



ФГУ ЭНЦ,  
Москва

ГОУ ВПО РГМУ  
им. Н.И. Пирогова,  
кафедра  
эндокринологии  
и диабетологии ФУВ<sup>2</sup>

# Клинический опыт применения аналога инсулина ультракороткого действия аспарт (НовоРапид®) – препарата для всех возрастов и периодов жизни

Д. м. н., проф. Г.Р. ГАЛСТЯН<sup>1</sup>, д. м. н., проф. И.Ю. ДЕМИДОВА<sup>2</sup>,  
д. м. н., проф. Т.Л. КУРАЕВА<sup>1</sup>

*В статье обобщаются результаты международных и отечественных исследований по оценке эффективности и безопасности применения инсулина НовоРапид® в различных возрастных группах на любом этапе жизни больного сахарным диабетом 1 и 2 типа, а также при беременности, поражении печени и почек. Результаты многочисленных международных проспективных исследований и опыт применения препарата в реальной клинической практике в течение более 10 лет позволяют говорить о препарате НовоРапид® как высокоэффективном, безопасном и удобном инсулине. НовоРапид® можно назначать маленьким детям с 2 лет и подросткам, взрослым с сахарным диабетом 1 и 2 типов, пожилым людям и пациентам с нарушением функции печени и/или почек. Доказана безопасность и эффективность инсулина НовоРапид® при сахарном диабете и беременности, при использовании в инсулиновых помпах, а также в состоянии кетоацидоза.*

ентов. Одним из самых часто используемых сегодня прандиальных аналогов инсулина является аналог ультракороткого действия аспарт, зарегистрированный в России под коммерческим названием НовоРапид®.

## **Фармакокинетика инсулина НовоРапид®**

Инсулин НовоРапид® – это аналог человеческого инсулина, полученный с помощью рекомбинантной ДНК-технологии путем замены аминокислоты пролин на аспарагиновую кислоту в позиции В28. На рисунке 1 представлена структура молекулы инсулина аспарт.

Замена всего одной аминокислоты позволила сохранить структуру молекулы нативного человеческого инсулина на 98%, что практически не изменило антигенные свойства молекулы и способность связываться с инсулиновым рецептором и рецептором инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), но существенно изменило фармакокинетические свойства молекулы. Транспортная форма гексамеров молекулы инсулина стала быстрее диссоциировать на мономеры, а значит, быстрее всасываться из подкожно-жировой клетчатки и достигать максимальной концен-

**В** настоящее время инсулинотерапия – безальтернативный метод лечения сахарного диабета (СД) 1 типа и широко распространенный метод терапии пациентов с СД 2 типа. Значительный рост числа больных СД за последние 10–15 лет привел к тому, что вопросы инсулинотерапии приобретают важное значение в клинической практике не

только эндокринологов, но и врачей общей практики, педиатров, акушеров-гинекологов, кардиологов и хирургов.

Целью создания инсулиновых аналогов было уменьшение побочных эффектов инсулинотерапии, улучшение качества гликемического контроля, а также обеспечение более комфортных условий лечения для паци-

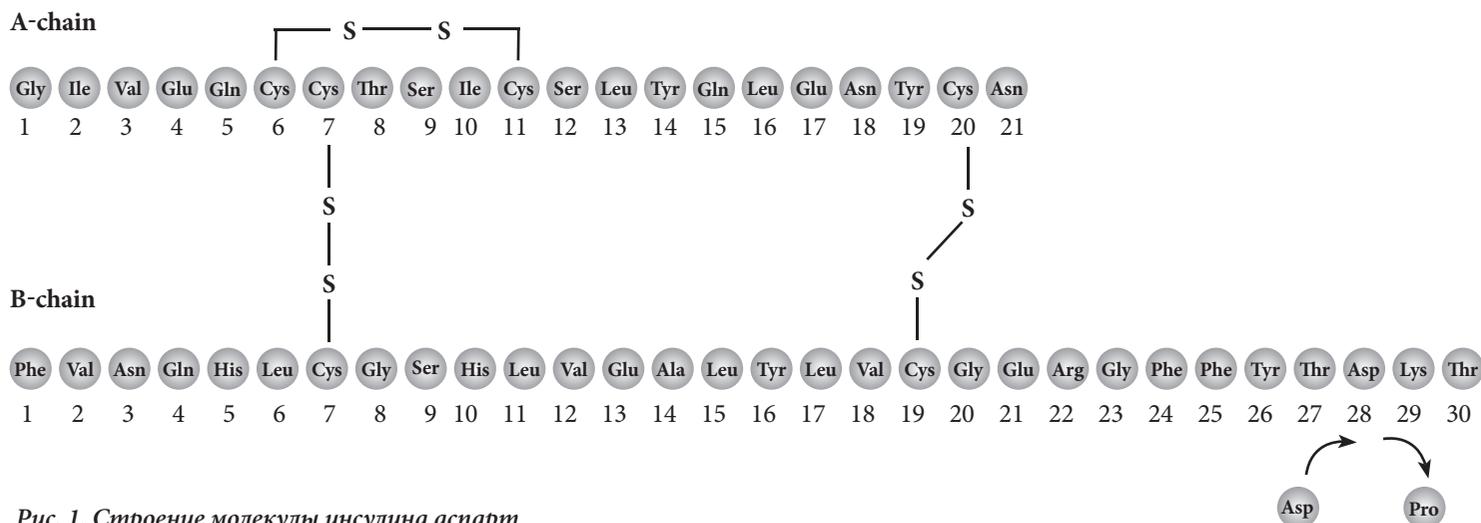


Рис. 1. Структура молекулы инсулина аспарт

трации в плазме крови по сравнению с человеческим инсулином. Для данной молекулы характерна более быстрая элиминация из организма по сравнению с человеческим инсулином (ЧИ) (табл. 1).

Быстрое нарастание концентрации и активности аналога инсулина максимально близко имитирует фармакокинетические свойства эндогенного инсулина. Пик наивысшей активности этого аналога инсулина совпадает с пиком постпрандиальной глюкозы. Все это позволяет делать инъекцию препарата за 0–5 минут перед едой или даже сразу после еды, исчезает необходи-

мость в тридцатиминутном интервале между инъекцией инсулина и приемом пищи. А более активная элиминация инсулинового аналога аспарт в сравнении с человеческим растворимым инсулином позволяет пациенту отказаться от дополнительных приемов пищи. Это свойство инсулинового аналога НовоРапид® предоставляет пациенту большую свободу в диете и образе жизни (рис. 2). Как следствие – значительное снижение риска гипогликемий в сравнении с ЧИ короткого действия, при этом более значительное снижение постпрандиальной гликемии.

Таблица 1. Особенности фармакокинетики инсулина аспарт по сравнению с человеческим инсулином короткого действия

	НовоРапид®	ЧИ*
Начало действия	10–20 мин.	30 мин.
Пик действия	1–3 ч	2–4 ч
Продолжительность действия	3–5 ч	5–6 ч

\* ЧИ – человеческий инсулин короткого действия.

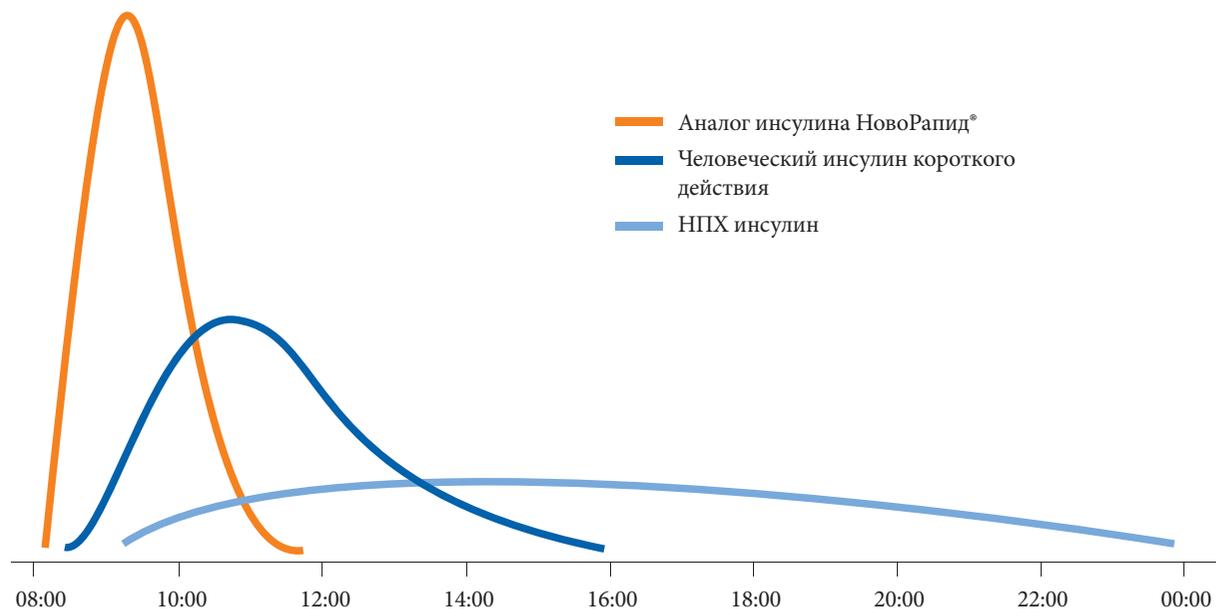


Рис. 2. Схематическое представление фармакокинетики различных препаратов инсулина



