Двухфазные инсулиновые аналоги: на что они способны при терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

К.м.н., асс. А.Н. ОРАНСКАЯ

Biphasic insulin analogs: their potential in the management of type 2 diabetes mellitus

A.N. ORANSKAYA

Кафедра эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского медико-стоматологического университета

Ключевые слова: двухфазный аналоговый инсулин, терапия инсулином.

Key words: biphasic insulin analogs, insulin therapy.

«Инсулиновая эра» началась чуть меньше ста лет назад, когда в августе 1921 г. появилось сообщение об открытии румынского ученого Н. Паулеску. Он был первым, кто получил водный экстракт из поджелудочной железы собак и крупного рогатого скота, при введении которого в кровь животным отмечалось снижение гликемии, глюкозурии, вплоть до развития гипогликемии. Первое применение инсулина для снижения гликемии у человека — 1922 г. Был применен экстракт из поджелудочных желез крупного рогатого скота, полученный Ч. Бестом и Ф. Бантингом и приготовленный по особой технологии, разработанной Дж. Коллипом. Начиная с этого периода времени в терапии сахарного диабета (СД) применяли естественные препараты инсулинов. В 1936 г. в лабораториях компании «Ново Нордиск» (Дания) проф. Х.С. Хагедорном впервые в мире был создан нейтральный инсулин средней продолжительности действия. «Нейтральный инсулин Хагедорна» стал прототипом протафана. «Первые» препараты инсулина позволяли продлить жизнь пациентов, страдающих СД, но имели достаточно много побочных эффектов, не могли поддерживать нормальный уровень гликемии на протяжении целых суток. В 1946 г. разработан первый нейтральный инсулин продленного действия изофан-инсулин (NPH), но и его продолжительность действия была недостаточной. Исследования продолжались, и в 1951 г. появились разработки по пролонгации действия инсулина при помощи цинка. Так, с 1953 г. начато применение суспензии цинк-инсулина продленного действия. Однако это все равно были инсулины на «чужеродном» белке, что увеличивало количество и частоту побочных явлений. В 1953 г. Сангером была расшифрована химическая структура инсулина, это позволило улучшить качество применяемых препаратов инсулина. Началось время активного научного поиска для решения проблемы высокой очистки гормона. Высокоэффективная хроматография позволила получать монокомпонентные инсулины, практически лишенные дополнительных примесей. Данная технология позволила избавиться от многих побочных реакций при инсулинотерапии, отсрочить развитие поздних осложнений СД и установить новые стандарты степени очистки инсулина. Но, по-настоящему, эра фармакологической «гонки» за лучший препарат инсулина началась только в 1977 г. с открытия структуры ДНК и внедрения рекомбинантных технологий. Это позволило определить индивидуальные последовательности аминокислот в белках, изменять их и оценивать биологические эффекты полученных продуктов, что в свою очередь привело к возникновению в фармакологии нового направления по синтезу новых молекул с улучшением свойств ранее изученных веществ, лекарственных препаратов. В 1981 г. впервые в мире был получен рекомбинантный человеческий инсулин. Так закончилась эра инсулинов животного происхождения, для коррекции гликемии стали применять генно-инженерные инсулины, абсолютно идентичные тому, который вырабатывается поджелудочной железой человека. В компании «Ново Нордиск» получают их путем сложной биотехнологической «перестройки» ДНК обычных пекарских дрожжей — продукта, применяемого человечеством на протяжении тысячелетий. Со временем оказалось, что, несмотря на «абсолютную идентичность», человеческие генно-инженерные инсулины отличались от собственного инсулина по фармакодинамике и фармакокинетике. Пролонгированные инсулины имеют пики действия, что увеличивает риск развития гипогликемических состояний. Короткие инсулины имеют максимальную активность действия, не позволяющую

