9):11–20. <https://doi.org/10.21518/ms2023-001>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to switching between insulin product with different insulin active substance

Tatiana Yu. Demidova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Margarita A. Dranitsyna^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2718-2751>, dranitsyna@csa.expert

Ravil R. Niyazov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0140-7470>, niyazov@csa.expert

Andrey N. Vasiliev³, <https://orcid.org/0000-0001-7814-9241>, vasilev@csa.expert

Elena V. Gavrishina³, <https://orcid.org/0000-0002-5339-0618>, gavrishina@csa.expert

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Centre for Scientific Advice; 14, Office 38, Presnenskiy Val, Moscow, 123557, Russia

Abstract

In health care emergencies, it may be necessary to switch a patient from one medicine to another to ensure continuity of care and to keep the patient stable. Such a switch can sometimes be difficult to achieve, especially in the case of medical products requiring individualized dose selection, such as insulin preparations. In Russia, there are no clear recommendations for switching from one insulin preparation to another in such situations. For this reason, foreign experience of switching from one insulin product to another was analyzed in conditions when the supply of the patient's main insulin product was interrupted for various reasons. Based on the results of the literature review, it was found that the practice of replacing an insulin preparation based on

one active ingredient with an insulin preparation with another active ingredient or an insulin preparation with a certain ratio of active ingredients with an insulin preparation with the same active ingredients but in a different ratio is quite common abroad. The experience obtained by foreign researchers has been systematized, and based on this work, algorithms have been proposed to help make appropriate replacement or switching decisions. Some of the proposed algorithms were further formalized, and recommendations were developed by well-known foreign agencies involved in the regulation of drug circulation, as well as by the World Health Organization. The results of this analysis may help to develop domestic approaches to insulin product replacement in health care emergencies.

Keywords: insulin, diabetes mellitus, switching, interchangeability, replacement

For citation: Demidova T.Yu., Dranitsyna M.A., Niyazov R.R., Vasiliev A.N., Gavrishina E.V. Approaches to switching between insulin product with different insulin active substance. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):11–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-001>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет является седьмой ведущей причиной смерти и основной причиной дорогостоящих и инвалидирующих осложнений, таких как сердечные приступы, инсульт, почечная недостаточность, слепота и ампутации нижних конечностей¹. В среднем сахарный диабет сокращает продолжительность жизни людей в возрасте 40–60 лет на 4–10 лет, а также сам повышает риск смерти [1]. Препараты инсулина являются основным средством лечения сахарного диабета 1-го типа (СД1) и сахарного диабета 2-го типа (СД2), не компенсируемого с помощью пероральных гипогликемических средств. В настоящее время одобрено большое число препаратов инсулина, имеющих разное молекулярное строение, но при этом являющихся агонистами инсулиновых рецепторов человека. Кроме того, одобрены различные смеси инсулинов, обладающих различающимися фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками. В связи с этим нередко возникает проблема переключения с одного препарата инсулина на другой, в отношении которого заведомо известно, что он имеет другое действующее вещество или другое соотношение тех же действующих веществ. Эта проблема особенно обостряется в случае чрезвычайных ситуаций в здравоохранении, таких как пандемия COVID-19 или дефицит лекарств в связи с их удорожанием или проблемами на этапе производства. Работы, посвященные вопросам переключения между препаратами инсулина с подтвержденной клинической взаимозаменяемостью (т. е. доказанной эквивалентностью с точки зрения фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности), а также между препаратами инсулина с одним и тем же действующим веществом, но разными характеристиками высвобождения / фармакокинетики, выполненные отечественными исследователями, доказывают безопасность такого переключения при соблюдении определенных условий [2]. В то же время проблема переключения между препаратами инсулина,

содержащих разные действующие вещества, остается открытой и заслуживает внимания. В частности, за рубежом существуют подходы по переключению между препаратами инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру или разное соотношение одних и тех же инсулинов в случае смесей, в условиях чрезвычайных ситуаций в здравоохранении.

Цель – найти конкретные примеры схем переключения между препаратами инсулина за рубежом, чтобы, взяв их за основу, сформулировать предложения для принятия решений в России по замене препаратов инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру или разное соотношение одних и тех же инсулинов в случае смесей, если на рынке отмечается дефицит препаратов инсулина определенного вида или если конкретный пациент внезапно теряет доступ к препарату инсулина, на котором он стабилизирован.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подготовки данной статьи был произведен поиск в сети Интернет по ключевым словам «insulin», «substitution», «switch», «emergency». Поскольку при подготовке статьи приоритет отдавался публикациям регуляторных органов в сфере лекарственных средств, в рамках поиска дополнительно были использованы аббревиатуры ключевых регуляторов: «FDA», «WHO», «EMA». Помимо материалов, опубликованных регуляторными органами, в статью были включены обнаруженные рекомендации профессиональных сообществ и исследовательских групп. Результатом поиска являлись краткие сведения о возможностях и условиях замены препаратов инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру или разное соотношение одних и тех же инсулинов в случае смесей, которые и приведены далее.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведенного научного поиска были обнаружены сведения и рекомендации в отношении возможных замен различных типов инсулинов, в том числе сформулированные рекомендации зарубежных регуляторных органов в области лекарственных препаратов. Найденные

¹ World Health Organisation. (2019, November 13). WHO launches first-ever insulin prequalification programme to expand access to life-saving treatment for diabetes. Retrieved from Official Website of the World Health Organisation. Available at: <https://www.who.int/news/item/13-11-2019-who-launches-first-ever-insulin-prequalification-programme-to-expand-access-to-life-saving-treatment-for-diabetes>.

