

Научно-практический журнал

Клинические Обзоры в Эндокринологии

Clinical Reviews in Endocrinology

Влияние сверхбыстродействующего
инсулина аспарт на контроль гликемии
у пациентов с сахарным диабетом 1 типа,
использующих системы непрерывного
мониторинга глюкозы в условиях
реальной практики: исследование GoBolus

Danne T., Schweitzer M.A., Keuthage W., Kipper S., Kretzschmar Y.,
Simon J., Wiedenmann T., Ziegler R.

Влияние сверхбыстродействующего инсулина аспарт на контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, использующих системы непрерывного мониторинга глюкозы в условиях реальной практики: исследование GoBolus

Расширенный реферат статьи

Danne T., Schweitzer M.A., Keuthage W., Kipper S., Kretzschmar Y., Simon J., Wiedenmann T., Ziegler R. Impact of fast-acting insulin aspart on glycemic control in patients with type 1 diabetes using intermittent-scanning continuous glucose monitoring within a real-world setting: the GoBolus study* // DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS, Том 23, номер 4, 2021, DOI: 10.1089/dia.2020.0360
Реферат подготовлен А.Е. Гольдшмид

Общая информация. В ходе исследования GoBolus была проведена оценка эффективности сверхбыстродействующего инсулина аспарт в условиях применения в реальной жизни у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), использующих системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ).

Методы. В данном 24-недельном, многоцентровом, неинтервенционном исследовании в одной группе принимали участие взрослые пациенты с СД1 типа (показатель HbA1c, 7,5–9,5 %), получающие многократные инъекции инсулина (режим МИИ) и использующие систему мониторинга глюкозы на базе местных учреждений здравоохранения в течение ≥ 6 месяцев до перехода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт в начале исследования (неделя 0; исходный уровень). Основной конечной точкой было изменение показателя HbA1c от исходного уровня до 24 недели. Вторичной конечной точкой было изменение показателей гликемии по данным мониторинга глюкозы от исходного уровня до 24 недели.

Результаты. В исследование были включены 243 пациента (55,6 % мужского пола), средний возраст / длительность сахарного диабета, 49,9 / 18,8 лет; средний показатель HbA1c 8,1 %. К 24-й неделе показатель HbA1c снизился на 0,19 % ($p < 0,0001$) при отсутствии изменений дозы инсулина или соотношения доз базального и болюсного инсулинов (средние показатели). У пациентов с достаточным количеством данных по системе мониторинга глюкозы ($n = 92$): «время в целевом диапазоне» (TIR; 3,9–10,0 ммоль/л) увеличилось с 46,9 до 50,1 % ($p = 0,01$), что соответствует увеличению на 46,1 мин/сутки; период гипергликемии сократился с 49,1 до 46,1 % ($> 10,0$ ммоль/л, $p = 0,026$) и с 20,4 до 17,9 % ($> 13,9$ ммоль/л, $p = 0,013$) – что выразилось в уменьшении на 43,5 ($p = 0,024$) и 35,6 ($p = 0,015$) минуты в сутки соответственно; изменений времени в гипогликемических диапазонах ($< 3,9$ и $< 3,0$ ммоль/л) не наблюдалось. Среднесуточные и постпрандиальные показатели гликемии улучшились с 10,4 до 10,1 ммоль/л ($p = 0,035$) и с 11,9 до 11,0 ммоль/л ($p = 0,002$) соответственно.

Заключение. Переход на сверхбыстродействующий инсулин аспарт в условиях реальной практики у взрослых пациентов с СД1, получающих инсулинотерапию в режиме МИИ, способствовал статистически достоверному улучшению показателей HbA1c, увеличению периода времени в пределах целевого диапазона (TIR) и уменьшению времени в гипергликемических диапазонах без влияния на продолжительность гипогликемий. Исследование GoBolus: NCT03450863.

Ключевые слова: сахарный диабет, непрерывный мониторинг глюкозы, прандиальный инсулин, время поддержания целевого диапазона

Введение

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — это хроническое заболевание, характеризующееся полной или практически полной дисфункцией бета-клеток, которое

требует инсулинотерапии [1]. Пациенты с СД1 часто получают лечение в виде множественных инъекций инсулина (МИИ) с введением базального инсулина длительного действия и болюсного инсулина в виде инсулина короткого действия [1]. Разработка аналогов

* Thomas Danne, et al., 2020; Опубликовано издательством Мэри-Энн Либерт, Инк. Это статья с открытым доступом распространяется согласно лицензии для бесплатного распространения произведений культуры Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), разрешающей неограниченное использование, распространение и воспроизведение данной статьи в любом средстве информации при условии надлежащего упоминания оригинальной работы.

инсулина быстрого действия для прандиального применения позволяет расширить диапазон препаратов для лечения пациентов и улучшить контроль гликемии при более гибком режиме дозирования [1–5].

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт представляет собой усовершенствованную лекарственную форму инсулина аспарт (ИАсп), содержащую такие вспомогательные вещества, как никотинамид и L-аргинин [6]. *Благодаря никотинамиду происходит увеличение числа мономеров ИАсп сразу после подкожного введения препарата, которое обуславливает временный местный сосудорасширяющий эффект [6].* Ретроспективный анализ объединенных данных шести фармакологических исследований у взрослых с СД1 показал, что сверхбыстродействующий инсулин аспарт примерно на 5 минут быстрее проникает в кровоток и оказывает более выраженный (на 74 %) и ранний сахароснижающий эффект в течение первых 30 минут после инъекции при в 2 раза более высокой экспозиции инсулина в крови по сравнению с ИАсп [7]. Эффективность и безопасность сверхбыстродействующего инсулина аспарт изучали в рамках программы начальной клинической разработки, в ходе которой была установлена целесообразность его клинического применения у взрослых пациентов, получающих инсулинотерапию в режиме МИИ [2, 4, 8–10]. Продемонстрирована не меньшая эффективность сверхбыстродействующего инсулина аспарт в сравнении с ИАсп в отношении снижения показателя HbA1c [2, 8, 11]. У взрослых и детей с СД1 и у взрослых пациентов с СД2, получавших сверхбыстродействующий инсулин аспарт, отмечены улучшение контроля постпрандиальной гликемии и сходная или меньшая частота развития гипогликемии по сравнению с ИАсп [2, 8, 11]. Кроме того, степень улучшения контроля постпрандиальной гликемии на фоне применения сверхбыстродействующего инсулина аспарт в сравнении с ИАсп была аналогичной в предыдущих исследованиях, имевших целью сравнение аналогов инсулина короткого действия и обычных человеческих инсулинов [12, 13]. Следовательно, сверхбыстродействующий инсулин аспарт является важным дополнением к имеющимся препаратам для лечения СД1. На стадии разработки находятся также другие инсулины сверхбыстрого действия [14].

В клинических исследованиях серии «Onset» для изучения эффективности сверхбыстродействующего инсулина аспарт использовали комбинацию самоконтроля и непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) [2, 3, 5, 8–11], при этом последний, более новый метод оказался наиболее полезным для оценки постпрандиальной гликемии. *Метод НМГ, обеспечивающий поступление информации в реальном времени, позволяет выявлять резкие колебания гликемии и анализировать вариабельность показателей глюкозы в течение суток и в разные дни, а также время в целевом диапазоне (TIR) [15].* Таким образом, эти данные являются ценным дополнением к традиционным методам контроля. Системы монито-

ринга глюкозы (также известные как flash-мониторинг глюкозы) находят все большее применение в качестве инструмента самоконтроля благодаря простоте в использовании и отсутствию необходимости в калибровке с взятием крови из пальца [16, 17]. В целом, данные системы предоставляют исчерпывающие, значимые данные, помогающие пациентам и медицинским работникам быстрее реагировать на колебания показателей гликемии и тенденции его изменения, в целях улучшения контроля при коррекции терапии или при смене препаратов.

