

Гнучкість дозування базальних інсулінів на тлі фізичних вправ

Порівняння ефективності інсуліну гларгіну 300 Од/мл та інсуліну деглюдеку 100 Од/мл у дорослих із цукровим діабетом 1 типу при заняттях фізичними вправами: рандомізоване перехресне дослідження

Фізична активність і регулярні фізичні вправи є наріжними каменями сучасного лікування цукрового діабету (ЦД). Незважаючи на те що фізична активність сприяє поліпшенню глікемічного контролю, меншій варіабельності глікемії та зменшенню кількості екзогенного інсуліну [1-3], особи з ЦД 1 типу часто нехтують регулярними фізичними вправами. Основною причиною може бути страх розвитку гіпоглікемії [5]. Було визначено різні стратегії терапії для зниження ризику гіпоглікемії [1-2] і збільшення часу в цільовому діапазоні глюкози 3,9-10,0 ммоль/л (ЧЦД⁷⁰⁻¹⁸⁰) при фізичних вправах [3].

Ключові слова: час у цільовому діапазоні, час нижче цільового діапазону, фізичні вправи, цукровий діабет 1 типу, базальний інсулін II покоління.

Фізична активність і заняття фізичними вправами пов'язані з додатковим ризиком гіпоглікемії, отже, необхідне ретельне вивчення цієї проблеми. Оскільки часто люди займаються фізичними вправами ввечері [24] і ці заняття через роботу і (або) погодні умови часто відбуваються спонтанно, існує потреба у вивченні того, який базальний інсулін II покоління можна найкраще інтегрувати в гнучкий і фізично активний спосіб життя пацієнта, щоб це супроводжувалося найнижчим ризиком гіпоглікемії. Це має вирішальне значення для людей, які живуть із ЦД 1 типу, та їхніх лікарів, які прагнуть збільшити фізичну активність.

Отже, мета цього дослідження полягала в порівнянні часу нижче цільового діапазону (ЧНЦД^{<70}) серед інших результатів щодо глікемії на тлі кількох спонтанних занять фізичними вправами при застосуванні звичайної (100%) або зменшеної (75%) дози інсуліну гларгіну (ІГлар) 300 Од або інсуліну деглюдеку (ІДег) 100 Од у дорослих із ЦД 1 типу.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження були включені особи із ЦД 1 типу, діагностовані не менш ніж рік тому, віком 18-65 років, з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\leq 10\%$ (86 ммоль/моль), рівнем С-пептиду $< 0,3$ ммоль/л (0,91 нг/мл), які отримували багаторазові щоденні ін'єкції понад рік, з індексом маси тіла (ІМТ) 18,0-29,9 кг/м² і піковим споживанням кисню (VO_{2peak}) > 20 мл/кг/хв.

Це було рандомізоване одноцентрове перехресне дослідження, яке складалося з чотирьох періодів. Учасники були розподілені на 4 дослідні групи, у кожній з яких передбачалося 6 вечірніх занять фізичними вправами протягом 2 тижнів. Випадковим чином призначали 3 заняття фізичними вправами на тиждень, з понеділка по п'ятницю. Учасники щодня о 8 ранку отримували телефонний дзвінок від дослідників із інформацією про введення звичайної дози (100%) або 75% від звичайної дози базального інсуліну о 10-й ранку, а також про те, чи заплановано на цей день заняття фізичними вправами в дослідницькому центрі (о 18:00).

Протягом наступного періоду виконання фізичних вправ, що тривав 14 днів, у межах однієї дослідної групи застосовувалася той самий базальний інсулін в однаковій дозі (100% або 75% від звичайної дози базального інсуліну); однак у дні без фізичних вправ протягом 2-тижневого періоду учасники залишалися на тому самому типі базального інсуліну, вводили звичайну його дозу (100%).

Скринінговий візит: учасників під час скринінгового візиту оцінювали на відповідність критеріям і проводили тест із максимальним поступовим серцево-легеневим навантаженням, до виснаження, щоб визначити VO_{2peak} і першу та другу точки повороту лактату (LTP_1 в LTP_2) для визначення інтенсивності фізичних вправ під час майбутніх занять [6, 25]. Усі учасники були забезпечені пристроєм для безперервного моніторингу рівня глюкози в режимі реального часу (рЧБМГ).

Титрування дози базального інсуліну: після послідовної рандомізації до груп ІГлар 300 Од або ІДег 100 Од учасникам проводили титрування доз упродовж максимум 4 тиж із метою досягнення ранкової концентрації глюкози в крові натще 4,4-7,2 ммоль/л протягом 3 днів поспіль у межах 4-тижневого періоду. Крім того, якщо протягом дня не було досягнуто попередньо визначеного рівня глюкози в крові перед їжею $< 7,2$ ммоль/л, також коригували дозу болюсного інсуліну. Таку саму процедуру виконували для другого титрування дози решти базального інсуліну.

