Терапия двухфазным инсулином аспарт 30/70 (НовоМикс® 30) улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: данные российской когорты пациентов наблюдательной программы IMPROVE™ – программы по изучению безопасности и эффективности двухфазного инсулина аспарт 30 в рутинной клинической практике

[1]Шестакова М.В., [2]Баллан Акил

[1]ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)
[2]Компания «Ново Нордиск», Москва

Цель. *Оценка эффективности и безопасности старта или интенсификации инсулинотерапии с использованием современного двухфазного инсулина аспарт 30 (НовоМикс® 30) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), не достигших на предшествующих вариантах терапии целевых гликемических показателей.*

Материалы и методы. *Анализировалась российская когорта пациентов, принимавшая участие в глобальной программе IMPROVE™ – открытом, нерандомизированном, наблюдательном, многоцентровом, многонациональном исследовании по оценке безопасности и эффективности лечения инсулином НовоМикс® 30 пациентов с СД2 в рутинной клинической практике продолжительностью 26 недель. В программу были включены пациенты (n=4869), находившиеся до начала исследования на различных вариантах противодиабетической терапии: без терапии (n=95), на терапии только пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) (n=2430) либо на терапии инсулин +/- ПССП (n=2343). Всем пациентам, включенным в данное исследование, инсулин НовоМикс® 30 назначался в рамках рутинной клинической практики. Дозы инсулина и режим дозирования определялись лечащим врачом в зависимости от индивидуальных потребностей пациента.*

Большинство пациентов до начала терапии инсулином НовоМикс® 30 находились в зоне неадекватного гликемического контроля. Средний уровень HbA_{1c} до начала исследования в общей когорте был 9,2%. В группе пациентов, ранее не получавших сахароснижающей терапии, этот показатель был наихудшим (HbA_{1c}=9,9%).

Результаты лечения анализировались с использованием общепринятых методов медицинской статистики как в общей когорте пациентов, так и в группах, сформированных в зависимости от предшествующего варианта противодиабетической терапии.

Результаты. *После проведения 6-месячного лечения инсулином НовоМикс® 30 уровень HbA_{1c} значительно снизился во всех группах (-2,34% – в общей когорте, -3,14%; -2,50% и -2,13% – в группе без терапии, в группах на терапии ПССП и инсулин +/- ПССП соответственно; p<0,0001 по сравнению с исходным уровнем). Во всех группах к окончанию исследования наблюдались статистически значимые снижения уровней глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ). У пациентов всех групп предшествующей терапии общая частота гипогликемии снизилась как в отношении случаев тяжелой гипогликемии (0,002 явление/пациент/год против 0,093 явление/пациент/год; p<0,0001 по сравнению с исходным уровнем), так и в отношении случаев легкой гипогликемии (5,32 явление/пациент/год против 10,09 явление/пациент/год; p<0,0001 по сравнению с исходным уровнем). Было зарегистрировано всего 6 (<0,1%) серьезных неблагоприятных реакций в когорте из 4869 пациентов или из расчета ~2400 пациенто-лет на терапии инсулином НовоМикс® 30.*

Заключение. *Применение инсулина НовоМикс® 30 в рутинной клинической практике позволяет достигать лучшего гликемического контроля без увеличения общей частоты гипогликемий и прибавки массы тела у пациентов с СД2, у которых не удалось достичь целевых показателей гликемии на предшествующих вариантах терапии.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, аспарт 30 (НовоМикс 30)*

Therapy with biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a Russian cohort of IMPROVE observational program designed to study safety and efficiency of biphasic insulin aspart 30 in routine clinical practice

[1]Shestakova M.V., [2]Ballan Akil

[1]Endocrinological Research Centre, Moscow
[2]Novo Nordisk, Moscow

Aim. *To assess efficiency and safety of therapy at the onset and after intensification of the treatment with biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) in patients with type 2 diabetes who failed to reach the desired level of glycemic control by using other forms of insulin.*

Materials and methods. *The study included the Russian cohort of patients participating in the global IMPROVE program - a multi-center and multinational open observational non-randomized study for the evaluation of safety and efficiency of biphasic insulin aspart 30. Patients with type 2 diabetes mellitus were treated during 26 weeks under conditions of routine clinical practice. A total of 4869 patients enrolled in the program received antidiabetic treatment in the period preceding the study. 2430 of them were given oral hypoglycemic (OHG) agents alone and 2343 insulin +/- GHG. 95 patients were preciously untreated. The dosage regime was prescribed by the attending physician on an individual basis. Most patients were poorly compensated prior to the onset of the study. Their mean HbA_{1c} level of 9.2% amounted to 9.9% in the untreated patients. Results of the treatment*

were analysed by the standard statistical methods for the entire cohort and for separate groups formed depending on previous therapeutic modality.
Results. *Six months after beginning of treatment with NovoMix 30, the HbA_{1c} level significantly decreased by 2.34% in the entire cohort, 2.50% in the previously untreated patients, and 2.13% in the two treated groups ($p<0.0001$). Fasting and postprandial glucose levels also fell down. The frequency of severe hypoglycemia decreased from 0.093 to 0.002 per previously treated patient per year ($p<0.0001$) and mild hypoglycemia from 10.09 to 5.32 per patient per year ($p<0.0001$). Only 6 (<0.1%) serious adverse events were documented in the cohort of 4869 patients which corresponds to ~2400 patient-years of NovoMix 30 therapy.*
Conclusion. *The use of NovoMix insulin in routine clinical practice permits to optimize glycemic control without a rise in the frequency of hypoglycemia and increase of body weight in DM2 patients who failed to reach the desired level of glycemia with other insulin preparations.*
Key words: *type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, aspart 30 (NovoMix 30)*

Достижение целей гликемического контроля, равно как и снижение риска развития осложнений, связанных с сахарным диабетом (СД), являются основными задачами в управлении диабетом [1]. Однако, даже достигнув однажды этих целей, поддерживать их на должном уровне ввиду прогрессирующего характера заболевания – постепенного уменьшения функциональной активности β-клеток – является весьма трудной задачей как для самого пациента, так и для его врача.

Принятые в настоящее время руководства по лечению СД 2 типа (СД2) рекомендуют одновременно с диетой и изменением образа жизни начинать прием метформина [2–4]. Хорошо известно, что назначение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) в виде монотерапии имеет ограниченный по времени эффект на уровень гликемического контроля [5, 6]. Уже через 3 года применения ПССП в качестве монотерапии приблизительно 50% пациентов не могут поддерживать уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее <7,0% – целевого уровня HbA_{1c}, рекомендованного Американской диабетической ассоциацией и Российской ассоциацией эндокринологов [3–4]. В подобной ситуации врач привычно назначает комбинированную терапию различными классами ПССП или начинает инсулинотерапию. Потребность в инсулинотерапии возникает по мере прогрессирования заболевания у многих пациентов в течение 6 лет от момента постановки диагноза [7]. В этом случае базальные инсулиновые аналоги часто назначаются первыми при старте инсулинотерапии, поскольку имеется достаточная доказательная база их эффективности у пациентов, предварительно не получавших инсулинотерапию и имеющих плохой контроль при применении ПССП [8–11].