© А.Н. Оранская, 2011

e-mail: anor2004@list.ru

иметь стойкую постпрандиальную нормогликемию, да и начало действия достаточно отсрочено от момента введения препарата, что неудобно пациентам. Работа над улучшением свойств инсулинов была продолжена. И в 1999 г. появился первый инсулиновый аналог короткого действия компании «Ново Нордиск» – НовоРапид, а чуть позже и пролонгированный инсулин Детемир. В сравнении с человеческими инсулинами длительного действия (НПХ) аналоги инсулина продленного действия обладают более продолжительным действием, у них отсутствует пик действия и как следствие снижется риск гипогликемий. К особым преимуществам пролонгированного инсулина Детемир относятся низкая интраиндивидуальная вариабельность и меньшее увеличение массы тела, при равном и даже превосходящем НПХ сахарснижающем эффекте. Таким образом, начиная с прошлого столетия, фармакологический рынок препаратов инсулина значительно изменился — от бычьих-свиных через человеческие генно-инженерные, к аналоговым инсулинам. Препараты инсулина, применяемые в настоящее время, различаются в основном по четырем основным признакам: по происхождению; по скорости наступления эффектов и его продолжительности; по способу очистки и степени чистоты препаратов, а также концентрации и процентному соотношению инсулина. Не так давно, в практику врачей вошли микстинсулины, т.е. комбинированные в одном растворе и инсулин короткого действия, и пролонгированная форма инсулина. Эта статья будет посвящена применению именно таких аналогов инсулина.

СД относится к хроническим заболеваниям с неуклонным прогрессивным ростом. Ежегодно увеличивается число пациентов как с СД 1-го типа, так и с СД 2-го типа. СД недаром называют «эпидемией и пандемией». Предполагается, что к 2030 г. общее число больных СД увеличится до 438 млн человек, т.е. им будет страдать каждый 19-й человек на планете. Численность больных СД в Российской Федерации составляет около 9 млн; только за последние 10 лет она возросла в 2 раза [1]. По данным Минздравсоцразвития России, в 2000 г. СД страдали 162 тыс. человек, а в 2009 г. этот показатель увеличился до 308,6 тыс. человек [заболеваемость населения социальнозначимыми болезнями (зарегистрированы больные с диагнозом, установленным впервые в жизни) данные Минздравсоцразвития России, расчет Росстата]. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. в России будет 13,8 млн больных СД. Тяжесть заболевания формируют его осложнения, они же приводят к гибели пациентов. По статистическим данным, каждые 6—7 пациентов из 10 погибают от макроангиопатических осложнений диабета. Причем наряду с распространенностью СД нарастают и социально-экономические потери, связанные с развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений. Отмечено, что через 20 лет после установления диагноза СД приблизительно у $^{2}/_{3}$ больных развивается ретинопатия, а у 30% в течение оставшейся жизни — нефропатия [2, 3]. Во всем мире признано, что нормализация уровня гликемии способствует снижению скорости развития и тяжести диабетических осложнений.

Представительные исследования (UKPDS, Steno-2, DCCT/EDIC) доказывают, что нормализация уровня гликемии при СД снижает риск развития микро- и макрососудистых осложнений [4—6]. В связи с этим национальные и международные организации установили целевые уровни гликемии, достижение которых является первостепенной задачей пациентов и врачей. Для снижения риска микрососудистых и макрососудистых осложнений целевой уровень HbA1c несколько отличается в разных странах (ADA/EASD, 2009), но он не должен превышать 7% [7, 8].

Патогномоничным лечением СД 1-го типа является постоянная заместительная инсулинотерапия, так как ведущим механизмом развития СД 1-го типа является аутоиммунное поражение β-клеток с последующей их деструкцией и развитием абсолютного дефицита инсулина. Создание аналоговых инсулинов с максимально приближенными к физиологическим потребностям человека свойствами значительно улучшило качество жизни наших пациентов.

В настоящее время рассматривают две основные теории патогенеза формирования СД 2-го типа: снижение чувствительности периферических инсулинзависимых тканей к действию инсулина или инсулинорезистентность (ИР) и недостаточная (неадекватная) секреция инсулина. В последние годы доказано, что ИР является генетически детерминированным процессом, который усугубляется по мере прогрессирования ожирения. Именно поэтому большое внимание уделяется контролю массы тела на фоне проведения инсулинотерапии, ведь инсулин — основной гормон, способствующий увеличению жировой массы. Неспособность инсулярного аппарата поджелудочной железы к адекватной продукции инсулина для преодоления ИР развивается постепенно. По данным лабораторных исследований у пациентов формируется сначала недостаточность, а позже отсутствие 1-й фазы секреции инсулина, физиологическая роль которой состоит в регуляции посталиментарной гипергликемии. Формируется так называемый «порочный круг»: снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, с одной стороны, стимулирует его секрецию, а с другой — за счет нарастания постпрандиальной гипергликемии появляется феномен «глюкозотоксичности», приводящий к снижению секреторных возможностей β-клеток. При манифестации СД 2-го типа в среднем секреция инсулина снижается на