сведения / рекомендации относятся преимущественно к переключению между инсулинами в случае экстренных ситуаций, когда у пациента нет возможности обратиться к специалисту или когда нет возможности провести необходимое медицинское обследование. Указанные сведения / рекомендации предназначены для фармацевтов (аптечных работников) и для проведения замен медицинскими работниками из экономических соображений (в частности, экономический аспект обсуждается в документе ВОЗ).

Подходы к переключению между препаратами инсулинов представлены в виде резюме найденных сведений / рекомендаций из разных юрисдикций, от различных организаций, представляющих интересы пациентов с сахарным диабетом, или исследовательских групп.

Администрация по продуктам питания и лекарствам США (FDA)

На сайте FDA опубликована информация о замене инсулинов в случае экстренных ситуаций². Согласно представленным рекомендациям, основные положения представлены далее.

Смена инсулина всегда должна осуществляться после консультации с врачом и требует тщательного медицинского наблюдения и, если возможно, тщательного контроля уровня глюкозы в крови, при этом если медицинское наблюдение невозможно в условиях неотложной помощи, можно рассмотреть рекомендации по смене инсулинов, изложенные в документе:

■ Инсулины *короткого действия* (short-acting, обычный инсулин) и инсулины *ультракороткого действия* (rapid-acting, инсулины быстрого действия):

- один лекарственный препарат короткодействующего инсулина (например, Humulin R, Novolin R) может быть заменен другим лекарственным препаратом короткодействующего инсулина и инсулином ультракороткого действия (например, Humalog, NovoLog, Apidra) и наоборот в пересчете 1 единица на 1 единицу в неотложных ситуациях. Короткодействующие инсулины следует вводить примерно за 30 мин до начала каждого приема пищи, действие быстродействующих инсулинов начинается быстрее, поэтому их следует вводить не ранее чем за 15 мин до начала каждого приема пищи, чтобы избежать опасной для пациента гипогликемии.

■ Инсулины *средней продолжительности и длительного действия*:

- один лекарственный препарат инсулина средней продолжительности действия (например, Humulin N, Novolin N) может быть заменен другим препаратом инсулина средней продолжительности действия в пересчете 1 единица на 1 единицу в экстренных ситуациях. Аналогично инсулины средней продолжительности действия также могут быть заменены ин-

сулинами длительного действия (например, Lantus, Levemir) в пересчете на суммарное число единиц в сутки (в экстренных случаях возможна замена в обратном направлении). При переходе с инсулина длительного действия, вводимого 1 раз в сут. (например, Lantus, Levemir), на инсулин средней продолжительности действия дозу инсулина длительного действия следует сократить в половину и вводить в виде 2 инъекций инсулина средней продолжительности действия: 1 инъекция утром с завтраком и 1 инъекция вечером с ужином во избежание опасной для пациента гипогликемии. При переходе с инсулина средней продолжительности действия на инсулин длительного действия, вводимого 1 раз в сут., необходимо суммировать общее число единиц инсулина средней продолжительности действия, вводимого за 1 сут., и вводить это число единиц в виде разовой дозы инсулина длительного действия 1 раз в сут. В переходный период могут потребоваться тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови и коррекция дозы инсулина.

■ *Готовые смеси* инсулинов (смесь инсулинов *средней продолжительности* действия и инсулинов *короткого / ультракороткого* действия):

- **переключение между видами инсулина должно производиться после консультации с врачом и требует врачебного наблюдения и, по возможности, тщательного контроля уровня глюкозы в крови;**
- пациенты, использующие готовые смеси инсулинов (например, Humulin 70/30, Humalog Mix 75/25, Novolin 70/30, NovoLog Mix 70/30), могут в экстренных случаях заменить один лекарственный препарат другим в пересчете 1 единица на 1 единицу, при этом инсулиновые смеси, содержащие ультракороткодействующий аналог инсулина (например, Humalog Mix, NovoLog Mix), следует вводить ближе (в течение 15 мин) к началу приема пищи по сравнению со смесями, содержащими обычный инсулин (например, Humulin 70/30);
- если готовая смесь недоступна, необходимо следовать двухэтапному процессу: во-первых, заменить компонент смеси средней продолжительности действия (например, для большинства перечисленных выше примеров это будет приблизительно 70% от общего количества единиц для каждой дозы) инсулином средней продолжительности или длительного действия в пересчете 1 единица на 1 единицу, т. е. для инсулина средней продолжительности действия вводить 70% от общего количества единиц лекарственного препарата на каждую дозу, а для инсулина длительного действия следует вводить 70% от общего количества единиц лекарственного препарата 1 раз в сут. Во-вторых, если также доступны инсулины короткого или ультракороткого действия, их можно использовать перед основным приемом пищи в дозах, эквивалентных примерно 30% от общей дозы готовой смеси инсулинов, и в сочетании с инсулином средней продолжительности или длительного действия, обычно вводимым перед едой;