Однако клинические исследования подтверждают, что использование в качестве старта инсулинотерапии современного двухфазного инсулинового аналога – двухфазного инсулина аспарт 30/70 (НовоМикс® 30: NovoMix® 30 – в Европе; NovoLog® Mix 70/30 – в США; Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd – в Дании) – смеси, состоящей из 30% инсулина аспарт, аналога инсулина короткого действия, и 70% протаминированного инсулина аспарт, может быть более эффективно, чем старт с базального аналога инсулина гларгин [12–14]. Так, в одном из последних исследований OnceMix, где сравнивалась эффективность старта инсулинотерапии у пациентов, предварительно находившихся в зоне неадекватного контроля на терапии только ПССП, инсулин НовоМикс® 30, назначаемый в режиме однократно в сутки, снижал уровень HbA_{1c} более эффективно, чем инсулин гларгин, также назначаемый однократно в сутки (инсулин НовоМикс® 30 – инсулин гларгин = -0,16, 95% ДИ [-0,3;-0,02], p=0,029) [12]. Старт с инсулина НовоМикс® 30 в режиме двух инъекций в день показывает еще более впечатляющий результат по сравнению со стартом инсулинотерапии с базального инсулинового аналога, инсулина гларгин. Так, в исследовании INITIATE уровень HbA_{1c} снизился после 28 недель терапии инсулином НовоМикс® 30, назначаемым 2 р/сут, достоверно более значимо, чем при терапии инсулином гларгин в режиме 1 р/сут, (-2,79% и -2,36% соответственно; p<0,01) [13]. Более того, в этом исследовании уровень HbA_{1c} снизился значительнее у пациентов с худшим контролем (с исходным уровнем HbA_{1c}>8,5%). Вероятным объяснением этому может служить тот факт, что у пациентов, применявших инсулин НовоМикс® 30, отмечалось на 25% более выраженное снижение уровня постпрандиальной гликемии (ППГ), чем у пациентов, применявших инсулин гларгин, тогда как снижение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) было одинаковым в обеих группах терапии [13].

Важно понять, могут ли результаты, полученные в рандомизированных клинических исследованиях с использованием инсулина НовоМикс® 30, быть достигнуты в рутинной клинической практике. С этой целью были проведены два крупномасштабных, не интервенционных наблюдательных исследования – IMPROVE™ и PRESENT™, которые призваны аккумулировать результаты использования инсулина НовоМикс® 30 в повседневной клинической практике и сопоставить их с результатами рандомизированных клинических исследований. Результаты программы PRESENT™ показали, что у пациентов с плохо контролируемым СД2 на терапии базальным инсулином (в сочетании с ПССП и без них) простая интенсификация терапии инсулином НовоМикс® 30 в течение 6 месяцев может значительно улучшить гликемические показатели без увеличения частоты гипогликемий и увеличения массы тела [15–18]. Недавно были опубликованы общие, аккумулированные от всех 12 стран-участниц, исходные данные исследования IMPROVE™ [17, 18]. Согласно данным, полученным в этих глобальных наблюдательных исследованиях, в настоящий момент, несмотря на многообразие классов и схем назначения противодиабетических препаратов, несмотря на усилия врачей, во всем мире сохраняется неудовлетворительный гликемический контроль пациентов с СД2 и озабоченность, что старт терапии, особенно инсулинотерапии, в целом откладывается в рутинной клинической практике.

Целью данного сообщения было проанализировать полученные у российской когорты пациентов в исследовании IMPROVE™ данные по безопасности и эффективности инсулина НовоМикс® 30, назначаемого врачами в повседневной клинической практике. Исходные данные российской когорты пациентов, включая демографические данные и характеристики заболевания в соответствии с распределением пациентов по группам предшествующей терапии; причины, выбранные врачом для перевода на терапию НовоМикс® 30; стартовые режимы дозирования НовоМикс® 30, были опубликованы ранее [19].

Материалы и методы

Дизайн исследования

Наблюдательная программа IMPROVE™ – открытое, нерандомизированное, наблюдательное, многоцентровое, многонациональное исследование по оценке безопасности и эффективности лечения инсулином НовоМикс® 30 пациентов с СД2 в рутинной клинической практике – проводилась в соответствии с международными стандартами надлежащей эпидемиологической практики (GEP). В России программа получила одобрение Федерального комитета по этике при Росздравнадзоре.

Данная программа включала более 5000 специалистов и более 50000 пациентов из 12 стран: Канады, Китая, Греции, стран Персидского залива, Индии, Ирана, Италии, Японии, Польши, России и Южной Кореи. В настоящем сообщении мы представляем данные по эффективности и безопасности применения инсулина НовоМикс® 30 у почти 5000 пациентов российской когорты.

Пациенты

В программу могли быть включены любые пациенты с СД2, как впервые диагностированные, так и пациенты, получающие терапию только ПССП или терапию инсулин ± ПССП. Основным критерием включения пациентов в программу было решение лечащего врача начать терапию инсулином НовоМикс® 30. Препарат назначался в соответствии с утвержденной Росздравнадзором инструкцией по его применению. Программа не предполагала каких-либо процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики, поэтому подписание информированного согласия не требовалось.

Терапия

Пациентам, включенным в исследование, по решению лечащего врача, назначалась терапия инсулином НовоМикс® 30 (НовоМикс®30 Пенфилл® [100 МЕ/мл] или НовоМикс®30 ФлексПен® [100 МЕ/мл]). Лечащий врач самостоятельно определял стартовую дозу, частоту введения и последующие изменения в частоте введения и дозировании инсулина НовоМикс® 30. Поскольку данное исследование носило наблюдательный характер, группа сравнения не была предусмотрена.

Сбор и регистрация данных

Данные пациентов регистрировались в специально разработанные регистрационные формы трижды: непосредственно перед началом лечения инсулином НовоМикс® 30, на 13-й неделе и на 26-й неделе лечения. Конечные показатели безопасности включали частоту случаев тяжелых гипогликемий, зарегистрированных как серьезное неблагоприятное явление/реакция в течение 26 недель терапии инсулином НовоМикс® 30. Вторичные показатели эффективности включали изменение уровня HbA_{1c}, ГПН, ППГ, а также оценку изменений частоты эпизодов гипогликемии, доз инсулина, индекса массы тела (ИМТ) пациента. На исходном этапе (основываясь на информации, полученной от пациентов, и записях в медицинских документах в течение трех месяцев до исходного визита), а также по истечении 12 и 26 недель терапии регистрировалась масса тела, наличие или отсутствие эпизодов гипогликемии и нежелательные реакции на препарат.

При каждом визите регистрировались данные последних 3-х измерений ГПН и ППГ, уровня HbA_{1c}, динамика веса пациента, все случаи гипогликемии, неблагоприятные реакции и текущий режим терапии.

Ночная гипогликемия была определена как эпизод гипогликемии, возникающий в период времени 00.00 – 06.00 часов. Гипогликемия регистрировалась на основании информации, сообщаемой пациентами. Тяжелая гипогликемия, согласно определению, представляла собой эпизод гипогликемии, когда пациент был неспособен самостоятельно оказать себе помощь, в то время как эпизоды гипогликемии, которые пациент мог самостоятельно купировать, рассматривались как легкая гипогликемия.

