

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНСУЛИНА НОВОМИКС 30

Е.В. Суркова

ФГУ "Эндокринологический научный центр" Минздравсоцразвития РФ, Москва

*В статье представлен обзор современных подходов к лечению пациентов с сахарным диабетом пожилого возраста. Обсуждаются целевые уровни гликемии и гликированного гемоглобина у этой категории больных, рассматриваются немедикаментозные и медикаментозные методы их лечения, в т. ч. связанные с терапией риски. Дано понятие гериатрических синдромов. Подробно представлены результаты исследований по применению инсулина НовоМикс 30 среди больных сахарным диабетом пожилого возраста. Показано, что использование инсулина НовоМикс 30 — это выбор эффективной, безопасной и простой терапии для пожилых пациентов.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, пожилой возраст, гериатрические синдромы, инсулин НовоМикс 30

*The article presents a review of current approaches to the treatment of elderly patients with diabetes mellitus. The target levels of blood glucose and glycated hemoglobin in these patients are discussed; non-drug and drug methods of treatment, including therapy-related risks are considered. The concept of geriatric syndromes is presented. Results of studies on the use of insulin NovoMix 30 in elderly diabetic patients are presented in detail. It is shown that the use of insulin NovoMix 30 is the choice of an effective, safe and simple therapy for elderly patients.*

**Key words:** diabetes mellitus, elderly age, geriatric syndromes, insulin NovoMix 30

### Введение

Хотя старение является индивидуальным процессом, а его начало и развитие у разных людей сильно варьируются, ООН определяет возраст 60 лет как границу перехода в группу пожилых. В медицинской литературе чаще говорят о пожилом возрасте начиная с 65 лет. Число людей 60 лет и старше в мире неуклонно растет. За последние 30 лет оно удвоилось (759 млн в 2010 г. против 378 млн в 1980-м) и предположительно к 2050 г. возрастет еще более существенно, составив впечатляющую популяцию — 2 млрд человек (данные официального сайта ООН: <http://social.un.org>). В то же время стремительно возрастает и число больных сахарным диабетом (СД), которое в возрастной группе 60 лет и старше уже в 2010 г. превысило 100 млн человек [1]. В американской популяции распространенность СД в группе лиц 65 лет и старше в 2006 г. составляла 31,49 % [2].

Таким образом, проблема СД у пожилых, его лечения с учетом возрастных особенностей, характеристик эффективности и безопасности фармакотерапии, установленных в соответствии с требованиями доказательной медицины, приобретает всевозрастающую значимость.

Несмотря на обширность группы пожилых больных СД (разумеется, она представлена преимущественно СД 2 типа [СД2]), особенности этой категории пациентов и рекомендации по их лечению пока недостаточно освещены в медицинской литературе.

Это связано прежде всего с существенной гетерогенностью группы, которая определяется не только длительностью СД, выраженностью его осложнений, но и общим состоянием здоровья, более всего — наличием коморбидных заболеваний. Возраст обуславливает своего рода “накопительный эффект” различных проблем со здоровьем. Часть пожилых больных СД по разным причинам ослаблены, имеют серьезные ограничения в физических и когнитивных функциях. В то же время другие активны и их состояние здоровья вполне может быть оценено как хорошее. Это затрудняет создание простого и универсального терапевтического алгоритма для СД, т. к. учесть особенности всех пациентов весьма сложно.

Благодаря подробному анализу результатов исследований UKPDS (с последующим 10-летним наблюдением), ACCORD, ADVANCE, VADT и ряда др. в последние годы стало скла-

дываться представление о необходимости индивидуализации терапии СД в зависимости от возраста и сопряженных с ним состояний, прежде всего сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В настоящее время представляется, что чрезмерное стремление к нормогликемии у пожилых пациентов с СД, имеющих распространенное поражение артерий, может принести больше вреда, чем пользы.

С другой стороны, невозможно пренебречь большей уязвимостью пожилых пациентов в отношении развития выраженных стадий осложнений СД — слепоты, почечной недостаточности, хронических язв, ампутаций нижних конечностей и т. п. [3, 4]. Пожилые люди также часто ослаблены и больше страдают от симптомов гипергликемии, таких как полиурия, слабость, кожные инфекции. Выраженная гипергликемия может стать причиной угрожающих жизни явлений: дегидратации, незаживающих ран, наконец коматозных состояний.

Договоренность относительно конкретных терапевтических целей для гликемии и уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) у пожилых пациентов в эндокринологическом сообществе пока не достигнута. В частности,

“возрастные” цели не оговариваются Американской диабетической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению диабета [5]. Отечественный проект Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 предлагает при определении гликемических терапевтических целей руководствоваться не столько возрастом, сколько понятием “ожидаемая продолжительность жизни”, а также наличием осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний и риском гипогликемий [6] (рис. 1). Это отражает реально существующую сложную ситуацию, обусловленную гетерогенностью популяции больных СД2, в т. ч. пожилых.