² U.S. Food and Drug Administration. (2017, September 19). Official Website of the U.S. Food and Drug Administration. Retrieved from Information Regarding Insulin Storage and Switching Between Products in an Emergency. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/emergency-preparedness-drugs/information-regarding-insulin-storage-and-switching-between-products-emergency>.

- инсулины более длинного и более короткого действия следует вводить отдельно, если нет иных указаний врача.

■ **Инсулиновые помпы:**

- **переключение между видами инсулина должно производиться после консультации с врачом и требует врачебного наблюдения и, по возможности, тщательного контроля уровня глюкозы в крови;**

- пациенты, которым вводят инсулин с помощью помпового устройства, могут в экстренных случаях заменить один инсулин ультракороткого действия (например, Humalog, NovoLog, Apidra) на другой в пересчете 1 единица на 1 единицу. Необходимо ознакомиться с инструкциями по использованию помпы, чтобы убедиться, что доступные инсулины совместимы с их устройствами;

- использующие инсулиновые помпы пациенты, которые должны перейти на инъекционный инсулин, могут в экстренных случаях заменить общую «базальную» дозу, вводимую в течение 24 ч, на инсулин средней продолжительности или длительного действия (например, при использовании помпы с базальной скоростью 1 единица в час общая 24-часовая «базальная» доза составляет 24 единицы, при этом для инсулина средней продолжительности действия 24 единицы обычно следует вводить в виде 2 инъекций по 12 единиц, а для инсулина длительного действия 24 единицы обычно следует вводить в виде 1 инъекции в день);

- если также доступен инсулин короткого или ультракороткого действия, следует вводить эти инсулины при каждом приеме пищи и заменить «болюсную» дозу во время еды инъекционной дозой в пересчете 1 единица на 1 единицу (например, «болюсная» доза 5 единиц, поступающая из помпы для покрытия завтрака, должна быть заменена на 5 единиц инсулина короткого или ультракороткого действия для покрытия завтрака).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

В 2020 г. ВОЗ подготовила и опубликовала систематический обзор публикаций, посвященных заменам инсулинов, касающийся инсулинов человека, аналогов инсулина и их биоаналогов у пациентов с диабетом: Efficacy and safety of switching among human insulins, insulin analogues, and their biosimilars in patients with diabetes: a systematic review [3]. По результатам данного обзора была обнаружена следующая информация, релевантная в отношении замены одних инсулинов (т. е. инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру или смеси инсулинов с одинаковой же молекулярной структурой, но имеющих разное соотношение отдельных инсулинов) на другие:

■ В рамках работы обнаружены крайне ограниченные данные о переключении между разными аналогами: только одно небольшое японское рандомизированное клиническое исследование (РКИ), в котором показано, что переход с инсулина гларгин на инсулин деглудек снижал уровень глюкозы в крови как при СД1, так и при СД2 и снижал риск гипогликемии [4], однако эти резуль-

таты следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки и потенциальной низкой обобщаемости данных азиатской популяции с диабетом на популяции других этносов.

■ В одном РКИ [5] и двух когортных исследованиях [6, 7] оценивали переход с аналогов инсулина гларгин на человеческий инсулин НПХ. В этих исследованиях было показано, что возврат к человеческому инсулину может привести к небольшому увеличению риска гипогликемии и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Например, в исследовании L. Berard обнаружено, что переход с инсулина гларгин на НПХ удваивал частоту тяжелых гипогликемий и приводил к снижению метаболического контроля. Хотя эти результаты ограничены небольшим размером выборки, они в целом согласуются с совокупностью доказательств, предполагающих, что фармакокинетический профиль инсулина гларгин приводит к снижению частоты ночных гипогликемий по сравнению с НПХ. В исследовании J. Luo наблюдалось увеличение уровня HbA1c в популяции на 0,14%, что соответствует внутрисубъектной вариабельности уровня HbA1c, также в данном крупном когортном исследовании не показано каких-либо изменений в частоте серьезных гипо- или гипергликемий. Следует отметить, что эти исследования были проведены до появления биоаналогов инсулина на рынке США.

■ Было обнаружено только два небольших исследования, в которых оценивали переход с человеческого инсулина на аналоги (инсулин гларгин или инсулин лизпро). Оба исследования имели некоторые важные ограничения, которые не позволяют делать какие-либо основательные выводы об эффективности и безопасности этого перехода. Возможное объяснение этого небольшого количества исследований может заключаться в том, что этот переход является обычным в клинической практике и не представляет приоритета исследований. В частности, в руководстве NICE по ведению СД2 сообщается о рекомендации по переходу с НПХ на инсулин детемир или инсулин гларгин при возникновении гипогликемии (зависящей или не зависящей от HbA1c) и при возникновении трудностей с инъекциями НПХ (NICE 2019). Эта рекомендация распространяется на любой биоаналог инсулина гларгин, имеющий соответствующее разрешение на продажу, позволяющее использовать биоаналог(и) по тем же показаниям.

