

Десять лет применения в мире и в России инсулина НовоМикс® 30

Суркова Е.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Инсулиноterapia сахарного диабета 2 типа представляет большую проблему лечения людей пожилого и старческого возраста. Возможность использования комбинированных (двухфазных) инсулинов облегчает эту задачу, повышает комплаентность больных и приводит к достижению целевых показателей углеводного обмена.

Ключевые слова: двухфазные препараты инсулина; базис-болюсный режим; целевые значения гликемии

Ten years of NovoMix 30 in Russian and international clinical practice

Surkova E.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Insulin treatment for type 2 diabetes mellitus is challenging in elderly people. Biphasic insulin preparations technically simplify this task, but also increase compliance and facilitate the achievement of therapeutic goals.

Keywords: biphasic insulin; basal bolus dosing; glycemic target

DOI: 10.14341/DM20134101-107

В последние годы во всем мире и в России широкое применение получили двухфазные препараты инсулина, содержащие фиксированные пропорции инсулина короткого и пролонгированного действия. Их называют также предварительно смешанными препаратами, или готовыми инсулиновыми смесями. Как человеческие, так и аналоговые двухфазные препараты инсулина преимущественно назначаются при сахарном диабете 2 типа (СД2), как в качестве стартового режима, так и на этапе интенсификации инсулинотерапии, как правило, после предшествовавшего базального режима. Хотя наиболее полно физиологической секреции инсулина соответствует базис-болюсный режим, однако он подразумевает большее число инъекций и сложную систему мероприятий по управлению терапевтическим процессом: частый самоконтроль гликемии, точную оценку содержания углеводов в пище, адаптацию дозы каждой из многократных инъекций и т.д. Очевидно, что базис-болюсный режим не вполне доступен всей когорте больных СД2, нуждающихся в инсулинотерапии, по крайней мере, на ранних ее этапах. Поэтому применение двухфазных препаратов инсулина – широко распространенная и высокоэффективная альтернатива базис-болюсному режиму у больных СД2.

Двухфазные человеческие инсулины (ДЧИ) имеют некоторые фармакокинетические и фармакодинамические ограничения действия, которые могут приводить как к гипергликемии в раннем постпрандиальном периоде, так и к поздней постпрандиальной гипогликемии. Они также требуют примерно 30-минутной паузы между инъекцией и началом приема пищи, которую, как показывают исследования, большинство пациен-

тов не выдерживают [1, 2]. Предварительно смешанные инсулиновые аналоги создавались с целью преодоления перечисленных ограничений в действии ДЧИ. Преимущества их фармакокинетики представлены на рисунке 1.

Данная публикация посвящена двухфазному аналоговому препарату инсулина аспарт 30/70 (НовоМикс 30) (Novo Nordisk, Дания), который благодаря особенностям фармакокинетики и фармакодинамики в большом числе исследований продемонстрировал лучшие показатели гликемического контроля по сравнению с ДЧИ [4], а также меньший риск гипогликемий, особенно ночных [5, 6] и тяжелых [7, 8].

Данная двухфазная смесь состоит из двух компонентов: биосинтетического аналога человеческого инсулина аспарт (30%), обладающего ультракоротким действием,

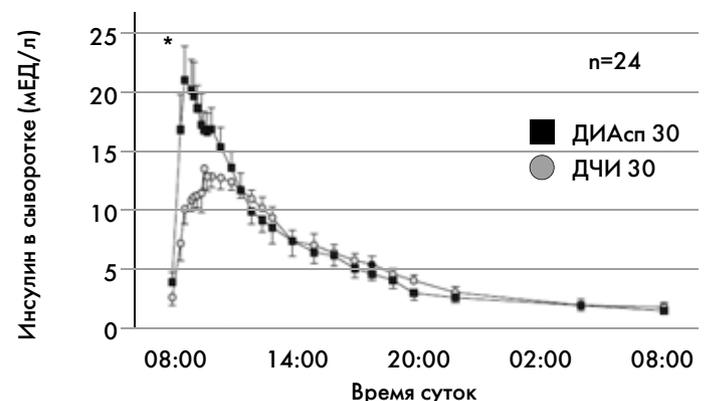


Рис. 1. Фармакокинетика двухфазного инсулина аспарт 30 (ДИАсп 30) и двухфазного человеческого инсулина 30 (ДЧИ 30) – концентрация инсулина в сыворотке крови [3]
* – $p < 0,0001$.

и кристаллов протаминированных комплексов того же инсулина аспарт, оказывающего гипогликемизирующее действие средней продолжительности (70%). Первая из составляющих действует преимущественно в постпрандиальном периоде, вторая – контролирует базальный уровень гликемии. Смесь аспарта и протаминированной его формы устойчива, в то время как инсулин аспарт и человеческий инсулин НПХ при длительном контакте разлагаются. Кроме того, в смеси с протаминированным аспартом сохраняется ультракороткое действие аспарта [9].