Однако и пациентам пожилого возраста (или с ожидаемой продолжительностью жизни < 5 лет) при наличии тяжелых осложнений и/или высоком риске тяжелых гипогликемий как отечественный проект Консенсуса, так и Американское гериатрическое общество (American Geriatric Society) рекомендуют целевой уровень HbA<sub>1c</sub> не выше 8 % [6, 7]. Но, как показывает опыт, даже эти “шадающие” цели в условиях рутинной практики не так просто достижимы.

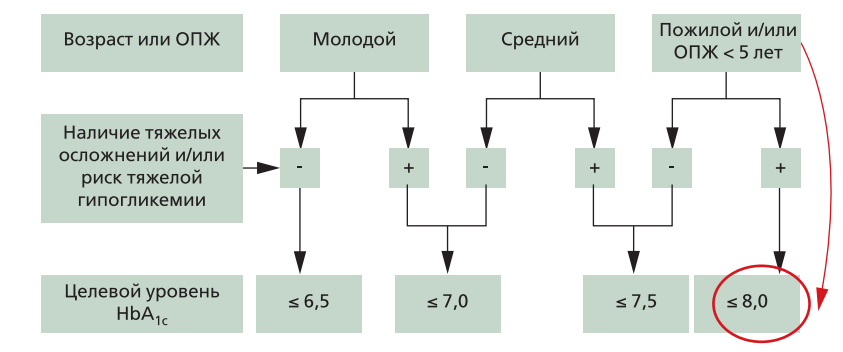
### Гликемический контроль у пожилых больных СД

СД является фактором риска прогрессирования гериатрических синдромов, к которым относят депрессию, полипрагмазию, когнитивную дисфункцию, недержание мочи, падения, приводящие к травматизации, персистирующий болевой синдром, саркопению и др. [3, 8]. Некоторые из них напрямую связаны с гликемическим контролем.

Так, результаты ряда исследований показали, что гипергликемия ассоциирована с ухудшением когнитивной функции, а улучшение состояния углеводного обмена ведет к ее частичному восстановлению [9–11].

Обусловленная гипергликемией глюкозурия, даже несмотря на тенденцию к повышению почечного порога в пожилом возрасте, может вызывать полиурию, учащенное мочеиспус-

Рис. 1. Рекомендации по индивидуализации целей терапии СД2 с учетом возраста, ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), наличия осложнений и риска гипогликемии [6]



ние и вносить вклад в формирование синдрома недержания мочи. Болевой синдром усугубляется нейропатией, — прямым следствием декомпенсации углеводного обмена.

Говоря о таком важном показателе при СД, как масса тела, следует отметить, что пожилые пациенты имеют высокий риск развития как ожирения, так и дефицита питания [3]. Возможно, что недостаточное питание и сопряженная с ним саркопения даже более опасны. Старение в целом ассоциировано с существенным сокращением потребления пищи и со снижением веса [12]. В популяции 70 лет и старше масса тела уже не является предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности [13]. Более того, снижение веса в возрасте между 60 и 70 годами ассоциируется с повышенной смертностью в последующие 10 лет, причем при СД ассоциация наиболее выражена [14]. Вероятно, это в большой степени связано с возрастной тенденцией к развитию саркопении (потере мышечной массы), которая особенно характерна для пациентов с СД [15]. Не требует специальных доказательств тот факт, что в патологическое снижение массы тела вносит вклад, прежде всего декомпенсация углеводного обмена.

Склонность к падениям, характерная для многих пожилых людей, усиливается при СД, особенно при его длительном течении. К доказанным факторам риска падений относятся женский пол, нарушенная подвижность, ортостатическая гипотензия, высокий индекс массы тела и неу-

довлетворительный гликемический контроль [16, 17]. Низкий уровень HbA<sub>1c</sub> (≤ 6 %) ассоциируется с возрастанием числа падений пациентов на инсулинотерапии, но не на пероральных сахароснижающих препаратах (ПССП) [18].

Осложнения СД (снижение функций периферических нервов, почек и ухудшение зрения) также увеличивают риск падений. Предполагается, что фактором риска падений пожилых больных СД также могут быть деформации стоп и полипрагмазия (в связи с побочными эффектами и взаимодействием препаратов различных групп [8].

Итак, несмотря на хорошо осознаваемый в настоящее время риск чрезмерно строгого гликемического контроля больных СД старшего возраста, нельзя игнорировать и большую важность поддержания компенсации в удовлетворительных пределах.

К позитивным эффектам хорошего гликемического контроля можно отнести:

- благоприятное воздействие на симптомы, являющиеся очевидным следствием глюкозурии (слабость, полиурия и др.), и когнитивную дисфункцию, что часто недооценивается;
- поддержание статуса нормального питания: купирование глюкозурии — прекращение потери калорий, а в случаях, когда компенсация достигается применением инсулина, и его прямой анаболический эффект [8];
- профилактика гериатрических синдромов, что способствует нормальному процессу старения.

Без сомнения основным барьером на пути к хорошему гликемическому контролю, особенно у пожилых больных, являются гипогликемии.