Заняття на велоергометрі: учасникам усіх чотирьох груп 2-тижневого спостереження не дозволялося виконувати додаткові інтенсивні фізичні вправи. Учасники прибували до центру дослідження о 17:30 для 60-хвилинного заняття фізичними вправами середньої інтенсивності (середня точка між LTP_1 і LTP_2 ; ~ 60 -65% від VO_{2peak}). О 17:45 учасникам у латеральну підшкірну вену вводили канюлю. Пацієнти заповнювали коротку форму Міжнародного опитувальника з фізичної активності (IPAQ) один раз на тиждень, їх забезпечували пристроями для моніторингу ЕКГ і серцевого ритму. Під час виконання фізичних вправ кожні 6 хв із мочки вуха відбирали зразки крові для визначення рівнів лактату і глюкози.

Крім того, для негайного визначення фактичного рівня глюкози в крові використовувалася глюкометр. Під час занять фізичними вправами, щоб уникнути дисглікемії, спричиненої фізичними вправами, проводили рЧБМГ у відкритому режимі.

Заняття на велоергометрі починали лише за умови, що за 15 хв до початку проведення тесту з фізичним навантаженням

концентрація глюкози в крові була вище 7,0 ммоль/л [3]. Якщо концентрація глюкози в крові була нижчою за цей глікемічний поріг, давали 15-30 г вуглеводів (гель або сік) на основі стрілки тенденції рЧБМГ. Рівень глюкози в крові вимірювали знову через 15 хв, і якщо він залишався нижче 7,0 ммоль/л, що процедуру повторювали стільки разів, скільки потрібно. Якщо концентрація глюкози в крові була вище 15,0 ммоль/л, проводили вимірювання рівня кетонів. Якщо рівень кетонів у крові був нижчим за 1,5 ммоль/л, заняття фізичними вправами розпочинали регулярно, якщо лікар-дослідник вважав це безпечним.

Домашня фаза під час періоду фізичних вправ: протягом чотирьох 2-тижневих періодів фізичних вправ учасники носили застіблений пристрій рЧБМГ. Споживання їжі і введення як базального, так і болюсного інсуліну реєстрували самостійно. Крім того, учасникам було рекомендовано протягом періоду фізичних вправ споживати щонайменше обід, що містить ~ 1 г вуглеводів на 1 кг маси тіла, та невеликий перекус із ~ 15 -30 г вуглеводів, обидва зі звичайною дозою прандіального інсуліну. Увечері, після заняття фізичними вправами, учасникам було запропоновано знову споживати ~ 1 г вуглеводів на 1 кг маси тіла зі звичайною або зменшеною на 25% дозою прандіального інсуліну залежно від уподобань.

Кінцеві точки: первинною кінцевою точкою був ЧНЦД^{<70} протягом 24-годинних періодів після шести спонтанних занять фізичними вправами у чотирьох дослідних групах при застосуванні звичайної (100%) або зменшеної (75%) дози ІГлар 300 Од і ІДег 100 Од. Вторинними кінцевими точками були ЧЦД⁷⁰⁻¹⁸⁰, час нижче цільового діапазону $< 3,0$ ммоль/л (ЧНЦД^{<54}), час вище цільового діапазону 10,1-13,9 ммоль/л (ЧВЦД¹⁸¹⁻²⁵⁰) і ЧВЦД^{>250} (13,9 ммоль/л) для 24-годинних періодів після фізичних вправ, протягом періодів фізичних вправ і протягом усього періоду втручання (загалом). Дослідницька група реєструвала небажані явища, серйозні небажані явища і небажані явища, що виникли під час лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом було включено 25 осіб із ЦД 1 типу (14 чоловіків) із середнім віком (\pm СВ) 41,4 \pm 11,9 року, ІМТ 23,7 \pm 3,1 кг/м², HbA_{1c} 7,5 \pm 0,8% (59 \pm 9 ммоль/моль), рівнем С-пептиду 0,03 \pm 0,06 ммоль/л (0,09 \pm 0,19 нг/мл), тривалістю діабету 16,8 \pm 10,4 року та загальною добовою дозою інсуліну перед дослідженням 41,5 \pm 16,8 МО. Небажаних явищ, серйозних небажаних явищ або небажаних явищ, що виникли під час лікування, не спостерігали, за винятком гіпоглікемії, яка була визначена як первинна кінцева точка.

