

А.С. АМЕТОВ,
Е.В. КАРПОВА

Российская
медицинская академия
последипломного
образования Росздрава,
Москва

Оптимальная инсулинотерапия для пациентов с сахарным диабетом типа 2

Сахарный диабет (СД) характеризуется развитием специфических микро- и макрососудистых осложнений. Известно, что больные СД страдают от сосудистых, неврологических и органоспецифических нарушений, связанных с основным заболеванием. Частота, тяжесть и прогрессирование многих осложнений связаны не только с длительностью заболевания, но и со степенью гипергликемии и обусловленных ею метаболических нарушений. Конечно, есть и другие факторы, влияющие на остроту осложнений, а также на заболеваемость и смертность.

В настоящее время во всем мире накоплены доказательства того, что эффективный контроль СД типа 2 может свести до минимума или предотвратить развитие многих из связанных с ним осложнений.

Следует отметить, что стратегии, которые были разработаны в последнее время, действительно позволили улучшить гликемический контроль у больных СД. Результаты, полученные в рамках исследования «Контроль за диабетом и его осложнениями» (DCCT) продемонстрировали возможность снижения риска развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии в среднем на 50%. Кроме того, результаты данного исследования четко продемонстрировали, что агрессивный контроль гликемии наряду с нормализацией показателей артериального давления значительно снижает риск развития ишемической болезни

сердца, цереброваскулярных заболеваний и периферической ангиопатии у больных СД типа 2. Таким образом, были закончены споры о необходимости обеспечения хорошего гликемического контроля в плане предотвращения долгосрочных осложнений.

В развитие исследования DCCT в 1994 г. был инициирован клинический протокол EDIC (The Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications), в котором приняли участие 1375 пациентов с СД типа 1 из 1425 пациентов, участвовавших в исследовании DCCT. Необходимо особо отметить, что несмотря на некоторое ухудшение показателей гликемического контроля у этих пациентов было четко зафиксировано сохранение достигнутых в рамках DCCT клинических эффектов, что позволило сделать заключение о наличии у больных СД сосудистой или метаболической памяти. Кроме того, было выдвинуто предположение, что чем быстрее будут достигнуты цели лечения и чем дольше они будут зафиксированы, тем более значимы могут быть проявления метаболической и сосудистой памяти. Несомненно, что механизмы формирования метаболической или сосудистой памяти нуждаются в детальном изучении.

Результаты, полученные в рамках исследований DCCT и EDIC, явились хорошим стимулом применения аналогичного подхода по отношению и к больным СД типа 2.

Таким образом, настало время расширения или переопределения концепции терапии при СД, целью которой должно быть снижение ри-

ска развития и прогрессирования осложнений диабета посредством реализации программы мероприятий по уменьшению сосудистого риска на регулярной, долгосрочной основе.

Как известно, причиной развития и прогрессирования осложненного заболевания является именно хроническая гипергликемия (4), поэтому жесткий контроль гликемии является в настоящий момент основой профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД. До недавнего времени доминирующее значение имели только уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и показатели гликемии натощак (5). По последним данным результатов международных исследований, ведущая роль в достижении целевых значений показателей HbA1c принадлежит уровню постпрандиальной гликемии (6-12). Доказано, что гипергликемия после еды тесно связана с развитием макрососудистых осложнений диабета, а также является ранним признаком СД типа 2. Из результатов исследования DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) следует, что гипергликемия через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой достоверно увеличивала риск смерти от любых причин, в то время как повышенный уровень гликемии натощак имел меньшее прогностическое значение.

В таблице 1 представлены последние работы по взаимосвязи постпрандиальной гликемии и

Таблица 1. Взаимосвязь постпрандиальной гликемии и сердечно-сосудистой заболеваемости
 (адаптировано из A. Ceriello. Diabetes 2005; 54 (1): 1-7)

Honolulu Heart Program, 1987	Показатели 1-часовой гликемии определяют показатели сердечно-сосудистой заболеваемости
Diabetes Intervention Study, 1996	Постпрандиальная гликемия, а не гликемия натощак ассоциируется с сердечно-сосудистой заболеваемостью
Chicago Heart Study, 1997	2-часовая постпрандиальная гликемия определяет показатели смертности от всех причин
Coutinho et al., мета-анализ, 1999	Гликемия через 2 часа после еды ассоциируется с сердечно-сосудистой заболеваемостью
Whitehall Study, Paris prospective Study & Helsinki Policemen Study long-term follow up, 1998	2-часовая постпрандиальная гликемия определяет смертность от любых причин и сердечно-сосудистую смертность
Исследование Hoorn, 1999	2-часовая гликемия лучше определяет показатели смертности, чем HbA1c
DECODE, 1999	2-часовая постпрандиальная гликемия, но не гликемия натощак ассоциируется с повышением риска смертности

сердечно-сосудистой заболеваемости.