В настоящее время можно смело сказать, что НовоМикс 30 является одним из наиболее хорошо изученных препаратов инсулина и зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат в многочисленных рандомизированных клинических испытаниях, а также крупных наблюдательных исследованиях.

Этот препарат применяется в клинической практике уже более 10 лет, а использованию его в России исполняется 10 лет в 2014 г.

Исследования эффективности и безопасности

За время применения НовоМикс 30 проведено множество исследований сравнения его эффективности и безопасности с базальным инсулином, ДЧИ, двухфазным инсулином лизпро микс 25, базис-болюсной терапией у разных категорий пациентов.

В двух мета-анализах проводилось сравнение терапии инсулином НовоМикс 30 с длительно действующими инсулиновыми аналогами детемир и гларгин. Показано, что НовоМикс 30 в значительно большей степени снижал постпрандиальную гликемию (ППГ) и уровень HbA_{1c} (суммарная средняя разница 0,48%; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) -0,61–0,34; $p < 0,0001$) [10, 11]. В то же время, гликемия натощак (ГН) снижалась на обоих видах терапии сходным образом (суммарная средняя разница = 6,4 мг%, 95%-ный ДИ -1,5–14,2; $p = 0,11$) [10]. Применение НовоМикс 30 было связано с большей частотой гипогликемий (отношение шансов (ОШ) для легких гипогликемий = 2,8; 95%-ный ДИ 1,4–5,4; $p = 0,003$), а также большей прибавкой массы тела (суммарная средняя разница = 2,5 кг; 95%-ный ДИ 1,6–3,4; $p < 0,001$) [10].

Исследования сравнения НовоМикс 30 и ДЧИ выявили сходное снижение ГН, несколько более выраженное у ДЧИ (суммарная средняя разница = 8,3 мг%, 95%-ный ДИ -0,16–16,5; $p = 0,04$), однако НовоМикс 30 более эффективно снижал ППГ ($p = 0,04$) [9]. Терапия НовоМикс 30 ассоциировалась со значимо меньшей частотой ночных (относительный риск (ОР) = 0,5; 95%-ный ДИ 0,38–0,67; $p < 0,01$) и тяжелых гипогликемий (ОШ=0,45; 95%-ный ДИ 0,22–0,93). Однако частота дневных гипогликемий на лечении НовоМикс 30 была выше на 24%, чем на лечении ДЧИ (ОР=1,24; 95%-ный ДИ 1,08–1,43; $p < 0,01$) [11].

При сравнении НовоМикс 30 и двухфазного инсулина лизпро микс 25 в рамках международного открытого

перекрестного исследования у 137 пациентов с СД2 [12] оба вида инсулинотерапии приводили к сопоставимому снижению уровней HbA_{1c} и гликемии. Частота эпизодов гипогликемий (0,69 и 0,62 в месяц для НовоМикс 30 и лизпро микс 25 соответственно, $p = 0,29$) также оказались практически одинаковыми.

Когда К. Hermansen и соавт. [13] сравнивали постпрандиальные показатели глюкозы на фоне применения препаратов инсулина НовоМикс 30, лизпро микс 25 и ДЧИ, НовоМикс 30 продемонстрировал наилучшие показатели постпрандиального контроля, представленные как экскурсия уровня глюкозы в интервале 0–5 ч после еды. Этот показатель у инсулина НовоМикс 30 был ниже на 17% по сравнению с ДЧИ ($p < 0,001$) и на 10% – по сравнению с лизпро микс 25 ($p < 0,05$). При этом экскурсия уровня глюкозы была ниже как в раннюю (0–2 ч), так и позднюю (2–5 ч) постпрандиальную фазу при сравнении с ДЧИ (в обоих случаях $p < 0,01$), и в позднюю – при сравнении с лизпро микс 25 ($p < 0,05$).

В 16-недельном открытом рандомизированном многоцентровом исследовании E. Farcasiu и соавт. [14] сравнивали две стратегии интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД2, не достигших компенсации на фоне применения двухфазных препаратов аналоговых инсулинов: НовоМикс 30 или лизпро 25/75 (общее количество больных – 302). Одна заключалась в переводе на двухфазный препарат инсулина с большим содержанием короткой фракции – лизпро микс 50, в режиме трех инъекций в сутки; другая – в дальнейшей прогрессивной титрации доз исходно получаемых препаратов: НовоМикс 30 или лизпро микс 25 в двух инъекциях.