Для получения информации об удовлетворенности пациентов и врачей терапией инсулином НовоМикс® 30 по истечении 26 недель от начала терапии врачи заполняли специально разработанный опросник, а пациенты – опросник ВОЗ по оценке удовлетворенности лечением диабета (Diab-MedSat).

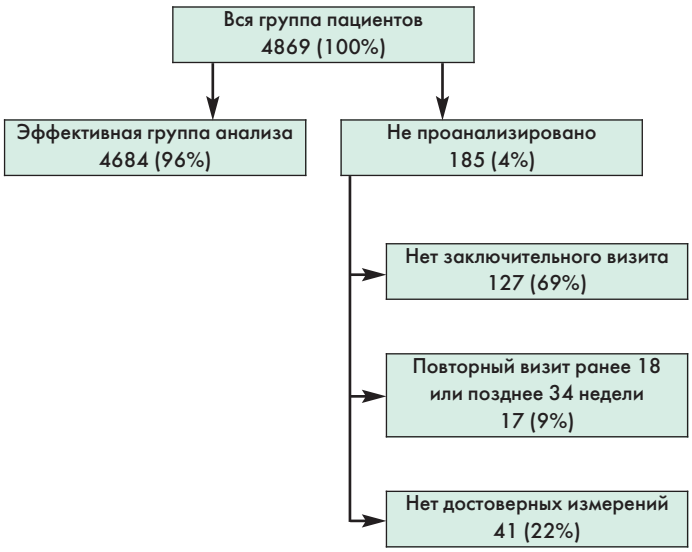


Рис. 1. Характеристика пациентов: подгруппы анализа

Статистический анализ

В настоящем сообщении при анализе показателей эффективности, безопасности и режимов дозирования инсулина НовоМикс® 30 в исследовании IMPROVE™ российская когорта пациентов была разделена на группы в зависимости от варианта предшествующей терапии: без терапии, на ПССП, на ПССП ± инсулин.

Данные обрабатывались с помощью стандартных методов биологической и медицинской статистики с использованием программы SARDs. Для исходных данных пациентов использовались описательные статистические методы. Результаты последующих изменений представлены (в случае нормального распределения числовых значений) в виде средних величин и их стандартных отклонений. Статистический анализ значимости изменений HbA_{1c}, ГПН и ППГ на каждом визите относительно исходного уровня проводился с использованием парного t-теста.

Результаты и их обсуждение

Распределение пациентов

Из 4869 пациентов, исходно включенных в программу, из исследования выбыло 110 (2%) человек (66 пациентов – из-за потери контакта, 3 пациента – из-за неблагоприятных реакций, 41 пациент – нет завершающего визита). Из всех пациентов, включенных в исследование, эффективная группа анализа составила 4684 (96%) пациентов. Не проанализированы данные 185 (4%) пациентов (рис. 1).

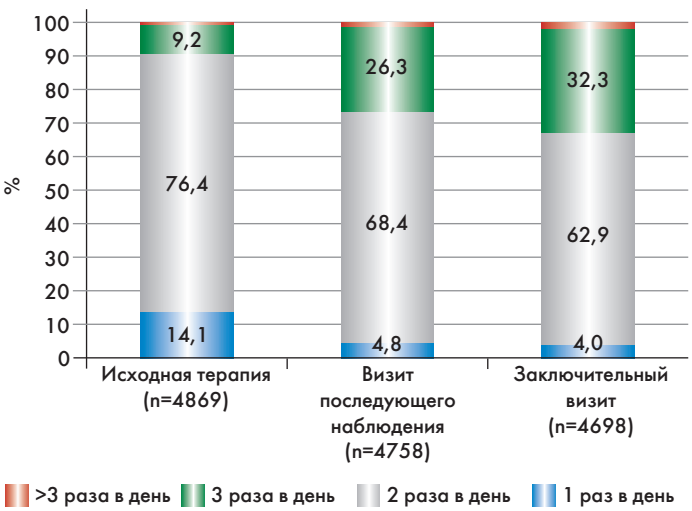


Рис. 2. Терапия диабета: инъекции инсулина НовоМикс® 30. Вся группа

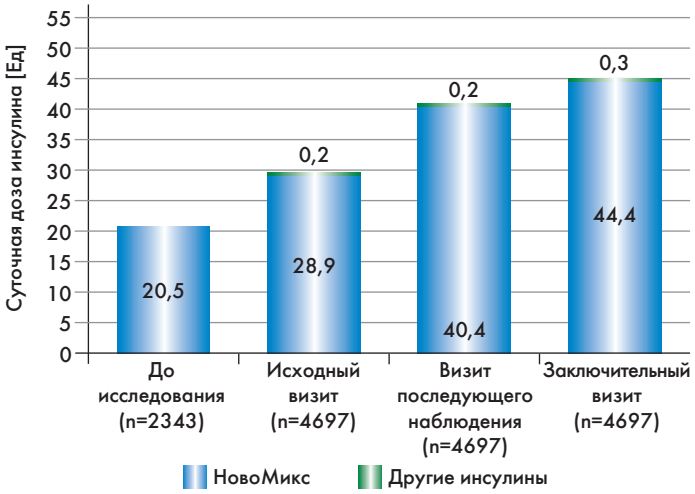
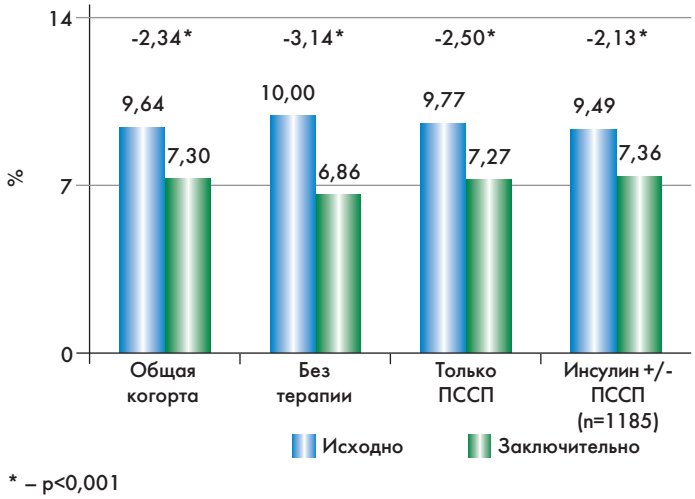


Рис. 3. Терапия диабета: средние дозы инсулина после начала лечения



* – p<0,001

Рис. 4. Эффективность: HbA_{1c} в зависимости от терапии до начала исследования. Эффективная группа анализа

Характеристика пациентов

Исходные данные российской когорты пациентов, включая демографические данные и характеристики заболевания, наличие осложнений, среднюю продолжительность диабета и исходный уровень гликемического контроля в соответствии с распределением пациентов по группам предшествующей терапии; причины, выбранные врачом для перевода на терапию инсулином НовоМикс® 30; стартовый режим дозирования инсулина НовоМикс® 30, были подробно описаны и опубликованы ранее [19].

Терапия диабета

До включения в исследование практически 98% пациентов находились на той или иной сахароснижающей терапии: 2% (95) пациентов не принимали никакую противодиабетическую терапию, 49,9% (2430) пациентов находились на терапии ПССП, 48,1% (2343) пациентов получали терапию инсулин ± ПССП.