Хорошо известно, что гипергликемия при СД типа 2 тесно связана с двумя патофизиологическими дефектами: инсулинорезистентностью и дисфункцией β -клеток поджелудочной железы, которые приводят к повышению уровня сахара крови. Прогрессирующее снижение функционального резерва β -клеток поджелудочной железы приводит в конечном итоге к дефициту эндогенной секреции инсулина. Поэтому со временем β -клетки становятся неспособными обеспечить адекватную секрецию инсулина для поддержания хорошего метаболического контроля. Следовательно, с течением времени многим пациентам с СД типа 2, кроме соблюдения диеты, дозированной физической нагрузки и применения пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) с позиции современных жестких критериев метаболических процессов для поддержания оптимального гликемического контроля может потребоваться инсулинотерапия с целью предупреждения острых и поздних осложнений заболевания.

Однако назначение инсулинотерапии связано с определенными проблемами как для больных, так и для врачей. Очень часто пациенты негативно относятся к этому методу лечения из-за боязни инъекций, сложности обучения технике инсулинотерапии, а также из-за страха перед гипогликемией и увеличением массы тела (18). У врачей в большинстве случаев просто не хватает времени и ресурсов для обучения пациентов и для последующего тщательного наблюдения

за больными, переведенными на инсулинотерапию. Поэтому решить эти проблемы, вероятно, возможно только с помощью современных препаратов инсулина, обладающих улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, а также с помощью усовершенствованных систем доставки инсулина.

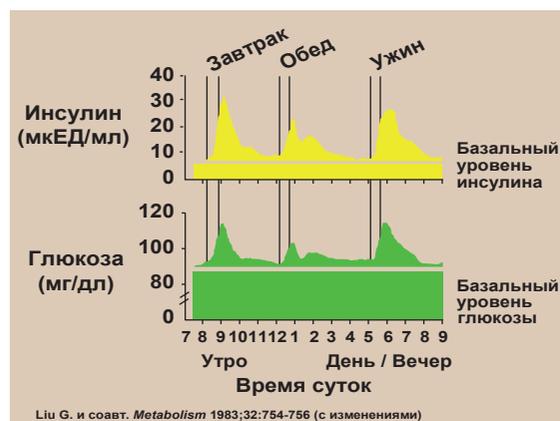
Основной целью инсулинотерапии у пациентов с СД типа 2 является коррекция инсулинодефицита моделированием нормальной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, избегая гипер- или гипогликемии. Понятно, что успех назначенной инсулинотерапии зависит от того, насколько близко мы можем воссоздать собственную физиологическую секрецию во время еды для контроля постпрандиальной гликемии (ППГ) и базальную секрецию для контроля тощачковой гликемии (ГКН), а также гликемии между приемами пищи (рисунок 1).

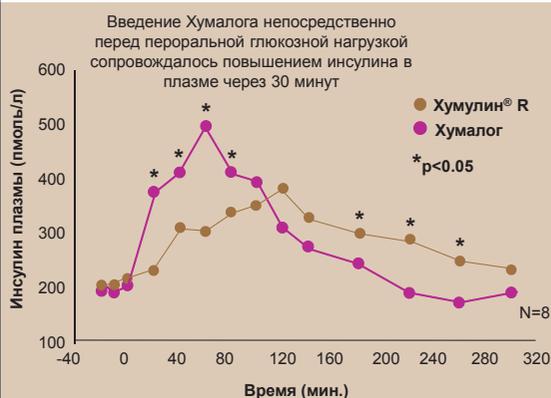
В настоящее время для пациентов, которые не нуждаются или не готовы к использованию интенсивных режимов инсулинотерапии, реальной альтернативой является использование готовых смесей, которые обеспечивают удобный, эффективный и безопасный режим инсулинотерапии.

Таким образом, основными причинами разработки готовых смесей на основе аналогов человеческого инсулина были наличие одновременного эффективного и простого в применении комбинированного препарата и использование физиологических преимуществ аналога инсулина ультракороткого действия.

Одним из наиболее удачных примеров реализации такого подхода является инсулин Хумалог® Микс™ 25 (Eli Lilly, США), представляющий собой готовую смесь из 75% протаминизированной суспензии инсулина лизпро и 25% инсулина лизпро (Хумалог®). Протаминизированный компонент обеспечивает потребность в базальном инсулине, так как является аналогом инсулина средней продолжительности действия, а компонент с ультракоротким действием контролирует колебания постпрандиальной гликемии.

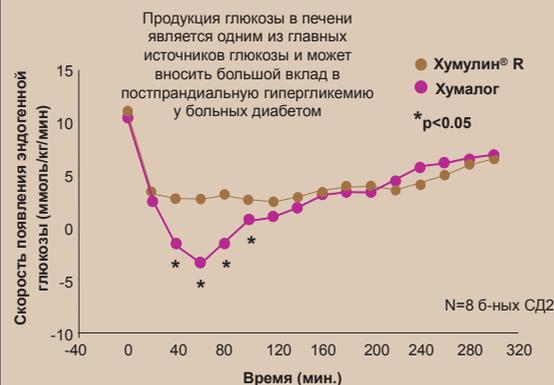
Использование готовых смесей инсулина в различных странах сильно варьируется: от более 60% всех используемых инсулинов в Германии до 20-30% в Канаде и США (13). В большинстве стран отмечается устойчивая тенденция к увеличению использования именно смешанных инсулинов. Готовые смеси позволяют максимально индивидуализировать лечение. Кроме того, данные современных


Рисунок 1. Соответствие инсулинового и гликемического профилей в норме



Данные из Bruttomesso D et al. *Diabetes* 1999;48:99-105.