Достоверное и клинически значимое улучшение гликемического контроля имело место в обеих группах, однако итоговый уровень HbA_{1c} не различался между группами (7,70% в группе на 3 инъекциях лизпро микс 50 и 7,84% в группе титрации исходно получаемых препаратов). Отсутствие таких различий авторы связывают с тем, что на терапии лизпро микс 50 в 3 инъекциях отмечался лучший уровень послеобеденной гликемии, но худший – гликемии натощак и после завтрака, вероятно, из-за недостаточной дозы продленной фракции инсулина. Очевидно, в связи с этим 27% больных в группе режима трех инъекций перешли на введение прежде получаемых препаратов с меньшим содержанием короткой, и большим – продленной инсулиновой фракции перед вечерним приемом пищи.

Средние суточные дозы инсулина были ниже в группе режима двух инъекций НовоМикс 30 или лизпро микс 25: $58,0 \pm 22,9$ ЕД против $66,4 \pm 25,6$ ЕД в группе лизпро микс 50. Прибавка массы тела была меньшей в этой же группе: $0,4 \pm 2,45$ кг против $1,3 \pm 2,73$ кг в группе трех инъекций лизпро микс 50 [14].

Несмотря на то, что двухфазные препараты инсулина, в т.ч. НовоМикс 30 создавались преимущественно для применения у пациентов с СД2, проводились исследования и на выборках больных СД1. В работе J.W. Chen и соавт. сравнение введения НовоМикс 30 в трех инъекциях с базис-болюсной инсулинотерапией показало

сходные эффекты в отношении гликемического контроля [15].

Начало терапии и титрация дозы НовоМикс 30

НовоМикс 30 также хорошо исследован с точки зрения оптимальных алгоритмов инициации и интенсификации инсулинотерапии.

Сравнение старта инсулинотерапии с НовоМикс 30 в одной инъекции и инсулина гларгин у больных СД2, ранее получавших пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), проведено в исследовании OnceMix [16]. Уровень HbA_{1c} снизился за 26 недель терапии на -1,41% на НовоМикс 30 и -1,25% на гларгине ($p=0,029$), относительный риск легких ночных гипогликемий был выше на НовоМикс 30 (1,1 vs 0,5 эпизод/год; относительный риск (ОР)=2,41; 95%-ный ДИ 1,34–4,34, $p=0,003$), в то время как общая частота гипогликемий не различалась на двух видах инсулинотерапии. Не выявлено также различий между группами в удовлетворенности лечением (согласно опроснику Diabetes Medication Satisfaction Questionnaire – Diab-MedSat).

Старт с НовоМикс 30 в режиме двух инъекций, также в сравнении с инсулином гларгин (исследование INITIATE), оказался еще более эффективным [17]. Снижение уровня HbA_{1c} было более выражено на НовоМикс 30, чем на гларгине: -2,79% и -2,36% соответственно ($p<0,01$). Такая разница, по-видимому, обусловлена более выраженным снижением ППГ на НовоМикс 30 (на 25%); ГН снизилась одинаково на обоих видах терапии.

Как показали другие исследования, НовоМикс 30 удобен с точки зрения интенсификации терапии (интенсификация проводится одним и тем же препаратом в одной шприц-ручке, лишь число инъекций увеличивается с одной до двух или трех), а, кроме того, больные достаточно легко выполняют алгоритмы титрации (увеличение дозы до достижения целевых показателей гликемии), рекомендованные врачами.

Например, в исследование A.J.Garber и соавт., которое было названо 1–2–3 [18], были включены 100 больных СД2 с уровнем HbA_{1c} в диапазоне 7,5–10% (из них 72 на ПССП, а остальные – на ПССП в комбинации с базальным инсулином) назначали НовоМикс 30, отменяя при этом базальный инсулин, если пациент его получал. Лечение начинали с одной инъекции, и в дальнейшем в течение 16 недель больные самостоятельно титровали дозу НовоМикс 30, достигая целевого уровня ГН 4,4–6,1 ммоль/л. К истечению этого срока у 32 (21%) пациентов уровень HbA_{1c} достиг целевого $\leq 6,5\%$, и они завершили исследование. Оставшимся 68 больным была назначена вторая инъекция НовоМикс 30 в сутки. Через следующие 16 недель уровень HbA_{1c} у 25 из них все еще превышал 6,5%, и на последний этап исследования – еще 16 недель, им назначили третью инъекцию препарата. Такой алгоритм титрации НовоМикс 30 (последовательный переход от одной к трем инъекциям при не-

достижении терапевтических целей), позволил достичь уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ у 60% больных и $\leq 7,0\%$ – у 77%. Следует отметить, что тяжелых гипогликемий в ходе исследования зарегистрировано не было, а частота легких не коррелировала с числом инъекций в течение дня.