Таблица 2. Молекулярная безопасность инсулина аспарт

	Сродство к ИР*	Сродство к рецептору ИФР-1	Скорость диссоциации с ИР	Митогенный потенциал
Человеческий инсулин	= 100	= 100	= 100	= 100
Инсулин аспарт	92 ± 6	81 ± 9	81 ± 8	58 ± 22

\* ИР – инсулиновый рецептор.

## Молекулярная безопасность

Важным аспектом безопасности инсулиновых аналогов является аффинность к рецептору инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), к инсулиновому рецептору, а также скорость диссоциации с инсулиновым рецептором. При сравнении с человеческим инсулином инсулин аспарт имеет более быструю диссоциацию с инсулиновым рецептором и меньшее сродство к рецептору ИФР-1, а значит, меньший митогенный потенциал, что определяет его абсолютную молекулярную безопасность (табл. 2) [1].

## Применение инсулинового аналога НовоРапид® при СД 1 типа

Классическим подходом к терапии СД 1 типа является базисно-болюсный интенсивный режим инсулинотерапии. Эффективность этого режима в виде снижения частоты осложнений, свя-

явление в клинической практике инсулиновых аналогов позволило достигать более жестких критериев гликемического контроля ( $HbA1c < 7\%$ ) с минимизацией риска гипогликемий [3].

Десятилетний опыт применения инсулина НовоРапид® при СД 1 типа, подтвержденный многочисленными исследованиями, доказал преимущества этого ультракороткого инсулинового аналога в сравнении с ЧИ короткого действия.

Преимущества инсулина НовоРапид® показаны в целом ряде контролируемых проспективных исследований. НовоРапид® обеспечивает лучший постпрандиальный контроль в течение 4 часов после приема пищи в сравнении с человеческим инсулином короткого действия. Уровень постпрандиальной гликемии на 22–38% ниже у пациентов на инсулине НовоРапид®, чем на ЧИ короткого действия. Как упоминалось выше, фармакодинамические свойства инсулина НовоРапид® позволяют вводить его как за 0–5 минут до еды, так и сразу после еды, сохраняя хороший гликемический контроль, что также было продемонстрировано в ходе клинических исследований [4, 5]. Лучший постпрандиальный контроль обеспечивает лучший долгосрочный гликемический контроль в целом. Динамика уровня  $HbA1c$  при переводе с ЧИ короткого действия на инсулин НовоРапид® составляет в среднем около 0,6% [6]. Немаловажным является также снижение риска гипогликемических эпизодов, в особенности частоты ночных гипогликемий. Данный результат был получен в двойном слепом пере-

крестном сравнительном исследовании ЧИ короткого действия и инсулина НовоРапид® [7]. Доказана клиническая эффективность инсулина НовоРапид® для лечения кетоацидоза в условиях стационара. Скорость снижения гликемии и изменения параметров кислотно-щелочного состояния достоверно не различались между группами терапии ЧИ короткого действия и инсулином НовоРапид®. Не было получено достоверной разницы в длительности госпитализации и общей дозе инсулина до разрешения кетоацидоза. В 2008 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA – European Medicines Agency) одобрило применение инсулина НовоРапид® для внутривенного введения при лечении кетоацидоза [8]. Есть указание на применение инсулина НовоРапид® для внутривенного введения и в российской инструкции по применению препарата [9].

## Применение инсулина НовоРапид® в помпе

Альтернативным способом введения инсулина при использовании режима многократных инъекций у пациентов с СД 1 типа может быть непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ).

Первая система для НПИИ была разработана в 1976 г. Тогда использование данного способа доставки инсулина было ориентировано на пациентов, страдающих от тяжелых эпизодов гипогликемии, и пациентов с феноменом «утренней зари». В последние 15 лет терапия сахарного диабета с помощью инсулиновой помпы получила большое рас-

*Инсулин НовоРапид® – это аналог человеческого инсулина, полученный с помощью рекомбинантной ДНК-технологии путем замены аминокислоты пролин на аспарагиновую кислоту в позиции В28.*

занных с диабетом, на 60–76%, а смертности – на 57% доказана в 17-летнем исследовании DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetic Complications) [2]. По-



пространение. Во многом этому способствовало внедрение в клиническую практику аналогов инсулина ультракороткого действия, фармакодинамический профиль действия которых оказался близким внутривенному введению инсулина. Недавние исследования показали, что инсулин НовоРапид® более совместим с инсулиновыми помпами, чем другие аналоги инсулина ультракороткого действия (инсулины лизпро и глулизин) [10, 11]. В многочисленных сравнительных исследованиях инсулин аспарт (НовоРапид®) в режиме НППИ продемонстрировал более высокую скорость всасывания [10], более высокий процент достижения пациентами возрастных целевых значений HbA1c [12], лучшую стабильность постпрандиального гликемического контроля [13] и меньший риск развития гипогликемии, в том числе ночных эпизодов гипогликемии [14].

В исследованиях *in vitro* применение инсулина аспарт в помпе показало более высокую устойчивость этого аналога инсулина изоэлектрической преципитации [15, 16], а также более низкую частоту окклюзии катетера [17] по сравнению с другими аналогами инсулина ультракороткого действия. Так, по данным недавно опубликованных исследований, вероятность возникновения окклюзии при использовании инсулина НовоРапид® в режиме НППИ не превышает 10%, тогда как риск окклюзии при использовании инсулина глулизин и инсулина лизпро составляет 41% и 16% соответственно [17]. Кроме того, последние исследования показали, что инсулин аспарт может длительно находиться в контейнере (до 6 суток), сохраняя свою физическую и химическую стабильность [11].

Таким образом, данные многочисленных исследований убедительно продемонстрировали, что при окончательном решении вопроса о выборе инсулина для использования в помпе следует учитывать: инсулин НовоРапид®

имеет преимущества по сравнению как с ЧИ короткого действия, так и с другими аналогами инсулина ультракороткого действия, что обусловлено фармакокинетическими особенностями этого аналога инсулина, а также его высокой физико-химической стабильностью.

### Применение инсулина НовоРапид® у детей и подростков

Лечение СД 1 типа в детском и подростковом возрасте имеет ряд особенностей, требует повышенного внимания и значительно отличается от терапии взрослых пациентов. Особенности режима сна и пищевого поведения, непредсказуемая двигательная активность, высокая чувствительность к инсулину, частые инфекционные заболевания, ограниченные места для инъекций у маленьких детей, необходимость активного участия родителей в процессе лечения и др. определяют высокие требования к применяемым препаратам инсулина. Инсулиновые аналоги короткого действия, воссоздавая физиологический профиль инсулинемии, позволяют получить целый ряд преимуществ в терапии СД 1 типа у детей и подростков. Например, это возможность инъекции инсулина после приема пищи. Подбор дозы у многих детей, особенно в первые годы жизни, при препрандиальном введении инсулина затруднен в связи с непредсказуемым пищевым поведением.

В мультицентровом открытом перекрестном 12-недельном исследовании, в котором участвовало 26 детей в возрасте от 2,3 до 6,9 лет, сравнивалась эффективность и безопасность препрандиального введения человеческого инсулина короткого действия и постпрандиального введения инсулина НовоРапид®. Уровень HbA1c, равный 7,7%, сохранялся на протяжении всего исследования в обеих группах инсулинотерапии. Гликемический контроль при постпрандиальном введении инсулина НовоРапид® был анало-

гичным таковому при препрандиальном введении ЧИ короткого действия. Не было выявлено различий в общей частоте гипогликемий и в частоте тяжелых гипогликемических эпизодов. Вместе с этим большинство родителей отметили удобство и отдали предпочтение терапии инсулином аспарт, а также высказали желание продолжить терапию и дальше [18].