Рисунок 2. Хумалог® восстанавливает ранний пик инсулина у пациентов с диабетом типа 2



Данные из Bruttomesso D et al. *Diabetes* 1999;48:99-105.

Рисунок 3. Хумалог® подавляет эндогенную продукцию глюкозы у пациентов с СД типа 2 после приема 50 г глюкозы

зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют, что готовые смеси на основе аналогов человеческого инсулина, состоящие из ультракороткого и пролонгированного инсулинов, обеспечивают такой же контроль гликемии, как и при использовании более интенсивных режимов инсулинотерапии у пациентов с СД типа 2.

Ультракороткие аналоги, входящие в состав современных инсулиновых смесей имеют фармакокинетические и фармакодинамические свойства, близко повторяющие профиль действия эндогенной прандиальной секреции инсулина, что обеспечивает адекватное снижение сахара крови после приема пищи. По сравнению с простым человеческим инсулином ультра-

роткий компонент смеси действует гораздо быстрее и тем самым обеспечивает лучший контроль постпрандиальной гликемии (7). Более того, поскольку вариабельность абсорбции и клиренса менее выражена, аналоги инсулина ультракороткого действия обеспечивают более близкий к физиологическому сахароснижающему профилю по сравнению с простым человеческим инсулином (15-17).

Стоит заметить, что у некоторых пациентов готовые смеси могут поддерживать хороший гликемический контроль в течение длительного периода заболевания. Таким образом, смешанные инсулины на основе аналогов человеческого инсулина удобны в применении в отношении приема пищи и количества инъекций, повышая тем самым качество жизни пациентов, а также обеспечивают имитацию физиологической секреции инсулина.

Готовые смеси инсулинов наиболее удобны для пациентов со стабильным режимом дня и питания, а также лиц пожилого возраста. Хорошо известно, что одним из недостатков человеческого инсулина является необходимость его введения за 30-40 минут до приема пищи для того, чтобы пик концентрации инсулина в плазме совпадал с максимальным подъемом уровня постпрандиальной гликемии.

Однако практика показывает, что в реальной жизни большинство пациентов такой режим введения короткого инсулина не соблюдает, что отрицательно сказывается на эффективности и безопасности инсулинотерапии. Поэтому важно отметить, что введение Хумалог® Микс™ 25 возможно как непосредственно перед едой, так и в течение 15 минут после приема пищи. Входящий в состав смеси ультракороткий аналог инсулина Хумалог восстанавливает ранний пик секреции инсулина после приема пищи и подавляет эндогенную секрецию глюкозы печенью (рисунки 2, 3). Подобная гибкость применения инсулина повышает качество жизни и обеспечивает высокую комплаентность пациентов в лечении СД типа 2.

Необходимо отдельно отметить категорию пожилых пациентов с СД

типа 2, у которых использование интенсифицированной инсулинотерапии с частым измерением уровня гликемии практически невозможно из-за сложностей в обучении, а также из-за высокого риска гипогликемий. Этим больным необходим удобный и простой режим инсулинотерапии, который не только бы улучшал метаболический контроль диабета, но и минимизировал риск развития гипогликемий.

Введение инсулина после приема пищи может быть особенно удобным как раз для пожилых пациентов, которые часто забывают сделать инъекцию перед едой. Так, M. Herz et al. (2001) проведено открытое, 16-недельное исследование с параллельными группами больных СД типа 2 в возрасте от 60 до 80 лет, получающих препараты сульфонилмочевины и имеющих недостаточную компенсацию диабета (уровень HbA1c в 1,2 раза выше верхней границы целевых значений). Пациенты были рандомизированы в две группы. Первая группа получала инсулин Хумалог® Микс™ 25 непосредственно перед едой (n = 37), а вторая – в течение 15 минут (n = 35) после начала приема пищи. Важно отметить, что как средний уровень HbA1c, так и уровень глюкозы крови, а также масса тела в двух группах исходно не различались. В конце исследования по сравнению с исходными показателями достоверно не различалась (1,14 ± 0,46 кг и 0,89 ± 0,53 кг, p = 0,727). Частота эпизодов гипогликемии, которая оценивалась при уровне глюкозы крови ниже 3 ммоль/л, была низкой, особенно при введении инсулина после приема пищи (0,56 ± 0,42 эпизода/30 дней и 0,06 ± 0,04 эпизода/30 дней, p = 0,236) (таблица 2). Таким образом, введение Хумалог® Микс™ 25 как до, так и после приема пищи

обеспечивает сопоставимую компенсацию диабета при небольшом увеличении массы тела и низкой частоте эпизодов гипогликемий. Помимо этого, введение Хумалог® Микс™ 25 после еды является безопасным и эффективным способом введения инсулина, что особенно актуально при инсулинотерапии у пожилых пациентов с СД типа 2 (1).