50%, продолжая снижаться на 4—6% в год [9], а через 10 лет от момента дебюта СД 2-го типа у 50—60% пациентов снижается инсулинсекреторная функция β-клеток поджелудочной железы более чем на 75% от нормальных значений, что приводит к необходимости проведения заместительной терапии инсулином [6, 10]. Гиперинсулинизм, направленный на преодоление гипергликемии, приводит к повышению аппетита, следовательно, к нарастанию массы тела, что усугубляет ИР и повышает потребность в секреции инсулина. Короткие курсы инсулинотерапии показаны пациентам с СД 2-го типа, имеющим нормальную массу тела, с учетом положительного влияния данной терапии на функциональное состояние островкового аппарата поджелудочной железы. В последнее время все чаще для достижения компенсации углеводного обмена, уменьшения осложнений СД в лечении пациентов с СД 2-го типа применяют инсулинотерапию. Данный вид терапии при СД 2-го типа в США составляет приблизительно 40%, в России 5 лет назад составлял только 10%, в настоящее время уже более 20% пациентов РФ с СД 2-го типа находятся на инсулинотерапии.

Когда же необходимо назначать инсулинотерапию пациентам с СД 2-го типа? Ответ на этот вопрос дает один из выводов исследования UKPDS, который гласит: «Мы не начинаем инсулинотерапию так рано и так агрессивно, как это необходимо» [10]. Боязнь начала инсулинотерапии из-за возможного развития гипогликемических состояний, прироста веса и т.д. приводит к формированию тяжелых осложнений у достаточно молодых людей трудоспособного возраста. Применение инсулинотерапии позволяет адекватно контролировать не только гликемию натощак (ГКН), но и постпрандиальный уровень гликемии (ППГ). Именно ППГ приводит к повышению риска формирования сердечно-сосудистых осложнений [11] и вносит существенный вклад в повышенный уровень HbA1c [12, 13]. Использование двухфазных аналогов инсулина позволяет добиться улучшения контроля ППГ с одновременным поддержанием ГКН в пределах рекомендуемых значений у пациентов с СД 2-го типа при невозможности достичь нормогликемии на фоне терапии ПССП.

Рассмотрим отличительные особенности современного двухфазного аналогового инсулина НовоМикс 30. Необходимо отметить, что аспарт, главный компонент данного инсулина, имеет *in vitro* доказанные данные о безопасности, идентичные данным по безопасности для человеческого инсулина [14, 15]. НовоМикс 30 представляет собой суспензию из 30% растворимого инсулина аспарт и 70% протаминкристаллизованного инсулина аспарт. Фармакокинетические свойства аналога инсулина аспарт обеспечивают активное всасывание растворимого компонента, быстрое начало его действия и быстрое выведение из организма [16]. Именно эти особенности НовоМикс 30 способствуют оптимальному контролю ППГ у пациентов СД 2-го типа. При этом более медленное всасывание протаминированной составляющей обеспечивает базальный компонент инсулинотерапии и имеет такой же профиль абсорбции, как НПХ-инсулин [17] (рис. 1).

Оптимизированная современная инсулинотерапия предполагает соответствие уровня инсулина в плазме колеблющимся в зависимости от приема пищи показателям глюкозы в крови. После приема пищи, при повышении уровня гликемии, необходим соответствующий пик инсулинемии. В этой ситуации быстрый компонент инсулина НовоМикс 30 — аспарт позволяет добиться соответствия пиков постпрандиальной гликемии и инсулинемии, что дает возможность улучшить контроль ППГ в сравнении с человеческим инсулином короткого действия. Быстрая элиминация действия инсулина аспарт по сравнению с отсроченной по времени элиминацией



Рис. 1. **Схема профиля действия двухфазного человеческого инсулина, двухфазного инсулинового аналога, инсулина средней продолжительности действия (НПХ) и эндогенного инсулина в зависимости от приема пищи и времени инъекции инсулина.**

ЧИ позволяет минимизировать риск поздней постпрандиальной гипогликемии.