На початку дослідження середня доза базального інсуліну в учасників становила 21,4 \pm 9,9 МО, при цьому 4 учасники застосовували ІГлар 100 Од, 7 – інсулін детемір, 3 – ІГлар 300 Од і 11 – ІДег 100 Од. Титрування дози ІГлар 300 Од тривало 12,0 \pm 5,5 днів, у результаті чого середня доза базального інсуліну становила 26,5 \pm 14,3 МО наприкінці фази титрування, а перехід із базального інсуліну на ІДег 100 Од тривав 11,7 \pm 5,8 днів при середній дозі інсуліну 22,3 \pm 12,2 МО. При застосуванні ІГлар 300 Од цільовий показник титрування було досягнуто за аналогічний проміжок часу ($p=0,882$), а доза базального інсуліну була значно вищою ($p<0,0001$).

Це було перше дослідження, в якому оцінювали ЧНЦД^{<70} протягом періоду після фізичних вправ при застосуванні ІГлар 300 Од порівняно з ІДег 100 Од у дорослих із ЦД 1 типу, які виконували спонтанні фізичні вправи на велоергометрі. Крім того, досліджували різні діапазони глікемії в періоді фізичних вправ після введення зниженої на 25% дози базального інсуліну.

Оцінка ризику гіпоглікемії протягом фази після фізичних вправ, у тому числі в нічний період, має високе клінічне значення, оскільки симпатичні реакції на гіпоглікемію й, отже, пробудження у відповідь на нічну гіпоглікемію, знижуються [26]. Однак, враховуючи попередні відомості про те, що майже 50% людей зазвичай займаються фізичними вправами пізно вдень / увечері [24], а вечірні заняття фізичними вправами можуть бути придатнішими щодо покращення рівня HbA_{1c} за ранкові [27], необхідно визначити конкретні рекомендації щодо терапії, щоб знизити ризик гіпоглікемії.

Нагальна потреба в оцінці того, який базальний інсулін може бути найкращим для використання при фізично активному способі життя, підкреслюється доказами того, що фізичні вправи в поєднанні з невідповідно високими рівнями інсуліну

можуть призвести до летального результату. Наша попередньо визначена первинна кінцева точка ЧНЦД^{<70} свідчить, що застосування звичайної дози базального інсуліну ІГлар 300 Од призводило до значно короткотривалішої гіпоглікемії порівняно з ІДег 100 Од (100%) протягом періоду після фізичних вправ у дорослих із ЦД 1 типу.

! Оскільки гіпоглікемія, спричинена фізичним навантаженням, є основною перешкодою для регулярних фізичних вправ [5], наші дані підтвердили, що під час фізичних вправ звичайна доза базального інсуліну ІГлар 300 Од також забезпечує нижчий ризик гіпоглікемії, ніж ІДег 100 Од (100% дози). У сукупності ці результати свідчать, що пацієнти із ЦД 1 типу, які мають підвищений ризик гіпоглікемії, спричиненої фізичними навантаженнями, і (або) побоювання з приводу її виникнення, можуть отримати користь від застосування ІГлар 300 Од, а не ІДег 100 Од при виконанні спонтанних фізичних вправ без коригування дози базального інсуліну.

Цікаво, що, хоча ЧНЦД^{<54} був нижчим при застосуванні учасниками ІГлар 300 Од, не було очевидних статистично значущих відмінностей у порівнянні з тими, хто використовував 100% дозу ІДег 100 Од, імовірно, через невеликий загальний відсоток учасників, які перебували в цьому діапазоні глікемії. Крім того, коли доза базального інсуліну була знижена до 75% від звичайної, не було виявлено значущих відмінностей між базальними інсулінами під час і після фізичних вправ, а також протягом усього 14-денного періоду фізичних вправ.

Хоча ЧЦД⁷⁰⁻¹⁸⁰ під час загальної 14-денного періоду фізичних вправ для ІГлар 300 Од і ІДег 100 Од (100% дози) був подібним, було доведено, що ІДег 100 Од забезпечує вищий ЧЦД, якщо аналізувати лише 24-годинні періоди після фізичних вправ.

! У зв'язку з цим можна стверджувати, що ІГлар 300 Од можна використовувати людям із підвищеним ризиком гіпоглікемії на тлі занять фізичними вправами середньої інтенсивності, тоді як ІДег 100 Од, навпаки, можна використовувати тим, хто на тлі занять фізичними вправами бореться з гіперглікемією.

Цікаво, що зниження дози ІДег 100 Од у день занять фізичними вправами знижувало ризик гіпоглікемії протягом 24 год після фізичних вправ, подібно до того, що спостерігали при застосуванні звичайної (100%) дози ІГлар 300 Од.

Зазначимо, що вплив зменшення дози базального інсуліну на глікемію протягом 24-годинного періоду після фізичних вправ, що спостерігали при застосуванні ІДег 100 Од у нашому поточному дослідженні, не спостерігали в разі застосування ІГлар 300 Од, що може ґрунтуватися на загальному низькому ризику гіпоглікемії при використанні звичайної дози ІГлар 300 Од. Незважаючи на те що в нашому дослідженні було виявлено чіткі відмінності при порівнянні обох базальних інсулінів під час і протягом 24 год після фізичних вправ, загальна 14-денна глікемія не залежала від типу і дози базального інсуліну.