В исследованиях аналогичного дизайна в Японии [19, 20] результаты были следующими. Целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ в первом исследовании (исходный уровень HbA_{1c} 9,6%) достигли 51% больных, во втором – 49% (исходный уровень HbA_{1c} 8,9%).

Проспективные наблюдательные программы

Хотя рандомизированные контролируемые испытания являются «золотым стандартом» с точки зрения доказательной медицины, проспективные наблюдательные исследования представляют огромный интерес как этап внедрения результатов этих испытаний в практику. Наблюдательные программы позволяют охватить большое число пациентов, по своим демографическим и медицинским характеристикам в большей степени соответствующим реалиям общей клинической практики, выявить редкие побочные эффекты, не проявляющиеся в малых выборках.

Особый интерес для отечественного эндокринологического сообщества представляет тот факт, что ряд исследований с применением инсулина НовоМикс 30 проводился на выборках российских пациентов (PRESENT, IMPROVE, A1chieve). Координатором от России в перечисленных программах являлась член-корреспондент РАМН М.В. Шестакова, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

1. Наблюдательная программа IMPROVE – 26-недельное открытое нерандомизированное многоцентровое многонациональное исследование эффективности и безопасности применения инсулина НовоМикс 30, которое охватило 51 430 пациентов из 12 стран мира: Канады, Китая, Греции, стран Персидского залива, Индии, Ирана, Италии, Японии, Польши, России и Южной Кореи. В программу включали пациентов с СД2, как впервые выявленных, так и уже получающих терапию ПССП или инсулин \pm ПССП. У всех пациентов регистрировали уровень HbA_{1c} , ГН и ППГ, а также частоту гипогликемий исходно, через 13 и 26 недель наблюдения. Оценивали также удовлетворенность лечением с помощью опросника Diab-MedSat.

Результаты для общей популяции исследования продемонстрировали, что начало инсулинотерапии или «переключение» с предшествовавших режимов инсулинотерапии на терапию НовоМикс 30 ассоциировалось с улучшением гликемического контроля, уменьшением количества тяжелых гипогликемий и повышением удовлетворенности лечением [21, 22].

Российская когорта пациентов (включено в исследование – 4869, эффективная группа анализа – 4684) составила одну из трех самых больших когорт в глобаль-

ном исследовании [23]. Почти 50% пациентов получали терапию только ПССП, имея достаточно длительный анамнез СД (>8 лет), а средний уровень HbA_{1c} по всей когорте к началу исследования составлял 9,5%. Предположительно, такая ситуация объясняется откладыванием своевременной инициации инсулинотерапии врачами в связи с опасениями гипогликемий и увеличения массы тела, что отнюдь не способствует улучшению гликемического контроля [23]. Большинство российских врачей из более чем 700, принявших участие в данной наблюдательной программе, в качестве основной причины для старта терапии инсулином НовоМикс 30 указали стремление улучшить гликемический контроль, а также среди важных причин были названы простота начала инсулинотерапии данным препаратом и неудовлетворенность предшествующей терапией [23].

На исходном визите терапия инсулином НовоМикс 30 была назначена 14,1% пациентов в режиме 1 инъекции в сутки, 76,4% – в режиме 2 инъекций и 9,2% – в режиме 3 инъекций. К финальному визиту доля пациентов, получающих НовоМикс 30 в режиме одной инъекции, уменьшилась почти втрое, в то время как количество пациентов, получающих препарат в режиме трех инъекций, возросло приблизительно в 3,5 раза (до 32,3%) [24]. Уровень HbA_{1c} во всей когорте пациентов достоверно снизился к окончанию исследования по сравнению с исходным (-2,34%, p<0,001), при этом уровня HbA_{1c} <7,0% достигли 54% пациентов, уровня <6,5% – 19%. Вероятно, можно было бы ожидать даже лучших результатов, если бы титрование дозы препарата было более энергичным. М.В. Шестакова в цитируемой статье [24] приводит среднесуточные дозы НовоМикс 30, используемые в мире. Так, в США средняя доза в сутки составляет 60 ЕД (35–140 ЕД/сут.), в Европе – 55 ЕД (30–110 ЕД/сут.). Аналогичный показатель в российской когорте IMPROVE к завершающему визиту

равнялся 44,4 ЕД/сут. Таким образом, следует сделать вывод о недостаточном титровании дозы НовоМикс 30, особенно учитывая высокую безопасность препарата в отношении гипогликемий и прибавки массы тела.