■ Данные о педиатрической популяции крайне скудные. Кроме того, отмечаются методологические проблемы, небольшой размер выборки и отсутствие обобщаемости (большинство исследований проведено на азиатских пациентах) затрудняют оценку эффективности и безопасности переключения.

В то же время можно сделать вывод, что каких-либо серьезных проблем (анафилаксия, случаи тяжелой гипогликемии или неконтролируемой гипергликемии) не отмечалось. Таким образом, при надлежащем контроле за состоянием непосредственно после смены инсулина поддержание приемлемой гликемии и общего состояния возможно, особенно при дефиците препарата, который пациент применяет в настоящее время.

Европейское агентство по лекарствам (ЕМА)

Мы не обнаружили обобщенных рекомендаций Европейского агентства по лекарствам в отношении замены разных видов инсулинов, однако разрозненные сведения о возможности перехода с одного типа инсулинов на другой можно найти в публичных решениях и экспертных отчетах для отдельных препаратов.

В частности, для лекарственного препарата Туজেо в резюме пострегистрационного положительного решения CHMP указано, что инсулин гларгин 100 ЕД/мл и Туজেо не являются биоэквивалентными и напрямую взаимозаменяемыми³. Таким образом, при переходе с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на Туজেо замену можно делать в пересчете 1 единица на 1 единицу, однако может потребоваться более высокая доза Туজেо (примерно 10–18%) для достижения целевых диапазонов для уровня глюкозы в плазме. При переходе с Туজেо на инсулин гларгин 100 ЕД/мл дозу следует уменьшить (примерно на 20%), чтобы снизить риск гипогликемии. Таким образом, какого-либо запрета на переход с одного инсулина на другой нет.

Организации, представляющие интересы пациентов с сахарным диабетом

Diabetes Disaster Response Coalition (DDRC) – Коалиция реагирования на чрезвычайные ситуации в области лекарственного обеспечения диабета

Рекомендации DDRC предназначены для использования только в ситуациях реагирования на стихийные бедствия, когда пациенты не следуют своему обычному графику, могут иметь ограниченные возможности наблюдения или не имеют доступа к назначенным инсулинам⁴. В этих ситуациях люди с СД1 имеют приоритет для получения инсулина. Даже несколько часов прерванной инсулинотерапии могут приводить к опасному для жизни диабетическому кетоацидозу (ДКА). Указано, что эти **рекомендации не заменяют клиническую оценку и предназначены для помощи в краткосрочной терапии диабета до тех пор, пока пациент не сможет возобновить предписанный режим оказания медицинской помощи.**

Общей рекомендацией является рекомендация снизить дозу инсулина на 20% при переходе на другой инсулин в рамках реагирования на стихийные бедствия, чтобы избежать гипогликемии. Это может приводить к кратковременной легкой гипергликемии до тех пор, пока пациент не вернется к обычному режиму введения инсулина. Консультация с опытным медицинским специалистом рекомендуется пациентам с особыми потребностями при применении инсулина, например при беременности, находящихся на диализе, использующих инсулиновую помпу или концентрированные инсулины (например, U200, U300, и U500).

³ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2015, February 26). Summary of opinion (post authorisation) for Toujeo, insulin glargine 300 units/mL. Retrieved from Official Website of European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-toujeo_en.pdf.

⁴ Diabetes Disaster Response Coalition. (2022, March). Insulin products switching guide: switching between insulin products in disaster response settings. Retrieved from The Website of the Diabetes Disaster Response Coalition. Available at: <https://diabetes.org/sites/default/files/2022-03/DDRC-Switching-Between-Insulin-Products-in-Disaster-Response-Situations-2022-Eastern-Europe-3-9-2022.pdf>.

Рекомендации данного документа включают:

■ Инсулины *короткого действия* (short-acting, обычный инсулин) и инсулины *ультракороткого действия* (ultra-rapid и rapid-acting, инсулины быстрого действия):

- инсулины ультракороткого действия следует вводить не ранее чем за 15 мин до начала приема пищи, инсулин короткого действия можно вводить за 30 мин до начала приема пищи;
- инсулины короткого и ультракороткого действия можно взаимно заменять с 20%-м снижением дозы.