Риск, ассоциированный с гипогликемиями, рассматривается прежде всего в аспекте контррегуляторного ответа, ведущего к удлинению интервала QT с возможной последующей желудочковой аритмией. Для пожилых пациентов с распространенным поражением сосудов и автономной нейропатией последствия могут быть критическими. Тяжелые гипогликемии обнаруживают взаимосвязь с развитием деменции (три эпизода удваивают риск в сравнении с большими без тяжелых гипогликемий) [19], увеличивают частоту обращений за экстренной медицинской помощью и госпитализаций [20].

Следует понимать, что оценки уровня HbA<sub>1c</sub> может быть недостаточно для выявления этой проблемы. Так, в исследовании M.N. Munshi и соавт. (2011) с помощью длительного мониторинга гликемии была выявлена неожиданно высокая частота гипогликемий у пожилых больных СД с неудовлетворительным гликемическим контролем [21]. В выборке, состоявшей из 40 пациентов (из них 28 с СД2, 37 – на инсулинотерапии) с уровнем HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 %, у 26 (65 %) зарегистрирован по крайней мере 1 эпизод гипогликемии (гликемия < 2,77 ммоль/л) в течение 3 дней мониторинга. Таким образом, простое повышение целевых уровней HbA<sub>1c</sub> не решает проблемы профилактики гипогликемий полностью – необходима систематическая целенаправленная работа в этом направлении, включающая обучение, самоконтроль и в ряде случаев применение систем длительного мониторинга гликемии.

## Подходы к терапии СД у пожилых больных

### Немедикаментозные методы лечения

Как уже обсуждалось, пожилые пациенты имеют риск развития как ожирения, так и дефицита питания. При избыточном весе может быть рекомендовано ограничение калорийности, но не более чем на 5 % от актуального веса [3]. Фактически в лечении

пожилых больных СД вес, даже если сохраняется его избыток, перестает быть основной целью терапевтических вмешательств: внимание должно быть уделено более значимым с точки зрения возраста аспектам (сердечно-сосудистым заболеваниям, гериатрическим синдромам). Нередко пожилые пациенты продолжают придерживаться ранее полученных рекомендаций, ориентированных в основном на снижение веса, что может способствовать недостаточному питанию и саркопении. Широко распространенные стоматологические проблемы усугубляют ситуацию [8].

Значение физической активности в пожилом возрасте трудно переоценить. Малоподвижный образ жизни наряду с СД и ожирением способствует прогрессированию инсулинорезистентности, в то время как у пожилых физически активных людей не отмечается возрастного снижения чувствительности к инсулину и упражнения вносят потенциальный вклад в продление жизни [22].

Разумеется, именно у пожилых людей имеется много ограничений в отношении выполнения физических упражнений и при физических нагрузках требуется большая осторожность. Пациентам должны быть предоставлены адекватные, адаптированные к возрасту рекомендации по питанию и физическим нагрузкам, не следует забывать, что обучающие подходы эффективны и для пациентов старше 65 лет [23].

### Медикаментозная сахароснижающая терапия

Назначение сахароснижающих лекарств пожилым больным СД осуществляется по тем же принципам, что и более молодым пациентам, однако возможность выбора, как правило, сужена в связи с многочисленными противопоказаниями. Среди них: нарушения функции почек, печени, сердечная недостаточность и др. А поскольку монотерапия таблетированными препаратами далеко не всегда позволяет достигать хотя бы минимальных терапевтических целей, риск побочных эффектов усугубляется полипрагмазией.

В пожилом возрасте широко применяется метформин, который практически не вызывает гипогликемий, но его применение существенно ограничивается нарушением почечной функции. Патология почек, в т. ч. недиабетического происхождения, – распространенное среди пожилых людей явление, которое часто не диагностируется. В американской популяции пожилых больных СД2 сниженный клиренс эндогенного креатинина (< 60 мл/мин) был отмечен в 77 % случаев, повышение уровня креатинина сыворотки крови – в 43 % [24]. Метформин также противопоказан при любых состояниях, способных вызывать тканевую гипоксию; следует избегать его применения среди ослабленных пациентов с недостатком питания и сниженным аппетитом, что не является редкостью для пожилых людей [3].

Препараты сульфонилмочевины в связи с механизмом действия, стимулирующим секрецию инсулина, более всего ассоциируются с риском гипогликемий, особенно при большой продолжительности действия. Риск усиливается у лиц со сниженной функцией почек, параллельным применением инсулиновых сенситайзеров, препаратов инсулина. Другие факторы риска: возраст более 60 лет, недавняя выписка из стационара, злоупотребление алкоголем, недостаточное питание, множественные медикаментозные назначения [3].

Меглитиниды обладают явными преимуществами в лечении пожилых пациентов в связи с кратковременной продолжительностью действия и преобладающей метаболизацией в печени. Благодаря этим особенностям возможно эффективное воздействие на постпрандиальную гипергликемию, которая характерна для пожилых [25], а также применение у пациентов с ограниченной функцией почек. Доказано меньшее число гипогликемий у пожилых пациентов при применении репаглинида по сравнению с глибенкламидом [26].