Хотя препарат и является двухфазным инсулином, профиль его действия характеризуется одним пиком, что позволяет воспроизвести профиль физиологической секреции инсулина. Сравнение фармакодинамики и фармакокинетики НовоМикс 30 и базис-болюсной терапии инсулинами гларгин и глюлизин было проведено в 2009 г. группой ученых под руководством T. Heise. В результате исследования было доказано, что двухфазный аналоговый инсулин аспарт имеет совпадающий с базис-болюсной терапией профиль [18]. Этот двухфазный инсулиновый аналог может использоваться как в виде монотерапии, так и в комбинации с ПССП.

Разработано несколько схем терапии инсулином НовоМикс 30. Он может быть использован от одного до трех раз в день [19] (рис. 2). Оптимальным является стартовое назначение препарата в виде 1 инъекции перед ужином в дозе 12 ЕД. При этом пациент продолжает соблюдать режим питания, физических нагрузок, прием ПССП (с отменой секретагогов перед ужином), дозы метформина рекомендуем оставлять прежними.

J. Garber и соавт. получили следующие результаты: в режиме одной инъекции 41% пациентов достигли целей контроля по рекомендациям ADA (HbA1c<7%), а 21% пациентов достигли более амбициозных целевых параметров гликемического контроля по рекомендациям AACE и IDF (HbA1c ⩽6,5%). В режиме двух инъекций терапии НовоМикс 30 этих же целей контроля достигли 70 и 52% пациентов соответственно. На фоне терапии НовоМикс 30 в режиме трех инъекций в сутки целевых значений HbA1c ⩽6,5% смогло достичь 60% пациентов и 77% пациентов достигли уровня HbA1c<7,0%.

В исследовании Kabadi & Kabadi [20] изучались возможности улучшения гликемического контроля у пациентов СД 2-го типа при назначении инсулина НовоМикс 30 в режиме одной инъекции в комбинации с метформином, препаратом сульфонилмочевины (ПСМ) или обоими ПССП. В результате исследования было получено, что терапия инсулином НовоМикс 30 в режиме одной инъекции позволила во всех группах достичь целевого значения для HbA1c < 7,0% и глюкозы в плазме натощак (ГПН) 5—7,2 ммоль/л. Кроме того, отмечено, что минимальная доза НовоМикс 30, необходимая для достижения стойкой нормогликемии, была в группе комбинированной терапии препаратом с метформином и ПСМ.

Самой распространенной в практическом здравоохранении схемой является двукратное введение НовоМикс 30 с дополнительным использованием ПССП.

В исследовании ACTION (Achieving Control Through Insulin plus Oral agents) было показано, что 76% пациентов смогли достичь показателя HbA1c < 7% в группе применения сочетания НовоМикс 30 + ПССП по сравнению с 24% пациентов, получавших терапию только ПССП [21].

P. Kann и соавт. [22] провели работу по сравнению эффективности и безопасности при использовании двух различных схем по началу инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа НовоМикс 30 + метформин и гларгин+глимепирид. В результате было