На стартовом визите 45,3% (2204) пациентов были переведены на монотерапию инсулином НовоМикс® 30; 52,8% (2569) пациентов была назначена терапия инсулином НовоМикс® 30 в сочетании с ПССП; и 2% (96) пациентов – терапия инсулином НовоМикс® 30 в сочетании с еще одним инсулином и ± ПССП. На последующем визите, через 12 недель (4758 пациентов), текущая терапия изменялась на усмотрение лечащего врача, и распределение пациентов по группам терапии стало следующим: 43,1% (2051 пациентов) – монотерапия инсулином НовоМикс® 30; 54,4% (2588) – инсулин НовоМикс® 30 + ПССП; 2,5% (119) пациентов – инсулин НовоМикс® 30 + другой инсулин ± ПССП. Наконец, к завершению программы, после 26 недель терапии, распределение пациентов (4698 пациентов) по группам было следующим: 43,1% (2051) – монотерапия инсулином НовоМикс® 30; 54,4% (2588) – инсулин НовоМикс® 30 + ПССП, 2,5% (119) пациентов – инсулин НовоМикс® 30 + другой инсулин ± ПССП.

Таблица 1

Терапия диабета: среднесуточные дозы инсулина НовоМикс® 30 в зависимости от терапии до начала исследования. Вся группа

	Общая когорта	Без терапии	Только ПССП	Инсулин +/- ПССП
Исходно, Ед/сут	29,1	24,2	22,3	36,5
26 недель терапии, Ед/сут	44,7	32,4	41,0	49,2

На исходном визите терапия инсулином НовоМикс® 30 была назначена 14,1% пациентов в режиме 1 инъекции в сутки, 76,4% – в режиме 2-х инъекций в сутки и 9,2% пациентов – в режиме 3-х инъекций в сутки. К финальному визиту пропорция пациентов, получающих инсулин НовоМикс® 30 в режиме одной инъекции, сократилась приблизительно втрое (4,0%), в то время как количество пациентов, которым инсулин НовоМикс® 30 был назначен в режиме 3-х инъекций в сутки, увеличилось приблизительно в 3,5 раза (до 32,3%). Изменения в количестве инъекций инсулина НовоМикс® 30 от стартового визита к окончанию исследования представлены на рисунке 2.

Средняя суточная доза инсулина в группе пациентов, уже находившихся на инсулинотерапии до включения в исследование, составляла 20,5 Ед/сут. Динамика средних суточных доз инсулина в течение исследования для всей когорты пациентов представлена на рисунке 3.

Стартовые дозы инсулина НовоМикс® 30 в зависимости от групп предшествующей терапии, а также дозы инсулина к завершению программы представлены в таблице 1. К завершению программы средняя суточная доза инсулина НовоМикс® 30 закономерно увеличилась во всех группах терапии. Наибольшая среднесуточная доза инсулина НовоМикс® 30 наблюдалась в группе пациентов, предварительно получавших инсулин ± ПССП. Эти пациенты имели наибольшую продолжительность СД2 и исходно наибольший ИМТ (табл. 1).

Таблица 2

Терапия диабета: динамика ПССП*. Вся группа

	До исследования	Исходная терапия	Визит последующего наблюдения	Заключительный визит
Число пациентов, принимающих, по крайней мере, один ПССП	3859 (79,3%)	2607 (53,5%)	2630 (54,0%)	2626 (53,9%)
Бигуаниды	2536 (52,1%)	2042 (41,9%)	2206 (45,3%)	2254 (46,3%)
Препараты сульфонилмочевины	3348 (68,8%)	1033 (21,2%)	736 (15,1%)	642 (13,2%)
Глиниды	80 (1,6%)	48 (1,0%)	34 (0,7%)	40 (0,8%)
Ингибиторы альфа-гликозидаз	27 (0,6%)	12 (0,2%)	13 (0,3%)	14 (0,3%)
Тиазолидиндионы	50 (1,0%)	31 (0,6%)	39 (0,8%)	32(0,7%)

Таблица 3

Эффективность: ГПН и ППГ в течение дня. Эффективная группа анализа (M±SD)				
	До исследования	Заключительно	Динамика (перв.-закл.)	Достоверность P
ГПН, ммоль/л	10,87±2.60	6,76±1.28	-4,11±2,63	<0,001
ППГ – завтрак, ммоль/л	12,09±2,89	7,79±1,31	-4,29±2,87	<0,001
ППГ – обед, ммоль/л	12,04±2,93	8,06±2,93	-3,98±2,94	<0,001
ППГ – ужин, ммоль/л	11,79±2,84	7,79±1,26	-4,00±2,85	<0,001

В сопутствующей терапии ПССП также отмечалась динамика. Так, процент пациентов, принимающих хотя бы один ПССП, сократился с 79,3% до начала исследования до 53,9% к окончанию исследования. Закономерно снизился процент пациентов, принимающих препараты сульфонилмочевины (с 68,8% до 13,2% соответственно). Динамика в терапии сопутствующими ПССП представлена в таблице 2.

Уровень HbA_{1c}

Уровень HbA_{1c} во всей когорте пациентов достоверно снижался от начального визита к визиту последующего наблюдения (-1,60%) и окончанию исследования (-2,34%) (9,64%; 8,05% и 7,30%; p<0,001). Анализ подгрупп пациентов в зависимости от терапии до начала исследования выявил более выраженное снижение уровня HbA_{1c} в подгруппе пациентов, предварительно не получавших никакой сахароснижающей терапии (-3,14; p<0,001). В подгруппе пациентов, ранее находившихся на инсулинотерапии ± ПССП, также отмечалось значительное снижение уровня HbA_{1c}, хотя и менее выраженное, чем в других подгруппах (-2,13; p<0,001) (рис. 4).

Целевого уровня HbA_{1c}<7,0%, рекомендованного Российской Ассоциацией эндокринологов и Американской диабетической ассоциацией (ADA), достигли 40% пациентов, получавших терапию инсулином НовоМикс® 30; целевого уровня HbA_{1c}<6,5%, рекомендованного Международной диабетической федерацией (IDF), достигли 19% пациентов эффективной группы анализа. Индивидуального целевого уровня HbA_{1c}, определенного врачом для ряда пациентов, достигли 30% таких больных.

Максимального снижения уровня HbA_{1c} достигли, как и следовало ожидать, пациенты из группы без предварительной сахароснижающей терапии: HbA_{1c}<7,0% достигли 54% пациентов; HbA_{1c}<6,5% – 36% пациентов этой подгруппы и цели, определенной врачом, – 32% пациентов. В группе пациентов, ранее получавших только ПССП, эффективность инсулина НовоМикс® 30 была следующей: HbA_{1c}<7,0% достигли 42%; HbA_{1c}<6,5% – 20% и цели, определенной врачом, – 31% пациентов этой подгруппы. Наконец, в группе предшествующей терапии инсулин ± ПССП целевого уровня HbA_{1c}<7,0% достигли к завершению программы 37% пациентов; HbA_{1c}<6,5% – 18% пациентов и цели, определенной врачом, – 30% пациентов данной подгруппы.

