

## Экспертный совет по применению готовой смеси Хумалог Микс 50 в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Состоялось заседание экспертного совета по применению готовой смеси инсулина Хумалог Микс 50 в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2). В рамках заседания экспертного совета обсуждались проблемы достижения эффективного гликемического контроля у пациентов с СД2 и о клинической эффективности и алгоритмах применения готовых инсулиновых смесей. В рамках дискуссии рассматривалась возможность достижения целей лечения больных СД2 с помощью инсулина Хумалог Микс 50, специфические показания и противопоказания, а также оптимизация протоколов наблюдения пациентов, получающих инсулинотерапию готовой смесью инсулина Хумалог Микс 50.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; инсулин; готовая смесь; лизпро; Хумалог Микс 50.

### Meeting of the expert committee on the use of pre-mixed insulin preparation Humalog Mix 50 in type 2 diabetes mellitus

The panel of experts has held a discussion on effectiveness and tactics of glycemic control by pre-mixed insulin preparations in T2DM. Special attention was paid to the aspects of treatment with Humalog Mix 50, including indications and contraindications, potential for the achievement of therapeutic goals and optimization of patient monitoring.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2; insulin; pre-mixed; lispro; Humalog Mix 50

DOI: 10.14341/DM20134108-110

В Москве 29 ноября 2012 г. состоялось заседание экспертного совета по применению готовой смеси инсулина Хумалог Микс 50 в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2). Экспертный совет прошел под председательством директора Института диабета ФГБУ ЭНЦ члена-корреспондента РАМН профессора, д.м.н. М.В. Шестаковой и при участии: профессора, д.м.н., заведующего отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ Г.Р. Галстяна, д.м.н., ученого секретаря, доцента кафедры детской эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Е.В. Сурковой, зав. отделением программного обучения и лечения ФГБУ ЭНЦ, д.м.н. А.Ю. Майорова, зав. кафедрой эндокринологии ФППОВ Первого МГМУ им. Сеченова, проф., д.м.н. Н.А. Петуниной, профессора, д.м.н., заведующего кафедрой клинической эндокринологии ФУВ МОНИКИ и руководителя отделения терапевтической эндокринологии НИИ МОНИКИ А.В. Древалю, а также представителей компании «Эли Лилли».

В рамках экспертного совета были представлены доклады чл.-корр РАМН М.В. Шестаковой о проблемах достижения эффективного гликемического контроля у пациентов с СД2 и С.В. Елизаровой («Эли Лилли») о клинической эффективности применения готовой смеси инсулина Хумалог Микс 50 и алгоритме его применения.

В рамках дискуссии обсуждались вопросы клинической значимости и возможности достижения целей терапии больных СД2 с помощью инсулина Хумалог Микс 50, профили пациентов, которым была показана данная

терапия готовой смесью инсулина Хумалог Микс 50, а также алгоритм клинического применения.

В своем докладе М.В. Шестакова отметила, что с каждым годом количество пациентов, страдающих СД2 и принимающих инсулин, становится все больше, однако в значительном количестве наблюдений целевые показатели гликемии не бывают достигнуты. Одной из причин этого является несвоевременное начало инсулинотерапии. Так, по данным исследования CREDIT, старт инсулинотерапии происходил при уровне  $HbA_{1c}$  9,7%. Исследование ACHIEVE (Программа Achieve в России: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности начала и интенсификации инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших инсулин, в повседневной клинической практике) [1] показало, что у пациентов, стартовых с базального инсулина, уровень  $HbA_{1c}$  был равен 9,7%, а с готовых смесей – 10,1%, с базис-болюсной терапией (ББТ) – 10,4%. По всей вероятности, это происходит потому, что у эндокринологов сложилось устойчивое мнение, что начинать инсулинотерапию нужно при уровне  $HbA_{1c}$  выше 9%.

Наряду с этим, во многих случаях несвоевременное начало инсулинотерапии является следствием негативного восприятия пациентами самого процесса лечения инсулином и неверного толкования ими смысла инсулинотерапии. Вместе с тем, у врачей зачастую возникают опасения возможного развития осложнений инсулинотерапии, таких как риск развития гипогликемий и увеличение массы тела пациентов [2]. Необходи-

димо отметить, что барьеры, возникающие у пациентов, трансформируются с началом инсулинотерапии. Так, исследование, проведенное F.J. Snoek с соавт. [3], продемонстрировало, что у больных, уже получающих инсулин, негативное восприятие процесса инсулинотерапии снижается по сравнению с инсулин-наивными пациентами. При этом безусловно возникает вопрос необходимости эффективного обучения пациентов с СД, поскольку повышением компетентности пациентов, в том числе углубляя знания о своем заболевании, можно достичь снижения и врачебных барьеров на пути к своевременной и эффективной инсулинотерапии.