Применение глитазонов (тиазолидиндионов) пожилыми пациентами весьма ограничено в связи с риском задержки натрия и воды и развития (прогрессирования) сердечной недостаточности. Риск усугубляется с воз-

растом, почечной недостаточностью и предшествовавшими сердечно-сосудистыми событиями. Кроме того, эти препараты ассоциированы с риском остеопороза и переломов у пожилых женщин [8], поэтому их применение обсуждаемым контингентом особенно проблематично.

Препараты инкретинового ряда (агонисты глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4) являются очень перспективными для лечения пожилых больных СД, прежде всего в связи с отсутствием риска гипогликемий, однако пока не накоплено достаточного числа исследований по оценке их эффективности и безопасности для этой категории пациентов.

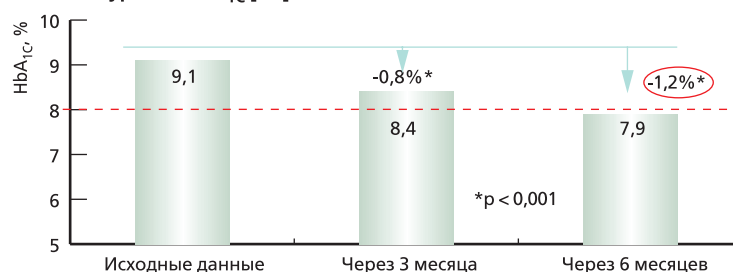
Несмотря на связанный с применением инсулина риск гипогликемий, большое число больных СД2 со временем требуют его назначения по разным причинам. Чаще, чем молодым пациентам, инсулин показан пожилым в связи с множеством противопоказаний к ПССП (почечная, сердечная недостаточность), прогрессирующим снижением функции  $\beta$ -клеток и необходимостью достижения пусть даже не очень строгих терапевтических целей [8, 27].

При назначении инсулина больным старшего возраста следует иметь в виду возможную сниженную потребность в инсулине по ряду причин: наличие почечной недостаточности (замедленные деградации инсулина), снижение массы тела (повышение чувствительности к инсулину) [8]. Кроме того, у пожилых пациентов нередко снижен аппетит и они меньше едят. Надо проявлять осторожность и при распределении дозы в течение суток – есть данные, что пожилые люди склонны есть больше утром, чем вечером [28].

Часто ссылаются на негативное отношение пожилых пациентов к инсулинотерапии, их неспособность справляться со сложным режимом. Возможно, это не соответствует истине, т. к. есть исследования, свидетельствующие об обратном [29, 30].

Успех и безопасность инсулинотерапии четко зависят от рациональности назначенного режима, тщательного врачебного наблюдения, особенно на начальном этапе лечения, а также

Рис. 2. Результат исследования PRESENT Korea NovoMix® study, подгруппа  $\geq 65$  лет: динамика уровня  $HbA_{1c}$  [36]



обучения пациента и родственников. Врачу необходимо убедиться в способности пациента осуществлять инсулинотерапию, оценивать остроту его зрения, точность движений пальцев, когнитивное функционирование, что возможно, только если больной выполнит инъекцию под контролем. При больших затруднениях всем аспектам инсулинотерапии должны быть обучены родственники.

При лечении пожилых пациентов разумно применять медленное (начиная с небольших доз и минимального количества инъекций), поэтапное введение инсулинотерапии. Большое значение имеет простота терапевтического режима.

Одна или две инъекции базального инсулина в качестве дополнения к терапии ПССП – наиболее распространенный вариант инициации инсулинотерапии пожилых больных СД2. Преимущества длительно действующих аналогов гларгина и детемира перед НПХ-инсулином в качестве начального варианта терапии заключаются прежде всего в достоверно меньшем количестве гипогликемий [31–33], что крайне важно для пожилых больных.

Пациентам с существенной постпрандиальной гипергликемией, а также среди пожилых больных 50–70 % [25], необходимо введение инсулина короткого действия перед едой. У этого контингента ультракороткие аналоги (лизпро, аспарт, глулизин) также имеют преимущество: их фармакокинетический профиль минимизирует риск гипогликемий в постпрандиальном периоде; они не требуют паузы между инъекцией и едой (что важно для людей со сниженной памятью), их можно вводить и после еды, например

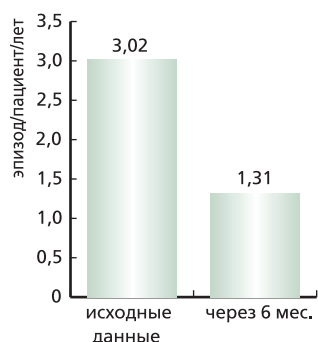
если у пациента неустойчивый аппетит или имеются затруднения в планировании приема углеводов [27].

Наконец многими выгодными свойствами с точки зрения применения лицами старшего возраста обладают готовые инсулиновые смеси. Это простой режим дозирования – как правило, 2 инъекции перед утренним и вечерним приемами пищи; “самодостаточность” – отсутствие необходимости комбинирования с ПССП, т. к. эти инсулиновые препараты обеспечивают как поддержание базального уровня гликемии, так и его прандиальную регуляцию.