Гликемические показатели

Независимо от проводимого ранее лечения, интенсификация лечения с применением инсулина НовоМикс® 30 значительно улучшала конечные показатели гликемии, определяемые на начальном этапе и через 26 недель терапии (табл. 3).

Изменения в уровне ГПН от стартового визита до окончания исследования были значительно более выражены в группе, предварительно находившейся без противодиабетической терапии. Процент пациентов, достигших целевого уровня гликемии к заключительному визиту, в этой группе составил 42% для ГПН, 58% – для ППГ – завтрак; 63% – для ППГ – обед и 55% – для ППГ – ужин. В группах терапии ПССП и инсулин ± ПССП процент достижения целевых уровней гликемии был также довольно высок и составил: 34% и 32% – для ГПН; 46% и 5% – для ППГ – завтрак; 41% и 37% – для ППГ – обед и 45% и 42% – для ППГ – ужин соответственно.

Нежелательные реакции на препарат

Безопасность терапии инсулином НовоМикс® 30 оценивалась у 4869 пациентов (~2400 пациенто-лет на терапии инсулином НовоМикс® 30). У 5 пациентов из 4869 (<0,1%) было зафиксировано 6 случаев серьезных неблагоприятных реакций (СНР). При этом основными категориями СНР были нарушения метаболизма и питания: гипогликемия (5; 83%) и неврологические нарушения – потеря сознания (1; 17%). Зафиксировано всего 4 случая несерьезных неблагоприятных реакций у 3 из 4869 пациентов (0,06%). Основные категории из них – общие нарушения: недомогание (1 случай; 25%), иммунологические нарушения: лекарственная гиперчувствительность (2 случая; 50%) и заболевания кожи и подкожной жировой клетчатки: кожная реакция на месте введения (1 случай; 25%). Все 4 случая были легкой степени тяжести и закончились полным выздоровлением.

В отношении частоты серьезных неблагоприятных явлений (СНЯ), где связь с терапией инсулином НовоМикс® 30 была определена как маловероятная, также отмечалось чрезвычайно малое количество зарегистрированных случаев: 33 случая СНЯ у 27 из 4869 пациентов (0,6%).

Гипогликемия в группах в зависимости от типа предшествующей терапии

Основной целью данного исследования явилась оценка безопасности использования инсулина НовоМикс® 30 в рутинной клинической практике. Конечные показатели безопасности включали частоту случаев тяжелых гипогликемий, зарегистрированных как СНР/СНЯ в течение 26 недель терапии инсулином НовоМикс® 30.

Количество случаев тяжелой гипогликемии было чрезвычайно редким во всех группах предшествующей терапии. Частота случаев тяжелой гипогликемии в отношении всей группы (n=4697) исходно была достаточно низкой – 0,093 случай/пациент/год. К окончанию исследования, несмотря на интенсификацию терапии инсулином НовоМикс® 30, увеличение частоты инъекций и среднесуточной дозы инсулина, произошло значительное достоверное снижение числа тяжелых гипогликемических эпизодов – до 0,002 случай/пациент/год (p<0,001, в сравнении с исходными данными).

Таблица 4

Безопасность: частота случаев гипогликемии (случай/пациент/год)				
Гипогликемии	Общая когорта	Без терапии	Только ПССП	Инсулин +/- ПССП
Тяжелые гипогликемии до включения в исследование	0,093	0,000	0,017	0,177
Тяжелые гипогликемии к окончанию исследования	0,002 (-0,091*)	0,000	0,001 (-0,016*)	0,003 (-0,174*)
Легкие гипогликемии до включения в исследование	10,09	0,000	2,84	18,14
Легкие гипогликемии к окончанию исследования	5,32 (-4,78**)	6,50 (+6,50**)	4,57 (+1,84**)	5,94 (-12,2**)

* – p<0,01; ** – p<0,001.

Таблица 5

Динамика массы тела в зависимости от терапии до начала и после окончания исследования (кг)				
	Общая когорта	Без терапии	Только ПССП	Инсулин +/- ПССП
Масса тела до включения в исследование	82,8	73,1	83,0	82,9
Масса тела к окончанию исследования	82,6 (-0,2**)	74,3 (+0,2*)	82,9 (-0,2^{нд})	82,7 (-0,3**)

* – p<0,01; ** – p<0,001; ^{нд} – недостоверно.

Тяжелые эпизоды гипогликемии до включения в исследование естественно отсутствовали в группе пациентов, не получавших никакой сахароснижающей терапии; были единичны в группе, получавшей терапию только ПССП, и несколько более часты в группе, получавшей терапию инсулин ± ПССП. К окончанию исследования количество тяжелых гипогликемических эпизодов в этих группах достоверно уменьшилось (табл. 4). Также снизилось и количество легких гипогликемий в общей когорте пациентов. В группах пациентов, предварительно находившихся без какой-либо сахароснижающей терапии и находившихся на терапии ПССП, отмечалось закономерное увеличение количества легких гипогликемических эпизодов, отражающее эффективность влияния инсулина НовоМикс® 30 на нормализацию углеводного обмена [13, 14, 27] (табл. 4).

Гипогликемия в зависимости от времени возникновения

Из всех случаев тяжелых гипогликемий, зарегистрированных у пациентов до включения в программу, 70% возникли в дневное время суток, 30% – ночью (0,061 и 0,032 случай/пациент/год соответственно). Распределение количества тяжелых гипогликемий в течение суток к окончанию исследования у пациентов всех групп предшествующей терапии было следующим: 0,001 случай/пациент/год – в дневное время и 0,000 случай/пациент/год – ночью. Таким образом, количество дневных эпизодов тяжелой гипогликемии уменьшилось значительно, а ночные гипогликемии вовсе не возникали. Подобная тенденция наблюдалась и в отношении легких гипогликемических эпизодов (снижение на -1,87 случай/пациент/год – в ночное время (p<0,001) и -2,90 случай/пациент/год – в дневное время; (p<0,001)).

Масса тела

Спустя 26 недель терапии инсулином НовоМикс® 30 отмечалось статистически достоверное уменьшение массы тела у когорты российских пациентов в целом. При детализации когорты по группам предшествующей терапии статистически достоверное увеличение массы тела к окончанию исследования отмечалось только в группе пациентов, предварительно не получавших никакой противодиабетической терапии. В группе пациентов, предварительно находившихся на терапии инсулин ± ПССП, отмечалось достоверное снижение массы тела.

Рис. 5. Удовлетворенность лечением диабета

В группе пациентов, предварительно находившихся на терапии только ПССП, достоверной динамики массы тела не наблюдалось (табл. 5).

Удовлетворенность терапией

Для изучения удовлетворенности проводимым лечением инсулином НовоМикс® 30 и врачей, и пациентов были специально разработаны и использованы опросные анкеты.

После 26-недельного лечения инсулином НовоМикс® 30 более 80% врачей ответили «очень доверяю» или «доверяю» способности пациентов контролировать гликемию при лечении инсулином НовоМикс® 30, более 90% врачей и 89% пациентов ответили «очень доверяю» или «доверяю» способности пациента правильно вводить инсулин НовоМикс® 30 при использовании шприц-ручки ФлексПен. Шприц-ручку ФлексПен предпочли выбрать для дальнейшего использования 89% российских пациентов, участвовавших в программе IMPROVE™.