Интересные данные получены в специальном исследовании, проводимом в 12 диабетологических центрах Европы, целью которого являлось определение возможностей по повышению эффективности комбинированной терапии СД типа 2 (19). В 40-недельном рандомизированном открытом исследовании 97 пациентов с СД типа 2, у которых на фоне терапии ПССП в комбинации с инсулином НПХ или смесью человеческих инсулинов не удавалось добиться удовлетворительного контроля диабета, разделены на 2 группы. Исследование включало вводный период продолжительностью 4-8 недель, во время которого все пациенты получали инсулин НПХ в однократном режиме перед сном и метформин в дозе 1500-2550 мг/сут. в 2-3 приема. Все другие сахароснижающие препараты для лечения СД отменялись. В дальнейшем пациенты были распределены на две группы: одна группа пациентов в течение 16 недель получала терапию Хумалог® Микс™ 25, который назначался перед завтраком и ужином в комбинации с метформинном (1500-2550 мг/сут.). Затем пациенты переводились на лечение инсулином гларгин в однократном режиме перед сном в комбинации с метформинном в той же дозировке в течение последующих 16 недель. Вторая группа больных получала лечение в обратной последовательности. Было показано, что уровень HbA1c у пациентов, получавших инсулин Хумалог® Микс™ 25, оказался достоверно ниже ($7,54 \pm 0,87\%$), чем при применении инсулина гларгин ($8,14 \pm 1,03\%$) (рисунок 4). Уровни постпрандиальной гликемии после основных приемов пищи также были достоверно ниже при применении Хумалог® Микс™ 25 в комбинации с метформинном (рисунок 5). В то же время необходимо

отметить, что показатели уровня глюкозы крови натощак оказались достоверно ниже при лечении инсулином гларгин в комбинации с метформинном.

Необходимо отметить, что несмотря на более низкий уровень гликемии в 3 часа ночи на фоне терапии инсулином Хумалог® Микс™ 25 в комбинации с метформинном, частота ночных гипогликемий при этом была достоверно ниже ($0,14 \pm 0,49$ эпизодов на 1 пациента за 30 дней), чем при комбинированной терапии инсулином гларгин с метформинном ($0,34 \pm 0,85$ эпизодов на 1 пациента за 30 дней). Однако общая частота гипогликемий была примерно одинаковой ($0,61 \pm 1,41$ и $0,44 \pm 1,07$ эпизодов на 1 пациента за 30 дней, при применении инсулинов Хумалог® Микс™ 25 и гларгин, соответственно).

Таким образом, применение смеси инсулинов Хумалог® Микс™ 25 в комбинированной терапии с метформинном у пациентов с СД типа 2 в режиме двух инъекций в сутки позволяет регулировать не только уровень гликемии натощак и перед основными приемами пищи, но и постпрандиальные колебания глюкозы крови. Это, безусловно, повышает эффективность лечения пациентов с СД типа 2, что положительно отражается на их качестве жизни.

Одним из важнейших показателей безопасности, характеризующих лечение инсулинами, являются частота и тяжесть гипогликемий. Хорошо известно, что по мере улучшения контроля гликемии возрастает и частота развития эпизодов гипогликемии.

Основной целью исследования M. Herz и соавт., опубликованном в 2002 г., было сравнение гликемического контроля и частоты гипогликемий для Хумалог® Микс™ 25 по

сравнению с глибенкламидом при сравнении препрандиального и постпрандиального введения готовой смеси Хумалог® Микс™ 25 у наиболее сложной группы пациентов 60-80 лет с СД типа 2 и персистиру-



Измерения гликемии	Введение инсулина перед едой, моль/л	Введение инсулина после еды, моль/л	P
Натощак	$8,27 \pm 0,34$	$8,07 \pm 0,31$	0,672
Через 2 часа после завтрака	$9,32 \pm 0,44$	$10,13 \pm 0,60$	0,280
Перед ужином	$9,72 \pm 0,52$	$9,81 \pm 0,40$	0,896
Через 2 часа после ужина	$9,79 \pm 0,42$	$10,45 \pm 0,47$	0,385
Всего за день	$9,27 \pm 0,42$	$9,61 \pm 0,39$	0,555

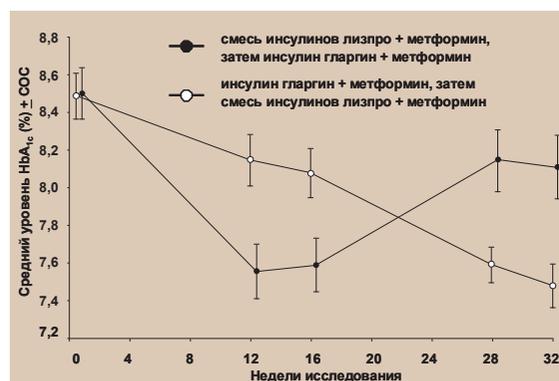


Рисунок 4. Динамика уровня HbA1c у пациентов с СД типа 2, получавших лечение в различной последовательности (Хумалог® Микс™ 25 + метформин в течение 16 нед., затем инсулин гларгин + метформин также в течение 16 нед.; или инсулин гларгин + метформин в течение 16 нед., затем Хумалог® Микс™ 25 + метформин также в течение 16 нед.)