Большая часть клинических данных по сверхбыстродействующему инсулину аспарт получена в ходе клинических исследований серии «Onset» с целью «лечения до достижения цели»; имеются ограниченные данные об эффекте сверхбыстродействующего инсулина аспарт в условиях реальной жизни. В этой связи было разработано исследование *GoVolus, первое исследование сверхбыстродействующего инсулина аспарт в условиях реальной клинической практики*, с целью анализа эффективности и безопасности данного препарата у пациентов с СД1, получающих инсулинотерапию в режиме МИИ и использующих системы мониторинга глюкозы. Данное исследование позволит оценить, коррелируют ли наблюдения в клинических исследованиях серии «Onset» с наблюдениями в реальной жизни. В ходе поискового анализа также было изучено изменение показателей, получаемых с помощью системы мониторинга глюкозы по сравнению с исходным уровнем.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Исследование GoVolus (NCT03450863) представляло собой 24-недельное, многоцентровое, наблюдательное исследование в одной группе в Германии, в ходе которого осуществляли сбор ретроспективных и проспективных данных для оценки эффективности сверхбыстродействующего инсулина аспарт у взрослых пациентов с СД1, использующих систему мониторинга глюкозы. Данное исследование носило неинтервенционный характер, так как сверхбыстродействующий инсулин аспарт назначали вне зависимости от участия в исследовании, а на усмотрение лечащего врача в рамках клинической практики. Диагностические исследования или способы мониторинга, не применяемые в стандартной клинической практике, не использовали в ходе исследования.

Данное исследование предусматривало три визита: первоначальный визит, который являлся точкой отсчета терапии сверхбыстродействующим инсулином аспарт (визит 1; неделя 0; исходный уровень), промежуточный визит (визит 2; 12 ± 4 недели) и завершающий визит (визит 3; неделя 24 ± 4 недели). В исследование включали пациентов, которым назначили сверхбыстродействующий инсулин аспарт в рамках рутинной

клинической практики; началом периода исследования считали 22 марта 2018 г. (первый визит первого пациента), исследование завершилось 4 сентября 2019 г. (последний визит последнего пациента).

Данное исследование было проведено в соответствии с руководствами по надлежащей клинической практике, принятым на International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice guidelines [18], и в соответствии с Хельсинкской декларацией [19]. Перед проведением любых мероприятий в рамках исследования пациенты подписывали форму информированного согласия. Пациент получал полную информацию об исследовании как в устной, так и в письменной форме. В рамках исследования были проведены профессиональные юридические консультации согласно §15 профессиональных регламентов для врачей. Первая консультация была проведена с Комитетом по этике государственной медицинской ассоциации земли Бавария 25 января 2018 г. (рег. № 17089). Соответствующие заключения были получены и от других региональных комитетов по этике.

Участники

Критерии включения и исключения для участников были достаточно широкими, чтобы результаты исследования можно было распространить на более широкую популяцию взрослых пациентов с СД1, получающих сверхбыстродействующий инсулин аспарт на базе системы местного здравоохранения Германии.

К участию в исследовании допускали взрослых пациентов (≥ 18 лет) с диагнозом СД1 в течение не менее чем 1 года до включения в исследование, получающих стабильную инсулинотерапию в режиме МИИ в течение не менее чем 6 предыдущих месяцев, с показателем HbA1c от 7,5 до 9,5 % при последнем измерении (в течение последних 3 месяцев). Верхняя граница показателя HbA1c была установлена на уровне 9,5 %, что позволяло исключить пациентов, нуждающихся в коррекции базального инсулина, так как в исследовании планировали оценить влияние изменения терапии болюсным инсулином. Пациенты также должны были регулярно использовать систему мониторинга глюкозы в течение не менее чем 6 месяцев до включения в исследование (визит 1; неделя 0; исходный уровень).

Основные критерии исключения включали интенсификацию сахароснижающей терапии в течение 3 месяцев до начала исследования, период беременности и грудного вскармливания у женщин, хотя наступление беременности во время исследования допускалось.

Были определены следующие группы пациентов для анализа: группа полного анализа (ГПА) включала всех пациентов, которые подписали форму информированного согласия на участие в исследовании, кроме пациентов, отсеянных при скрининге; группа для оценки безопасности (ГОб) включала всех пациентов, которые получили не менее одной дозы препарата исследования; группа для оценки эффективности (ГОЭ) включала

всех пациентов из ГОб без значимых отклонений от протокола, которые продолжали получать терапию до визита 3 в рамках исследования; и для основной конечной точки ГОЭ (ГОЭ-Т) период времени для визита 3 увеличивали поэтапно один раз в неделю согласно плану статистического анализа до получения требуемого размера группы для основной конечной точки через 24 ± 7 недель. Были зарегистрированы следующие отклонения от протокола: последнее измерение показателя HbA1c было сделано не в течение 3 месяцев до исследования (неделя 0; визит 1; исходный уровень); или показатель HbA1c был измерен после начала лечения сверхбыстродействующим инсулином аспарт; или показатель HbA1c на исходном уровне составлял $< 7,5$ % или $> 9,5$ %; или визит 3 не был выполнен через 24 ± 4 недели.

Процедуры

Пациенты получали имеющийся в продаже сверхбыстродействующий инсулин аспарт в виде болюсных инъекций (режим МИИ). Дозу сверхбыстродействующего инсулина аспарт определял лечащий врач на индивидуальной основе в соответствии с потребностями пациента. Все другие сахароснижающие препараты назначал лечащий врач согласно стандартам клинической практики.

Во время исследования использовали устройство для мониторинга глюкозы Freestyle Libre® (Abbott, шт. Иллинойс, США). Для полноценного анализа данных перед каждым визитом собирали ретроспективные данные в течение не менее чем 14 дней (данные с датчика за полные 2 недели при не менее чем 80 % имеющихся данных). Если было доступно менее чем на 80 % данных, для определения начала предыдущего периода измерений использовали предыдущую дату замены датчика перед периодом оценки. Для того чтобы найти период с достаточным количеством данных, процесс повторяли до трех раз на исходном уровне (визит 1; неделя 0), затем до двух раз на неделе 12 (визит 2) и на неделе 24 (визит 3). Данные системы мониторинга глюкозы проверяли следующим образом: выявляли систематические пробелы (отсутствие данных за период более чем 4,8 часа в течение одного и того же периода в течение 3 и более суток) и возможные ошибочные измерения (например, проверке подлежали значения $> 22,2$ ммоль/л); проверяли правильность формата времени и даты, и соответствие их датам визитов/смены датчиков; проверяли, используют ли все пациенты одни и те же единицы измерения в системе мониторинга глюкозы; проверяли наличие лишних данных и дублирующих меток даты / времени.

Оцениваемые показатели

Основной конечной точкой данного исследования было изменение HbA1c от исходного (неделя 0) до 24 недели. В тех случаях, когда уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) / HbA1c на первоначальном визите

(визит 1; неделя 0; исходный уровень) не измеряли, в качестве исходного показателя использовали последнее измерение HbA1c и ГПН в течение 3 предыдущих месяцев, указанное в медицинской карте пациента. Показатель HbA1c измеряли в лаборатории исследовательского центра.