Анкета (Diab-MedSat) заполнялась пациентами и оценивала удовлетворенность пациента лекарством от диабета за последние 2 недели. Анкета (Diab-MedSat) позволяла проводить оценку по 21 параметру, а также по 3 подгруппам: тяжесть (11 параметров), симптомы (5 параметров), эффективность (5 параметров). Общий подсчет проводился как средний показатель по 3 подгруппам. Полученные очки были трансформированы в 100-балльную шкалу, где высший балл соответствовал максимальной удовлетворенности. Анализ проведен у пациентов всей когорты, получавших противодиабетическую фармакотерапию до начала исследования (рис. 5).

Обсуждение

Несмотря на то, что хорошо спланированные рандомизированные клинические исследования давно признаны «золотым стандартом» доказательной медицины, клиницисты все больше и больше внимания уделяют данным широкомасштабных наблюдательных исследований, позволяющих оценить в реальной клинической практике результаты, полученные в более строгих клинических исследованиях [19, 20].

Полученные в описываемой наблюдательной программе IMPROVE™ данные подтвердили высокую эффективность инсулина НовоМикс® 30 при старте инсулинотерапии или при переводе на терапию инсулином НовоМикс® 30 с других видов инсулинов, сочетающуюся с чрезвычайно низким количеством СНР – 6 (<0,1%) в когорте из 4869 пациентов и ~2400 пациенто-лет на терапии инсулином НовоМикс® 30. Подобные данные о безопасности инсулина НовоМикс® 30 согласуются и с результатами, полученными в рандомизированных клинических исследованиях. Так, в 6-месячном исследовании инсулина НовоМикс® 30, назначаемого дважды в сутки в комбинации с метформином, в сравнении с назначаемым однократно в сутки инсулином гларгин в комбинации с глимепиридом (исследование EuroMix) у 255 пациентов с плохим контролем на ПССП СНР были зарегистрированы у 7,8% пациентов, применявших инсулин НовоМикс® 30, против 8,7% в группе инсулина гларгин [14]. Поскольку программа IMPROVE™ была наблюдательной, необходимости принудительного повышения дозы препарата, как в случае исследования до цели EuroMix, не было. В данном случае имелись лишь рекомендации лечащего врача, которые могли быть менее агрессивными, что и нашло

отражение в значительно более низком, чем в исследовании EuroMix, количестве СНР при использовании инсулина НовоМикс® 30.

Данные по безопасности инсулина НовоМикс® 30, полученные в программе IMPROVE™, подтверждают результаты, полученные в другом крупномасштабном, многонациональном, наблюдательном исследовании PRESENT, где частота нежелательных явлений, ассоциированных с применением инсулина НовоМикс® 30, была весьма незначительна. Были доложены только 13 СНР в течение 6-месячного периода наблюдения (0,05 явление/пациент/год) в популяции из почти 22000 пациентов [16].

По результатам наблюдательной программы IMPROVE™, гликемический контроль, определяемый уровнями HbA_{1c}, ГПН, ППГ, улучшился во всех группах пациентов: как предварительно не получавших никакую противодиабетическую терапию, так и в группах предварительно находившихся на терапии ПССП или инсулин ± ПССП. Улучшение гликемического контроля происходило по всем измеряемым параметрам постепенно и достигло максимума к окончанию программы – спустя 26 недель наблюдения и терапии инсулином НовоМикс® 30. Вполне предсказуемо, максимального ответа на терапию инсулином НовоМикс® 30 и улучшения гликемического контроля с наиболее выраженным снижением уровней HbA_{1c}, ГПН и ППГ достигла группа пациентов, предварительно не получавших никакой противодиабетической терапии. Целевого уровня HbA_{1c}<7,0% достигли 54% пациентов этой подгруппы. Однако даже в группах, предварительно получавших терапию ПССП или инсулин ± ПССП, имевших большую длительность диабета и большее количество макро- и микрососудистых осложнений [19], целевого уровня HbA_{1c}<7,0% достигли 42% и 37% пациентов соответственно.

Похожие результаты по эффективности инсулина НовоМикс® 30 получены в рандомизированных клинических исследованиях «1-2-3» [29] и «4Т» [9], и крупномасштабном наблюдательном исследовании PRESENT [21]. В исследовании «4Т» у 235 пациентов, рандомизированных для терапии инсулином НовоМикс® 30 дважды в сутки (где группами сравнения терапии были 239 пациентов, получавших аналог инсулина короткого действия, и 234 пациента – базальный инсулиновый аналог), 41,7% пациентов достигли целевого уровня HbA_{1c}<7,0% при регулярной титрации дозы до целевого уровня. В исследовании до цели «1-2-3» у 77% пациентов удалось достичь уровня HbA_{1c}<7,0% при использовании инсулина НовоМикс® 30 при одно-, двух- или трехкратном применении в сутки. В рандомизированном клиническом исследовании OnceMix, где изучалась эффективность старта инсулинотерапии у пациентов, неадекватно контролируемых на терапии ПССП, инсулин НовоМикс® 30, назначаемый однократно в сутки, позволил достичь уровня HbA_{1c} у 45% пациентов [12].

В исследовании PRESENT спустя 6 месяцев терапии инсулином НовоМикс® 30 наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} на 2,35% и 2,15%, соответственно, у пациентов, не получавших никакой противодиабетической терапии, и пациентов, получавших предварительно терапию только ПССП. В группах пациентов, находившихся предварительно на терапии инсулином или комбинацией инсулина с ПССП, также отмечалось выраженное снижение уровня HbA_{1c} – 1,45% и 1,47%, соответственно [16].

Следует обратить особое внимание на среднесуточные дозы инсулина НовоМикс® 30, используемые в мире. Так, в США средняя суточная доза инсулина НовоМикс® 30 составляет 60 Ед/сут (35–140 Ед/сут) [29], в Европе – 55 Ед/сут (30–110 Ед/сут) [30]. Для сравнения: в России, по результатам исследования BiAsp-1554, проведенного в 2004 г., эта цифра составляла 50 Ед/сут (20–90 Ед/сут). По данным наблюдательной программы IMPROVE™, средняя суточная доза инсулина НовоМикс® 30 составила к заключительному визиту всего 44,4 Ед/сут. Таким образом, можно говорить о недостаточном и/или неадекватном титровании дозы инсулина при лечении пациентов с СД2 в рутинной клинической практике.

Частота эпизодов гипогликемий, зафиксированная у российской когорты пациентов наблюдательной программы IMPROVE™, была сопоставимой с результатами, полученными в крупномасштабном наблюдательном исследовании PRESENT [16]. Так, в наблюдательной программе PRESENT в целом по всей когорте, состоявшей из почти 22000 пациентов, число гипогликемий сократилось с 5,4 явление/пациент/год до начала исследования до 2,2 явление/пациент/год – к окончанию исследования ($p<0,001$). В описываемой наблюдательной программе IMPROVE™ число случаев тяжелой гипогликемии уменьшилось с 0,093 явление/пациент/год до 0,002 явление/пациент/год ($p<0,001$) во всей российской когорте пациентов. Частота легких гипогликемий сократилась примерно в 2 раза. В рандомизированном клиническом исследовании OnceMix частота легких гипогликемий была 6,5 явление/пациент/год при применении инсулина НовоМикс® 30, в исследовании «4Т» – 5,7 явление/пациент/год [12]. Таким образом, данные по безопасности инсулина НовоМикс® 30, полученные в хорошо контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, полностью подтверждаются при использовании инсулина НовоМикс® 30 в ежедневной клинической практике.