Хотя небольшое сравнительное исследование (130 больных, продолжительность – 24 недели) режима инсулин гларгин в сочетании с ПССП против готовой смеси (человеческий инсулин регулар и НПХ 30/70) у пожилых пациентов продемонстрировало большее число гипогликемий на смешанном инсулине при близком итоговом уровне  $HbA_{1c}$  [34], появление аналоговых инсулиновых смесей существенно повысило безопасность инсулинотерапии у обсуждаемого контингента больных. Сравнение того же гларгина + ПССП с двухфазным лизпро микс 25 (222 против 258 пациентов 65 лет и старше) показало более низкий уровень  $HbA_{1c}$  и равное количество ночных гипогликемий при несколько большем их общем количестве на инсулиновой смеси; число тяжелых гипогликемий при сравнимых режимах не различалось [35].

Кроме того, абсолютным преимуществом инсулиновых смесей как монотерапии является отсутствие проблемы противопоказаний и побочных явлений, характерных для таблетиро-

Рис. 3. Результаты исследования PRESENT Korea Novomix® study, подгруппа ≥ 65 лет: частота гипогликемий [36]

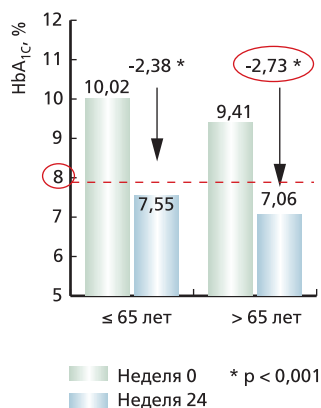


рованных противодиабетических препаратов.

Впечатляющие результаты получены в крупном 6-месячном проспективном многоцентровом исследовании PRESENT (Physicians' Routine Evaluation of Safety and Efficacy of NovoMix 30 Therapy Korea Study) с участием 174 центров для оценки эффективности, безопасности и удовлетворенности лечением при использовании двухфазного инсулина аспарт 30 (НовоМикс 30) больными СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем [36]. В исследование были включены 5828 пациентов с СД2, из них 1720 – в возрасте 65 лет и старше.

Эффективность применения инсулина НовоМикс 30 была высокой: зарегистрировано снижение среднего уровня HbA<sub>1c</sub> на 1,2 % (с 9,1 до 7,9 %) за 6 месяцев в условиях обычной клинической практики (рис. 2).

Рис. 4. Исследование INITIATEplus (субанализ группы пациентов в возрасте 65 лет и старше): динамика HbA<sub>1c</sub> [38]



Число гипогликемий сократилось с 3,02 до 1,31 эпизода/пациенто-лет (на 56,6 %), что особенно важно в связи с тем, что исходно многие больные уже были на инсулинотерапии в различных режимах. Авторы связывают этот эффект главным образом с ультракороткой составляющей смеси, которая действует более физиологично в ответ на прием пищи в сравнении с терапией человеческого инсулином.

Другой нежелательный эффект инсулинотерапии, ограничивающий достижение терапевтических целей, – прибавка массы тела, в исследовании был минимальным: 0,3 кг за 6 месяцев.

Удовлетворенность лечением, вопреки распространенному мнению о негативной позиции пожилых больных СД в отношении инсулинотерапии, в данном исследовании возросла при сравнении с предшествовавшим вариантом лечения большинства пациентов (84 % пожилых больных ответили “удовлетворен” или “чрезвычайно удовлетворен” терапией НовоМикс 30). Не исключено, по мнению авторов, что этот факт хотя бы отчасти можно отнести за счет удобства использования одноразовых шприцев-ручек ФлексПен; ранее было показано, что эти устройства воспринимались пожилыми пациентами весьма адекватно [37].

В целом эффективность и безопасность применения инсулина НовоМикс 30 оказались сопоставимыми с таковыми у более молодых

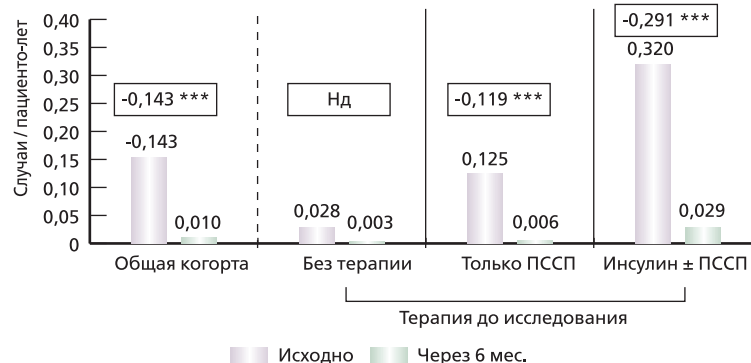
пациентов, и, по мнению авторов, пациенты старшего возраста при данном режиме лечения не требуют большего внимания, чем молодые.