Таким образом, фармакокинетический профиль инсулина НовоРапид® у детей и подрост-

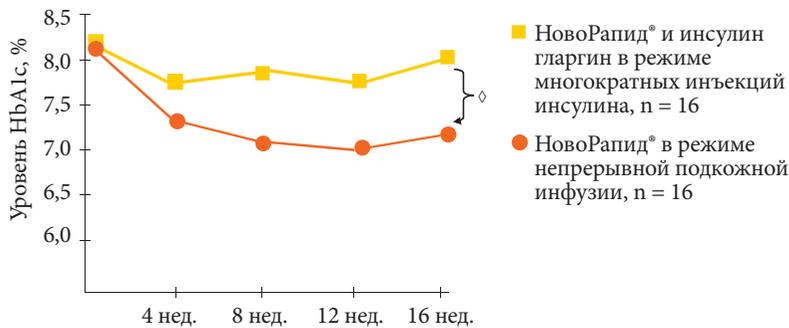
*Инсулин НовоРапид® лучше совместим с инсулиновыми помпами, чем другие аналоги инсулина ультракороткого действия (инсулины лизпро и глулизин):*

- более высокая скорость всасывания;
- более высокий процент достижения пациентами возрастных целевых значений HbA1c;
- лучшая стабильность постпрандиального гликемического контроля;
- меньший риск развития гипогликемии, в том числе ночных эпизодов гипогликемии;
- более высокая устойчивость этого аналога изоэлектрической преципитации;
- более низкая частота окклюзии катетера.

*Инсулин аспарт может длительно находиться в контейнере (до 6 суток), сохраняя свою физическую и химическую стабильность.*



**НовоРапид®**  
в помпе обеспечивает улучшение  
метаболического контроля



◊ Разница между группами составила:  $p < 0,05$ .

**Рис. 3.** Динамика изменения гликированного гемоглобина HbA1c после начала помповой инсулинотерапии по сравнению с режимом многократных инъекций\*

\* Адаптировано по [51].

ков позволяет гибко адаптировать лечение к особенностям пищевого поведения. Действительно, клинические исследования у детей и подростков показывают эффективность и удобство пост-

троле, однако родители пациентов отдают предпочтение инсулину аспарт [18].

С марта 2005 г. инсулин НовоРапид® разрешен к применению у детей в возрасте с 2 лет [8, 9]. При решении вопроса о пре- или постпрандиальном введении инсулиновых аналогов короткого действия можно учитывать пищевые привычки пациентов, прием пищи в общественных местах или дома, предпочтения пациентов.

В ходе открытого перекрестного 6-недельного исследования у 76 детей (в возрасте от 6 до 17 лет) в 9 европейских центрах гликемический контроль при постпрандиальном введении инсулина НовоРапид® был аналогичным таковому при препрандиальных инъекциях. Не было выявлено различий в общей частоте гипогликемий и в частоте тяжелых гипогликемических эпизодов [19].

У большинства пациентов доза инсулина короткого действия при переходе с простого человеческого инсулина на инсулин аспарт сопоставима. Коррекция дозы, как правило, требуется при необходимости улучшения гликемических показателей. В зависимости от уровня препрандиальной гликемии инсулин аспарт

вводится либо непосредственно перед едой, либо не более чем за 15 минут до еды. При низких показателях гликемии, а также у маленьких детей, когда заранее неизвестно, какое количество углеводов съест ребенок и сколько времени будет затрачено на прием пищи, инсулин НовоРапид® вводится после еды.

В подростковом возрасте главное преимущество коротко действующих инсулиновых аналогов, кроме возможности вводить непосредственно перед едой, заключается в том, что нет необходимости больших перекусов (для данной возрастной категории это удобно). С другой стороны, при дополнительном приеме пищи, содержащей более 2 хлебных единиц, инъекция коротко действующих аналогов позволяет исключить постпрандиальную гипергликемию без риска развития последующей гипогликемии (спустя 2–3 часа после инъекции). Особенно это актуально в поздние вечерние часы. Обычно такая потребность возникает в старшей возрастной группе подростков в связи с дополнительными занятиями на курсах, работой либо встречей с друзьями в вечерние и ночные часы.

Элизабет Дойл (Elizabeth A. Doyle) и соавт. из Йельского университета докладывали о своем клиническом опыте использования инсулина аспарт в режиме непрерывной подкожной инфузии инсулина с использованием помпы по сравнению с применением инсулинов аспарт и гларгин в режиме многократных инъекций у детей и подростков с СД 1 типа [51]. Было отмечено статистически достоверное более значимое снижение уровня HbA1c с 8,2% до 7,3% в процессе проведения терапии в группе помповой терапии по сравнению с режимом многократных инъекций (рис. 3). Институтом детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ накоплен 6-летний опыт клинического использования инсулиновых помп (более 170 пациентов с СД 1 типа в возрасте от 1,5 до 22 лет). Эффективность помповой инсули-

*Фармакокинетический профиль инсулина НовоРапид® у детей и подростков позволяет гибко адаптировать лечение к особенностям пищевого поведения. Клинические исследования у детей и подростков показывают эффективность и удобство постпрандиального введения инсулина аспарт, особенно в сравнении с простым человеческим инсулином.*

прандиального введения инсулина аспарт, особенно в сравнении с простым человеческим инсулином. Постпрандиальное введение инсулина НовоРапид® в сравнении с препрандиальным введением простого инсулина было исследовано у детей раннего возраста – от 2 до 6 лет. Результаты исследования свидетельствуют о сходном метаболическом кон-



нотерапии у детей и подростков по сравнению с режимом множественных ежедневных инъекций изучена в двух группах пациентов с СД 1 типа в возрасте 5–22 лет ( $12,8 \pm 5,4$ ) и длительностью заболевания 3–14 лет ( $6,2 \pm 2,9$ ), группы не различались по возрасту, длительности заболевания и исходному уровню гликированного гемоглобина HbA1c. Первая группа получала непрерывную помповую инсулинотерапию (НПИИ) ( $n = 31$ ), вторая группа – множественные инъекции инсулина (МИН) ( $n = 30$ ). Использовался аналог инсулина ультракороткого действия НовоРапид®. В группе МИН в качестве базального инсулина применялся аналог гларгин перед сном. Уровень HbA1c в группе МИН до начала терапии составлял  $9,8 \pm 2,0\%$ , через 12, 24, 36, 48 месяцев –  $9,1 \pm 1,8\%$ ,  $8,9 \pm 2,6\%$ ,  $9,2 \pm 1,5\%$ ,  $9,1 \pm 1,6\%$  соответственно. В группе НПИИ уровень HbA1c до начала терапии составлял  $9,9 \pm 1,77\%$ , через 12, 24, 36, 48 месяцев –  $8,9 \pm 1,29\%$  ( $p < 0,05$ ),  $9,2 \pm 2,3\%$ ,  $8,9 \pm 1,94\%$ ,  $8,9 \pm 1,8\%$  соответственно. Диабетический кетоацидоз имел место у двух пациентов в группе НПИИ вследствие окклюзии катетера и у двух пациентов в группе МИН вследствие вирусной инфекции. Проведенные нерандомизированные и рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность инсулина НовоРапид® при лечении СД 1 типа у детей и подростков как в качестве отличного прандиального регулятора, вводимого после еды при базисно-болюсной терапии, так и при использовании в инсулиновой помпе.

### Интенсификация инсулинотерапии СД 2 типа с помощью инсулина НовоРапид®

Неуклонное снижение функции бета-клеток является важным патогенетическим аспектом сахарного диабета 2 типа, определяющим необходимость инсулинотерапии.