■ Инсулины *средней продолжительности и длительного действия*:

- человеческий инсулин средней продолжительности действия и аналоги инсулина длительного действия обычно вводят 1 или 2 раза в сут. для обеспечения базальной потребности в инсулине (для предотвращения гипергликемии между приемами пищи и в ночное время);
- инсулины средней продолжительности действия могут быть заменены другими инсулинами средней продолжительности действия или аналогами инсулина длительного действия с уменьшением дозы на 20%:
 - НПХ 1 раз в сут. на аналог инсулина длительного действия (например, 20 единиц НПХ на 16 единиц Levemir),
 - НПХ 2 раза в сут. на аналог инсулина длительного действия: 80% суммарной суточной дозы НПХ в виде однократной инъекции (например, НПХ 34 единицы утром и 16 единиц вечером можно заменить на 40 единиц Lantus однократно);
 - аналоги инсулина длительного действия можно заменять НПХ с 20%-м снижением дозы и разделением суммарной дозы на основе прогнозируемой частоты приема пищи:
 - при приеме пищи 2 раза в сут. следует разделить новую дозу на 2 равные части: ½ НПХ с первым приемом пищи и ½ НПХ со вторым приемом пищи,
 - аналоги инсулина длительного действия (за исключением Tresiba) могут быть заменены другим аналогом инсулина длительного действия с уменьшением дозы на 20%,
 - Tresiba (≤80 единиц) можно заменить другим аналогом инсулина длительного действия с уменьшением дозы на 20%,
 - Tresiba (>80 единиц) можно заменить другим аналогом инсулина длительного действия с уменьшением дозы на 20%, но другой инсулин длительного действия необходимо разделить на 2 равные дозы и вводить с интервалом в 12 ч (например, 100 единиц в сут. Tresiba можно заменить на Basaglar 40 единиц, вводимые каждые 12 ч).

■ *Готовые смеси* инсулинов (смесь инсулинов *средней продолжительности* или *длительного действия* и инсулинов *ультракороткого / короткого действия*):

- готовые смеси инсулинов короткого и ультракороткого действия можно заменить другой готовой смесью инсулинов с 20%-м снижением дозы;

- готовые смеси, содержащие инсулин короткого или ультракороткого действия:

- смеси инсулинов, содержащие инсулин ультракороткого действия, следует вводить не ранее чем за 15 мин до начала приема пищи,
- смеси инсулинов, содержащие инсулин короткого действия, можно вводить за 30 мин до начала приема пищи,
- готовую инсулиновую смесь можно заменить НПХ с 20%-м снижением дозы;

- готовые смеси, содержащие инсулин ультракороткого и длительного действия:

- если смесь содержит инсулин длительного действия и инсулин ультракороткого действия, ее можно заменить другой смесью с 20%-м снижением дозы, при этом необходимо разделить ее на 2 равные дозы, вводимые с интервалом примерно 12 ч.

- Комбинация инсулина длительного действия с агонистом GLP-1:

- если лекарство содержит инсулин длительного действия и агонист GLP-1, его можно заменить:

- на инсулин НПХ с уменьшением дозы на 10–20% и разделением дозы на 2 равные части, вводимые с интервалом примерно 12 ч,
- или формуляцию можно заменить на готовую смесь инсулинов с уменьшением дозы на 10–20% и разделением дозы на 2 равные части, вводимые с интервалом примерно 12 ч.

- Концентрированный инсулин (Humulin® R U500):

- настоятельно рекомендуется проконсультироваться со специалистом, имеющим опыт работы с инсулином U500, при переходе на другой инсулин.

- Инсулиновые помпы:

- пациенты с инсулиновой помпой могут заменять только Humalog, Novolog/Novorapid, Fiasp, Apidra, Admelog или обычный инсулин (инсулин короткого действия) в помпе:

- замены не могут включать инсулин средней продолжительности действия или аналог инсулина длительного действия или концентрированный инсулин (т. е. U200, U300 или U500),
- пациенты с СД1 имеют приоритет для получения инсулина. Если у пациента нет запасного плана, необходимо проконсультироваться с врачом, имеющим опыт работы с инсулиновой помпой,
- если инсулиновая помпа не может быть использована, в первую очередь необходим базальный инсулин, а инсулин ультракороткого или короткого действия в зависимости от обстоятельств:

- вводите 0,3 ед/кг аналога инсулина длительного действия 1 раз в сут. или инсулина средней продолжительности действия 2 раза в сут.;
- если доступен инсулин ультракороткого или короткого действия, вводите 0,3 ед/кг, разделенных на 6, с каждым приемом пищи.

Подчеркивается, что данные рекомендации не заменяют клиническое суждение.

TRC Healthcare

В документе TRC pharmacist's letter представлены подробные клинические сценарии замены различных типов инсулинов⁵. Данный документ предназначен для фармацевтов (аптечных работников), а не для пациентов.

В документе подчеркивается, что **смена инсулина всегда должна производиться с одобрения врача и под тщательным наблюдением**. Кроме того, следует рекомендовать пациентам внимательно следить за уровнем глюкозы в крови после переключения инсулинов. При переключении между марками человеческого инсулина (например, с Humulin R на Novolin R, Humulin N на Novolin N, или Humulin N/R или Novolin N/R на «торговый бренд» N/R) необходимо сохранять суточные единицы одинаковыми. Однако, поскольку эти бренды не имеют рейтинга АВ (соответствуют необходимым критериям взаимозаменяемости (Orange Book) [в настоящее время инсулины рассматриваются в США в качестве биопрепаратов, поэтому статус (не)взаимозаменяемости приводится теперь в Purple Book, содержащей справочную информацию о биоаналогичности и взаимозаменяемости биопрепаратов в США]), фармацевтам (аптечным работникам) может потребоваться связаться с назначающим врачом перед переходом на другой препарат.