Дополнительные конечные точки включали изменение показателя HbA1c от исходного уровня (неделя 0) до 12 недели; изменение полученного по данным лаборатории уровня ГПН от исходного уровня до 12 недели и до 24 недели; и изменение следующих параметров от исходного уровня до 24 недели: суммарная суточная доза базального инсулина и болюсного инсулина, соотношение дозы базального к дозе болюсного инсулина (суммарная суточная доза базального инсулина, разделенная на суммарную суточную дозу болюсного инсулина), время введения инсулина относительно начала приема пищи (в минутах), балл общей удовлетворенности результатами лечения по опроснику удовлетворенности лечением сахарного диабета (DTSQ) и общее влияние терапии по опроснику для определения меры воздействия на сахарный диабет (TRIM-D).

Поисковые конечные точки включали основания для назначения сверхбыстродействующего инсулина аспарт, причины досрочного прекращения применения сверхбыстродействующего инсулина аспарт и изменение данных мониторинга глюкозы от исходного уровня (неделя 0) до 12 недели и до 24 недели для данных в ГПА. Анализ данных мониторинга глюкозы в ГОЭ проводили в рамках ретроспективных анализов.

Данные мониторинга глюкозы были представлены в виде консолидированного амбулаторного профиля гликемии (согласно международным рекомендациям [20]). Конечные точки включали среднюю концентрацию глюкозы в интерстициальной жидкости (измеренную в течение 24 ч, днем и ночью), TIR (значения находятся в пределах целевого диапазона: 3,9–10 ммоль/л), период гипогликемии (< 3 ммоль/л, < 3,9 ммоль/л), период гипергликемии (> 10 ммоль/л, > 13,9 ммоль/л), постпрандиальную гипергликемию (среднее повышение уровня глюкозы в двух последовательных измерениях на 2 ммоль/л относительно ГПН в течение 3 ч после измерения), ГПН (первое значение концентрации глюкозы после ночи [после 05:59 утра] до первого повышения уровня глюкозы до 09:00 утра), показатель HbA1c, количество и длительность эпизодов гипогликемии (< 3,9 ммоль/л и клинически значимой гипогликемии < 3 ммоль/л) в течение 24 ч. Показатель TIR и периоды гипогликемии и гипергликемии выражены в виде процента измерений, находящихся в пределах каждого из указанных диапазонов концентрации глюкозы, и среднего количества минут в сутки, когда значения находились в пределах указанных диапазонов [15]. Гипогликемию устанавливали в случае выявления не менее чем двух последовательных показателей концентрации глюкозы ниже 3 ммоль/л с интервалом 15 мин, при этом завершением

эпизода считали выявление двух последовательных показателей, равных или превышающих данное пороговое значение. Вариабельность гликемии оценивали путем анализа коэффициента вариации среднесуточной концентрации глюкозы и средней амплитуды колебаний концентрации глюкозы в крови.

На каждом визите регистрировали случаи госпитализации по поводу диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии, число несерьезных эпизодов гипогликемии, серьезные нежелательные явления (СНЯ), явления со смертельным исходом и случаи беременности.

Измерения, сделанные на визите 1 (или в течение предыдущих 3 месяцев до визита 1 для показателя HbA1c и ГПН), далее указывали как показатели на исходном уровне.

Статистический анализ

Основные и дополнительные конечные точки анализировали с использованием парного t критерия с целью оценки статистической значимости среднего изменения каждого из параметров от исходного уровня до 12 или 24 недели.

Опросник TRIM-D [21, 22] состоит из 28 пунктов, сгруппированных по 5 разделам (бремя лечения, повседневная активность, лечение сахарного диабета, соблюдение лечения и физиологическое состояние здоровья), которые оценивали от 1 до 5 (более высокие баллы указывают на более благоприятный исход). Неблагоприятное воздействие, связанное с проводимой терапией, рассчитывали путем сложения всех пунктов с преобразованием значений таким образом, чтобы они входили в диапазон от 0 до 100. Общую меру воздействия на заболевание, связанную с лечением, можно было рассчитать только при условии наличия баллов по всем разделам. Опросник DTSQ [23, 24] представляет собой инструмент из шести пунктов для оценки исходов пациентами (удовлетворенность лечением и частота эпизодов гипер- и гипогликемии по собственным ощущениям пациента), оцениваемых в баллах по шкале от 0 до 6 (более высокие баллы указывают на более благоприятный исход). При отсутствии ответа на один или более пунктов общий балл удовлетворенности терапии не рассчитывали. Изменения баллов относительно исходного уровня сравнивали с использованием парных t критериев, аналогичных таковым, которые использовали для основного анализа.

Данные мониторинга глюкозы состояли из совокупного анализа данных всех пациентов. Показатели НМГ рассчитывали в соответствии с международными руководствами по показателям НМГ [20]. Все сравнения между визитами осуществляли с использованием парных t критериев. Все критерии, использованные для анализа, были двусторонними с 5 % уровнем значимости.

Данные по безопасности, основания для назначения/досрочного прекращения и изменения сроков введения

инсулина обобщены с использованием методов описательной статистики.

В данное исследование планировали включить 220 пациентов, получавших инсулинотерапию в режиме МИИ, с учетом 10 % исключения на этапе скрининга и 15 % досрочного выбывания по любой причине до завершения 24-недельного периода наблюдения.

Результаты

Данное исследование проводили на базе 41 исследовательского центра Германии в период с марта 2018 г. по сентябрь 2019 г. В исследование было вклю-

чено 244 пациента, 241 пациент получил лечение сверхбыстродействующим инсулином аспарт. *Сверхбыстродействующий инсулин аспарт назначали, в основном, по одной из трех причин: для улучшения гликемического профиля пациента, при недостаточном снижении HbA1c на фоне уже проводимой терапии и для обеспечения гибкости в режиме дозирования при болюсном введении инсулина.* Исходные характеристики представлены в таблице 1. Из 155 пациентов, которые входят в ГОЭ, для 92 пациентов были получены достаточно полные данные мониторингования глюкозы по требованию (табл. 1). Данные, представленные по конечным точкам эффективности, получены по ГОЭ, данные по безопасности получены по ГОБ (n = 241).

	Общая популяция в исследовании		Подгруппа пациентов, использовавших систему мониторинга глюкозы	
	ГПА ^a (n = 243)	ГОЭ ^b (n = 155)	ГПА ^a (n = 206)	ГОЭ ^b (n = 92)
Возраст, лет	49,9 (16,6)	48,9 (16,5)	51,0 (16,7)	52,5 (15,7)
Пол, n (%) ^c				
Женский	107 (44,0)	77 (49,7)	95 (46,1)	46 (50,0)
Мужской	135 (55,6)	78 (50,3)	110 (53,4)	46 (50,0)
Масса тела, кг	83,5 (18,6)	83,3 (18,7)	82,7 (17,4)	82,5 (16,9)
ИМТ, кг/м ²	28,1 (5,6)	28,1 (5,8)	28,0 (5,2)	27,9 (5,1)
Длительность сахарного диабета, лет	18,8 (12,4)	18,3 (12,2)	19,2 (12,3)	19,4 (13,2)
Гликированный гемоглобин A1c, %	8,1 (0,6)	8,1 (0,6)	8,1 (0,6)	8,1 (0,5)
Категории по показателю HbA1c, n (%)				
< 7,5 %	9 (3,7)	0	8 (3,9)	0
от 7,5 до < 8,5 %	170 (70,0)	117 (75,5)	146 (70,9)	68 (73,9)
от 8,5 до < 9,5 %	52 (21,4)	34 (21,9)	44 (21,4)	23 (25,0)
≥ 9,5 %	10 (4,1)	4 (2,6)	7 (3,4)	1 (1,1)
Данные отсутствуют	2 (0,8)	0	1 (0,5)	0
ГПН, мг/дл	171,3 (77,5)	166,9 (71,3)	171,6 (75,1)	155,6 (70,4)
ГПН, ммоль/л ^d	9,5 (4,3)	9,3 (4,0)	9,5 (4,2)	8,6 (3,9)
Назначенная доза базального инсулина, ЕД	27,5 (15,0)	27,0 (13,2)	27,2 (14,0)	26,0 (11,2)
Назначенная доза прандиального инсулина, ЕД	31,1 (17,4)	31,4 (16,8)	30,7 (16,0)	30,3 (14,9)

Данные представлены как средние ± СО, если не указано иное.