Как известно, увеличение веса является побочным эффектом инсулинотерапии, и обратно коррелирует со снижением уровня HbA_{1c} [28, 29]. Увеличение веса оказывает негативный эффект на самооценку и является барьером для оптимизации инсулинотерапии. Результаты DCCT (Исследования по контролю СД1 и его осложнений) показали, что у пациентов на интенсивной инсулинотерапии отмечалось более выраженное, чем ожидалось, увеличение ИМТ в течение 6-9 лет терапии без какой-либо тенденции к снижению накопленного веса [25]. В описываемом исследовании IMPROVE™, несмотря на старт или интенсификацию инсулинотерапии и закономерное увеличение среднесуточной дозировки инсулина НовоМикс® 30, спустя 26 недель терапии отмечалось статистически достоверное уменьшение массы тела у когорты российских пациентов в целом. В группе пациентов, предварительно находившихся на терапии только ПССП, достоверной динамики массы тела не наблюдалось. В группе пациентов, предварительно находившихся на терапии инсулин ± ПССП, отмечалось достоверное снижение массы тела пациентов. В исследовании PRESENT также было доложено о нейтральном влиянии инсулина НовоМикс® 30 на массу тела в подгруппе пациентов, предварительно получавших терапию инсулином ± ПССП [21]. Несмотря на статистически достоверное увеличение массы тела, к окончанию исследования у пациентов, ранее не получавших никакого лечения, эту прибавку можно считать клинически малозначимой (1,2 кг за 6 месяцев) и компенсирующей предшествующую потерю массы тела на фоне прогрессирующего нарушения углеводного обмена.

Подобное нейтральное влияние инсулина НовоМикс® 30 на массу тела является дополнительным преимуществом при выборе этого инсулина для старта или интенсификации текущей противодиабетической терапии.

И врачи, и пациенты при ответах на вопросы, касающиеся удовлетворенности лечением, высказали мнение о том, что старт или интенсификация лечения с применением инсулина НовоМикс® 30 по сравнению с применяемыми ранее вариантами противодиабетической терапии были хорошо приняты. Пациенты и врачи были «удовлетворены» или «очень удовлетворены» терапией инсулином НовоМикс® 30 в сравнении с проводимым ранее лечением. Следует особо отметить, что большинство врачей и пациентов «очень доверяли» или «до-

веряли» способности пациента правильно вводить инсулин НовоМикс® 30 при использовании шприц-ручки ФлексПен.

Шприц-ручку ФлексПен предпочли выбрать для дальнейшего использования подавляющее большинство российских пациентов, участвовавших в программе IMPROVE™. Подобное улучшение в отношении приверженности терапии и уверенности в правильном дозировании инсулина может снижать количество гипогликемических эпизодов, как было описано Beaser R.S. [26].

Заключение

Преимущества применения инсулина НовоМикс® 30 в терапии СД2, доказанные в рандомизированных клинических исследованиях, получили подтверждение в широкомасштабных наблюдательных исследованиях, таких как наблюдательная программа IMPROVE™, в том числе и у российской когорты пациентов. Старт инсулинотерапии или перевод на терапию инсулином НовоМикс® 30 с других видов инсулина является высокоэффективным и безопасным вариантом выбора инсулинотерапии. Улучшение гликемического контроля было отмечено у пациентов всех групп предварительной терапии, как ранее получавших, так и не получавших инсулинотерапию. Доказано нейтральное или, для группы пациентов, предварительно получавших инсулинотерапию, даже отрицательно-направленное влияние инсулина НовоМикс® 30 на массу тела пациентов, что является несомненным преимуществом инсулина НовоМикс® 30 перед другими видами инсулинотерапии. Поскольку большинство пациентов из группы предварительно получавших инсулинотерапию использовали человеческий базальный инсулин, полученные данные показывают, что интенсификация инсулинотерапии инсулином НовоМикс® 30 является подходящей стратегией для пациентов с СД2, неадекватно контролируемых не только на терапии ПССП, но и на терапии базальными инсулинами.

Результаты данной наблюдательной программы показывают, что при интенсификации проводимого лечения современным двухфазным инсулином НовоМикс® 30 может быть достигнуто значительное улучшение гликемического контроля, не сопровождающееся повышенным риском увеличения частоты гипогликемии или повышения массы тела.

Авторы выражают благодарность всем врачам, принявшим участие в программе IMPROVE (всего в проведении российской части Программы приняли участие более 700 врачей), а также главным исследователям от каждого региона РФ. Список главных исследователей: Айдаева Н.Г. *(г. Улан-Удэ)*, Анциферов М.Б. *(г. Москва)*, Бардымова Т.П. *(г. Иркутск)*, Бова Е.В. *(г. Ростов-на-Дону)*, Бондарь И.А. *(г. Новосибирск)*, Вайчулис Т.Н. *(г. Челябинск)*, Валеева Ф.В. *(г. Казань)*, Гирич О.Г. *(г. Орел)*, Гиш Ш.А. *(г. Майкоп)*, Глебов С.П. *(г. Нижний Новгород)*, Горенков Р.В. *(Московская область)*, Гудкова Т.К. *(г. Томск)*, Гуфраева А.Ф. *(г. Уфа)*, Догадин С.А. *(г. Красноярск)*, Дорофеева Л.Г. *(г. Москва)*, Жданова Е.А. *(г. Воронеж)*, Заруцкая Л.П. *(г. Волгоград)*, Илюхина О.Б. *(г. Оренбург)*, Казакова Е.Е. *(г. Белгород)*, Карпова И.А. *(г. Санкт-Петербург)*, Кашкина С.В. *(г. Владимир)*, Квиткова Л.В. *(г. Кемерово)*, Ключерева Н.Н. *(г. Чита)*, Кошинин М.Н. *(г. Вологда)*, Кузин М.Н. *(г. Рязань)*, Леонова Г.А. *(г. Нижний Тагил)*, Леонова Н.В. *(г. Барнаул)*, Мельчинская С.И. *(г. Курск)*, Меркулова О.А. *(г. Пенза)*, Милюкова Г.Н. *(г. Ульяновск)*, Оглоблина Г.Я. *(г. Брянск)*, Плотников Н.В. *(г. Курган)*, Родыгина Е.В. *(г. Киров)*, Сайфуллина М.Л. *(г. Омск)*, Середина Г.И. *(г. Самара)*, Синанян Т.Б. *(г. Ростов-на-Дону)*, Славицкая Е.С. *(г. Ставрополь)*, Старцева М.А. *(г. Архангельск)*, Стрельникова И.А. *(г. Саратов)*, Татаринова Н.А. *(г. Липецк)*, Федорова М.А. *(г. Якутск)*, Фирсова Е.П. *(г. Пермь)*, Чебанова Н.А. *(г. Калининград)*, Чумакова Е.В. *(г. Краснодар)*, Шапкина Л.А. *(г. Владивосток)*, Шемко Н.А. *(г. Владимир)*, Шмыкова Н.Е. *(г. Ижевск)*, Яновская М.Е. *(г. Ярославль)*.