Согласно современным рекомендациям ADA, EASD, AACE/ACE, а также Российским клиническим рекомендациям по оптимизации и интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа, в случае неэффективности изменения образа жизни и монотерапии метформинном следующим этапом лечения может быть инсулинотерапия. Назначение базального инсулина в сочетании с метформином, двухфазного инсулинового аналога либо назначение многократных инъекций в виде болюсной и базисно-болюсной терапии – вопрос выбора врача и пациента. Основанием для выбора служит степень декомпенсации углеводного обмена, превалирование тех или иных вариантов нарушения гликемического контроля (гипергликемия преимущественно натощак, постпрандиальная гипергликемия или оба варианта), образ жизни пациента, его способность и возможности выполнять рекомендации. При выборе режима инсулинотерапии также имеет значение собственный опыт врача по применению того или иного инсулина или схемы терапии [20, 21]. Истощение бета-клетки секретаргонами происходит в течение относительно короткого

периода времени, исчисляемого несколькими годами, что определяет необходимость назначения инсулинотерапии. Как показало 3-летнее исследование «4Т», старт инсулинотерапии при неэффективности таблетированных препаратов может осуществ-

*Добавление к базальному инсулину прандиального инсулинового аналога НовоРапид® позволяет улучшить контроль гликемии, дополнительно снижая уровень HbA1c на 0,5–1,2% [22, 24, 25], и позволяет достичь компенсации углеводного обмена ( $HbA1c \leq 7\%$ ) более чем у 60% пациентов [22].*

вляться привычным назначением базального или двухфазного инсулиновых аналогов или прандиальной регуляцией гликемии с использованием ультракороткого аналога НовоРапид® [22]. Все три варианта старта инсулинотерапии эффективны с точки зрения снижения уровня гликированного гемоглобина. Однако в группе пациентов, применявших трехинъекционный прандиаль-



**!** Цель: гликемия натощак/перед едой – 4,0–6,0 ммоль/л; гликемия через 2 часа после еды < 7,7 ммоль/л

#### Схема титрации инсулина НовоРапид®\*

##### Титрация каждые 3 дня до целевых значений гликемии

Коррекция дозы инсулина НовоРапид® по среднему уровню гликемии перед едой за 3 предшествующих дня

Для коррекции гликемии натощак следует изменить вечернюю дозу базального инсулина

Гликемия перед приемом пищи	Изменение дозы в предшествующую инъекцию	
	Болюсная доза > 5 Ед	Болюсная доза < 5 Ед
< 4,0	-2	-1
4,0–6,0	0	0
> 6,0	+2	+1

\* Адаптировано по [50].



ный режим терапии инсулином НовоРапид®, снижение уровня HbA1c было наиболее значимым и достигло 1,4%. Необходимо также отметить, что именно в данной группе у наибольшего числа пациентов удалось достичь целевого параметра HbA1c ниже 7%. Единственным недостатком данного варианта старта инсулинотерапии было несколько большее увеличение массы тела в сравнении с традиционными подходами, что ограничивает данный старт инсулинотерапии у пациентов с выраженной избыточной массой тела. Через год после начала исследования стало очевидным, что дальнейшее

приемом пищи считают: в сравнении с базальной инсулинотерапией данный подход имеет ряд преимуществ:

- более выраженное снижение постпрандиальной гликемии;
- эффективное подавление глюконеогенеза в печени и, как следствие, уменьшение дозы препарата;
- снижение риска гипогликемий вследствие возможности постпрандиального введения;
- снижение инсулинорезистентности, подавление окислительного стресса и защита бета-клетки от апоптоза;
- улучшение сосудистой функции и снижение риска макрососудистых осложнений [23].

Данная схема старта инсулинотерапии не столь широко распространена в России, однако представляется целесообразным обсудить ее применение у пациентов с высоким уровнем постпрандиальной гликемии при относительно хорошей гликемии натощак на фоне приема метформина, а также у пациентов с активным образом жизни и нерегулярным питанием.

В настоящее время наибольшей популярностью пользуется вариант интенсификации инсулинотерапии путем добавления прандиального инсулина к базальному. Эффективность этой схемы подтверждена многочисленными исследованиями и клиническим опытом эндокринологов. Добавление к базальному инсулину прандиального инсулинового аналога НовоРапид® позволяет улучшить контроль гликемии, дополнительно снижая уровень HbA1c на 0,5–1,2% [22, 24, 25], и позволяет достичь компенсации углеводного обмена ( $HbA1c \leq 7\%$ ) более чем у 60% пациентов [22].

При этом в исследовании «4Т» был отмечен минимальный риск тяжелых и легких гипогликемий. Этот показатель составил 1,7 эпизода/пациента в год. В ряде европейских стран, а также США проведен фармакоэкономический анализ эффективности инсулина аспарт в базисно-болюсном

режиме на основании данных исследования PREDICTIVE™. Анализ показал увеличение ожидаемой продолжительности качественной жизни и уменьшение случаев осложнений сахарного диабета при использовании инсулина аспарт в сравнении с человеческим инсулином. Как следствие – снижаются затраты на лечение пациентов [26].

## Использование инсулина НовоРапид® у пожилых пациентов

Около 6% взрослого населения планеты страдают СД 2 типа, средний возраст больных СД 2 типа в России составляет 61 год. В связи с увеличением продолжительности жизни число людей пожилого возраста с этим заболеванием становится все больше, особенно в развитых странах мира.

Клиническая симптоматика СД у пожилых людей настолько нетипична, что длительное время заболевание остается нераспознанным. Течение заболевания усугубляется психологическими и когнитивными нарушениями, а также сопутствующими заболеваниями, необходимостью приема многочисленных препаратов. Лечение пожилых людей с СД 2 типа имеет существенные отличия от классических подходов, применяемых в более молодом возрасте. Связано это, главным образом, с высоким риском развития макрососудистых осложнений. При выборе вида и целей лечения учитывается соотношение преимуществ/риск. При этом оценивается риск развития гипогликемий, сопутствующая патология, возможность самостоятельного выполнения рекомендаций и ожидаемая продолжительность жизни.

При длительном течении СД и истощении функции бета-клетки только изменение образа жизни, соблюдение диеты и прием таблетированных сахароснижающих препаратов не позволяют достичь желаемого гликемического контроля, который у пожилых людей может быть менее

*Быстрое начало и ультракороткое действие инсулинового аналога НовоРапид® позволяет вводить его не только традиционно перед едой, но и во время еды или непосредственно после еды, что повышает комплаентность пациентов и исключает развитие гипогликемии вследствие превышения дозы относительно съеденных углеводов. Как следствие – минимальное увеличение веса и высокая удовлетворенность пациентов проводимым лечением.*

улучшение контроля диабета возможно только при интенсификации режима инсулинотерапии, что и было сделано во всех трех группах. При добавлении базального инсулинового аналога в качестве интенсификации инсулинотерапии было получено дополнительное снижение HbA1c на 0,4%. Число больных, достигших целевого уровня HbA1c менее 7%, было больше, чем в двух других группах, при минимальном числе гипогликемий.

Сторонники старта инсулинотерапии при СД 2 типа с введения ультракороткого аналога перед максимальным либо каждым



жестким, чем рекомендуемый различными руководствами для популяции в целом, и составлять по уровню HbA1c до 7,5% [27].

Выбор инсулинотерапии у пожилых пациентов определяется не только способностью снижать уровень гликемии, но и минимизацией риска гипогликемий, представляющих особую опасность для данной категории пациентов.

Особый интерес в связи с этим вызывает инсулиновый аналог НовоРапид®, быстрое начало и ультракороткое действие которого позволяет вводить его не только традиционно перед едой, но и во время еды или непосредственно после еды, что повышает комплаентность пациентов и исключает развитие гипогликемии вследствие превышения дозы относительно съеденных углеводов. Как следствие – минимальное увеличение веса и высокая удовлетворенность пациентов проводимым лечением [28].

При проведении двойного слепого плацебоконтролируемого перекрестного исследования с участием 19 пациентов с СД 2 типа в возрасте 70 лет с применением эугликемического клэмпа с инсулином НовоРапид® и человеческим инсулином короткого действия в дозе 0,3 Ед/кг были показаны фармакокинетические и фармакодинамические преимущества инсулина НовоРапид®. Данное исследование подтвердило более быстрое начало и меньшую продолжительность действия инсулина НовоРапид® в сравнении с ЧИ короткого действия у пожилых пациентов. Полученные результаты подтверждают возможность введения инсулина НовоРапид® непосредственно после еды у пожилых пациентов [29].

Основываясь на результатах клинических исследований, подтверждающих высокую эффективность и безопасность инсулина НовоРапид® у пожилых людей, в 2007 г. препарат был одобрен в Европе для лечения этой категории больных с СД 2 типа [30].