Далее мы приведем только перечень сценариев замены инсулинов (механизмы замены для этих сценариев см. в документе):

- НПХ на инсулин длительного действия:

- НПХ на инсулин детемир (Levemir),
- НПХ на инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee),
- НПХ на инсулин гларгин U-300 (Toujeo).

- Инсулин длительного действия на НПХ:

- инсулин детемир (Levemir) на НПХ,
- инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee) на НПХ,
- инсулин гларгин U-300 (Toujeo) на НПХ.

- Инсулин длительного действия на другой инсулин длительного действия:

- замены инсулинов гларгин: U-100 (Lantus) ßà U-100 (Basaglar, Semglee),
- инсулин детемир (Levemir) на инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee),
- инсулин детемир (Levemir) на инсулин гларгин U-300 (Toujeo),
- инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee) на инсулин гларгин U-300 (Toujeo),
- инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee) на инсулин детемир (Levemir),
- инсулин гларгин U-300 (Toujeo) на инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee) или инсулин детемир (Levemir).

- НПХ или инсулин длительного действия на инсулин сверхдлительного действия:

⁵ Therapeutic Research Center – Pharmacist's letter. (2020, July). How to Switch Insulin Products. Retrieved from The Website of the Therapeutic Research Center – Pharmacist's letter. Available at: <https://pharmacist.therapeuticresearch.com/en/Content/Segments/PRL/2016/Dec/How-to-Switch-Insulin-Products-10473>.

- Инсулин U-100 на инсулин U-500:
 - все виды других инсулинов U-100 на Humulin R U-500.
- Инсулин длительного или сверхдлительного действия на комбинацию инсулина длительного действия + агонист GLP-1:
 - инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee), инсулин детемир (Levemir), инсулин гларгин U-300 (Toujeo) или инсулин деглудек (Tresiba) на инсулин гларгин U-100 + ликсисенатид (Soliqua 100/33).
- Инсулин длительного или сверхдлительного действия на комбинацию инсулина сверхдлительного действия + агонист GLP-1:
 - инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee), инсулин детемир (Levemir), инсулин гларгин U-300 (Toujeo) или инсулин деглудек (Tresiba) на инсулин деглудек + лираглутид (Xultophy).

Исследовательские группы

Далее представлены выдержки из некоторых публикаций по теме. В целом данный аспект обсуждается в связи с разными обстоятельствами, включая пандемию COVID и доступность терапии, а также необходимость упрощения терапии сахарного диабета, чтобы и медицинские работники (врачи, аптечные работники), и пациенты допускали меньше ошибок, а также чтобы снизить нагрузку на медицинских работников и уменьшить бремя болезни для пациентов.

Группа R. Mehta

В обзоре исследовали практические аспекты начала, подбора дозы и замен базальных инсулинов [8]. В данной статье представлены клинические рекомендации авторов статьи в отношении непосредственного механизма перехода на инсулин длительного или сверхдлительного действия с других инсулинов длительного или сверхдлительного действия, а также НПХ (подробно см. табл. 2 в статье).

Существуют различные причины для смены базальных инсулинов, включая медицинские (например, нежелательные явления или эпизоды гипогликемии при текущей терапии), так и практические (например, ограничение доступности препарата или страхового покрытия, или упрощение использования новых систем доставки [ручки вместо шприцев]). Было показано, что у пациентов с риском развития гипогликемии улучшилось время пребывания в терапевтическом диапазоне при применении инсулина деглудек 100 ЕД/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл. Кроме того, пациенты, у которых дозы инсулина, рассчитанные по массе тела, достаточно велики, что объем инъекции сам по себе вызывал существенный дискомфорт (например, >80 ЕД/сут), могут захотеть перейти на базальный инсулин с лучшим отношением единица / объем (например, гларгин 300 ЕД/мл, деглудек 200 ЕД/мл).

Чтобы свести к минимуму риск возникновения гипергликемии / гипогликемии, следует часто контролировать уровень глюкозы в крови в первые недели новой терапии и титровать дозу инсулина и других гипогликемических вмешательств в соответствии со стандартом лечения.

При переключении важно информировать пациента о том, что в начале терапии может произойти дестабилизация его ГПН, и, следовательно, частота мониторинга должна быть увеличена на время. Коммуникация с лечащими специалистами должна быть усилена, а виды деятельности с повышенным риском (вождение автомобиля, спорт и некоторые виды деятельности) могут потребовать особых мер предосторожности в течение периода после перехода.