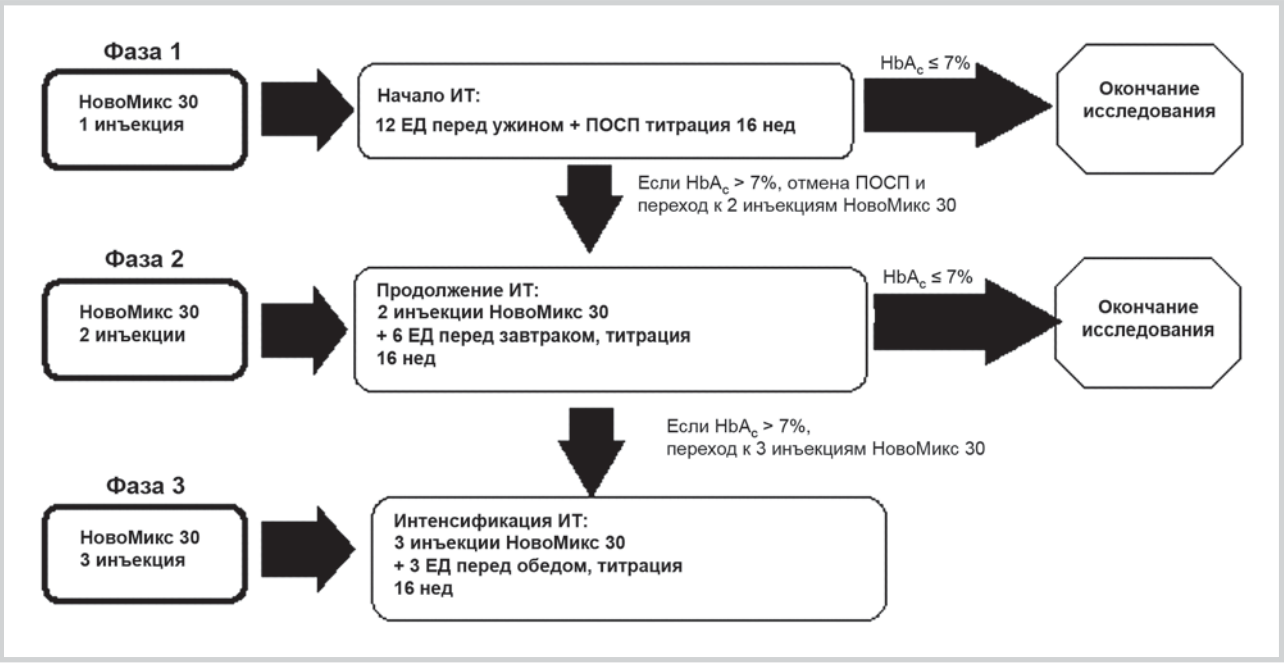


Рис. 2. **НовоМикс 30: старт и интенсификация инсулинотерапии (адаптировано из Garber et al. [19]).**

отмечено, что достигли целевого показателя HbA1c ⩽ 7% 33,1% пациентов из 1-й группы по сравнению с 26,2% — во 2-й. Средний прандиальный прирост (в среднем после трех приемов пищи) также был достоверно ниже в группе терапии НовоМикс 30 + метформин (–1,2 ммоль/л). Прирост масы тела отмечался в обеих группах, однако в 1-й группе он составил 0,7 кг, а во 2-й — 1,5 кг, что было достоверно большим.

Также заслуживает внимания исследование OnceMix, посвященное сравнительной оценке результатов применения у плохо компенсированных пациентов СД 2-го типа терапии одной инъекцией инсулина НовоМикс 30 или инсулина гларгин на фоне сохраненной терапии ПССП (метформин и глимепирид). Значительно лучший уровень ППГ был у пациентов 1-й группы. В обеих группах наблюдалось улучшение гликемического контроля и снижение уровня HbA1c, однако к завершению исследования в группе, применявшей НовоМикс 30, он составил 7,1% по сравнению с группой гларгин — 7,3% (p<0,05). Несколько выше риск развития ночных гипогликемических эпизодов отмечен у пациентов 1-й группы, однако общее количество гипогликемических состояний в течение суток было одинаковым в обеих группах терапии [23].

Одно из интересных исследований по сравнению эффективности и безопасности применения двухфазного аналога НовоМикс 30 в двукратном режиме в комбинации с метформином и аналогового инсулина гларгин в режиме одной инъекции в комбинации с глимепиридом. Это рандомизированное открытое с параллельными группами исследование EuroMix, в котором участвовали 255 пациентов с СД 2-го типа с плохим контролем на ПССП, продолжительностью 26 нед. В результате исследования было выявлено, что старт инсулинотерапии с использования двухфазного аналога НовоМикс 30 в двукратном режиме в комбинации с метформином обеспечивает более выраженное снижение уровня HbA1c и среднего прандиального прироста гликемии у больных СД 2-го типа в сравнении с терапией аналогом инсулина гларгин в режиме одной инъекции в сочетании с глимепиридом. При этом следует особо отметить, что СНР были зарегистрированы у 7,8% пациентов, применявших инсулин НовоМикс 30, против 8,7% в группе инсулина гларгин [22].