Крім того, у нашому дослідженні інтенсивність фізичних вправ добре контролювалася, оскільки рівень лактату в крові, частота серцевих скорочень і рівень гормонів у відповідь на фізичне навантаження у чотирьох досліджуваних групах були подібними. Результати нашого дослідження свідчать про те, що звичайна доза ІГлар 300 Од (100%) у дні фізичних вправ середньої інтенсивності знижує ризик гіпоглікемії, але забезпечує нижчий ЧЦД⁷⁰⁻¹⁸⁰ і вищий ЧВЦД протягом 24 год після фізичних вправ у порівнянні зі звичайною дозою ІДег 100 Од.

Висновки

Отже, клінічні рекомендації щодо вибору типу базального інсуліну II покоління мають бути персоналізованими, з оцінкою поточного ризику гіпоглікемії, глікемічного контролю і досвідом фізичних вправ [3] для забезпечення переходу осіб із ЦД 1 типу до фізично активного способу життя з низьким ризиком глікемічних порушень. Як ІГлар 300 Од, так і ІДег 100 Од можна безпечно використовувати при спонтанних заняттях фізичними вправами; проте дані свідчать про те, що для зменшення ризику гіпоглікемії, спричиненої фізичними вправами, застосування ІГлар 300 Од можна продовжувати у звичайній дозі, а дозу ІДег 100 Од треба зменшити на 25% у день занять фізичними вправами. Крім того, зниження дози ІГлар 300 Од на тлі фізичних вправ не потрібно, якщо людина вже має низький ризик гіпоглікемії, оскільки це може збільшити ЧВЦД.

Реферативний огляд Moser O. et al. Comparison of Insulin Glargine 300 U/mL and Insulin Degludec 100 U/mL Around Spontaneous Exercise Sessions in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Cross-Over Trial (ULTRAFLEXI-1 Study). Diabetes Technology & Therapeutics. 2022; V.25, №3.

Повну версію дивіться: DOI: 10.1089/dia.2022.0422

ТОЖЕО СОЛОСТАР ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ У ВІЦІ ВІД 6 РОКІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-ГО ТА 2-ГО ТИПІВ¹¹

Тожео СолоСтар підтримка з самого початку лікування ЦД¹



- Допоможіть своїм пацієнтам знайти баланс між зниженням HbA_{1c} та ризиком гіпоглікемії²⁻⁹
- Більш збалансоване 24-годинне зниження рівня цукру^{1,8,11*}
- З простим у використанні інсуліном **Тожео СолоСтар**^{1,9,10}

Забезпечте своїм пацієнтам той старт, якого усі ми заслуговуємо¹




* У стійкому стані при аналізі ЦД 2 типу, **Тожео СолоСтар** продемонстрував більш послідовний і тривалий ефект зниження глюкози в крові порівняно з інсуліном гларгіном 100од/мл^{1,8}
Тожео СолоСтар доступний у зручній для використання ручці і може бути введений один раз в будь-який час доби, в ідеалі в один і той же час щодня. При необхідності можна також вводити **Тожео СолоСтар** до трьох годин до або після звичайного часу¹¹.
Гнучке дозування було підтверджено у двох рандомізованих відкритих клінічних дослідженнях ЦД 2 типу¹

Скорочення: HbA_{1c}, глікований гемоглобін; ФД, фармакодинаміка; ФК, фармакокінетика; ЦД1, діабет 1-го типу; ЦД2, діабет 2-го типу.

Посилання: 1. Toujeo® European Summary of Product Characteristics 2022 augusztus. 2. Home PD, et al. Diabetes Care 2015;38(12):2217-2225. 3. Matsuhisa M, et al. Diabetes Obes Metab 2016;18(4):375-383. 4. Danne T, et al. Diabetes Care 2020; 43(7):1512–1519. 5. Riddle MC, et al. Diabetes Care 2014;37:2755-2762. 6. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014;37:3235-3243. 7. Bolli GB, et al. Diabetes Obes Metab 2015;17:386-394. 8. Becker RHA, et al. Diabetes Care 2015;38(4):637-43. 9. Singh R, et al. Eur Endocrinol 2018;14:47-51. 10. Pohlmeier H, et al. J Diabetes Sci Technol 2017;11:263-269. 11. Інструкція для медичного застосування **Тожео СолоСтар**, розчин для ін'єкцій, 300 Од./мл Р.П. № UA/14720/01/01. Наказ МОЗ України №1246 від 18.07.2022

sanofi

«ТОВ Санофі-Авентіс Україна»,
Україна 01033, м.Київ, вул. Жилианська 48/50А
МАТ-UA-2200645


Toujeo[®]
insulin glargine 300U/mL