^aГПА: все включенные пациенты, которые подписали форму информированного согласия на участие в исследовании кроме пациентов, отсеянных при скрининге.

^bГОЭ: все пациенты из ПОБ без значимых отклонений от протокола, которые продолжали получать лечение до визита 3 в рамках исследования.

^cУ одного пациента, включенного в подгруппу НМГ, эти данные отсутствовали.

^dРассчитывали путем деления данных в мг/дл на 18,02.

ИМТ – индекс массы тела; ГПН – уровень глюкозы в плазме крови натощак; HbA1c, – гликированный гемоглобин A1c; n – число пациентов; ЕД – международная единица.

Основная конечная точка эффективности: динамика изменений показателя HbA1c

У пациентов, получавших сверхбыстродействующий инсулин аспарт, наблюдалось значимое среднее уменьшение на $-0,19\%$ (95 % ДИ: от $-0,27$ до $-0,10$; $p < 0,0001$) показателя HbA1c с $8,1\%$ на исходном уровне до $7,9\%$ на 24-й неделе (ГОЭ-Т; рис. 1). Показатель HbA1c на 12-й неделе составил $7,9\%$, что также является значимым снижением относительно исходного уровня ($-0,15$; 95 % ДИ: от $-0,24$ до $-0,07$; $p = 0,001$).

Данные системы мониторинга глюкозы

Значимое снижение от исходного уровня до 24 недели также отмечено по таким показателям, как средний уровень постпрандиальной гликемии ($-0,8$ ммоль/л,

$p = 0,002$), ГПН ($-0,8$ ммоль/л, $p = 0,005$) и HbA1c ($-0,2\%$ [0,8], $p = 0,035$) (табл. 2).

Показатели HbA1c представлены на рисунке 2 (ГОЭ).

Процент измерений в пределах каждого из диапазонов концентрации глюкозы представлен на рисунке 3. Изменения от исходного уровня до 24 недели состояли в следующем: процент измерений в пределах целевого диапазона концентрации глюкозы ($3,9-10$ ммоль/л) увеличился с $46,9$ до $50,1\%$ ($p = 0,01$), процент изменений, превышающих 10 ммоль/л, снизился с $49,1$ до $46,1\%$ ($p = 0,026$), в то время как процент изменений, превышающих $13,9$ ммоль/л, снизился с $20,4$ до $17,9\%$ ($p = 0,013$), а процент изменений в пределах низкого или очень низкого диапазона концентрации глюкозы остался без изменений. Изменение среднего коли-

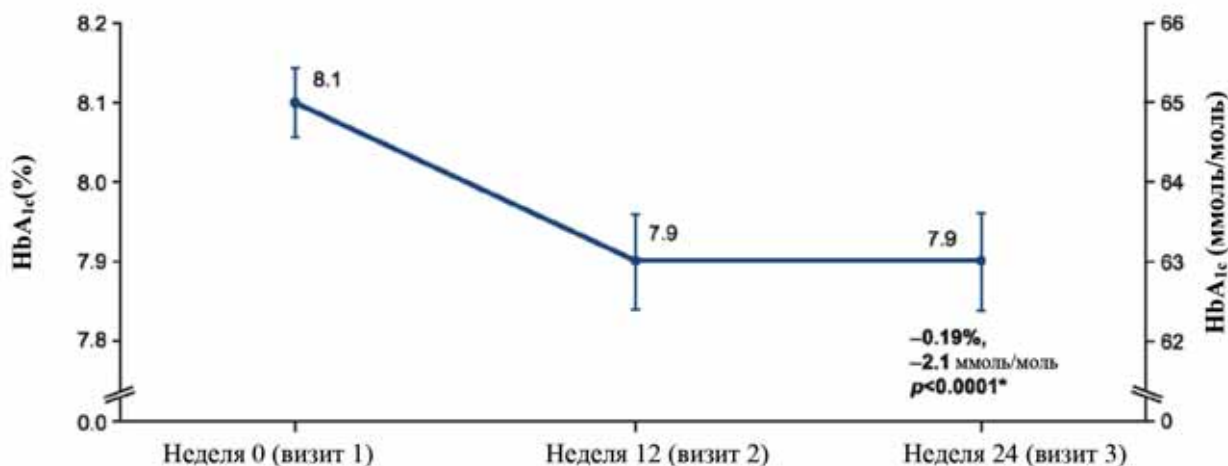


Рисунок 1. Средние показатели HbA1c, ГОЭ-Т (n = 170). *Среднее для парных различий между визитами у каждого пациента; значения представлены в виде среднего со стандартной ошибкой среднего

ГОЭ-Т – расширенная популяция для оценки эффективности для основной конечной точки; HbA1c – гликированный гемоглобин A1c.

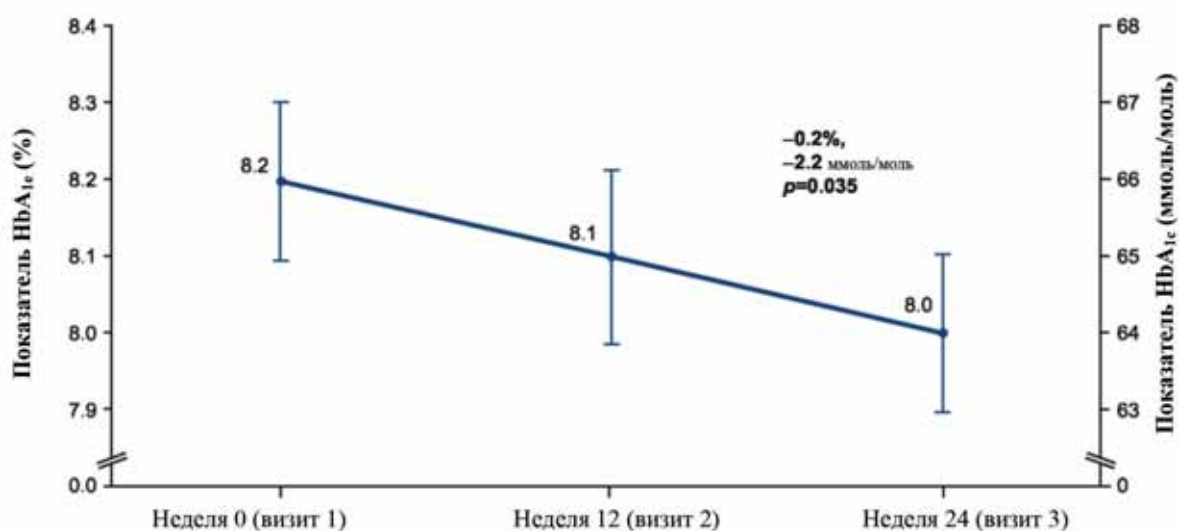


Рисунок 2. Средний показатель HbA1c, ГОЭ (n = 92). ГОЭ – группа пациентов, оценивающая эффективность с достаточным количеством данных системы мониторинга глюкозы; HbA1c – гликированный гемоглобин A1c.