В качестве рекомендаций в статье указано, что при переключении между различными препаратами инсулина гларгин 100 ЕД/мл или между инсулином гларгин 100 ЕД/мл и инсулином деглудек 100 или 200 ЕД/мл начальная доза должна быть такой же, как доза препарата, прием которого прекращается. Для пациентов, переходящих с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл, следует начать с той же дозы, но ожидать, что для поддержания того же уровня гликемического контроля потребуется более высокая суточная доза; при переходе с инсулина гларгин 300 ЕД/мл на 100 ЕД/мл следует использовать 80% дозы 300 ЕД/мл. При переходе с инсулина гларгин на инсулин детемир суточная доза должна быть такой же (т. е. 1 : 1). Аналогичный подход используют при переходе с инсулина детемир на другой инсулин средней продолжительности или длительного действия, однако может потребоваться коррекция дозы при переходе с детемира на гларгин 100 ЕД/мл.

При переходе с НПХ 2 раза в сут. на базальный инсулин дозирование следует начинать с 80% суточной дозы НПХ для снижения риска гипогликемии. При переходе с инсулина НПХ, вводимого 1 раз в сут., на инсулин гларгин в информации о назначении этих препаратов указан пересчет дозы 1 единица к 1 единице (1 : 1).

Группа E.B. Jude

В данной статье представлены руководство экспертной группы и описательный обзор упрощения сложных схем введения инсулина с целью улучшения исходов при СД2. Далее представлено резюме рекомендаций и выводов авторов [9].

Термин «упрощение» подразумевает сокращение количества инъекций инсулина (включая их прекращение) и индивидуализацию лечения.

Целесообразно доработать клинические руководства, подразумевая включение четких и конкретных рекомендаций по упрощению лечения, определению подходящих клинических ситуаций и способов его достижения при возможности.

Медицинским работникам следует рассматривать возможность упрощения терапии сахарного диабета для персонализации терапевтического выбора, используя распределенный подход к принятию решений, средства принятия решений и открытую коммуникацию с пациентами и / или лицами, осуществляющими уход. Необходимо принимать во внимание когнитивные способности, эмоциональное благополучие, общее качество жизни, обременительность терапии и удовлетворенность текущим лечением. Меры исходов, оцениваемые пациентом, могут стать другим полезным инструментом для оценки опыта

терапии СД2. После начала лечения следует проводить повторные оценки и коммуникации с участием пациента с СД2 и лиц, осуществляющих уход, во всех процессах принятия решений.

Следует рассмотреть упрощения лечения для всех пациентов с СД2, получающих сложную схему инсулинотерапии, во всех случаях, где это возможно. Триггеры для рассмотрения возможности упрощения должны подразумевать более широкий круг людей, а не только пожилых или ослабленных пациентов.

В некоторых случаях сложные схемы могут по-прежнему быть наиболее подходящей терапией и должны применяться в соответствии с текущими клиническими рекомендациями, поддерживаемыми соответствующим наблюдением. Таких пациентов следует регулярно оценивать в отношении возможности упрощения с обращением к руководствам с целью определения возможности упрощения.

Грунна J. Hartmann-Boyes

В статье обсуждается сахарный диабет во время пандемии COVID-19 с точки зрения рисков, терапии и извлеченных уроков из других национальных бедствий [10].

Доступно мало информации об эффективности самопомощи/самообразования во время пандемии. Различные онлайн-услуги были внедрены, но их еще предстоит оценить. Более обширная литература по лечению долговременных состояний во время национальных чрезвычайных ситуаций предполагает роль образовательных материалов. Доказательства в отношении вмешательств, направленных на оптимизацию самопомощи пациентов с СД, которые потенциально осуществимы в условиях бедствий, касаются приложений для мобильных телефонов, вмешательств с использованием интернета или компьютеров, мессенджеров и самостоятельного мониторинга гликемии. Последние два являются наиболее многообещающими по данным доступной литературы. Тем не менее исследованные вмешательства могут быть недоступны для широкого круга лиц или могут потребовать привлечения дополнительных ресурсов здравоохранения. Кроме того, выбор формата должен быть адаптирован к предпочтениям пациентов, которые зависят от возраста и социально-демографической группы.

Рекомендации по рутинной терапии СД во время пандемии COVID-19 различаются в зависимости от страны. Исследования дистанционных консультаций в целом

дали положительные результаты, хотя их экстраполяция на пандемию COVID-19 может быть ограниченной. В отношении СД накоплено мало доказательств за или против удаленной поддержки.

ВЫВОДЫ

В качестве заключения и выводов следует отметить следующее:

■ В первую очередь рекомендуется проконсультироваться со специалистом, если такая возможность существует. При этом самостоятельный переход подразумевается временной мерой с необходимостью последующего обращения к специалисту, как только появится такая возможность.

■ Подчеркивается необходимость тщательного контроля уровня глюкозы в крови, особенно в период непосредственно после перехода с одного препарата на другой, с целью проведения корректирующих вмешательств (снижения или увеличения дозы нового инсулина или перехода на третий препарат).

■ В нескольких руководствах, предназначенных для врачей, фармацевтов / аптечных работников и пациентов, представлены детальные механизмы перехода между препаратами, что может быть использовано для разработки стратегии для Российской Федерации.