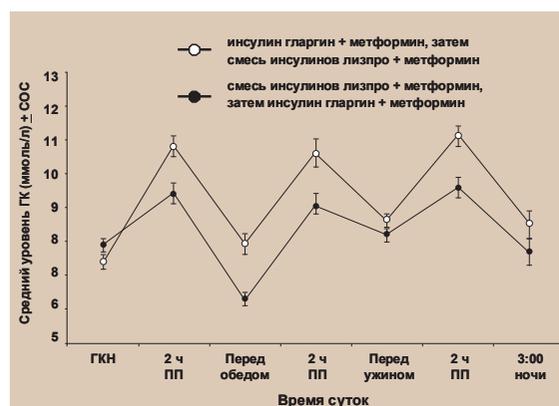


Рисунок 5. Средние значения уровней глюкозы крови в течение суток (по данным 7-точечного гликемического профиля) через 16 недель терапии

ющими гипогликемиями на терапии препаратами сульфонилмочевины. В этом 16-недельном открытом исследовании с параллельными группами пациенты случайным образом распределялись по группам с двумя возможными видами терапии: глибенкламид 15 мг/сут. (или до максимальной дневной дозы) и Хумалог® Микс™ 25. Группа Хумалог® Микс™ 25 была случайным образом разделена на подгруппы с препрандиальными (непосредственно перед завтраком и ужином) и постпрандиальными (в течение 15 мин. после начала завтрака и ужина) инъекциями препарата. Основными клиническими исходами были гликемический контроль и частота гипогликемий. В общей сложности было рандомизировано 143 пациента; 127 исследование завершили. Изменения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) от исходного уровня до конечного значения было значительно выше в группе терапии Хумалог® Микс™ 25, чем в группе глибенкламида (среднее \pm CO, $-1,14 \pm 0,18\%$, по сравнению с $-0,36 \pm 0,15\%$, $p = 0,001$). Изменения HbA1c для препрандиального и постпрандиального введения Хумалог® Микс™ 25 значимого различия не имели ($-1,20 \pm 0,26\%$, по сравнению с $-1,08 \pm 0,26\%$, $p = 0,748$). Глюкоза в плазме крови (ГПК) натощак, 2-часовая постпрандиальная ГПК и средние дневные снижения ГПК были выше в группе терапии Хумалог® Микс™ 25, чем в группе терапии глибенкламида ($p < 0,001$); не было выявлено различий между препрандиальными и постпрандиальными инъекциями Хумалог® Микс™ 25 в отношении любого из этих параметров. Частота гипогликемий возросла в группе Хумалог® Микс™ 25 на $0,17 \pm 0,02$ эпизода на 1 пациента за 30 дней, но не изменилась при терапии глибенкламидом ($p = 0,077$). Масса тела увеличилась на $1,02 \pm 0,35$ кг в группе терапии Хумалог® Микс™ 25 и снизилась на $0,85 \pm 0,18$ кг в группе терапии глибенкламидом ($p < 0,001$). По сравнению с глибенкламидом терапия готовой инсулиновой смесью Хумалог® Микс™ 25 значительно улучшала показатели гликемического контроля у пациентов с СД типа 2 из

старшей возрастной группы. Введение этого инсулина после принятия пищи не приводило к ухудшению гликемического контроля и хорошо переносилось пациентами. Приведем данные исследования (Tirgoviste C.I. и соавт., 2003), основной целью которого было сравнение показателей средних колебаний постпрандиальной гликемии после завтрака и ужина при терапии смесью Хумалог® Микс™ 25 и пероральной сахароснижающей терапии глибенкламидом у пациентов с СД типа 2. Также вторичными задачами было сравнение двух видов терапии по следующим параметрам: гликированный гемоглобин, глюкоза в плазме крови натощак, глюкоза в плазме крови перед ужином, частота гипогликемий, масса тела, удовлетворенность терапией (по данным опроса).

Описанное исследование является рандомизированным, открытым, с параллельными группами сравнением режимов двух терапий у пациентов с СД типа 2. Данное исследование состояло из двух периодов. Вводный период продолжался 10 ± 7 дней; все пациенты принимали глибенкламид. Период лечения продолжался 16 недель. Пациенты были случайным образом распределены в группы, где они получали либо глибенкламид 15 мг/сут., либо переводились на терапию Хумалог® Микс™ 25 перед завтраком и ужином. Оценка гликемического контроля проводилась по показателю HbA1c, показателям самоконтроля гликемии в плазме крови по 4 точкам и отчетам пациентов о случаях гипогликемии. Каждый участник заполнил опросный лист по степени удовлетворенности терапией. Участвовало 175 пациентов из двух стран: Румыния – 100 пациентов и Россия – 75 пациентов. 85 были рандомизированы в группу терапии Хумалог® Микс™ 25 и 90 – в группу с глибенкламидом. Анализ эффективности был проведен по данным 172 пациентов. Не было различий между группами терапии по демографическим параметрам (возраст, пол, рост, масса тела, индекс массы тела) и параметрам эффективности (HbA1c и показатели гликемии по данным самоконтроля). Средний