Системы мониторинга глюкозы	
Таблица 2. Совокупные результаты системы мониторинга глюкозы в динамике, группа для оценки эффективности	
Средний (СО) постпрандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	
N ^b	89 ^b
Исходный уровень; неделя 0	11,9 (2,3)
Неделя 12	11,3 (2,3)
Неделя 24	11,0 (2,4)
Изменение постпрандиального уровня глюкозы с 0-й недели до 24-й недели	-0,8 (2,4) p = 0,002
Средний препрандиальный уровень (СО) глюкозы натощак (до 9 утра), ммоль/л	
N ^b	89 ^b
Исходный уровень; неделя 0	8,6 (2,4)
Неделя 12	8,1 (2,3)
Неделя 24	7,8 (2,4)
Изменение препрандиального уровня глюкозы натощак с недели 0 до недели 24	-0,8 (2,4), p = 0,005
Средний (СО) показатель HbA1c, %	
N	92
Исходный уровень; неделя 0	8,2 (1,0)
Неделя 12	8,1 (1,1)
Неделя 24	8,0 (1,0)
Изменение показателя HbA1c с недели 0 до недели 24	-0,2 (0,8), p = 0,035
Средний (СО) уровень глюкозы в интерстициальной жидкости, ммоль/л	
N	92
Исходный уровень; неделя 0	10,4 (1,6)
Неделя 12	10,3 (1,8)
Неделя 24	10,1 (1,5)
Изменение среднего уровня глюкозы в интерстициальной жидкости с недели 0 до недели 24	-0,3 (1,3), p = 0,035
Средний (СО) коэффициент вариации, %	
N	92
Исходный уровень; неделя 0	38,7 (6,6)
Неделя 12	37,9 (5,8)
Неделя 24	38,4 (5,6)
Изменение среднего коэффициента вариации с недели 0 до недели 24	-0,4 (5,7), p = 0,541
Средняя (СО) MAGE	
N	92
Исходный уровень; неделя 0	162,0 (33,9)
Неделя 12	155,2 (34,3)
Неделя 24	154,4 (29,4)
Изменение MAGE с недели 0 до недели 24	-7,5 (32,8), p = 0,03

^aГОЭ: все пациенты из ГОБ без значимых отклонений от протокола, которые продолжали получать лечение до визита 3 в рамках исследования.

^bN – количество измерений для постпрандиальной гликемии и ГПН составили 89 (исходный уровень), 88 (неделя 12 и 24) и 86 (изменение показателя).

MAGE – средняя амплитуда колебаний концентрации глюкозы.

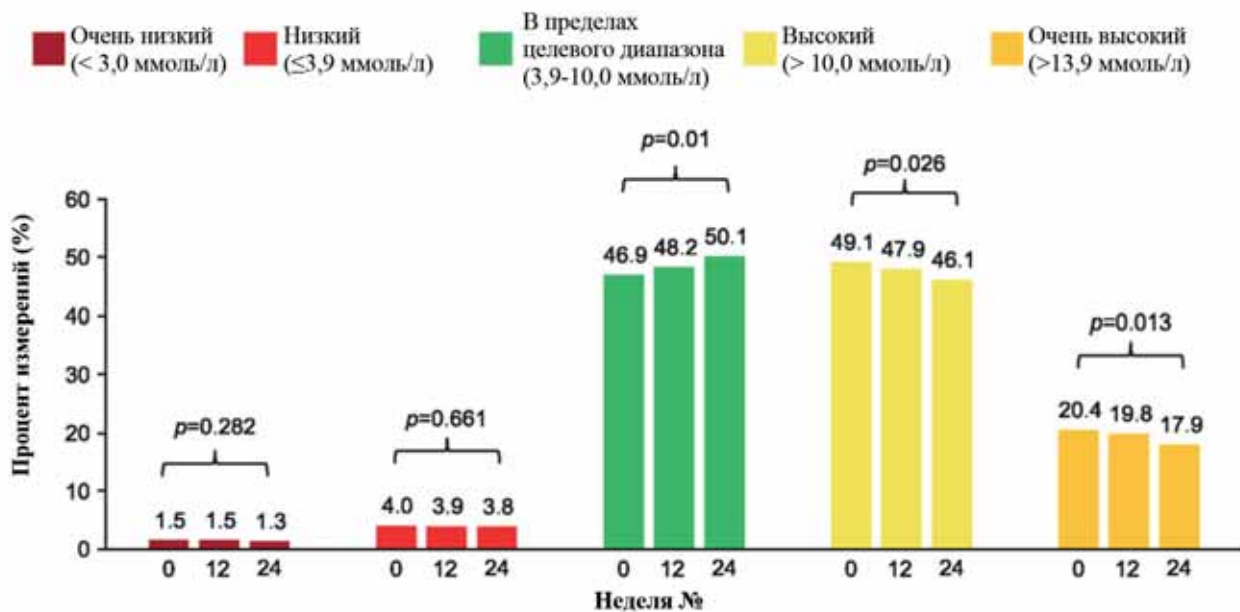


Рисунок 3. Средний процент измерений в пределах каждого из диапазонов концентрации глюкозы, ГОЭ с достаточным количеством данных непрерывного мониторинга концентрации глюкозы (n = 92)

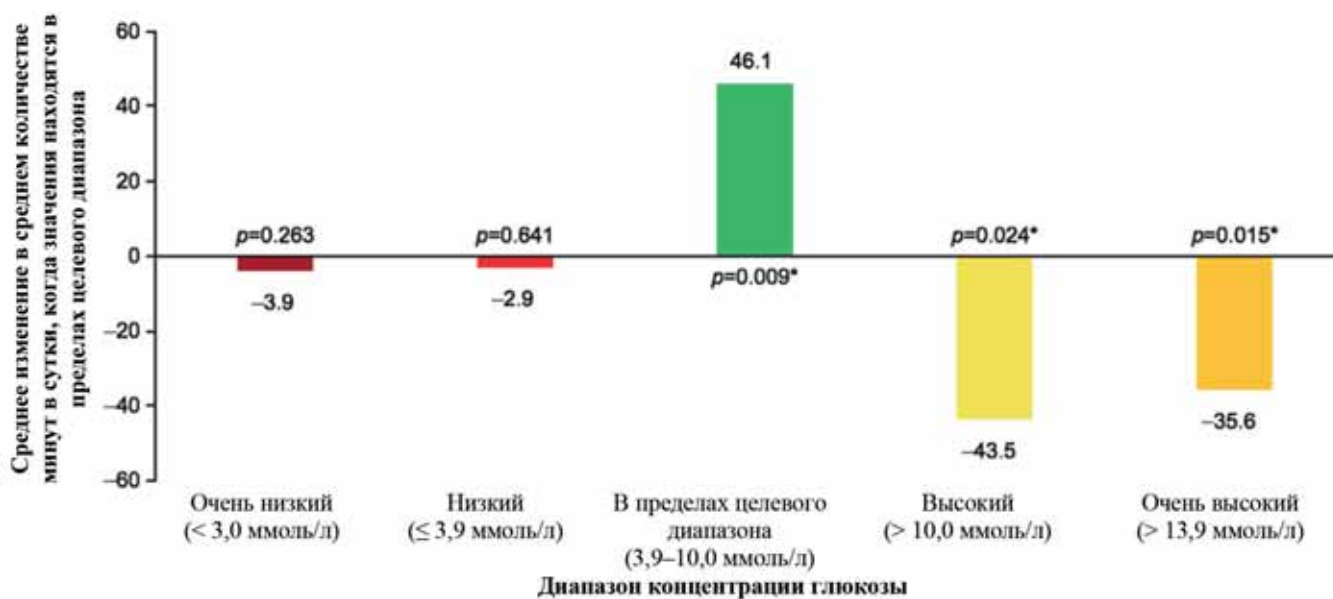


Рисунок 4. Среднее значение изменения среднего количества минут в сутки, когда концентрация глюкозы находится в пределах каждого из диапазонов концентрации глюкозы, от исходного уровня до 24 недели (n = 92). * – Значимое различие в сравнении с исходным уровнем. ГОЭ – популяция для оценки эффективности.