■ Рекомендации в разных источниках не унифицированы, в частности, в отношении пересчета единиц инсулина при переходе с одного препарата на другой рекомендации различаются (к примеру, в рекомендациях FDA рекомендован пересчет 1 : 1, в то время как в других рекомендациях профильных организаций рекомендовано 20%-ое снижение дозы).

Результаты настоящего научного поиска могут быть использованы при подготовке локальных рекомендаций по переключению между препаратами инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру или разное соотношение одних и тех же инсулинов в случае смесей, в случае чрезвычайных ситуаций в здравоохранении, таких как пандемия COVID-19 или дефицит лекарств в связи с их удорожанием или проблемами на этапе производства.



Поступила / Received 12.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 28.01.2023

Принята в печать / Accepted 03.02.2023

Список литературы / References

- Chan J.C.N., Lim L.L., Wareham N.J., Shaw J.E., Orchard T.J., Zhang P. et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet*. 2021; 396(10267):2019–2082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32374-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6).
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Allocati E., Chiara G. *Efficacy and safety of switching among human insulins, insulin analogues, and their biosimilars in patients with diabetes: a systematic review*. 2020. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/2021-eml-expert-committee/other-matters/o.5_switching-insulins.pdf?sfvrsn=f87e94e6_6.
- Yamada K., Nakayama H., Sato S., Tajiri Y., Kaku H., Tokubuchi I. et al. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec among patients with type 1 diabetes. *Diabetol Int*. 2014;(5):74–77. <https://doi.org/10.1007/s13340-013-0154-7>.
- Berard L., Cameron B., Woo V., Stewart J. Replacing Insulin Glargine with Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in a Subpopulation of Study Subjects in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD): Effects on Blood Glucose Levels, Hypoglycemia and Patient Satisfaction. *Can J Diabetes*. 2015;39(4):296–301. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2014.12.008>.

6. Luo J, Khan N.F., Manetti T., Rose J., Kaloghlian A., Gadhe B. et al. Implementation of a Health Plan Program for Switching From Analogue to Human Insulin and Glycemic Control Among Medicare Beneficiaries With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2019;321(4):374–384. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21364>.
7. Curington R., Espel M., Heaton P.C., Luder H., Brown B. Clinical outcomes of switching from insulin glargine to NPH insulin in indigent patients at a charitable pharmacy: The Charitable Insulin NPH: Care for the Indigent study. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2017;57(3S):S229–S235. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.02.009>.
8. Mehta R., Goldenberg R., Katselnik D., Kuritzky L. Practical guidance on the initiation, titration, and switching of basal insulins: a narrative review for primary care. *Ann Med*. 2021;53(1):998–1009. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1925148>.
9. Jude E.B., Malecki M.T., Gomez Huelgas R., Prazny M., Snoek F., Tankova T. et al. Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2022;13(4):619–634. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01222-2>.
10. Hartmann-Boyce J., Morris E., Goyder C., Kinton J., Perring J., Nunan D. et al. Diabetes and COVID-19: Risks, Management, and Learnings From Other National Disasters. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1695–1703. <https://doi.org/10.2337/dc20-1192>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com

Драницына Маргарита Александровна, биостатистик, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; Центр научного консультирования; 123557, Россия, Москва, Пресненский вал, д. 14, оф. 38; dranitsyna@csa.expert

Ниязов Равиль Рашидович, к.м.н., ассистент кафедры биохимии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; Центр научного консультирования, специалист по регуляторным вопросам и разработке лекарств; 123557, Россия, Москва, Пресненский вал, д. 14, оф. 38; niyazov@csa.expert

Васильев Андрей Никифорович, д.б.н., специалист по регуляторным вопросам, Центр научного консультирования; 123557, Россия, Москва, Пресненский вал, д. 14, оф. 38; vasilev@csa.expert

Гавришина Елена Валериевна, к.м.н., специалист по регуляторным вопросам, Центр научного консультирования; 123557, Россия, Москва, Пресненский вал, д. 14, оф. 38; gavrishina@csa.expert

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Margarita A. Dranitsyna, Biostatistician, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Centre for Scientific Advice; 14, Office 38, Presnenskiy Val, Moscow, 123557, Russia; dranitsyna@csa.expert

Ravil R. Niyazov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Biochemistry, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Centre for Scientific Advice, Specialist on Regulatory Affairs and Pharmaceutical Development; 14, Office 38, Presnenskiy Val, Moscow, 123557, Russia; niyazov@csa.expert

Andrey N. Vasilev, Dr. Sci. (Biol.), Specialist on Regulatory Affairs; Centre for Scientific Advice; 14, Office 38, Presnenskiy Val, Moscow, 123557, Russia; vasilev@csa.expert

Elena V. Gavrishina, Cand. Sci. (Med.), Specialist on Regulatory Affairs; Centre for Scientific Advice; 14, Office 38, Presnenskiy Val, Moscow, 123557, Russia; gavrishina@csa.expert