возраст был $59,5 \pm 8,2$ лет; 35,5% (61/172) пациентов были мужчинами. Средний индекс массы тела был $27,2$ кг/м². Средняя длительность СД типа 2 – $10,2 \pm 6,6$ лет, средняя продолжительность терапии препаратами сульфонилмочевины – $5,8 \pm 5,9$ лет. Средние уровни HbA1c и гликемии натощак были соответственно $10,07 \pm 1,4\%$ и $11,6 \pm 2,8$ ммоль/л в группе терапии глибенкламидом и $9,85 \pm 1,2\%$ и $12,2 \pm 2,9$ ммоль/л – в группе терапии Хумалог® Микс™. В конце исследования все параметры эффективности улучшились больше в группе терапии Хумалог® Микс™ (HbA1c, показатели гликемии натощак и постпрандиальной гликемии). Средний HbA1c был значительно ниже в группе терапии Хумалог® Микс™, чем в группе терапии глибенкламидом (Хумалог® Микс™, $8,5 \pm 1,3\%$; глибенкламид, $9,4 \pm 1,8\%$; $p = 0,001$). Для всех значений гликемии по данным самоконтроля в группе с Хумалог® Микс™ наблюдалось более значительное снижение от исходных уровней: $-1,4\%$ по сравнению с $-0,7\%$ для HbA1c, ($p = 0,004$); $-2,8$ ммоль/л по сравнению с $-1,1$ ммоль/л для глюкозы в плазме крови натощак ($p < 0,01$); $-5,1$ ммоль/л по сравнению с $-1,7$ ммоль/л для утренней 2-часовой постпрандиальной глюкозы в плазме крови ($p < 0,001$); $-2,2$ ммоль/л по сравнению с $-0,8$ ммоль/л для вечерней препрандиальной глюкозы в плазме крови ($p < 0,05$); $4,4$ ммоль/л по сравнению с $-1,5$ ммоль/л для вечерней 2-часовой постпрандиальной глюкозы в плазме крови ($p < 0,001$). Процент пациентов, испытывавших не менее одного эпизода гипогликемии, был, как и ожидалось, выше в группе с Хумалог® Микс™ (44,7 по сравнению с 10,3%; $p = 0,01$). Пациенты были более удовлетворены терапией Хумалог® Микс™, чем глибенкламидом, по данным взвешенного комбинированного индекса опросника степени удовлетворенности терапией ($2,0 \pm 1,3$ по сравнению с $0,7 \pm 1,3$). Таким образом, авторы сделали вывод о том, что когда более не удается поддерживать гликемический контроль при помощи пероральных сахароснижающих препаратов,



Хумалог МИКС 25™

Инсулина лизпро (ДНК-рекомбинантного) в растворе 25%
Инсулина лизпро протамина в суспензии 75%

Удобное решение, обеспечивающее контроль как тощаковой, так и постпрандиальной гликемии всего двумя инъекциями в сутки

- Удобно и просто интенсифицировать инсулинотерапию
- Эффективнее продленных инсулинов и инсулинов средней продолжительности действия, при сопоставимой или большей безопасности^{1,2,3}
- Удобство введения до или после еды

ХумаПен™
ЛЮКСУРА



Стильная, точная и надежная шприц-ручка:

- Легко обучить
- Легко научиться
- Легко пользоваться

Для пациентов на базальном инсулине, не достигающих целевых значений гликированного гемоглобина за счет высоких показателей постпрандиальной гликемии



Именно неконтролируемая постпрандиальная гликемия оказывает большее влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, чем гликемия натощак⁴

Хума

1. Malone JK et al. Clin Ther 2004; 26(12):2034-2044; 2. Malone JK et al. J Appl Ther Res 2004;4: 19-26; 3. Roach P et al. Diabetes Care 1999;22(8):1258-1261; 4. Stratton IM et al. BMJ 2000;321:405-412

терапия инсулином должна рассматриваться как следующий вариант лечения. Терапия Хумалог® Микс™ обеспечивала хороший общий гликемический контроль, а также удовлетворенность пациентов терапией.

Таким образом, готовая смесь инсулина лизпро Хумалог® Микс™ обладает сопоставимым профилем безопасности с другими препаратами инсулина, включая прогрессирование осложнений сахарного диабета и наличие антител к инсулину (2, 3, 14). Суммируя вышеизложенное, можно сделать следующие выводы относительно безопасности препарата:

- оба инсулина, входящие в состав препарата, хорошо переносятся;
- оба инсулина обладают сопоставимыми профилями побочных эффектов;
- не было описано случаев тяжелых гипогликемических состояний или серьезных побочных эффектов;
- не возникало каких-либо вопросов об аспектах безопасности препаратов.

Преимущества применения Хумалог® Микс™ включают в себя:

- удобство и точность готовых смесей инсулинов в отличие от самостоятельного смешивания;
- быстрое начало действия;
- инъекции ближе ко времени принятия пищи;
- имитация естественного физиологического профиля;
- легкий переход с Хумулина 70/30 – «единица на единицу».

Инсулин лизпро Хумалог® Микс™ обладает ультракоротким действием, что характеризуется более быстрым началом действия (через 10-15 мин. после инъекции), более ранним пиком действия (через 60 мин. после введения) и более коротким периодом сахароснижающего действия (около 4 ч) по сравнению с обычным человеческим инсулином. Таким образом, ультракороткий аналог имеет более физиологический временной профиль активности, чем применяемые в настоящее время обычные инсулины короткого действия. Кроме того, согласно результатам исследования, выполненным в ФГУ «Эндокрино-

логический научный центр Росмедтехнологий», при введении инсулина лизпро наблюдалась достоверно меньшая внутрииндивидуальная вариабельность. Следствием этого стала возможность лучшей предсказуемости сахароснижающего действия при многократном введении одинаковых доз одному и тому же пациенту и, помимо этого, возможность лучшего подбора дозы для разных пациентов.