чества минут в сутки, когда концентрация глюкозы находится в пределах каждого из оцениваемых диапазонов, представлено на рисунке 4. Среднее количество минут в сутки, когда уровень глюкозы находится в пределах целевого диапазона, значимо увеличилось на 46,1 мин ($p = 0,009$), что сопровождалось значимым снижением периодов гипергликемии (-43,5 мин, $p = 0,024$ для значений выше 10 ммоль/л -35,6 мин, $p = 0,015$ для значений выше 13,9 ммоль/л), в то вре-

мя как периоды гипогликемии остались практически без изменений. Не выявлено значимых различий в среднем общем количестве эпизодов гипогликемии, включая эпизоды с очень низким уровнем глюкозы (< 3,0 ммоль/л) и эпизоды с низким уровнем глюкозы (< 3,9 ммоль/л).

В целом, отмечено снижение среднего уровня глюкозы в интерстициальной жидкости от исходного уровня до 12 и 24 недели (табл. 2). Данное снижение оказалось

наиболее выраженным на 24-й неделе (-0,3 ммоль/л; СО 24,2, $p = 0,035$, ГОЭ, табл. 2).

Отмечено небольшое среднее изменение коэффициента вариации на 12 и 24 неделе по сравнению с исходным уровнем (-0,8 на 12 неделе, -0,4 на 24 неделе; не значимое изменение; табл. 2). *Снижение MAGe на 12-й и 24-й неделе было значимым* (-6,7 на 12-й неделе [$p = 0,03$], -7,5 на 24-й неделе [$p = 0,03$]; табл. 2).

Дополнительные конечные точки

Уровень ГПН. Изменение ГПН от исходного уровня до 24 недели (-0,2 ммоль/л [95 % ДИ: от -19,46 до 12,21]) и до недели 12 (-0,4 ммоль/л [95 % ДИ: от -22,06 до 5,85]) было небольшим и статистически не значимым.

Доза инсулина. Изменение дозы базального (0,5 ЕД [95 % ДИ: от -0,42 до 1,41]) и болюсного (-1,2 ЕД [95 % ДИ: от -3,00 до 0,71]) инсулина по сравнению с периодом применения предшествующей терапии до 24 недели не было статистически значимым. Аналогичным образом, не было отмечено значимого различия в соотношении дозы базального / болюсного инсулина от исходного уровня до 24 недели (-8,9 [95 % ДИ от -40,36 до 22,65]).

После перехода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт небольшое число пациентов изменило время введения инсулина и стало вводить его после начала приема пищи: 3,2 % (5/155) на исходном уровне по сравнению с 9,2 % (14/153) на 24 неделе.

Исходы, сообщенные пациентами. Отмечено улучшение качества жизни от исходного уровня до 24 недели: общий балл DTSQ в ГОЭ повысился на 1,7 (95 % ДИ: 0,71 - 2,72; $p = 0,001$), а общий балл TRIM-D

повысился на 5,8 (95 % ДИ: 4,08–7,53; $p < 0,0001$) (табл. 3 для ГОЭ и ГПА).

Данные по безопасности. В целом, у 5 пациентов было зарегистрировано 6 СНЯ до завершения исследования: 5 СНЯ у 4 пациентов были без смертельного исхода; 1 СНЯ имело смертельный исход.

Явление со смертельным исходом произошло после того, как пациент (54-летний мужчина) катался на лыжах и занимался параглайдингом, а затем у него был зарегистрирован очень низкий уровень сахара в крови. Причину смерти не зарегистрировали и оказалось невозможным установить, принимал ли пациент пищу и получил ли он дозу инсулина в тот день. Среди СНЯ без смертельного исхода 5 (у 4 пациентов) привели к госпитализации по поводу кетоацидоза (4 явления были умеренными, а одно было тяжелым; 3 явления возникли на фоне гипергликемии, которая характеризовалась такой же степенью тяжести, что и диабетический кетоацидоз; все явления были признаны не связанными с исследуемым препаратом). В целом, это не отразилось на существующей оценке профиля безопасности сверхбыстродействующего инсулина аспарт.

Обсуждение

Исследование в условиях реальной клинической практики, проведенное с участием взрослых пациентов с СД1 в Германии, подтвердило результаты первоначальных исследований, которые продемонстрировали улучшение контроля постпрандиальной гликемии на фоне применения инсулина аспарт, кото-

Таблица 3. Баллы по опроснику удовлетворенности лечением сахарного диабета и по опроснику для определения меры воздействия на сахарный диабет на исходном уровне, на 24 неделе и изменение с исходного уровня до 24 недели, популяция полного анализа и популяция для оценки эффективности

	Исходное значение	Неделя 24	Изменение от исходного уровня до 24 недели	95 % ДИ	Значение p
ГПА ^a					
Опросник для оценки удовлетворенности лечением сахарного диабета	27,8 (5,6)	29,4 (5,5)	1,7 (6,2)	0,71-2,72	0,001
Опросник для определения меры воздействия на сахарный диабет, связанной с лечением	69,6 (11,1)	75,4 (11,7)	5,8 (9,7)	4,08-7,53	< 0,0001
ГОЭ ^b					
Опросник для оценки удовлетворенности лечением сахарного диабета	28,0 (5,6)	29,6 (5,3)	1,7 (6,4)	0,82-2,65	0,001
Опросник для определения меры воздействия на сахарный диабет, связанной с лечением	69,9 (11,5)	75,5 (11,7)	5,7 (9,9)	4,24-7,25	< 0,0001

Данные представлены как средние (СО), если не указано иное

^aГПА: все включенные пациенты, которые подписали форму информированного согласия на участие в исследовании кроме пациентов, отсеянных при скрининге.

^bГОЭ: все пациенты из ПОБ без значимых отклонений от протокола, которые продолжали получать лечение до визита 3 в рамках исследования.

ДИ – доверительный интервал.

рое способствовало значимому улучшению показателя HbA1c [2, 3], а также улучшение показателя TIR на 24-й неделе без увеличения периодов гипогликемии. Снижение показателя HbA1c от исходного уровня в данном исследовании было более выраженным, чем различие между результатами применения сверхбыстродействующего инсулина аспарт и ИАсп на основании данных за 26 недель и 52 недели в исследованиях Onset-1 и Onset-8 [3, 4]. В целом, данные по ГПА и ГОЭ коррелировали, что свидетельствует о том, что на достоверность выводов не повлияло включение в исследование только пациентов с высокой степенью приверженности к лечению. Кроме того, средние дозы инсулина и среднее соотношение доз базального / болюсного инсулинов остались без изменений, подтверждая результаты рандомизированных, контролируемых исследований, свидетельствующих о том, что благоприятный эффект возникает исключительно за счет смены болюсного инсулина [3, 4]. В целом, результаты нашего исследования подтверждают целесообразность перехода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт в комбинации с применением системы мониторинга глюкозы у пациентов с СД1, находящихся на инсулинотерапии, особенно, у пациентов, нуждающихся в улучшении контроля гликемии и / или более гибком режиме введения болюсного инсулина.