Литература

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – 52(9131). – P. 837–853.
2. Rodbard H.W., Davidson J.A. Glycemic Control Algorithm, Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists /American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control // Endocr. Pract. – 2009. – 15(№6). – P. 541.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. акад. Дедова И.И. и проф. Шестаковой М.В.– М., 2009. – 104 с.
4. Standards of Medical Care in Diabetes—2009. // Diabetes Care. – 2009. – 32 (spl. 1). – S13–S61.
5. Mazze et al. Staged Diabetes Management: a systematic approach, Second Edition (Revised). // International Diabetes Center. – 2007. – P. 55.
6. Nathan D.M. Finding new treatments for diabetes – how many, how fast... how good? // N. Engl. J. Med. – 2007. – 356. – P. 437–440.
7. Wright A., Burden A.C. et al. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57) // Diabetes Care. – 2002. – 25. – P. 330–336.
8. Hermansen K., Davies M. et al. A 26-week, randomized, parallel, treatto-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2006. – 29(6). – P. 1269–1274.
9. Holman R.R., Thorne K.I. et al. 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2007. – 357(17). – P. 1716–1730.
10. Philis-Tsimikas A., Charpentier G. et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes // Clin. Ther. – 2006. – 28(10). – P. 1569–1581.
11. Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al. A randomised, 52-week, treatto-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes // Diabetologia. – 2008. – 51(3). – P. 408–416.
12. Strojek K., Bebakar W.M.W. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT // Cur. Med. Research & Opinion. – 2009. – 25 (12). – P. 2887–2894.
13. Raskin P., Allen E., Hollander P. et all. INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs // Diabetes Care. – 2005. – 28(2). – P. 260–265.
14. Kann P.H., Wascher T. et all. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2006. – 114(9). – P. 527–532.
15. Ligthelm R.J., Borzi V. et al. Importance of observational studies in clinical practice // Clin. Ther. – 2007. – 29. – P. 1284–1292.
16. Khutsoane D., Sharma S.K., Almustafa M. et al. Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. Diabetes Obes Metab. – 2008. – 10. – P. 212–222.
17. Shaban J., Hansen J.B., Wenying Y. NovoMix 30 (BIAsp 30) Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Results from the IMPROVE Study // Diabetes Care. – 2008. – 31(suppl. 1). – P. S12–S54.
18. Valensi P., Benroubbi M., Borzi V., et al. The IMPROVE™ Study – a multinational, observational study in type 2 diabetes: baseline characteristics from eight national cohorts // Int. J. Clin. Pract. – 2008. – 62. – P. 1809–1819.
19. Шестакова М.В., Баллан А. Наблюдательная программа IMPROVE™ – безопасность и эффективность двухфазного инсулина аспарт 30 в рутинной клинической практике: Обзор исходных характеристик российской когорты пациентов // Сахарный диабет. – 2009. – 4. – С. 93–98.
20. Ligthelm R.J., Borzi V. et al. Importance of observational studies in clinical practice // Clin. Ther. 2007; 29. – P. 1284–1292.
21. Jang H.C., Guler S., Shestakova V. When glycaemic targets can no longer be achieved with basal insulin in type 2 diabetes, can simple intensifi-

cation with a modern premixed insulin help? Result from a subanalysis of the PRESENT study // Int. J. Clini. Pract. – 2008. – 62. – P. 1013–1018.
22. Cryer P.E., Davis S.N., Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes // Diabetes Care. – 2003. – 26(6). – P. 1902–1912.
23. Bartley P.C., Bogoev M. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal–bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial // Diabetic Medicine. – 2008. – 25. – P. 442– 449.
24. Wright A., Burden A.C., Paisey R.B. et al. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57) // Diabetes Care 2002; 25. – P. 330–336.
25. DCCT Research Group // New. Eng. J. Med. – 1993. – 329. – P. 977–986.
26. Beaser R.S., Wolpert H., Ghiloni S. Technologies That Optimize Glucose Control: Monitoring and Insulin Delivery. The Joslin Diabetes Center, Boston. MedScape CME 2009, CME/CE Released: 07/29/2009.
27. Cobden D., Lee W.C., Balu S., Joshi A.V., Pashos C.L. Health outcomes and economic impact of therapy conversion to a biphasic insulin analog pen among privately insured patients with type 2 diabetes mellitus // Pharmacotherapy. – 2007. – 27. – P. 948–962.
28. Lee W.C., Balu S., Cobden D. et al. Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: an analysis of third-party managed care claims data // Clin. Ther. – 2006. – 28. – P. 1712–1725.
29. Garber et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study) // Diabetes Obes. Metab. – 2006. – 8. – P. 58–66.
30. Liebl A., Prager R., Kaiser M. et al. The PREFER study: both biphasic insulin aspart 30 twice-daily and basal-bolus using insulin detemir and insulin aspart enabled patients with type 2 diabetes to achieve HbA_{1c} target <7,0% EASD 2006, Poster 998.

Шестакова Марина Владимировна д.м.н., профессор, директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: nephro@endocrincentr.ru
Баллан Акил отдел клинических исследований, регистрации медицинской продукции и качества, компания «Ново Нордиск», Москва

РЕКЛАМА

ROM \ Маркетинг \ СофтИздат \ 2009 \ 078

Каждый день миллионы пациентов во всем мире используют шприц-ручку ФлексПен®[3]

ФлексПен® это:

- **точность дозирования инсулина:**
  ФлексПен® позволяет врачам и пациентам быть уверенными в точности вводимой дозы инсулина.[1,2]
- **простота в применении:**
  - очень просто обучить пациента пользоваться шприц-ручкой ФлексПен®.[4]
  - очень просто вводить инсулин с помощью шприц-ручки ФлексПен®.[4]
- **выбор врачей и пациентов:**
  82% специалистов и более 80% пациентов предпочитают ФлексПен® другим предварительно заполненным шприц-ручкам.[4]

1. Адаптировано Pfützner A et al. Comparison of the dosing accuracy of three injection devices. EASD Annual Meeting 2007, Poster 1006. **2.** M. Dreyer, B. Berg, M. L. Dieken. Diabetes 2002; 51 (Suppl 2): A484. **3.** IMS Health Worldwide Sales Data Q1 2007. **4.** Lawton S, Berg B Comparative. evaluation of FlexPen®, a new prefilled insulin delivery system, among patients and healthcare professionals. Diabetes 2001; 50 (Suppl 2): A440.

Представительство компании Ново Нордиск А/С
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38, офис 11
Телефон: +7 495 956 11 32, факс: +7 495 956 50 13
Горячая линия «Сахарный диабет» : 8 800 3333 706
(звонок по России бесплатный)
www.novonordisk.ru **www.novonordisk.com**

novo nordisk®

жить, побеждая диабет!®

ФлексПен® – это
ДОВЕРИЕ
МИЛЛИОНОВ ПАЦИЕНТОВ ВО ВСЕМ МИРЕ[3]