Необходимость строгого контроля гликемии требует не только своевременного начала инсулинотерапии, но и подбора адекватной и эффективной дозы инсулина, направленной на достижение целевых значений гликемии.

Существуют различные подходы к старту и интенсификации инсулинотерапии. Согласно рекомендациям ADA/EASD [4], пациентам, не достигшим компенсации на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, обычно назначают терапию базальным инсулином. Когда целевые показатели гликемического контроля не достигнуты или его не удается поддерживать при проводимом режиме терапии, добавляют прандиальный инсулин. Терапия готовыми смесями рассматривается как альтернативный вариант при инициации и интенсификации инсулинотерапии. В Российских рекомендациях, в отличие от рекомендаций ADA/EASD, готовые смеси используются как на старте инсулинотерапии, наравне с базальным инсулином, так и в качестве интенсификации вместе с прандиальным инсулином. Выбор схемы инсулинотерапии зависит, прежде всего, от уровня гликемии, приверженности назначенному лечению и образа жизни пациента [5].

Обсуждая ключевые аспекты достижения эффективного контроля диабета, эксперты пришли к выводу, что сложившееся мнение эндокринологов начинать инсулинотерапию при уровне  $HbA_{1c}$  9% может быть связано с алгоритмом, который устанавливает данный показатель для пациентов с СД2 в дебюте сахароснижающей терапии, где инсулин является препаратом первой линии. Экспертами была озвучена необходимость более четкого определения целевых показателей гликемии, поскольку существует возможность, что персонализация размывает универсальные цели терапии. Помимо этого существует потребность в более упрощенном варианте алгоритмов лечебной тактики назначения сахароснижающей терапии пациентам с СД2. В отношении проблем достижения целей терапии у когорты пациентов, уже получающих инсулинотерапию, эксперты делают вывод о том, что назначенная инсулинотерапия требует активного сопровождения, а именно, проведения регулярного самоконтроля гликемии, подсчета употребляемых в пищу углеводов и коррекции вводимых доз инсулина, в противном случае, она неэффективна.

Один из способов достижения эффективного метаболического контроля при СД2 – внедрение в клиническую

практику современных аналогов инсулина, обладающих улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, позволяющими подобрать оптимальную схему инсулинотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Широкое применение в лечении больных СД2 получили предварительно смешанные инсулины с фиксированным соотношением инсулинов короткого и продленного действия, назначение которых является наиболее оптимальным и обоснованным для пациентов, нуждающихся в простом и удобном режиме инсулинотерапии.

Хумалог Микс 50 – новая в России готовая смесь аналога инсулина, содержащая инсулин лизпро и его протаминовую суспензию в соотношении 50:50. Среднюю продолжительность действия обеспечивает протаминизированная суспензия инсулина лизпро (50%), имитирующая базальную секрецию инсулина, а инсулин лизпро (50%) является компонентом с ультракоротким действием, который обеспечивает снижение уровня гликемии после еды. Данный препарат сочетает в себе удобство применения и уникальные характеристики ультракороткого действия препарата Хумалог.

Экспертами были рассмотрены результаты клинического исследования сравнения инсулина Хумалог Микс 50 со схемой: инсулин гларгин один раз в сутки и три инъекции инсулина лизпро перед основными приемами пищи у пациентов с СД2, с недостаточным контролем гликемии на фоне терапии инсулином гларгин и пероральными сахароснижающими препаратами [6]. Основной целью исследования было продемонстрировать эффективность инсулина лизпро микс 50 в сравнении с базис-болюсным режимом терапии. В ходе исследования не был достигнут предел, доказывающий не меньшую эффективность готовой смеси инсулина Хумалог Микс 50 в сравнении с базис-болюсным режимом терапии, однако была показана высокая эффективность данного режима терапии на основании полученных данных снижения гликированного гемоглобина, который составил в среднем по группе 1,87% от исходного значения, при этом средний показатель  $HbA_{1c}$  в целом по группе составил 6,95% при целевом показателе  $HbA_{1c}$  7,0%. При этом, в группе пациентов, получавших инсулин гларгин в комбинации с трехкратным введением инсулина лизпро перед основными приемами пищи, снижение гликированного гемоглобина составило 2,09% и достигло в среднем по группе уровня 6,78%. Было отмечено, что более 80% пациентов в обеих группах достигли целевого показателя  $HbA_{1c}$  7,5%. Доля пациентов, достигших  $HbA_{1c}$  7,0%, составила 69% в группе базис-болюсного режима и 54% в группе Хумалог Микс 50.

При обсуждении вопроса о частоте развития гипогликемических реакций было отмечено, что оба режима инсулинотерапии обладают равной безопасностью. Как общая частота гипогликемий, так и частота ночных и тяжелых гипогликемий по группам не отличались.