Следует отметить, что клиническая эффективность инсулинотерапии определяется не просто снижением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), а снижением уровня HbA1c без увеличения риска развития сопутствующих гипогликемий. При терапии с использованием инсулиновых аналогов короткого действия отмечаются более быстрое всасывание аналогов, снижение риска гипогликемий, положительное влияние на показатели гликемии до и после приема пищи, а также эффективность терапии с использованием шприц-ручек и помповой терапии, которая является наиболее физиологической инсулинотерапией. Хумалог® Микс™ включен в список Б и может использоваться при лечении беременных и кормящих женщин, так как является одним из самых безопасных инсулиновых препаратов с наиболее длительным опытом применения в клинической практике.

Дополнительным преимуществом инсулина Хумалог® Микс™, повышающим приверженность инсулинотерапии, является возможность его введения непосредственно перед приемом пищи или сразу после приема пищи. Такой режим более удобен для пациентов, так как создает определенный временной резерв для введения и обеспечивает возможность поддержания эффективного контроля гликемии.

Терапия Хумалог® Микс™ эффективно снижает показатели постпрандиальной гликемии и таким образом способствует снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД типа 1 и 2. Установленным фактом является улучшение постпрандиального контроля у пациентов с СД типа 1 при терапии Хумалог® Микс™

(20, 21). Этот факт связан с быстрой скоростью абсорбции Хумалог® Микс™ (инсулина лизпро) после подкожной инъекции вследствие низкой склонности инсулина лизпро к комплексованию в месте инъекции (22, 23). Терапия инсулином лизпро также ассоциируется с более низкой, по сравнению с обычным человеческим инсулином, частотой гипогликемических эпизодов (20, 21). В исследовании P. Ebeling et al. (1997) переход пациентов с Хумулина Регуляр на инсулин лизпро Хумалог® Микс™ в качестве прандиального инсулина сопровождался значительным снижением средней гликемии в течение дня и уровнем HbA1c, без повышения частоты гипогликемических эпизодов. Корректировка дозы заключалась в снижении дозы перед приемами пищи с увеличением базальной и общей дозы, а также количества инъекций базального инсулина. Быстрая скорость абсорбции и узкий пик действия инсулина лизпро (22, 23), а также повышение дозы базального инсулина могут объяснить снижение дозы до еды по сравнению с обычным человеческим инсулином. В то время как уровни постпрандиальной гликемии служат в качестве указателя для коррекции доз инсулина перед приемами пищи, следует опираться на показатели гликемии до еды при корректировке режима базального инсулина. Большая гибкость, ассоциирующаяся с терапией Хумалог® Микс™ – инсулином лизпро, – инъекция прямо перед едой, во время или сразу после приема пищи, рассматривается в качестве одного из основных преимуществ. Это наблюдение получило подтверждение в том факте, что свыше 80% пациентов решили, что режим интенсивной терапии инсулином лизпро в сочетании с базальным инсулином НПХ сопоставим или лучше, чем терапия обычным человеческим инсулином.

Таким образом, препаратом выбора для коррекции постпрандиальной гликемии и снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости является Хумалог® Микс™, самый первый и самый проверенный аналог инсулина ультракороткого действия с самой длительной

историей безопасного применения. После серии из 4 публикаций в журнале «Diabetologia», который является официальным журналом Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) на тему риска развития онкологической патологии при назначении аналогов инсулина (в основном это относилось к назначению аналога инсулина длительного действия гларгина (Лантуса) и его возможной взаимосвязи с раком), EASD было представлено заключение о том, что представленные результаты не являются исследованиями с окончательными выводами, а необходимы будущие исследования в этом направлении, и EASD не рекомендуют отменять терапию инсулином гларгин на основании данных этих исследований. В связи с этим и для того, чтобы предоставить полную информацию по

любым аспектам, мы приводим последние данные об исследованиях митогенного потенциала инсулина Хумалог® Микс™ (инсулин лизпро).

ИНСУЛИН ЛИЗПРО: ИССЛЕДОВАНИЯ МИТОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА

В нескольких исследованиях *in vitro* оценивали митогенный потенциал аналогов инсулина в нормальных и трансформированных клетках. Исследования показали, что инсулин лизпро может обладать несколько более высоким сродством к рецептору ИФР-1, но по всем остальным параметрам митогенной активности сходен с человеческим инсулином. Инсулин лизпро продемонстрировал сходную с человеческим инсулином способность связываться с рецептором инсулина и в 1,5 раза более высокую, чем у че-

ловеческого инсулина, аффинность в отношении рецептора ИФР-1. Несмотря на это несколько более высокое сродство к рецептору ИФР-1, в клетках остеосаркомы человека у инсулина лизпро был более низкий, чем у человеческого инсулина (100%), митогенный потенциал (66% ± 10%), сопоставимый с митогенным потенциалом инсулина аспарт (58% ± 22%) (24). Кроме того, по скорости диссоциации с рецептором инсулин лизпро не отличался от человеческого инсулина (25). В исследовании с использованием эпителиальных клеток молочной железы человека продемонстрировано сходство митогенного потенциала инсулина лизпро и простого человеческого инсулина (25). Два дополнительных исследования инсулина лизпро *in vitro* не выявили признаков его повышенной митогенности (26, 27). 