Одно из самых широкомасштабных исследований пациентов с СД 2-го типа в мире в целом и в России в частности — исследование IMPROVE по оценке применения НовоМикс 30 в рутинной клинической практике [24]. В российской части исследования приняли участие 4869 пациентов, длительность наблюдения составила 26 нед. Среди участников были лица, ранее не получавшие ССТ; пациенты, находившиеся на терапии ПССП; пациенты на терапии инсулин ± ПССП. Полученные 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%). При оценке уровня гликемического контроля (по уровням HbA1c, ГПН, ППГ) выявлено значительное улучшение с максимальным эффектом к концу исследования при переводе на НовоМикс 30. Как и в ряде других исследований [19, 25, 26], лучшие результаты были продемонстрированы в группе пациентов, которые ранее не получали какого бы то ни было лечения СД. Так, уровня HbA1c<7,0% достигли 54% пациентов, ранее не лечившихся, 42% предварительно получавших терапию ПССП и 37% ранее находившихся на терапии инсулин ± ПССП.

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) [34], в Европе — 55 Ед/сут (30—110 Ед/сут) [35]. 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 сахарным диабетом 2-го типа в российской рутинной клинической практике.

Учитывая среднесуточные дозы, необходимые для достижения целевых значений уровня гликемии, необходимо напомнить, что если доза вечерней инъекции препарата НовоМикс 30 превысит 30 ЕД, рекомендуется ввести вторую инъекцию НовоМикс 30 перед завтраком; суточная доза при этом делится поровну между утренней и вечерней инъекциями (Jain et al, Diabetes, June 2004, suppl. 2, p. A 310). Количество эпизодов гипогликемии в исследовании IMPROVE было сопоставимо с наблюдениями в крупных международных исследованиях [23, 28] и составило 2,2 явление/пациент/год. Как уже говорилось выше, инсулин способствует увеличению веса за счет своего физиологического действия на жировую ткань. А увеличение массы тела, как известно, обратно коррелируется со снижением уровня HbA1c [19, 29]. В исследовании IMPROVE было доказано, что НовоМикс 30 не оказывает значимого влияния на массу тела пациентов, это коррелируется с результатами ранее проведенного исследования [26]. Кроме того, можно сказать, что пациентам с ожирением и сохраняющейся гипергликемией на монотерапии ПССП хороший эффект дает добавление одной инъекции двухфазного аналогового инсулина 30/70 перед ужином. Комбинация инсулина

с пероральной терапией обеспечивает более быстрое восстановление гликемического контроля на меньших дозах инсулина, чем назначение монотерапии инсулином [30]. И, конечно же, нельзя не отметить, что во всех исследованиях мнения пациентов и врачей по удобству применения и практическому отсутствию гипогликемических состояний совпали. Большинство врачей были «очень удовлетворены» достигнутыми результатами терапии, и большинство пациентов «очень доверяли» терапии инсулином НовоМикс 30 [24]. Это в свою очередь может свидетельствовать о большом комплаенсе к данному виду лечения.

Под руководством проф. М.Б. Анцифирова было проведено исследование по изучению эффективности препарата НовоМикс 30 в условиях повседневной клинической практики пациентов СД 2-го типа с неудовлетворительным уровнем гликемии на фоне предшествующей терапии. Наблюдение продолжалось 3,5 мес, участвовали 3000 пациентов, разделенных на две группы, отличавшиеся по частоте применения НовоМикс 30. 1-я группа получала 2 инъекции инсулина, 2-я — 3 инъекции в день с сохраненной ПССТ. В результате анализа наблюдений отмечено: в обеих группах достоверно улучшились показатели суточного гликемического профиля (8 точек), определявшиеся в процессе самоконтроля (p<0,02) в виде достоверного снижения среднего прандиального прироста гликемии (среднее повышение гликемии от препрандиального на 90 мин после приема пищи; p<0,04) в сравнении с исходными значениями (p<0,01) в обеих группах, и достоверного снижения уровня HbA1c у всех пациентов до 7,5±0,8% (М.Б. Анцифиров, Л.Г. Дорофеева). Применение двухфазного инсулина аспарта в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа). Исследование подтверждает эффективность применения НовоМикс 30 как в режиме двух, так и в режиме трех инъекций в день.