Уже в этом году опубликованы результаты масштабного исследования INITIATEplus (The Initiation of insulin to reach A<sub>1c</sub> Target), подтвердившие высокую эффективность и хорошую переносимость двухфазного инсулина НовоМикс 30 пожилыми больными СД2 [38]. В исследование были включены 3492 пациента моложе 65 лет и 716 – 65 лет и старше, не имевших компенсации при применении ПССП. Пациенты самостоятельно осуществляли титрацию дозы инсулина согласно алгоритму, которому их обучали перед началом инсулинотерапии. На обучающей сессии продолжительностью 1 час обсуждались и вопросы самоконтроля, техники инъекций, базовые принципы питания, риск гипогликемии. Наблюдение продолжалось 24 недели.

По окончании исследования уровень HbA<sub>1c</sub> снизился более значительно у пациентов 65 лет и старше (на 2,73 против 2,38 % в группе более молодых; p < 0,0001; рис. 3). Кроме того, большее число больных в старшей группе достигли установленного в исследовании целевого уровня HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 % (55 % против 39 %). Гликемия натощак была несколько выше в группе старшего возраста: 91,2 мг/дл против 85,2 мг/дл (p < 0,004).

О легких гипогликемиях сообщили 7,7 % и 9,7 % пациентов старше и моло-

Рис. 5. Частота случаев тяжелой гипогликемии на терапии инсулином НовоМикс 30 у пожилых пациентов в зависимости от терапии до начала исследования (по данным исследования IMPROVETM) [39]



# Современные инсулины компании Ново Нордиск теперь доступны в шприц-ручке ФлексПен® нового поколения.

## Левемир®



Современный инсулин длительного действия.

- Левемир® и НовоРапид® – безопасная и эффективная комбинация современных инсулинов<sup>1-3</sup>.
- Левемир® один раз в день\* – безопасное, эффективное и удобное начало инсулинотерапии СД 2 типа с минимальным влиянием на массу тела<sup>4-6</sup>.

## НовоРапид®



Современный инсулин ультракороткого действия, наиболее близко имитирующий эндогенную секрецию инсулина после еды<sup>7</sup>. Инсулин НовоРапид® показан к применению на каждом этапе жизни с сахарным диабетом<sup>8</sup>.

## НовоМикс® 30



- Современный двухфазный инсулин, оптимальное соотношение короткого и пролонгированного компонентов которого позволяет эффективно контролировать гликемию после еды и в течение всего дня.
- Простой и эффективный старт и интенсификация инсулинотерапии СД 2 типа<sup>9-12</sup>.

1. P.C. Bartley et al. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabetic Medicine* 2008; 25: 442-449. 2. N. Thalange et al. Comparison of insulin detemir and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus aged 2-16 years: a 52-week randomised clinical trial. *Poster No: 985, Poster Book, EASD 2009*: 13. 3. Herrmannsen K. et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:622-629 (4). 4. Blonde L. et al. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE™ study. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009;11:623-631. 5. Philis-Tsimikas A. et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28(10):1569-81 (14). 6. Rosenstock J. et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408-416 (15). 7. A.L. Kinmonth et al. Аналоги инсулина. Рекомендации по лечению сахарного диабета у взрослых. ИМА пресс, 2005:39-40. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата НовоРапид® ФлексПен®, НовоРапид® ПенФилл®. 9. A.L. Kinmonth et al. Аналоги инсулина. Рекомендации по лечению сахарного диабета у взрослых. ИМА пресс, 2005:6. 10. Garber A., Wahlén J., Wahl T., Bressler P., Vasceras R., Allen E. and Jain R. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or three-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(1):58-66. 11. Шестакова М. В., Баллан Акин. Терапия двухфазным инсулином аспарт 30/70 (НовоМикс® 30) улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: данные Российской когорты пациентов наблюдательной программы IMPROVE™ – программы по изучению безопасности и эффективности двухфазного инсулина аспарт 30 в рутинной клинической практике. *Сахарный диабет*, 1, 2010, с. 92-100. 12. Lund S., Tarrow L., Pedersen O., Parving H. and Vaag A. Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomized, double blind trial. *BMJ* 2009; 339:b4324.

\* Левемир® один раз в день назначается для лечения СД 2 типа в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами.

жить,  
побеждая  
диабет!

Представительство компании «Ново Нордиск А/С»  
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38, офис 11  
Телефон: +7 495 956 11 32, факс: +7 495 956 50 13  
Горячая линия «Сахарный диабет»: 8 800 3333 706  
(звонок по России бесплатный)  
[www.novonordisk.ru](http://www.novonordisk.ru) [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)



Таблица Эффективность терапии инсулином НовоМикс 30 пожилых пациентов в исследовании IMPROVE™

Параметры	Визиты	Среднее (± SD)	Число пациентов
HbA <sub>1c</sub> , %	Исходный	9,2 (1,9)	7184
	Финальный	7,1 (1,1)	
	Δ	-2,1 (1,9) *	
ГПН, ммоль/л	Исходный	10,5 (3,3)	8128
	Финальный	6,7 (1,4)	
	Δ	-3,9 (3,4) *	
ППГ (завтрак), ммоль/л	Исходный	14,5 (4,6)	5901
	Финальный	8,5 (1,9)	
	Δ	-6,0 (4,6) *	
ППГ (обед), ммоль/л	Исходный	13,3 (4,1)	2911
	Финальный	8,5 (1,8)	
	Δ	-4,8 (4,1) *	
ППГ (ужин), ммоль/л	Исходный	12,3 (3,6)	2093
	Финальный	8,0 (1,5)	
	Δ	-4,3 (3,8) *	

Примечание. ГПН – глюкоза плазмы натощак; ППГ – постприанальная гликемия.  
\* p < 0,0001 по сравнению с исходным уровнем.