Число случаев тяжелой гипогликемии достоверно снизилось к завершению исследования по сравнению с исходным (0,002 против 0,093 случаев/пациентов/год, p<0,001), несмотря на интенсификацию терапии инсулином НовоМикс 30, увеличение кратности инъекций и средней суточной дозы инсулина. Из всех случаев тяжелых гипогликемий ни одна не возникла в ночное время на терапии инсулином НовоМикс 30 (исходно 30% всех тяжелых гипогликемий имело место ночью). Подобная тенденция наблюдалась и в отношении легких гипогликемий (произошло снижение на 1,87 случаев/пациентов/год в ночное время и на 2,90 случаев/пациентов/год в дневное время).

Прибавка массы тела является наряду с гипогликемией распространенным нежелательным явлением инсулинотерапии, вызывающим серьезные опасения врачей. В наблюдаемой российской когорте пациентов исследования IMPROVE незначительная прибавка массы произошла лишь в группе пациентов, предварительно не получавших никакой медикаментозной противодиабетической терапии (+0,2 кг). Если же рассматривать всю выборку больных, то за 26 недель терапии инсулином НовоМикс 30 наблюдалось даже небольшое, но достоверное снижение массы тела (82,2 кг против 82,6 кг, p<0,01).

В исследовании оценивали удовлетворенность лечением как больного (валидированная русскоязычная версия опросника Diab-MedSat), так и врача (по специально разработанной анкете). После 26-недельного лечения более 80% врачей ответили, что «очень доверяют» или «доверяют» способности пациентов контролировать гликемию при лечении инсулином НовоМикс 30. Объ-

Таблица 1

Результаты исследования PRESENT		
Исследование	Анализируемая группа больных	Основные результаты
Khutsoane и соавт., 2008 [26]	Общая когорта (21 977 пациентов, ранее не получавших или получавших инсулин, переведенных на НовоМикс 30)	HbA _{1c} - ↓ 1,81% (p<0,001) Общая частота гипогликемий: исходно 5,4 vs 2,2 эпизода на пациентов/год в конце исследования
Sharma и соавт., 2008 [27]	Общая когорта (21 977 пациентов, ранее не получавших или получавших инсулин, переведенных на НовоМикс 30)	У ранее не получавших инсулин <5 лет: HbA _{1c} - ↓ 2,21% У ранее не получавших инсулин ≥20 лет: HbA _{1c} - ↓ 2,27% У ранее получавших инсулин <5 лет: HbA _{1c} - ↓ 1,57% У ранее получавших инсулин ≥20 лет: HbA _{1c} - ↓ 1,45% (Все значения p<0,05)
Guler и соавт., 2009 [28]	8151 пациент, впервые переведенные на инсулинотерапию с использованием НовоМикс 30	Только НовоМикс 30: HbA _{1c} - ↓ 2,12%; ГН - ↓ 4,82 ммоль/л; ППГ - ↓ 6,89 ммоль/л НовоМикс 30 + базальный инсулин + препараты сульфонилмочевины: HbA _{1c} - ↓ 1,78%; ГН - ↓ 3,57 ммоль/л; ППГ - ↓ 5,89 ммоль/л
Jang и соавт., 2008 [29]	3762 пациента, ранее получавших инсулин длительной или средней продолжительности действия (n=3414) или аналоги инсулина длительного действия (n=348), переведенные на НовоМикс 30	У ранее получавших человеческий инсулин: HbA _{1c} - ↓ 1,42%; гипогликемии ↓ 3,8 эпизода на пациентов/год. У ранее получавших аналоги инсулина: HbA _{1c} - ↓ 1,60% без значительной разницы в частоте эпизодов гипогликемии
Шестакова и соавт., 2007 [30]	3985 пациентов, переведенных с ДЧИ на НовоМикс 30	HbA _{1c} - ↓ 1,58%; ГН - ↓ 2,92 ммоль/л; снижение частоты эпизодов тяжелой гипогликемии на 4,6% на терапии НовоМикс 30

единенный показатель удовлетворенности лечением диабета согласно результатам заполнения пациентами опросника Diab-MedSat достоверно вырос при переводе с других видов терапии и лечения в течение 26 недель инсулином НовоМикс 30 на 23,2 балла ($p < 0,001$).

2. Еще одно крупное исследование с инсулином НовоМикс 30 – PRESENT (Physician's Routine Evaluation of Safety and Efficacy of NovoMix 30 Therapy) проведено в условиях рутинной практики в 15 странах Азии, Африки и Восточной Европы. В рамках данного открытого наблюдательного проспективного 6-месячного исследования, 31 044 пациента перевели на терапию НовоМикс 30 (с ПССП или без таковых). Основные результаты этого исследования суммированы в таблице 1. Самостоятельный раздел исследования предполагал анализ отдельных подгрупп пациентов, различающихся по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и этнической принадлежности. При этом выяснилось, что эффективность в отношении снижения HbA_{1c} и безопасность НовоМикс 30 не зависят ни от возраста, ни от ИМТ больного, этническая же принадлежность имеет значение на уровне исходных данных (уровень HbA_{1c} был самым высоким, а частота гипогликемий – самой низкой у представителей черной расы) [25]. В целом по общей когорте пациентов к концу исследования уровень HbA_{1c} снизился на 1,81%, а частота гипогликемий – с 5,4 до 2,2 эпизодов на пациента в год ($p < 0,001$) [26].