До эры аналоговых инсулинов мы использовали генно-инженерные человеческие инсулины. Все они имеют пиковые концентрации, могут именоваться одно- или двухфазовыми в зависимости от количества этих пиков концентрации. Естественно, что при невозможности достичь целевых значений гликемии у пациентов СД 2-го типа на фоне режима питания, физических нагрузок, максимально допустимых доз ПССП мы назначали пациентам инсулинотерапию этими препаратами. Основными жалобами со стороны пациентов при этом были набор массы тела и достаточно частые состояния гипогликемии. Отличаются ли чем нибудь аналоговые инсулины при применении их у пациентов СД 2-го типа? Для ответа на этот вопрос было проведено несколько интересных исследований. B. Boehm и соавт. [31] в 24-месячном исследовании по сравнению действия двухфазного аналога инсулина НовоМикс 30 и двухфазного человеческого инсулина (30/70) продемонстрировали значительное снижение риска гипогликемии в процессе лечения двухфазным человеческим инсулином 30/70. Кроме большей безопасности НовоМикс 30 обеспечивает и более эффективное достижение целей. В 12-недельном исследовании было доказано, что применение 2 раза в день НовоМикс 30 на 29% эффективнее снижает ППГ по сравнению с двуфазным человеческим инсулином 30/70 [32]. Достаточно интересным представляются также результаты исследования прямого, по принципу 1:1, перевода пациентов СД 2-го типа при недостаточной компенсации с терапии человеческим инсулином на терапию двухфазным аналогом НовоМикс 30. Длительность исследования — 3 мес, участвовали 1989 пациентов, которые были переведены на инсулин аспарт 30, а ранее находились на терапии двухфазным человеческим инсулином, но имели высокие уровни гликемии. Отмечена значительно лучшая переносимость терапии, малое количество побочных эффектов, значимое улучшение гликемического контроля в группе терапии инсулином НовоМикс 30 [33]. В исследовании, проведенном группой ученых по сравнению доз применяемых инсулинов НовоМикс 30 и двухфазного человеческого инсулина изофан для достижения компенсации у пациентов СД 2-го типа, выявлено, что для достижения одинаковых результатов пациентам необходимо значительно меньшее количество НовоМикс 30. Среднесуточная доза аналогового двухфазного инсулина составила 47,74 Ед/сут по сравнению с человеческим — 66,63 Ед/сут, при этом процентное снижение HbA1c в 1-й группе было больше (1,71% против 1,55% соответственно) [34].

Заключение

Инсулинотерапия пациентам СД 2-го типа должна быть начата так рано, как это необходимо — при уровне HbA1c более 7% у пациентов, соблюдающих режим питания и находящихся на терапии максимальными дозами ПССП.

Важно помнить, что у пациента с впервые выявленным СД 2-го типа эффективность инсулинотерапии выше при минимальных дозах применяемого препарата.

Ранняя и стабильная компенсация СД 2-го типа снижает количество осложнений и скорость их развития, обеспечивает более высокий уровень качества жизни пациента. Инсулин — не приговор, а способ избежать инвалидизации на фоне развившихся диабетических осложнений и ранней смерти.

Инсулин, являясь анаболическим гормоном, способствует прибавке массы тела. При назначении инсулинотерапии необходимо продолжить соблюдение принципов рационального питания и адекватных физических нагрузок. Следует помнить, что

аналоговые инсулины имеют минимальное влияние на массу тела.

Современные аналоговые инсулины позволяют вести активный образ жизни и могут комбинироваться с терапией ПССП, с назначением инъекций в оптимальное для поддержания нормогликемии время.

Инсулин НовоМикс 30, имея в своем составе как длинный, так и короткий компоненты инсулина, позволяет адекватно контролировать как ГПН, так и ППГ.

Двухфазный аналоговый инсулин НовоМикс 30 может быть назначен пациентам от 1 до 3 раз в день, в зависимости от потребностей и целей гликемического контроля, под контролем гликемии.

Очень важно помнить, что инсулинотерапию необходимо не только своевременно начинать, но и своевременно интенсифицировать.

Лечение, приносящее результат, увеличивает доверие пациента к врачу и приверженность к терапии!