**Таблица 3. Целевые показатели гликемии для больных СД при планировании и в течение всего периода беременности**

Время контроля	Гликемия, ммоль/л	
	Капиллярная плазма	Цельная капиллярная кровь
Натощак	3,8–5,5	3,3–5,2
Перед едой	4,4–6,4	4,0–5,8
Через 1 час после еды	6,1–7,5	5,5–6,7
3:00–6:00	4,4–6,1	4,0–5,5

### Применение инсулина НовоРапид® во время беременности

По данным американских исследователей, около 4% всех случаев беременности в США осложняются нарушениями углеводного обмена. Из них у 12% женщин диабет диагностируется еще до беременности, а у 88% заболевание возникает непосредственно на фоне беременности.

Беременность, протекающая на фоне СД любого типа, ассоциируется с высоким риском развития различных осложнений как для самой беременной (самопроизвольный аборт, гестоз, артериальная гипертензия, пиелонефрит, многоводие, преждевременные роды, аномалии родовой деятельности, родовой травматизм, послеродовые осложнения, прогрессирование поздних осложнений (СД) [31, 32, 33, 34, 35], так и для плода (эмбрио- и фетопатия, проявляющиеся врожденными пороками развития; хроническая гипоксия с последующими нарушениями функции ЦНС; макросомия; гипогликемия новорожденных; гибель плода) [33, 36, 37, 38], причиной которых является гипергликемия у матери.

Во избежание всех вышеперечисленных опасных, а иногда несовместимых с жизнью осложнений необходимо поддерживать идеальный гликемический контроль в течение всей беременности, а также до зачатия, поскольку врожденные пороки развития формируются в процессе органогенеза, то есть до 8-й недели беременности.

Целью лечения беременных с СД является достижение и поддержание уровня гликемии, соответствующего показателям при физиологической беременности (табл. 3), обеспечение акетонурии и отсутствия симптоматической гипогликемии [39–41].

В идеале рекомендуется достичь и поддерживать уровень HbA1c < 6,5% (или < 7,0%, если женщина получает инсулинотерапию), при условии безопасного достижения такого контроля (IDF рекомендует уровень HbA1c < 6,0%) [39, 41]. Достижение компенсации СД до зачатия и на протяжении всей беременности резко снижает опас-

*Инсулин НовоРапид® является первым аналогом инсулина ультракороткого действия, официально рекомендованным к применению у беременных женщин с гестационным и сахарным диабетом (в 2006 г. – в Европе, в 2007 г. – в США, в марте 2008 г. – в России), безопасность и эффективность которого подтверждена результатами рандомизированного клинического исследования.*

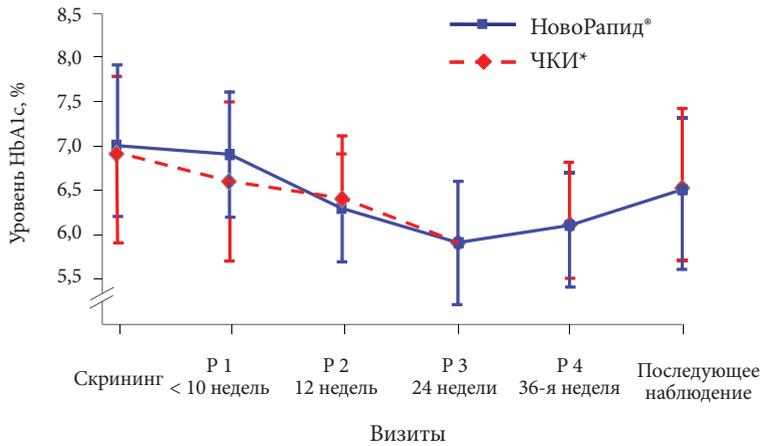
ность любых неблагоприятных последствий этого заболевания как для матери, так и для плода, а большинству женщин позволяет им вообще избежать [41].

Для достижения при беременности стабильной целевой гликемии в течение всех суток необ-



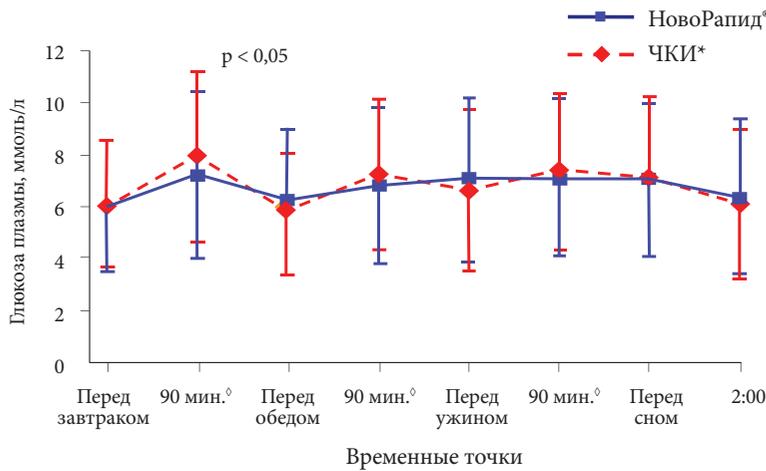
# Инсулинотерапия

**Рис. 4.** Динамика HbA1c на фоне терапии инсулином НовоРапид® у беременных женщин в сравнении с человеческим инсулином короткого действия

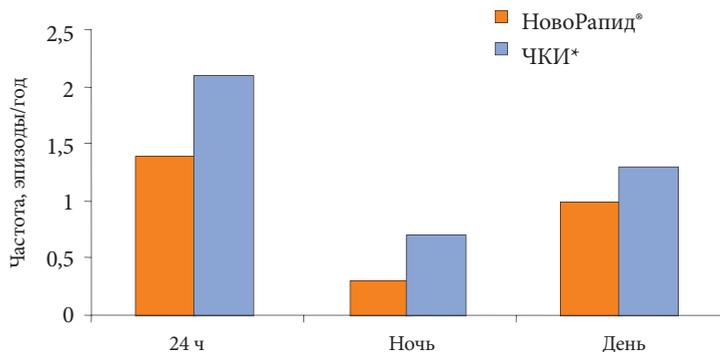


\* ЧКИ – человеческий инсулин короткого действия.

**Рис. 5.** Динамика гликемии (при восьмикратном измерении) на фоне терапии инсулином НовоРапид® у беременных женщин в сравнении с человеческим инсулином короткого действия



\* ЧКИ – человеческий инсулин короткого действия.  
° После начала приема пищи.



\* ЧКИ – человеческий инсулин короткого действия.

**Рис. 6.** Частота тяжелых эпизодов гипогликемии на фоне терапии инсулином НовоРапид® у беременных женщин в сравнении с человеческим инсулином короткого действия

ходимо постоянно поддерживать такой уровень инсулинемии, который сможет обеспечить близкую к норме базальную, пре- и постпрандиальную гликемию. Однако во время беременности это не так-то просто.

Важнейшим препятствием к достижению целевой гликемии во время беременности является кардинально отличный от физиологического путь поступления экзогенного инсулина в организм. При инъекционном введении человеческого короткодействующего инсулина невозможно обеспечить необходимую инсулинемию в печени для полноценной утилизации принятых с пищей углеводов. Следовательно, каждый прием пищи, особенно углеводистой, сопровождается более или менее выраженной постпрандиальной гипергликемией, подъем которой зависит от количества принятых углеводов и их гликемического индекса. Дальнейшая утилизация постпрандиальной глюкозы происходит в периферических тканях, а в печени не образуется должное количество гликогена, что в дальнейшем является причиной спонтанных гипогликемий, хронического глюконеогенеза и кетогенеза.

Другими причинами, затрудняющими достижение стабильной целевой гликемии, является несоответствие физиологическому ритму времени начала, пика и окончания действия инсулиновых препаратов, а также межличностная вариабельность и интравариабельность действия введенного инсулина, обусловленная различным временем его абсорбции из мест инъекций. Именно последнее обстоятельство нередко является причиной непрогнозируемых гипогликемий, которые опасны не только для матери, но и для ребенка, так как могут вызвать внутриутробную задержку развития плода. А частые, даже самые легкие, гипогликемии сопровождаются рикошетной длительной гипергликемией и являются причиной развития многоводия, отеочного синдрома и макросомии



плода. Это значит, что одним из условий успешного исхода беременности при СД является подбор оптимальной инсулинотерапии, сводящей к минимуму постпрандиальный прирост гликемии, вариабельность гликемии в течение суток, а также риск развития не только тяжелых, но и легких гипогликемий.