3. Крупнейшее наблюдательное исследование с применением инсулина при СД2, A1chieve, включало 60 000 больных из 30 стран. В данном исследовании оценивали эффективность и безопасность препаратов инсулина НовоМикс 30, детемир (Левемир) и аспарт (НовоРапид).

Рассмотрим данные по российской когорте пациентов, прежде всего, относящиеся к инсулину НовоМикс 30. Когорту составили 9342 пациента (72,3% – женщины). Средний возраст равнялся 59 годам, средняя продолжительность диабета – 7,9 лет, исходный уровень HbA_{1c} – 10,0%, ГН – 11,2 ммоль/л, ППГ – 13,5 ммоль/л [31]. Пациентам начинали инсулинотерапию по выбору врача в разных режимах: либо с базального аналога инсулина Левемир, либо с двухфазного инсулина НовоМикс 30, либо с базис-болюсного режима: инсулин НовоРапид + Левемир. В среднем динамика HbA_{1c} (во всех группах терапии) через 12 месяцев составила -2,9% (-2,7 на лечении базальным инсулином, -3,0 на лечении двухфазным аналогом и -3,3% на базис-болюсном режиме). Динамика ГН и ППГ хотя и была весьма положительной, различалась в зависимости от вида применяемой терапии. Улучшение как одного, так и другого показателя было наиболее выраженным у пациентов на базис-болюсной терапии. Динамика ГН на фоне терапии инсулином НовоМикс 30 была сопоставима с таковой при использовании базального инсулина (снижение на 5,0 и 4,7 ммоль/л по сравнению с исходным уровнем соответственно), а вот улучшение ППГ при лечении двухфазным аналогом – близким к таковому при базис-болюсной терапии (-6,1 и -6,8 ммоль/л соответственно).

Тяжелые гипогликемии на фоне лечения всеми аналогами инсулина встречались крайне редко: отмечено лишь 4 эпизода у 4 больных в течение года наблюдения, что было значительно ниже частоты тяжелых гипогликемий до назначения терапии этими препаратами (17 гипогликемий у 15 больных). Прибавка массы тела либо отсутствовала, либо была незначительной: на терапии инсулином НовоМикс 30 она составила 0,1 кг через 6 месяцев, а при продолжении терапии дальнейшего роста массы тела не наблюдалось.

Следует особо отметить, что оценка качества жизни по критерию «удовлетворенность проводимым лечением» (опросник Diab-MedSat) была наивысшей у пациентов, получавших инсулин НовоМикс 30, что, скорее всего, отражает понимание больными высокой эффективности препарата, которая сочетается с удобством и простотой его применения.

Таким образом, опираясь на данные многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и наблюдательных программ, можно резюмировать, что инсулин НовоМикс 30 является высокоэффективным и безопасным препаратом, позволяющим контролировать как базальную, так и постпрандиальную гликемию. Простой алгоритм титрации дает возможность пациенту после исходного обучения самостоятельно подбирать адекватные дозы препарата, не консультируясь с врачом по каждому шагу, как это было показано в исследованиях R.J. Lightelm и D.S. Oyer с соавт. [32, 33], проведенных в условиях повседневной клинической практики. Возможность вводить НовоМикс 30 один, два или три раза в сутки упрощает интенсификацию терапии, если целевые показатели гликемического контроля не достигаются.

Проблема недостаточной интенсификации терапии, откладывания перехода на инсулин («клиническая инерция») в последние годы вызывает серьезную обеспокоенность медицинских специалистов во всем мире. Интенсификация медикаментозной гипогликемизирующей терапии своевременно осуществляется менее чем у половины пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем, причем независимо от того, наблюдается ли пациент врачом общей практики или специалистом эндокринологом [34]. По-видимому, одной из главных причин клинической инерции является опасение нежелательных явлений, связанных с назначением и лечением инсулином, прежде всего гипогликемий и прибавки массы тела. Что касается пациентов, то их так называемая «психологическая инсулинорезистентность», с одной стороны, также ассоциируется с побочными эффектами, а с другой, – со сложностями режима инсулинотерапии, в том числе с адаптацией доз [35].