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М: Дипак 2010;92.
2. American Diabetes Association, Diabetic retinopathy. Diabetes Care 2002;25:Suppl 1:S90—S93.
3. American Diabetes Association, Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2002;25:Suppl 1:S85—S89.
4. *Gaede P., Sund-Andersen H., Parving H.H. et al.* Effect of multifactorial intervention on mortality in Type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;258:580—591.
5. Diabetes Control and complication trial research Group/ The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977—986.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group/ Intensive blood-glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS). Lancet 1998;352:837—853.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Изд. 4-е. М 2009.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2009;32:Suppl 1:S13—S16.
9. *Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J.* Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes. Eur J Endocrinol 2006;155:4:615—622.
10. *Turner R.C., Cull C.A., Frigbi V. et al.* For the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281:2005—2012.
11. *Gerich L.E.* Arch Int Med 2003;163:1306—1316.
12. *Landgraf R.* Diabet Vetab Res Rev 2004;20:Suppl 2:S9—S12.
13. *Owens D.R., Zinman B., Bolli G.B.* Lancet 2001;358:739—746.
14. *Gammeltoft S., Hansen B.F., Dideriksen L. et al.* Insulin aspart, a novel rapid-acting human insulin analogue. Exp Opin Invest Drugs 1999;8:9:1431—1442.
15. *Kurtzhals P., Schaffer L., Sorensen A. et al.* Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potenticies of insulin analogs designed for clinical use. Diabetes 2000;49:999—1005.
16. *Jacobsen L., Bell P., McSorley P. et al.* Biphasic insulin aspart and biphasic human insulin in Type 2 diabetes: a comparison. Diabetes 2000;49:Suppl 1:A112.
17. *Riddle M.C.* Am J Med 2004;116:Suppl 3A:10S—16S.
18. *Heise T., Heinemann L., Övelmann U.H. et al.* Biphasic Insulin Aspart 30/70: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Compared With Once-Daily Biphasic Human Insulin and Basal-Bolus Therapy 2. Diabetes Care 2009;32:1431—1433.
19. *Garber J., Wahlen J., Wahl T. 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;8:58—66.
20. *Kabadi & Kabadi*. Diabetes Res Clin Prac 2006;72:3:265—270.
21. *Raskin et al.* Diabetes 2006;55:Suppl 1:131.
22. *Kann P.H., Wascher T. et al.* 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 Diabet 2006;114:9:527—532.
23. *Strojek K., Bebakar Wan M.W., Khutsoane D.T.*M. Pesic, Alena S˘ mahelova´, Henrik F. Thomsen, S.Kalra 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.
24. Терапия двухфазным инсулином аспарт 30/70 (НовоМикс 30) улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: данные российской когорты пациентов наблюдательной программы IMPROVE — программы по изучению безопасности и эффективности двухфазного инсулина аспарт 30 в рутинной клинической практике Шестакова М.В., Баллан Акил. Сахарный диабет 2010;1:3—10.
25. *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;357:17:1716—1730.
26. *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 ofthe PRESENT study. Int J Clin Pract 2008;62:1013—1018.
27. *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 HbA1c target <7,0%. EASD 2006;Poster 998.
28. *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;10:212—222.
29. *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;28:1712—1725.
30. *Riddle M.C., Schneider J.* Beginning insulin treatment of obese patients with evening 30/70 insulin plus glimepiride versus insulin alone. Diabetes Care 1998;21:7:1052—1057.

31. *Boehm B., Home P., Kamp N. et al.* Biphasic insulin aspart and biphasic human insulin compared in Type 2 diabetic subjects. Diabetologia 2001;44:Suppl 1:A210.

32. *Boehm B., Home P., Behrend C. et al.* 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.

33. GAO Yan and GUO Xiao-hui Switching from human insulin to biphasic insulin aspart 30 treatment gets more patients with type 2 diabetes to reach target glycosylated hemoglobin <7%: the results from the China cohort of the PRESENT study. Chinese Med J 2010;123:9:1107—1111.

34. *Walid K.H., Fakhoury Hartmut Richter, Torsten E.* Christensen Real-Life Dosage and Clinical Efficacy of Biphasic Insulin Preparations in Patients with Type 2 Diabetes/Received: August 24, 2010/Published online: October 11, 2010. Healthcare: Springer 2010.