Особенности моторики ЖКТ во время беременности усугубляют несовершенство фармакокинетики и фармакодинамики препрандиальных препаратов человеческого инсулина и еще больше затрудняют достижение целевой гликемии после приема пищи. Так, пик действия человеческого короткого инсулина (ЧКИ) обычно наступает через 2–3 часа после его введения, тогда как у беременных самая высокая постпрандиальная гликемия регистрируется уже через 70–90 минут после приема пищи [42, 43]. Введение больших доз ЧКИ перед едой может привести к резкому снижению гликемии через 3–4 часа после приема пищи. Следовательно, во избежание гипогликемии в эти часы требуется дополнительный прием пищи, который может спровоцировать гипергликемию перед следующим приемом пищи, а также способствовать нежелательной прибавке в весе. Кроме того, ЧКИ необходимо вводить за 20–30 минут, а во II и III триместрах – за 40–60 минут до приема пищи, что создает дополнительные неудобства для беременной и снижает качество ее жизни. Несовершенство фармакокинетики и фармакодинамики практически всех современных человеческих инсулиновых препаратов, особенно проявляющееся во время беременности, является объективной причиной значительной вариабельности гликемии. В настоящее время именно вариабельность гликемии, а особенно постпрандиальной, считается основной причиной развития макросомии плода и связанных с ней осложнений [44].

Учитывая вышеизложенное, очевидно, что использование во время беременности аналогов инсу-

лина ультракороткого действия имеет неоспоримые преимущества перед ЧКИ.

Инсулин НовоРапид® является первым аналогом инсулина ультракороткого действия, официально рекомендованным к применению у беременных женщин с гестационным и сахарным диабетом (в 2006 г. – в Европе, в 2007 г. – в США, в марте 2008 г. – в России). Безопасность и эффективность инсулина НовоРапид® подтверждена результатами многоцентрового (63 центра, 18 стран мира, в том числе Россия) рандомизированного контролируемого клинического исследования с участием 322 беременных женщин с СД 1 типа [45, 46]. Прежде всего, результаты исследования доказали, что сахароснижающая эффективность инсулина НовоРапид® аналогична ЧКИ (рис. 4). При этом около 80% женщин, получавших тера-

пию инсулином НовоРапид®, достигли целевого уровня HbA1c < 6,5% [45].

В отличие от ЧКИ, инсулин НовоРапид® можно вводить непосредственно перед приемом пищи, а при необходимости (ранний токсикоз беременных) – и после еды. Максимальное действие инсулина НовоРапид® приходится именно на пик постпрандиальной гипергликемии при беременности (70–90 минут от начала приема пищи), что, безусловно, эффективнее снижает постпрандиальную гликемию (рис. 5), прогностическое влияние которой на риск развития нежелательных исходов у плода более выражено, чем гипергликемии натощак.

Меньшая продолжительность действия инсулина НовоРапид® позволяет снизить риск гипогликемии через 3–4 часа после приема пищи, а также риск ноч-

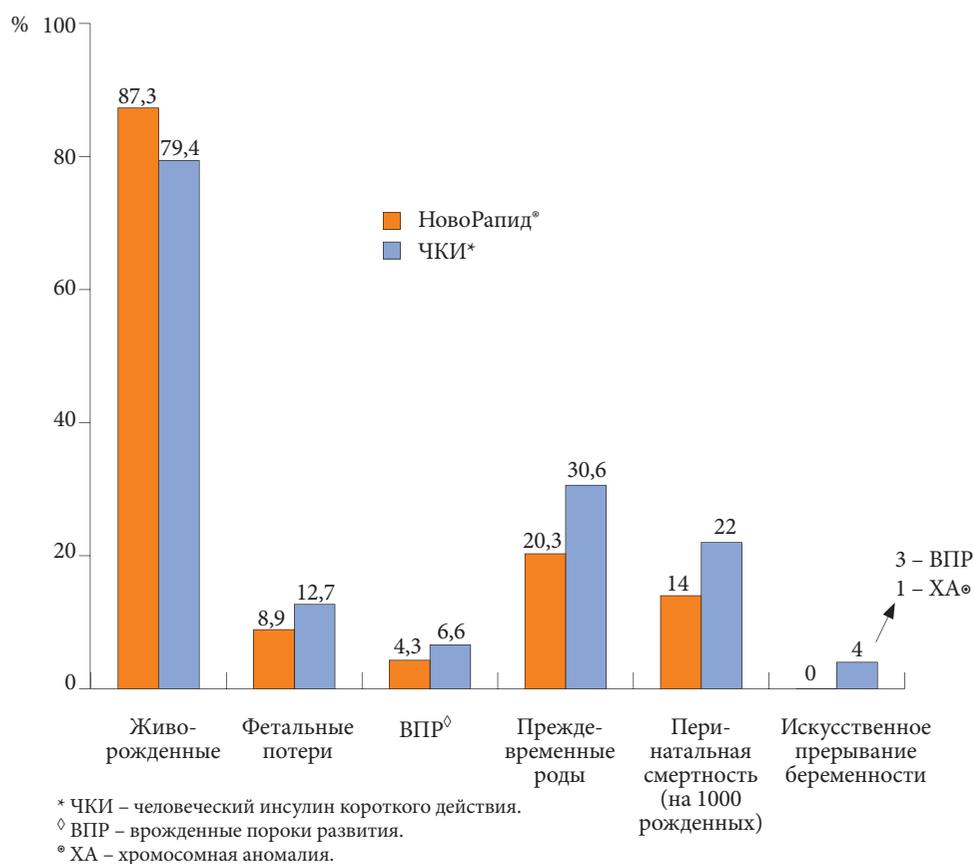


Рис. 7. Влияние терапии инсулином НовоРапид® на исходы беременности по сравнению с человеческим инсулином короткого действия

ных гипогликемий, особенно в I триместре беременности, когда из-за снижения глюконеогенеза сокращается потребность в инсулине. Так, риск тяжелых гипогликемий у беременных женщин, получавших терапию инсулином НовоРапид®, был на 28%, а риск тяжелых ночных гипогликемий –

на 52% меньше, чем при терапии ЧКИ (рис. 6).

Данное сравнительное клиническое исследование безопасности и эффективности инсулина НовоРапид® и ЧКИ при лечении беременных женщин с СД 1 типа не выявило никакого неблагоприятного воздействия инсули-

на НовоРапид® на течение беременности (рис. 7) или здоровье плода и новорожденного (рис. 8). Так, терапия инсулином НовоРапид® привела к значимому увеличению числа живорожденных по сравнению с человеческим инсулином [46, 47].

Дополнительное клиническое исследование 27 пациенток с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулин НовоРапид® (14 женщин) или ЧКИ (13 женщин), свидетельствует о сопоставимой безопасности и большей эффективности этого ЧКИ для коррекции постпрандиальной гликемии (рис. 9) [48].

Таким образом, применение аналога инсулина ультракороткого действия НовоРапид® для лечения нарушений углеводного обмена во время беременности по эффективности достижения гликемического контроля является достойной альтернативой терапии человеческим инсулином короткого действия (как в составе базисно-болюсной терапии, так и в помповой терапии). При этом аналог инсулина НовоРапид® имеет некоторые преимущества в отношении улучшения постпрандиального контроля гликемии, а также улучшенный профиль безопасности по сравнению с человеческим инсулином. А использование инсулина НовоРапид® в виде продленной подкожной инфузии инсулина является в прямом смысле «золотым стандартом» коррекции углеводного обмена у беременных с СД [49].