Поэтому такой препарат инсулина, как НовоМикс 30, имеющий минимум нежелательных явлений, таких, как тяжелые и ночные гипогликемии, нейтральный в отношении массы тела, с легким режимом инициации и титрации, не требующий паузы между введением и приемом пищи, позволяет во многом преодолеть названные проблемы пациентов и врачей и уже 10 лет успешно используется как во всем мире, так и в России.

Список литературы

1. Heinemann L. Do insulin-treated diabetic patients use an injection-meal-interval in daily life? *Diabet Med.* 1995;12(5):449–45. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1995.tb00514.x
2. Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43(2):137–142. DOI: 10.1016/S0168-8227(98)00132-6
3. Jacobsen LV, Søgaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(5):399–403. DOI: 10.1007/s00228000159
4. McSorley KM, Bell PM, Jacobsen LV, Kristensen A, Lindholm A. Twice-daily biphasic insulin aspart 30 versus biphasic human insulin 30: a double blind cross-over study in adults with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics.* 2002;24(4):530–539. DOI: 10.1016/S0149-2918(02)85129-3
5. McNally PG, Dean JD, Morris D, Wilkinson PD, Compion G, Heller SR. Used continuous glucose monitoring to measure the frequency of low glucose values when using biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1044–1048. DOI: 10.2337/dc06-1328
6. Rizvi AA, Lightelm RJ. The use of premixed insulin analogs in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: advantages and limitations. *Insulin* 2007;2(2):68–79 DOI: 10.1016/S1557-0843(07)80018-2
7. Boehm B, Home P.D., Kamp B.N.M., Behrend C., Kamp NM, Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2002;19(5):393–399. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00733.x.
8. Boehm BO, Vaz JA, Brøndsted L, Home PD. Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine.* 2004;15(8):496–502. DOI: 10.1016/j.ejim.2004.10.001
9. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin aspart in 30/70 premixed formulation: pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care.* 1997;20(10):1612–1614. DOI: 10.2337/diacare.20.10.1612
10. Qayyum R, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Marinopoulos SS, Feldman L, Ranasinghe P, Amer M, Bass EB. Comparative effectiveness, safety and indication of insulin analogues in premixed formulations for adults with type 2 diabetes. Rockville (MD): Agency for healthcare research and quality; 2008 (Comparative effectiveness reviews № 14)
11. Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, Fulcher G, Lightelm RJ, Brown P, et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Clinical Therapeutics* 2009;31(8):1641–1651. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.08.011
12. Niskanen L. Randomized, multinational, open-label, 2-period, crossover comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic insulin lispro 25 and pen devices in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics.* 2004;26(4):531–540. DOI: 10.1016/S0149-2918(04)90055-0
13. Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, Ostergaard A, Kolendorf K, Madsbad S. Improved Postprandial Glycemic Control With Biphasic Insulin Aspart Relative to Biphasic Insulin Lispro and Biphasic Human Insulin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(5):883–888. DOI: 10.2337/diacare.25.5.883
14. Farcasiu E, Ivanyi T, Mozejko-Pastewka B, Birkus Z, Csog J, Kowalska I, et al. Efficacy and safety of prandial premixed therapy using insulin lispro mix 50/50 3 times daily compared with progressive titration of insulin lispro mix 75/25 or biphasic insulin aspart 70/30 twice daily in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 16-week, open-label study. *Clinical Therapeutics.* 2011;33(11):1682–1693. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.10.001
15. Chen JW, Lauritzen T, Bojesen A, Christiansen JS. Multiple mealtime administration of biphasic insulin aspart 30 versus traditional basal-bolus human insulin treatment in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(6):682–689. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00557.x
16. Strojek K, Bebakar WMW, Khutsoane DT, Pesic M, Šmahelová A, Thomsen HF, et al. 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. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(12):2887–2894. DOI: 10.1185/03007990903354674
17. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005;28(2):260–265. DOI: 10.2337/diacare.28.2.260
18. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, Bracerias R, Allen E, 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(1):58–66. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00563.x
19. Hosoi Y, Ohtani K, Shimizu H, Kashima K, Sato N, Akiyama H, et al. Attainment of glycaemic goals by step-up therapy with biphasic insulin aspart-70/30 in Japanese type 2 diabetic patients. *Endocr J.* 2011;58(2):131–135. DOI: 10.1507/endocrj.K10E-307
20. Yoshioka N, Kurihara Y, Manda N, Komori K, Kato M, Kijima H, et al. Step-up therapy with biphasic insulin aspart-70/30-Sapporo 1–2–3 study. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2009;85(1):47–52. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.04.012
21. Valensi P, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, et al. Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix® 30) in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE™ observational study. *International Journal of Clinical Practice.* 2009;63(3):522–531. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02002.x
22. Kawamori R, Valensi P. IMPROVE™ observational study of biphasic insulin aspart 30/70 in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(4):507–516. DOI: 10.1586/eem.10.31
23. Шестакова МВ. Наблюдательная программа IMPROVE™ – безопасность и эффективность двухфазного инсулина аспарт 30 в рутинной клинической практике. Обзор исходных характеристик российской когорты пациентов. *Сахарный диабет.* 2009;(4):93–97. [Shestakova M, Ballan A. IMPROVE™ observational program: safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in routine clinical practice. Overview of starting characteristics of the Russian patient cohort. *Diabetes mellitus.* 2009;(4):93–97. DOI: 10.14341/2072-0351-5713]