же 65 лет соответственно (p < 0,01). Тяжелые гипогликемии зарегистрированы среди 3,1 % (больные 65 лет и старше) и 1,5 % (пациенты до 65 лет) (p < 0,01).

Таким образом, исследование INITIATEplus доказало, что применение двухфазного инсулина НовоМикс 30 с самостоятельной титрацией дозы эффективно и безопасно для пациентов 65 лет и старше, так же как и для больных более молодого возраста. Уровни HbA<sub>1c</sub> и гликемии натощак снизились в группе старшего возраста даже более значительно, а число легких и тяжелых гипогликемий в обеих возрастных группах было ниже показателя 0,5 эпизода на пациента в год.

Одно из самых крупномасштабных к настоящему моменту исследований по изучению эффективности и безопасности терапии инсулином НовоМикс 30 пожилых пациентов – IMPROVE™ [39]. Всего в исследование IMPROVE™ были включены 52 419 пациентов с СД2, которым в условиях рутинной клинической практики лечащим врачом была назначена терапия инсулином НовоМикс 30 в виде либо старта инсулинотерапии, либо перевода с лечения другими сахароснижающими препаратами, в т. ч. инсулином. Подгруппа пожилых пациентов включала 11 988 человек в возрасте 65 лет и старше. Продолжительность IMPROVE™, как и исследования INITIATEplus, составила 6 месяцев. Выбор дозы и частоты введения инсулина НовоМикс 30 осуществлялся лечащим врачом, данная

информация регистрировалась при стартовом визите и через 26 недель терапии.

Средний уровень HbA<sub>1c</sub> снизился достоверно (-2,1 ± 1,9 %; p < 0,0001) по всей когорте пожилых пациентов после 26 недель терапии инсулином НовоМикс 30, достигнув 7,1 ± 1,1 % (см. таблицу). Достоверное снижение уровня HbA<sub>1c</sub> наблюдалось во всех группах предшествующей терапии с максимальным улучшением в группе пациентов, предварительно не получавших медикаментозного лечения.

Средние уровни гликемии натощак и постприанальной гликемии после всех основных приемов пищи достоверно улучшились во всей когорте пожилых пациентов.

Частота тяжелых гипогликемических эпизодов снизилась значительно в общей когорте пожилых пациентов и в группах предшествовавшей терапии ПССП и инсулином ± ПССП (рис. 4). Наибольшее снижение числа гипогликемических эпизодов отмечено в группе предшествовавшей терапии инсулином ± ПССП.

Количество эпизодов легкой гипогликемии среди пожилых пациентов снизилось на 20 % (с 3,84 до 3,06 эпизода/пациенто-лет от исходного к финальному визиту; p < 0,0001). По сравнению с исходными характеристиками к финальному визиту вес пациентов достоверно не изменился.

Таким образом, исследование IMPROVE™ показало, что применение

инсулина НовоМикс 30 – это выбор эффективной, безопасной и простой терапии для пожилых пациентов. При использовании данного двухфазного инсулинового аналога возможен как простой старт инсулинотерапии, так и эффективная интенсификация с применением только одного типа инсулина.

### Заключение

Завершая обсуждение подходов к эффективной и безопасной терапии больных СД пожилого возраста, можно резюмировать, что существует ряд состояний, характерных для этой категории пациентов, на которые следует обращать особое внимание.

Необходимо тщательно выявлять осложнения СД и коморбидные заболевания (сердечную, почечную недостаточность и т. п.), которые у пожилых пациентов часто не диагностируются, а также менее известные эндокринологам гериатрические синдромы. Последние ухудшают качество жизни больных в степени, сопоставимой с осложнениями СД и гипогликемиями [40]. Следует также оценивать пищевые стереотипы и уровень физической активности, т. к. эти важнейшие составляющие образа жизни существенно влияют на результаты терапии.

Необходимо обучать пациентов и при необходимости членов их семей основным принципам рационального питания, физических нагрузок, профилактике гипогликемий. Полезно использовать любые приемы и устрой-

ства для преодоления характерной для пожилых людей забывчивости (дневники диабета, специальные боксы для таблеток, таймеры).

Наконец именно в пожилом возрасте особую важность приобретает

адекватный выбор медикаментозной сахароснижающей терапии, подразумевающий учет всех особенностей этого контингента больных.