В нашем исследовании у 92 пациентов удалось получить на 80 % полный 2-недельный набор данных на каждом визите, что позволило выполнить совокупный анализ всех показателей мониторинга глюкозы у каждого пациента. Эти показатели позволили более полно оценить контроль гликемии у пациентов по сравнению с оценкой только показателей HbA1c [20]. Данные мониторинга гликемии продемонстрировали значимое снижение среднесуточного уровня глюкозы, а также постпрандиальной гликемии и ГПН. Такие результаты также коррелируют с улучшением постпрандиальной гликемии на фоне применения сверхбыстродействующего инсулина аспарт в ходе клинических исследований после стандартизированного приема жидкой пищи у взрослых пациентов или в подгруппе НМГ детей в исследовании Onset-7 (в обоих случаях пациенты получали инсулинотерапию в режиме МИИ) [3, 11]. Сокращение периода гипергликемии и увеличение показателя TIR, вероятно связано со снижением постпрандиальной гликемии. Так как на контроль постпрандиальной гипергликемии у пациентов с СД1 в наибольшей степени влияет доза болюсного инсулина, эти данные показывают, что сверхбыстродействующий инсулин аспарт может помочь улучшить общий контроль гликемии за счет снижения колебаний постпрандиальной гликемии в условиях реальной клинической практики.

Хотя измерение показателя HbA1c проводят, как правило, во всех клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом, с помощью одного этого показателя невозможно определить важные изменения или колебания показателей гликемии.

Показатель TIR в настоящее время считают важным параметром у пациентов с сахарным диабетом [15, 25–27], и в ряде исследований была продемонстрирована связь между показателем TIR и риском осложнений сахарного диабета [28–31]. К примеру, согласно Beck et al., риск прогрессирования ретинопатии увеличивается на 64 % при каждом снижении TIR на 10 % [29]. Следовательно, статистически значимые улучшения показателя TIR, отмеченные после назначения сверхбыстродействующего инсулина аспарт в данном исследовании, можно считать важным результатом. Для оценки вариабельности гликемии предлагали несколько разных показателей [20]. Хотя значимых изменений такого простого для расчета показателя, как коэффициент вариации, выявлено не было, установлено статистически значимое различие в MAGE на 24-й неделе, который является классическим маркером амплитуды колебаний глюкозы. При расчете данного показателя вариабельности гликемии используют формулу без временного компонента, то есть данный показатель зависит исключительно от степени колебаний показателей гликемии от минимума до максимума, вне зависимости от времени, которое занимает переход от одного экстремального значения до другого [32]. Влияние вариабельности глюкозы на долгосрочные исходы противоречиво, однако в некоторых исследованиях была продемонстрирована связь между вариабельностью гликемии и ретинопатией, микроальбуминурией и нейропатией [33, 34]. Это, в свою очередь, подчеркивает ценность данных, полученных с использованием новых технологий, таких как система мониторинга глюкозы.

Также следует сообщить, что исследования в условиях реальной практики, такие как GoBolus, в качестве параметров оценки используют не только показатель HbA1c, но и исходы, оцениваемые пациентами [35]. Улучшение удовлетворенности лечением по результатам опросников DTSQ и TRIM-D, наблюдавшееся в исследовании GoBolus, может отражать весь спектр улучшений контроля гликемии, а также свидетельствовать о важном преимуществе сверхбыстродействующего инсулина аспарт — в возможности гибкого дозирования по сравнению с другими доступными в настоящее время болюсными инсулинами. Однако хотя изменения DTSQ и TRIM-D и были статистически значимыми, но фактически были небольшими. Ввиду отсутствия предварительно установленного минимального важного изменения для многих инструментов для оценки исходов пациентами, включая и эти опросники, клиническую значимость данных различий еще предстоит определить.

Основные ограничения данного исследования связаны с наблюдательным, открытым характером его дизайна, что могло отразиться на исходах. Полные и надежные данные мониторинга глюкозы были получены у 92 пациентов в ГОЭ (у 63 пациентов данные оказались недостаточного качества): ограниченная

выборка, отражающая наблюдательный характер дизайна нашего исследования. Исследования в условиях реальной клинической практики больше подвержены таким систематическим ошибкам, как систематическая ошибка отбора [36], в этом случае решение назначить сверхбыстродействующий инсулин аспарт может быть связано с пациентом или характеристиками заболевания, контроль которых был бы предусмотрен в рамках рандомизированного, контролируемого исследования. Характер данного исследования не предусматривал задействование центральной лаборатории; в связи с этим нельзя исключить различия, например, в процедурах измерения показателя HbA1c в местных лабораториях, однако национальные руководства Германии допускают использование только методов с доказанным качеством [37, 38], поэтому данные можно считать надежными. Кроме того, так как в исследовании не было предусмотрено контрольной группы, не было способа подтвердить, насколько отличались бы клинические показатели, если бы пациентов не перевели на сверхбыстродействующий инсулин аспарт. Например, мы не можем исключить того, что некоторое улучшение контроля гликемии обусловлено усовершенствованием навыков использования пациентами системы мониторинга глюкозы во время исследования. Однако влияние этого ограничения было сведено к минимуму, за счет включения только тех пациентов, которые регулярно использовали свое устройство мониторинга глюкозы в течение не менее чем 6 месяцев до начала исследования.

Основным преимуществом данного исследования было включение пациентов в условиях реальной жизни, когда решение о назначении сверхбыстродействующего инсулина аспарт было принято вне зависимости от участия в исследовании. Критерии включения были достаточно широкими, чтобы популяция в исследовании соответствовала популяции, получающих лечение в клиниках Германии, а также, возможно, в странах с аналогичной системой здравоохранения.

Соответственно, полученные результаты позволяют получить важные знания о влиянии мониторинга глюкозы и применения сверхбыстродействующего инсулина аспарт у пациентов в клинике и заслуживают дальнейшего изучения на глобальном уровне.

Заключение

Данное исследование, проведенное в Германии, подтвердило клиническую пользу сверхбыстродействующего инсулина аспарт, установленную в рандомизированных, контролируемых исследованиях серии «Onset» у пациентов с СД1, получающих инсулинотерапию в режиме МИИ, а также показало ценность системы мониторинга глюкозы для демонстрации влияния терапии. Отмечено улучшение контроля гликемии исходя из анализа данных по HbA1c

и мониторинга глюкозы за счет снижения колебаний показателей глюкозы, при этом такой результат был достигнут без изменения типа базального инсулина и средней дозы инсулина.

Информация о финансировании

Спонсором исследования была компания Ново Нордиск. Написание медицинского текста и редактирование также было оплачено компанией Ново Нордиск.

Литература

1. American Diabetes Association: 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S98–S110.
2. Russell-Jones D., Bode B.W., De Block C., et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multi-center, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care* 2017;40:943–950.
3. Mathieu C., Bode B.W., Franek E., et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes ObesMetab* 2018; 20:1148–1155.
4. Buse J.B., Carlson A.L., Komatsu M., et al. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes ObesMetab* 2018; 20:2885–2893.
5. Klonoff D.C., Evans M.L., Lane W., et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes ObesMetab* 2019;21:961–967.
6. Kildegaard J., Buckley S.T., Nielsen R.H., et al. Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharm Res* 2019; 36:49.
7. Heise T., Pieber T.R., Danne T., et al. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56:551–559.
8. Bowering K., Case C., Harvey J., et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2 trial. *Diabetes Care* 2017; 40:951–957.
9. Rodbard H.W., Tripathy D., Vidrio Velazquez M., et al. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes ObesMetab* 2017; 19:1389–1396.
10. Lane W.S., Favaro E., Rathor N., et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insu-