24. Шестакова МВ. Терапия двухфазным инсулином аспарт 30/7 (НовоМикс 30) улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: данные российской когорты пациентов наблюдательной программы IMPROVETM – программы по изучению безопасности и эффективности двухфазного инсулина аспарт 30 в рутинной клинической практике. Сахарный диабет. 2010; (1): 92–100. [Shestakova M, Ballan A. 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. Diabetes mellitus. 2010;(1):92–100. DOI: 10.14341/2072-0351-6023].
25. Liebl A, Prusty V, Valensi P, Kawamori R, Christiansen JS, Palmer AJ, et al. Ten years of experience with biphasic insulin aspart 30. From drug development to the latest clinical findings. Drugs. 2012;72(11):1495–1520. DOI: 10.2165/11635490-000000000-00000
26. Khutsoane D, Sharma SK, Almustafa M, Jang HC, Azar ST, Danciulescu R, 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(3):212–222. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2007.00826.x
27. Sharma SK, Al-Mustafa M, Oh SJ, Azar ST, Shestakova M, Guler S, et al. Biphasic insulin aspart 30 treatment in patients with type 2 diabetes poorly controlled on prior diabetes treatment: results from the PRESENT study. Current Medical Research and Opinion. 2008;24(3):645–652. DOI: 10.1185/030079908X260952
28. Güler S, Sharma SK, Almustafa M, Kim CH, Azar S, Danciulescu R, et al. Improved Glycaemic Control with Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes Patients Failing Oral Antidiabetic Drugs: PRESENT Study Results. Arch Drug Inf. 2009;2(2):23–33. DOI: 10.1111/j.1753-5174.2008.00015.x
29. Jang HC, Guler S, Shestakova M. When glycaemic targets can no longer be achieved with basal insulin in type 2 diabetes, can simple intensification with a modern premixed insulin help? Results from a subanalysis of the PRESENT study. International Journal of Clinical Practice. 2008 мая;62(7):1013–1018. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01792.x
30. Shestakova M, Sharma SK, Almustafa M, Min KW, Ayad N, Azar ST, et al. Transferring type 2 diabetes patients with uncontrolled glycaemia from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30: experiences from the PRESENT study. Curr Med Res Opin. 2007;23(12):3209–3214. DOI: 10.1185/030079907X253636
31. Шестакова МВ. Эффективность и безопасность терапии аналогами инсулина у ранее не получавших инсулин пациентов с сахарным диабетом 2 типа в повседневной клинической практике: результаты многоцентрового наблюдательного 52-недельного исследования A1chive. Сахарный диабет 2012; (4): 115–121. [Shestakova M. Efficacy and safety of treatment with human insulin analogues in daily management of insulin naive patients with type 2 diabetes mellitus: results of multicenter 52-week observational study A1chive. Diabetes mellitus. 2012;(4):115–121. DOI: 10.14341/2072-0351-5548].
32. Ligthelm RJ. Self-titration of biphasic insulin aspart 30/70 improves glycaemic control and allows easy intensification in a Dutch clinical practice. Primary Care Diabetes. 2009;3(2):97–102. DOI: 10.1016/j.pcd.2009.01.003
33. Oyer DS, Shepherd MD, Coulter FC, Bhargava A, Brett J, Chu P, et al. A1c Control in a Primary Care Setting: Self-titrating an Insulin Analog Pre-mix (INITIATEplus Trial. The American Journal of Medicine 2009;122(11):1043–1049. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.12.026
34. Shah DR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, van Walraven CR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, van Walraven C. Clinical Inertia in Response to Inadequate Glycemic Control. Do specialists differ from primary care physicians. Diabetes Care. 2005;28(3):600–606. DOI: 10.2337/diacare.28.3.600
35. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, Crosson JC, Parker MM, Swain BE, et al. Barriers to Insulin Initiation: The Translating Research Into Action for Diabetes Insulin Starts Project. Diabetes Care. 2010;33(4):733–735. DOI: 10.2337/dc09-1184

Суркова Елена Викторовна

д.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: elenasurkova@mail.ru