Литература

1. ABSTRACT BOOK: 61st Scientific Sessions: Friday, June 22-Tuesday, June 26 2001: Pennsylvania Convention Center; Philadelphia, Pennsylvania: Abstracts: Published Only: Clinical Diabetes, Therapeutics / New Technologies.
2. Strack T., Roach P., Anderson J. et al. Improved glycemic control with self-prepared mixtures of insulin lispro and a new sustained-release lispro formulation, NPL. Diabetes, 1998, 47 (suppl.1): A62.
3. Malone J.K., Trautmann M., Arora V. et al. Less nocturnal hypoglycemia during treatment with evening administration of Humalog Mix 25, a lispro/intermediate insulin mixture. Diabetic Medicine, 1998, 15 (Suppl 2): S34.
4. Niskanen L., Turpeinen A., Penttilä I., Uusitupa M.I. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. Diabetes Care 1998; 21(11): 1861-1869.
5. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Heine R.J., Holman R.R., Sherwin R. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006; 29(8): 1963-1972.
6. Sorkin J.D., Muller D.C., Fleg J.L., Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. Diabetes Care 2005; 28(11): 2626-2632.
7. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28(2): 103-117.
8. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T., Kato K., Yamamoto K., Kawashima A. et al. Postprandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. Biochem Biophys Res Commun 2005; 336(1): 339-345.
9. Levitan E.B., Song Y., Ford E.S., Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. Arch Intern Med 2004; 164(19): 2147-2155.
10. Hanefeld M., Cagatay M., Petrowitsch T., Neuser D., Petzinna D., Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004; 25(1): 10-16.
11. Woerle H.J., Neumann C., Zschau S., Tenner S., Irsigler A., Schirra J. et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes: Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. Diabetes Res Clin Pract 2007.
12. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F., Fuecker K., Henkel E., Temelkova-Kurktschiew T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. Atherosclerosis 1999; 144(1): 229-235.
13. Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А., Шестакова М.В. Цели и задачи инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2: место готовых смесей инсулина. Consilium Medicum, 2003; том 5, №9: 491-494.
14. Roach P., Trautmann M., Arora V. et al. Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro Mix 25 and insulin lispro Mix 50. Clinical Therapeutics, 1999a, 21; 523-534.
15. Rolla A.R. Insulin analog mixes in the management of type 2 diabetes mellitus. Pract Diabetol. 2002; 21: 36-43.
16. Roach P., Woodworth J.R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. Clin Pharmacokinet. 2002; 41: 1043-1057.
17. Jacobsen L.V., Sogaard B., Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. Eur J Clin Pharmacol. 2000; 56: 399-403.
18. Koritkowsky M. When oral agents fail: Practical barriers to starting insulin. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002; 26 (Suppl 3): S18-S24.
19. Malone J.K., Bai S., Campaigne B.N., Reviriego J., Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. Diabet. Med. 2005; 22: 374-381.
20. Garg S.K., Carmain J.A., Braddy K.C., Anderson J.H., Vignati L., Jennings M.K., Chase H.P., 1996: Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs. Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. Diabet Med 13: 47-52.
21. Pflutzer A., Kustner E., Forst T., Schulze-Schleppinghoff B., Trautmann M., Hasbeck M., Schatz H., Beyer J. the German Insulin Lispro/IDDM Study Group: Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. 1996 Exp Clin Endocrinol 104: 25-30.
22. Howey D.C., Bowsher R.R., Brunelle R., Woodworth J.R.: (Lys (B28), Pro(B29)-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. 1994 Diabetes 43: 396-40.
23. Ebeling P., Jansson, Per-Anders, Smith, Ulf, Lalli Carlo, Bolli Geremia B.; Koivisto, Veikko A. Strategies Toward Improved Control During Insulin Lispro Therapy in IDDM: Importance of basal insulin 1997 Diabetes Care Volume 20(8), August 1997: 1287-1289.
24. Kurtzhals P., Schaffer L., Sorenson A. et al. Correlation of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. Diabetes, 2000; 49: 999-1005.
25. Slieker L.J., Brooke G.S., DiMarchi R.D. et al. Modifications in the B10 and B26-B30 regions of the B chain of human insulin after affinity for the human IGF-1 receptor more than for the insulin receptor. Diabetologia, 1997; 40(Suppl.): S54-S61.
26. Eckart K., May C., Koenen M., Eckel J. IGF-1 receptor signaling determines the mitogenic potency of insulin analogues in human smooth muscle cells and fibroblasts. Diabetologia, 2007; 50(12): 2534-2543.
27. Mayer D., Shukla A., Enzmann H. Proliferative effects of insulin analogues on mammary epithelial cells. Arch Physiol Biochem. 2008; 114(1): 38-44.