- lin degludec with or without metformin, in adults with type 2 diabetes (onset 9). *Diabetes Care* 2020; 43:1710–1716.
11. Bode B.W., Iotova V., Kovarenko M., et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes: the onset 7 Trial. *Diabetes Care* 2019; 42:1255–1262.
 12. Anderson J.H., Jr., Brunelle R.L., Koivisto V.A., et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 1997; 46:265–270.
 13. Home P.D., Lindholm A., Hylleberg B., et al. Improved glycaemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21:1904–1909.
 14. Andersen G., Meiffren G., Lamers D., et al. Ultra-rapid BioChaperoneLispro improves postprandial blood glucose excursions vs insulin lispro in a 14-day crossover treatment study in people with type 1 diabetes. *Diabetes ObesMetab* 2018; 20:2627–2632.
 15. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42:1593–1603.
 16. Bailey T., Bode B.W., Christiansen M.P., et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes TechnolTher* 2015; 17:787–794.
 17. Evans M., Welsh Z., Ells S., et al. The impact of flash glucose monitoring on glycaemic control as measured by HbA1c: a meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther* 2020; 11:83–95.
 18. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practice (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25:2–10.
 19. World Medical Association: World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310:2191–2194.
 20. Danne T., Nimri R., Battelino T., et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40:1631–1640.
 21. Treatment Related Impact Measure-Diabetes (TRIM-D) User Manual_Version 1.1; August 2017. <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/treatment-related-impact-measure-for-diabetes>
 22. Novo Nordisk: TRIM-D questionnaire—TRIM-D version of 04 Nov 08. German (Germany): MAPI Research Institute, 2008.
 23. Bradley C: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) User Guidelines: Health Psychology Research Ltd., 2016.
 24. C B. DTSQc. German for Germany 19.5.06 (from standard UK English rev. 4.3.98; Intro. for Novo Nordisk 24.3.06), 2006.
 25. Runge A.S., Kennedy L., Brown A.S., et al. Does time-in-range matter? Perspectives from people with diabetes on the success of current therapies and the drivers of improved outcomes. *Clin Diabetes* 2018; 36:112–119.
 26. Gabbay MAL, Rodacki M., Calliari L.E., et al. Time in range: a new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. *DiabetolMetabSyndr* 2020; 12:22.
 27. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia* 2020; 63:242–252.
 28. Guo Q., Zang P., Xu S., et al. Time in range, as a novel metric of glycemic control, is reversely associated with presence of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy independent of HbA1c in Chinese type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2020; 2020:5817074.
 29. Beck R.W., Bergenstal R.M., Riddlesworth T.D., et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019; 42:400–405.
 30. Mayeda L., Katz R., Ahmad I., et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8:e000991.
 31. Lu J., Ma X., Zhou J., et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41:2370–2376.
 32. Service F.J. Glucose variability. *Diabetes* 2013; 62:1398–1404.
 33. Sartore G., Chilelli N.C., Burlina S., et al. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *ActaDiabetol* 2013; 50:437–442.
 34. Soupal J., Skrha J., Jr., Fajmon M., et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with micro-vascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes TechnolTher* 2014; 16:198–203.
 35. Agiostratidou G., Anhalt H., Ball D., et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care* 2017; 40:1622–1630.
 36. Blonde L., Khunti K., Harris S.B., et al. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *AdvTher* 2018; 35:1763–1774.
 37. Petersmann: *Diabetologie* 2019; 14:S111–S118.
 38. German Medical Association: Neufassung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen—Rili-BAK [New version of the guideline of the German Medical Association for quality assurance of medical laboratory examinations (Rili-BAK)]. *DtschArztebl* 2019; 116:A-2422/B-1990/C-1930.

Время пришло

...для нового сверхбыстродействующего
прандиального инсулина с улучшенным
профилем действия*

Фиасп®

единственный
сверхбыстродействующий
инсулин аспарт¹⁻³

»»» Лучший контроль гликемии^{4-6*}

»»» Без увеличения риска всех
гипогликемий^{4-6*}

»»» Гибкий график введения^{7**}

»»» Содержит вспомогательный
компонент никотинамид[‡]

Разрешен к применению с 1 года⁷

* По сравнению с НовоРапид®

** Подкожное введение за 2 минуты до или в течение 20 минут после начала приема пищи⁷

‡ Никотинамид обеспечивает более быстрое всасывание и раннее появление инсулина в кровотоке пациента, что приближает профиль действия Фиасп® к физиологической секреции инсулина в ответ на прием пищи.

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, М., 2019. Сахарный диабет. 2019;22(S1). DOI: 10.14341/DM221S1.
2. Клинические рекомендации Сахарный диабет 1 типа у взрослых. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/963>. 3. Клинические рекомендации Сахарный диабет 2 типа у взрослых. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/970>. 4. Russell-Jones et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). Diabetes Care 2017;40:943-50. 5. Bowering et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. Diabetes Care 2017;40:951-7. 6. Klonoff et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). Diabetes Obes Metab 2018; doi: 10.1111/dom.13610. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Фиасп®, <http://grls.rosminzdrav.ru/>.

Регистрационный номер: ЛП-005882. **Торговое наименование:** Фиасп®. **Международное непатентованное наименование:** инсулин аспарт. **Фармакотерапевтическая группа:** Гипогликемическое средство, аналог человеческого инсулина короткого действия. **Код АТХ** A10AB05. **Фармакологические свойства.** Препарат Фиасп® начинает действовать на 5 минут быстрее, а максимальный уровень инфузии глюкозы достигается на 11 минут раньше по сравнению с препаратом НовоРапид®. Подкожное (п/к) болюсное введение инсулина аспарт сверхбыстродействующего приводит к более раннему началу действия и значительно более раннему гипогликемическому эффекту в сравнении с препаратом НовоРапид®. **Показания к применению.** Терапия сахарного диабета у взрослых, подростков и детей старше 1 года. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к инсулину аспарт или любому из вспомогательных веществ в составе препарата. **Применение в период беременности и грудного вскармливания.** Препарат Фиасп® можно применять во время беременности и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Препарат Фиасп® представляет собой инсулин для п/к введения в непосредственной связи с приёмом пищи: вводят за 2 минуты до приёма пищи. Препарат можно вводить в течение 20 минут после начала приёма пищи. Доза препарата Фиасп® определяется индивидуально в соответствии с потребностями пациента. **Побочное действие.** Наиболее частой нежелательной реакцией, о которой сообщалось во время лечения, является гипогликемия. **Передозировка.** Определённой дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая по сравнению с потребностью пациента доза препарата. **Особые указания.** **Гипогликемия.** Поскольку препарат Фиасп® следует вводить за 2 минуты до приёма или в течение 20 минут после начала приёма пищи, необходимо учитывать время начала действия препарата при его применении у пациентов с сопутствующими заболеваниями или терапией, которые могут снижать скорость всасывания пищи. **Дети и подростки.** Во избежание ночной гипогликемии рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови при применении препарата Фиасп® во время последнего приема пищи. **Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина.** Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития ХСН. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и ХСН, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить. **Антитела к инсулину.** При применении инсулина возможно образование антител. В редких случаях при образовании антител может потребоваться коррекция дозы инсулина для предотвращения случаев гипергликемии или гипогликемии. **Предотвращение случайных ошибок при применении препаратов инсулина.** Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке во избежание случайного перепутывания препарата Фиасп® с другим инсулином. **Форма выпуска.** Раствор для подкожного и внутривенного введения, 100 ЕД/мл, шприц-ручки ФлекТач® 3 мл №5. **Срок годности.** 30 месяцев. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. **Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.**

Только для специалистов здравоохранения

RU20FSP00014



ООО «Ново Нордиск»

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41

Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13

www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

Фиасп®
сверхбыстродействующий
инсулин аспарт