Результаты представленных клинических исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность использования Хумалог Микс 50 как альтернативы ББТ,

эксперты признали клинически значимыми и постановили, что препарат Хумалог Микс 50 может быть востребован на российском рынке, расширяя возможности врача-эндокринолога в выборе оптимальной стратегии инсулинотерапии, позволяющей максимально индивидуализировать лечение.

Эксперты рекомендовали использовать препарат в рамках зарегистрированных показаний для лечения пациентов с СД, требующих назначения инсулинотерапии.

В ходе дискуссии экспертами были рассмотрены различные профили пациентов с СД2, для которых назначение инсулина Хумалог Микс 50 будет оптимальным выбором:

- в качестве альтернативы базис-болюсному режиму инсулинотерапии для пациентов, которым сложно делать многократные инъекции двух видов инсулина и они не способны проводить регулярный многократный самоконтроль гликемии, необходимый для эффективности базис-болюсной терапии;
- для пациентов, которым требуется инсулинотерапия для коррекции и гликемии натощак и постпрандиальной, но при этом установлены менее жесткие цели терапии – HbA<sub>1c</sub> 7,5% и более;
- для пациентов, не компенсированных на готовых смесях инсулина (30/70 и 25/75) в режиме 2-кратного введения (утром и перед ужином), по причине выраженной постпрандиальной гликемии (ППГ), которым необходима дополнительная инъекция инсулина короткого действия для контроля ППГ после обеда. Для таких пациентов Хумалог Микс 50 в режиме 3 инъекций в сутки будет простым и удобным решением без необходимости добавления второго вида инсулина;

- для пациентов, не компенсированных на базальном инсулине, с выраженной ППГ вследствие употребления пищи, богатой углеводами, и не готовых менять свои привычки;
- для пациентов, которые получают базис-болюсный режим инсулинотерапии в соотношении 50% базальный компонент и 50% прандиальный компонент, однако нуждаются в упрощении режима инсулинотерапии, например, при выписке пациентов из стационара на амбулаторный режим.

В рамках совета экспертов был также рассмотрен режим начала и титрации инсулина Хумалог Микс 50. Общая суточная доза и количество инъекций данного вида инсулина определяются индивидуальными потребностями пациента, его образа жизни, характера питания и целевыми показателями гликемии. В случае, если Хумалог Микс 50 является альтернативой базис-болюсного режима инсулинотерапии и будет следующим после базального инсулина шагом, то общая суточная доза базального инсулина, которую получал пациент ранее, разделяется на три равные части и вводится в виде Хумалог Микс 50 перед основными приемами пищи. Однако начинать инсулинотерапию можно как с одной инъекции в самый большой прием пищи, так и с 2 и 3 инъекций в сутки [7]. В дальнейшем происходит титрация дозы каждой из трех инъекций до величины, обеспечивающей достижение терапевтических целей гликемического контроля. В практическом плане важно отметить, что Хумалог Микс 50 сохраняет все свойства инсулина Хумалог, и его применение возможно как непосредственно перед едой, так и во время и после приема пищи, что улучшает качество жизни пациента.

### Список литературы

1. Шестакова МВ. Программа A1chieve в России: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности начала и интенсификации инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших инсулин, в повседневной клинической практике. Сахарный диабет. 2012;(1):63–70. [Shestakova MV. A1chieve Program in Russian Federation: a multicenter prospective observational study of insulin analogue treatment efficiency and safety in daily management of patients with type 2 diabetes mellitus, who start and intensify insulin treatment having never received it before. Diabetes mellitus. 2012;(1):63–70. DOI: 10.14341/2072-0351-5981 ].
2. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. Diabetes Care 2005;28(11):2673–26739. DOI: 10.2337/diacare.28.11.2673.
3. Snoek FJ, Skovlund SE, Pouwer F. Development and validation of the insulin treatment appraisal scale (ITAS) in patients with type 2 diabetes. Health Qual Life Outcomes. 2007;5(1):69. DOI: 10.1186/1477-7525-5-69.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009. 52:17–30. DOI: 10.1007/s00125-008-1157-y
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при СД 2 типа (клинические рекомендации). Сахарный диабет. 2010;(5):9–16. [Dedov II, Shestakova MV. Optimizatsiya i intensifikatsiya insulinoterapii pri sakharnom diabete 2 tipa (klinicheskie rekomendatsii). Diabetes mellitus. 2010; (5): 9–16. DOI: 10.14341/2072-0351-6049 ].
6. Rosenstok J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, et al. Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Previously Treated With Glargine Plus Oral Agents. Diabetes Care 2007;31(1):20–25. DOI: 10.2337/dc07-1122.
7. Jain SM, Mao X, Escalante-Pulido M, Vorokhobina N, et al. Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes. Obesity et Metabolism 2010;12(11):967–75. DOI: 21111/j.1463-1326.2010.01287.x.