За 10 лет применения инсулиновый аналог ультракороткого действия НовоРапид® зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат, что подтверждено многочисленными рандомизированными и нерандомизированными клиническими исследованиями. Инсулин НовоРапид® может применяться в разных возрастных группах на любом этапе жизни больного с сахарным диабетом 1 и 2 типов, обеспечивая максимальный контроль, не увеличивая риск развития побочных явлений. ☺

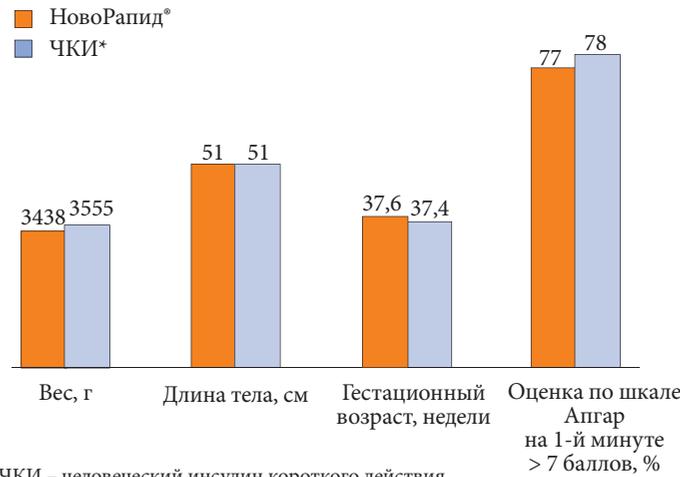


Рис. 8. Влияние терапии инсулином НовоРапид® во время беременности на характеристики новорожденных в сравнении с человеческим инсулином короткого действия

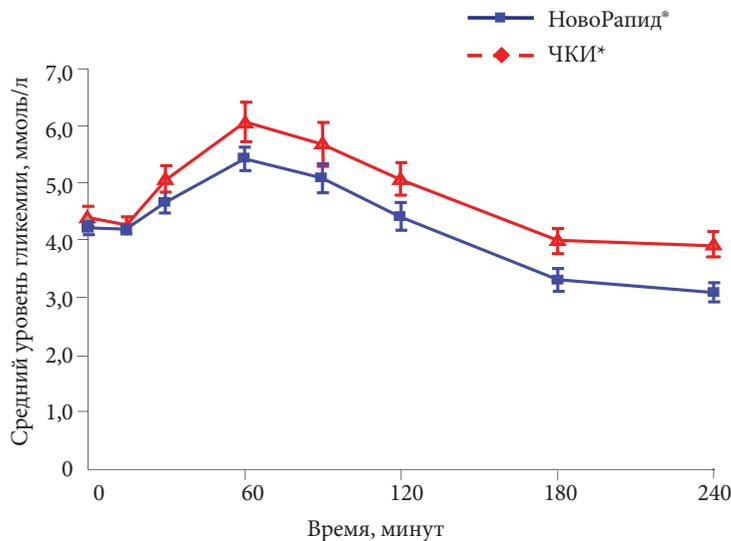


Рис. 9. Динамика постпрандиальной гликемии на фоне терапии инсулином НовоРапид® при гестационном сахарном диабете в сравнении с человеческим инсулином короткого действия



## НовоРапид®: ни один другой инсулин ультракороткого действия не является частью столь многих жизней<sup>1</sup>

**Самый назначаемый инсулин ультракороткого действия в мире<sup>1</sup>, с более чем 10-летним опытом клинического применения<sup>2</sup>.**

- Показан к применению на каждом этапе жизни с диабетом: у детей с 2-х лет, у беременных женщин, у пожилых пациентов<sup>2,3</sup>.
- Помогает пациентам достичь и поддерживать целевые значения гликемии<sup>4</sup>.
- Достоверно снижает риск тяжелых ночных гипогликемий на 72% в сравнении с человеческим инсулином<sup>5,6</sup>.
- Возможность пре- и пост-приандиального введения позволяет пациентам проводить терапию в соответствии с их образом жизни<sup>7</sup>.
- ФлексПен®: доверие миллионов пациентов во всем мире<sup>8,9</sup>.

Краткая информация для специалистов по применению препарата НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® (более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению).

**МНН:** Инсулин аспарт

**Фармакотерапевтическая группа:** Гипогликемическое средство, аналог человеческого инсулина короткого действия.

**Код АТХ** – А10АВ05.

**Форма выпуска:** Раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл. Картриджи (Пенфилл®) 5х3 мл, шприц-ручки (ФлексПен®) 5х3 мл.

**Показания к применению:** Сахарный диабет.

**Противопоказания:** Повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата. Гипогликемия.

Не рекомендуется применять НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® у детей до 2 лет, т. к. клинические исследования у них не проводились.

**Способ применения и дозы:** НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® предназначен для подкожного и внутривенного введения. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® может также использоваться для продолжительных подкожных инсулиновых инфузий в инсулиновых насосных системах. Доза препарата определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае на основании уровня глюкозы в крови. Обычно НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® используют в сочетании с препаратами инсулина средней продолжительности или длительного действия, которые вводят как минимум 1 раз в сутки. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® следует вводить непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить сразу после приема пищи. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® вводится подкожно в область передней брюшной стенки, бедра, плеча или ягодицы. Места инъекций в пределах одного и того же участка тела нужно регулярно менять.

Как и при использовании любых других препаратов инсулина, продолжительность действия НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности. Тем не менее, более быстрое начало действия по сравнению с

растворимым человеческим инсулином сохраняется независимо от локализации.

**Побочные действия:** Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением при применении инсулина является гипогликемия. При лечении инсулином могут наблюдаться местные аллергические реакции.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® можно назначать при беременности. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® может применяться в период грудного вскармливания, т. к. введение инсулина женщине в период кормления грудью не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы инсулина.

**Условия хранения:** Список Б.

**До начала использования** НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® хранить при температуре от 2°С до 8°С.

**Используемый** НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® хранить при температуре не выше 30°С в течение 4-х недель.

**Регистрационный номер:**

НовоРапид® Пенфилл® ПН: 012703/01 от 02.12.2009, НовоРапид® ФлексПен® ПН: 016171/01 от 01.12.2009.

**Срок годности:** 30 месяцев.

**Ссылки:** 1. IMS Health Inc. IMS MIDAS (MAT Q2 2010). 2. Инструкция по медицинскому применению препарата НовоРапид® Пенфилл®. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата НовоРапид® ФлексПен®. 4. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J., Levy J.C., Darbyshire J.L., Keenan J.F., Paul S.K. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2009; 361(18): 1736-1747. 5. Heller S.R., Colaguri S., Vaaler S., Wolfenbuttel BHR., Koelendorf K., Friberg H.H., Windfeld K., Lindholm A. Hypoglycemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004;21(7):769-775. 6. Data on file. Novo Nordisk Inc, Princeton, NJ. 7. Brunner G.A., Hirschberger S., Sendhofer G., Wutte A., Ellmerer M., Balent B., Schupp L., Kreis G.J., Pieber T.R. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17(5):371-375. 8. Estimated number of patients using FlexPen®, based on worldwide sales in number of packs sold, IMS MIDAS WorldWide data for Q2'10 and Daily Defined Dosage (DDD) for insulin as issued by WHO. 9. Reimer T. et al. Instruction time, intuitiveness and Patient Acceptance of a Prefilled and a Reusable Insulin Delivery Device-The NovoMix® 30 FlexPen® and the HumaPen® Luxura™. *ADA Abstract Book* 2007;56(Suppl1):A2101-PQ. Abstract pending publication.



# Литература

Г.Р. ГАЛСТЯН, И.Ю. ДЕМИДОВА, Т.Л. КУРАЕВА

Клинический опыт применения аналога инсулина ультракороткого действия аспарт (НовоРапид®) – препарата для всех возрастов и периодов жизни