Готовые инсулиновые смеси, в особенности аналоговые, например

НовоМикс 30, — оптимальный выбор для пожилых пациентов, не достигших приемлемого гликемического контроля на ПССП и/или инсулине продленного действия или имеющих противопоказаний к ПССП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, 2009.
2. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988 to 1994 and 2005 to 2006. *Diabetes Care* 2009;32:287–94.
3. Chiniwala N, Jabbour S. Management of diabetes mellitus in the elderly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:148–52.
4. Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, Feinglos MN. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. *Arch Intern Med* 2007;167:921.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193–203.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Проект “Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа” // Сахарный диабет 2011. № 1. С. 95–105.
7. Brown AF, Mangoine CM, Saliba D, et al. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:5265.
8. Visher U-M, Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, et al. A call to incorporate the prevention and treatment of geriatric disorders in the management of diabetes in the elderly. *Diabet Metabol* 2009;35:168–77.
9. Munshi M, Grande L, Hayes M, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care* 2006;29(8):1794–99.
10. Cubits AR, Freed MT, Rood JA, et al. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:345–51.
11. Meneili GS, Cheung E, Tessier D, et al. The effect of improved glycemic control on cognitive function in the elderly patient with diabetes. *J Gerontol* 1993;48:117–21.
12. Wakimoto P, Block G. Dietary intake, dietary patterns and changes with age: an epidemiological perspective. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:65–80.
13. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. The effect of age on the association between body mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998;338:1–7.
14. Wedick NM, Barret-Connor E, Knoke JD, et al. The relationship between weight loss and all-cause mortality in older men and women with and without diabetes mellitus: the Rancho Bernardo study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1810–15.
15. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging and body composition study. *Diabetes Care* 2007;30:1507–12.
16. Volprato S, Levielle SG, Blaum C, et al. Risk factors for falls in older disabled women with diabetes: the women's health and aging study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1539–45.
17. Tilling LM, Darawill K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications* 2006;20:158–62.
18. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008;31:391–96.
19. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565–72.
20. Leese GP, Broomhall J, Kelly P, et al; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003;26:1176–80.
21. Munshi MN, Segal AR, Suhl ES, et al. Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. *Arch Intern med* 2011;171:362–64.
22. Lanza IR, Short DK, Short KR, et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes* 2008;57:2933–42.
23. Miller CK, Edwards L, Kissling G, et al. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controller trial. *Prev Med* 2002;34:252
24. Varas-Lorenzo C, Rueda de Castro AM, et al. Cardiovascular comorbidity in the U.S. elderly population with renal and glucose metabolism impairment: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:553.
25. Дедов И.И., Шестакова М.В.. Сахарный диабет. Руководство для врачей. Универсум пубблишинг М., 2003.
26. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, two-period, cross-over study. *Diabetes Care* 2006;29:1918–20.
27. Neumiller JJ, Setter SM. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:324–42.
28. de Castro JM. Age-related changes in social, psychological and temporal influences in on food intake in free-living, healthy, adult humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M368–M377.
29. Reza M, Taylor CD, Towse K, et al. Insulin improves well-being for selected elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55:201–17.
30. Hendra TJ, Taylor CD. A randomized trial of insulin on well-being and carer strain in elderly type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 2004;18:148–54.
31. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631–36.
32. Hermansen K, Davies M, Deresinsky T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;28:1926.
33. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with

- NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. Clin Therap 2006;28:1569–81.*
34. Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc 2007;55:182–88.*
35. Wolfenbittel BHR, Klaff LJ, Bhushan R, et al. Initiating insulin therapy in elderly patients with type 2 diabetes: efficacy and safety of lispro mix 25 vs. Basal insulin combined with oral glucose-lowering agents. *Diabetic Med 2009; 26:1147–55.*
36. Jang HC, Lee SR, Vaz JA. Biphasic insulin aspart 30 in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PRESENT Korea Novomix study. *Diab Obes Metab 2009;11:20–6.*
37. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life, treatment satisfaction and treatment preference associated with use of a pen device delivering a premixed 70/30 insulin aspart suspension (aspart protamin suspension/soluble aspart) versus alternative treatment strategies. *Diabetes Care 2004;27:2495–97.*
38. Oyer DS, Shepherd MD, Coulter FC, et al. Efficacy and tolerability of self-titrated biphasic insulin aspart 70/30 in patients aged > 65 years with type 2 diabetes: an exploratory post hoc subanalysis of the INITIATEplus trial. *Clin Ther 2011;33(7):847–83.*
39. Borzi V, Shah S, Knudsen VK. Improved glycemic control in over 11 000 elderly patients from the IMPROVETM study of byphasic insulin aspart 30/70 (BIAsp 30) in eight countries. Book of abstracts of 45th Annual Meeting of the European Association of the Study of Diabetes 2009:888.
40. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes. The Diabetes & Aging Study. *Diabetes Care 2011;34:1749–53.*

#### Информация об авторе:

**Суркова Елена Викторовна** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник федерального государственного учреждения “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Российской Федерации.  
Тел. (499) 124 35 00, e-mail: elenasurkova@mail.ru