1. Kurtzhals P., Schäffer L., Sørensen A., Kristensen C., Jonassen I., Schmid C., Trub T. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use // *Diabetes*. Vol. 49. 2000. № 6. P. 999–1005.
2. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Writing team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group // *JAMA*. Vol. 290. 2003. № 16. P. 2159–2167.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 4-е изд., доп. М., 2009. 104 с.
4. Home P.D., Hallgren P., Usadel K.H., Sane T., Faber J., Grill V., Friberg H.H. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* Vol. 71. 2006. № 2. P. 131–139.
5. Brunner G.A., Hirschberger S., Sendlhofer G., Wutte A., Ellmerer M., Balent B., Schaupp L., Krejs G.J., Pieber T.R. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* Vol. 17. 2000. № 5. P. 371–375.
6. Howard C.P. Insulin aspart improves glycemic control in diabetes mellitus patients during a clinical experience program // *American Diabetes Association 64th Annual Scientific Sessions (Orlando, Florida, USA, June 4–8, 2004): Novo Nordisk book of abstracts*. 2004. Abstract № 1992. P. 8.
7. Heller S.R., Colagiuri S., Vaaler S., Wolffenbuttel B.H.R., Koelendorf K., Friberg H.H., Windfeld K., Lindholm A. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes // *Diabet. Med.* Vol. 21. 2004. № 7. P. 769–775.
8. NovoRapid insulin aspart. Product information // [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000258/human\\_med\\_000935.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000258/human_med_000935.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true).
9. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата НовоРапид® (NovoRapid®) // <http://medi.ru/doc/050304.htm>
10. Bode B.W. Comparison of pharmacokinetic properties, physiochemical stability and pump compatibility of three rapid-acting insulin analogs: aspart, lispro and glulisine // *Endocrine Practice*. 2010 // [www.metapress.com/content/35xj6466350v140k/?p=5ed5c1e02d794623b46a5330981a435b&pi=8](http://www.metapress.com/content/35xj6466350v140k/?p=5ed5c1e02d794623b46a5330981a435b&pi=8)
11. NovoLog [package insert]. Princeton, N.J.: Novo Nordisk A/S, 2010.
12. Weinzimer S.A., Tarnaud C., Howard C., Chang C.-T., Becker D.J., Laffel L.M.B. A Randomized Trial Comparing Continuous Subcutaneous Insulin Infusion of Insulin Aspart Versus Insulin Lispro in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 31. 2008. № 2. P. 210–215.
13. Di Bartolo P., Pellicano F., Scaramuzza A., Sardu C., Casetti T., Bosi E., Miselli V., Brandolini S., Fabbri T., Meandri P., Cannatà F. Better postprandial glucose stability during continuous subcutaneous infusion with insulin aspart compared with insulin lispro in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* Vol. 10. 2008. № 6. P. 495–498.
14. Bode B., Weinstein R., Bell D., McGill J., Nadeau D., Raskin P., Davidson J., Henry R., Huang W.-C., Reinhardt R.R. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 25. 2002. № 3. P. 439–444.
15. Poulsen C., Langkjær L., Worsøe C. Precipitation of insulin products used for continuous subcutaneous insulin infusion // *Diabetes Technol. Ther.* Vol. 7. 2005. № 1. P. 142–150.
16. Poulsen C., Langkjær L., Worsøe C. Precipitation of insulin aspart and insulin glulisine products used for continuous subcutaneous insulin infusion // *Diabetes Technol. Ther.* Vol. 9. 2007. № 1. P. 26–35.
17. Kerr D., Morton J., Whately-Smith C., Everett J., Begley J.P. Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three rapid-acting insulin analogs in continuous subcutaneous insulin infusion catheters using low flat rates // *J. Diabetes Sci. Technol.* Vol. 2. 2008. № 3. P. 450–455.
18. Danne T., Råstam J., Odendahl R., Näke A., Schimmel U., Szczepanski R., Moeller J., Deiss D. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes // *Pediatric Diabetes*. Vol. 8. 2007. № 5. P. 278–285.
19. Danne T., Aman J., Schober E., Deiss D., Jacobsen J.L., Friberg H.H., Jensen L.H. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 26. 2003. № 8. P. 2359–2364.
20. 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.* Vol. 15. 2009. № 6. P. 540–559.
21. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // *Сахарный диабет*. 2010. Спецвыпуск. С. 9–16.
22. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J., Levy J.C., Darbyshire J.L., Keenan J.F., Paul S.K. for the 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* Vol. 361. 2009. № 18. P. 1736–1747.
23. Pfützner A., Forst T. Intensifying with prandial insulin // *Int. J. Clin. Pract.* Vol. 63. 2009. Suppl. s164. P. 11–14.
24. Bretzel R.G., Arnolds S., Medding J., Linn T. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 27. 2004. № 5. P. 1023–1027.
25. Aagren M., Luo W., Moës E. Healthcare utilization changes in relation to treatment intensification with insulin aspart in patients with type 2 diabetes. Data from a large US managed-care organization // *J. Med. Econ.* Vol. 13. 2010. № 1. P. 16–22.



# Литература

26. Palmer J.L., Goodall G., Nielsen S., Kotchie R.W., Valentine W.J., Palmer A.J., Roze S. Cost-effectiveness of insulin aspart versus human soluble insulin in type 2 diabetes in four European countries: subgroup analyses from the PREDICTIVE study // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 24. 2008. № 5. P. 1417–1428.
27. European Diabetes Working party for older people 2000–2003. Clinical Guidelines for type 2 Diabetes mellitus.
28. Miyashita Y., Nishimura R., Nemoto M., Matsudaira T., Kurata H., Yokota T., Yokota K., Tojo K., Utsunomiya K., Tajima N. Prospective randomized study for optimal insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary failure // *Cardiovasc. Diabetol.* Vol. 7. 2008. Art. № 16.
29. Kroner R., Schütte C., Heise T. The rapid-acting properties of insulin aspart are preserved in elderly people with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 11. 2009. № 1. P. 41–44.
30. Marouf E., Sinclair A.J. Use of short-acting insulin aspart in managing older people with diabetes // *Clin. Interv. Aging.* 2009. № 4. P. 187–190.
31. Sibai B.M., Caritis S.N., Hauth J.C., MacPherson C., VanDorsten J.P., Klebanoff M., Landon M., Paul R.H., Meis P.J., Miodovnik M., Domrowski M.P., Thurnau G.R., Moawad A.H., Roberts J. for the National Institute of Child Health Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 183. 2000. № 6. P. 1520–1524.
32. Jolly M.C., Sebire N.J., Harris J.P., Regan L., Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* Vol. 111. 2003. № 1. P. 9–14.
33. Casson I.F., Clarke C.A., Howard C.V., McKendrick O., Pennycook S., Pharoah P.O.D., Platt M.J., Stanistreet M., van Velszen D., Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study // *BMJ.* Vol. 315. 1997. № 7103. P. 275–278.
34. Jensen D.M., Damm P., Ovesen P., Mølsted-Pedersen L., Beck-Nielsen H., Westergaard J.G., Moeller M., Mathiesen E.R. Microalbuminuria, preeclampsia and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes - results from a nation-wide Danish study // *Diabetes Care.* Vol. 33. 2010. № 1. P. 90–94.
35. Temple R.C., Aldridge V., Stanley K., Murphy H.R. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* Vol. 113. 2006. № 11. P. 1329–1332.
36. Hawthorne G., Robson S., Ryall E.A., Sen D., Roberts S.H., Platt M.P.W. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: Results of the northern diabetic pregnancy audit 1994 // *BMJ.* Vol. 315. 1997. № 7103. P. 279–281.
37. Temple R., Aldridge V., Greenwood R., Heyburn P., Sampson M., Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study // *BMJ.* Vol. 325. 2002. № 7375. P. 1275–1276.
38. Cornblath M., Hawdon J.M., Williams A.F., Aynsley-Green A., Ward-Platt M.P., Schwartz R., Kalhan S.C. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds // *Paediatrics.* Vol. 105. 2000. № 5. P. 1141–1145.
39. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes // *Diabetes Care.* Vol. 26. 2003. Suppl. 1. P. s91–s93.
40. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009 // [www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy\\_EN\\_RTP.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf).
41. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. RCOG Press: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2008 // [www.guidance.nice.org.uk/CG63](http://www.guidance.nice.org.uk/CG63).
42. Moses R.G., Lucas E.M., Knights S. Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* Vol. 39. 1999. № 4. P. 457–460.
43. Sivan E., Weisz B., Homko C.J., Reece E.A., Schiff E. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 185. 2001. № 3. P. 604–607.
44. De Veciana M., Major C.A., Morgan M.A., Asrat T., Toohey J.S., Lien J.M., Evans A.T. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy // *N. Engl. J. Med.* Vol. 133. 1995. № 19. P. 1237–1241.
45. Mathiesen E.R., Kinsley B., Amiel S.A., Heller S., McCance D., Duran S., Bellaire S., Raben A. on behalf of the Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women // *Diabetes Care.* Vol. 30. 2007. № 4. P. 771–776.
46. Hod M., Damm P., Kaaja R., Visser G.H.A., Dunne F., Demidova I., Hansen A.-S.P., Mersebach H., Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 198. 2008. № 2. P. 186.e1 – 186.e7.
47. Lloyd A., Townsend C., Munro V., Twenac N., Nielsen S., Holman A. Cost-effectiveness of insulin aspart compared to human insulin in pregnant women with type 1 diabetes in the UK // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 25. 2009. № 3. P. 599–605.
48. Pettitt D.J., Ospina P., Kolaczynski J.W., Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus // *Diabetes Care.* Vol. 26. 2003. № 1. P. 183–186.
49. Mukhopadhyay A., Farrell T., Fraser R.B., Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 197. 2007. № 5. P. 447–456.
50. Tamás Gy., Marre M., Astorga R., Dedov I., Jacobsen J., Lindholm A., Insulin Aspart Study Group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* Vol. 54. 2001. № 2. P. 105–114.
51. Doyle E.A. (Boland), Weinzimer S.A., Steffen A.T., Ahern J.A.H., Vincent M., Tamborlane W.V. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine // *Diabetes Care.* Vol. 27. 2004. № 7. P. 1554–1558.