

№1

ТОМУ
ЩО ДОВІРЯЮ



ІНСУЛІН № 1 у світі¹

ПОНАД 10 РОКІВ доведеної
ефективності та вивченої безпеки²⁻⁷

10 РОКІВ успішного застосування
В УКРАЇНІ⁸

КЛІНІЧНО ДОВЕДЕНО. ДЛЯ ВАС І ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ.

1. Дані IMS Q2 2014. 2. Gerstein H. C. et al. Diabet Med 2006; 23:736-42. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care 2006; 29:554-9. 4. Aschner P. et al. Lancet 2012; 379:2262-9. 5. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetologia 2006; 49:442-51. 6. Riddle M. C. et al. Diabetes Care 2003; 26:3080-6. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol Ther 2008; 10:121-7. 8. Ларин А. С., Юзвенко Т. Ю., Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. — 2013, № 4. — С. 1-9.

Інструкція для медичного застосування препарату ЛАНТУС® СолоСтар® (LANTUS® SoloStar®). Наказ МОЗ України №543 від 19.05.2017 PC №UA 8106/01/01. Наказ МОЗ України №543 від 19.05.2017 PC №6531/01/01.

Інформація про препарат Лантус® СолоСтар®.

Склад*. Активна речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину для ін'єкцій містить 3,6378 мг інсуліну гларгіну, що еквівалентно 100 Од. інсуліну гларгіну.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТС А10АЕ04.

Фармакологічні властивості*. Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну, у тому числі інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози у крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також підсилюючи пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка.

Показання. Цукровий діабет, що потребує лікування інсуліном, у дорослих, підлітків і дітей, старших за два роки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату.

Спосіб застосування та дози*. Препарат вводять один раз на день у будь-який час доби, але щоразу в один і той самий час. Режим дозування препарату Лантус® СолоСтар® (доза та час введення) слід підбирати індивідуально. Лантус® СолоСтар® слід вводити підшкірно. Лантус® СолоСтар® не можна вводити внутрішньовенно. Сила дії виражається в одиницях, ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус® СолоСтар® і відрізняються від МО чи одиниць, у яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну.

Побічні реакції*. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$): ліпогіпертрофія. Нечасто ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення. Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$): реакції у місці ін'єкційного введення препарату. Рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$): набряк. Розлади з боку імунної системи. Рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$): алергічні реакції. Розлади з боку органів зору. Рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$): порушення зору. Ретинопатія.

Упаковка*. № 5: по 3 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку (без голок для ін'єкцій); по 5 шприц-ручок у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна».

Київ, 01033, вул. Жилианська, 48-50а,

тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01.

www.sanofi.ua



* Інформація подана у скороченому вигляді.

Перед застосуванням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики виключно для фахівців охорони здоров'я.

По следам исследования ORIGIN

Сегодня ORIGIN считается одним из самых масштабных и продолжительных рандомизированных клинических исследований в диабетологии. Его результаты позволили клиницистам не только хорошо изучить основной препарат исследования – инсулин гларгин (Лантус), но и осмыслить многие другие аспекты патофизиологии и лечения ранних стадий развития сахарного диабета (СД) 2 типа и предиабета. В этой статье мы решили напомнить читателям основные результаты ORIGIN, а также представить данные нескольких новых субанализов указанного клинического испытания.

ORIGIN – беспрецедентные масштабы и жесткие конечные точки

В международном многоцентровом исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) приняли участие 12 537 пациентов из 40 стран мира с предиабетом и СД 2 типа в сочетании с высоким сердечно-сосудистым риском (то есть с кардиоваскулярными событиями в анамнезе или множественными факторами сердечно-сосудистого риска). Участники были рандомизированы в 2 большие группы: стандартной терапии и лечения инсулином гларгин, дозу которого титровали до достижения целевого показателя глюкозы плазмы натощак <5,3 ммоль/л. Продолжительность исследования превысила 6 лет.

В качестве комбинированной первичной конечной точки была выбрана частота таких неблагоприятных событий, как сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, процедура реваскуляризации или госпитализация по причине сердечной недостаточности. В качестве вторичных конечных точек оценивался каждый из пяти компонентов комбинированной первичной конечной точки по отдельности, частота микрососудистых осложнений, риск развития СД 2 типа у пациентов с предиабетом.

Основными отличиями этого клинического испытания от других крупных диабетологических исследований с кардиоваскулярными конечными точками (ACCORD, ADVANCE, VADT) являются более высокая исходная частота макрососудистых осложнений, меньшая продолжительность диабета, более низкие исходные уровни HbA_{1c}. В исследовании ORIGIN у 82% участников был диагностирован СД 2 типа на ранней стадии (отсутствие сахароснижающей терапии в анамнезе или прием максимум одного препарата), у 6% – только что выявлен СД 2 типа, у 12% больных – установлен предиабет, что подразумевало раннее назначение инсулинотерапии.

Инсулин гларгин как эталонный препарат базального инсулина

Исследование ORIGIN убедительно показало, что применение инсулина гларгин не только обеспечивает устойчивый гликемический контроль на протяжении многолетнего наблюдения, но и безопасно даже у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Так, частота первичной конечной точки была сопоставима в обеих группах и составляла 5,52/100 пациенто-лет в группе инсулина гларгин и 5,28/100 пациенто-лет в группе стандартной терапии (относительный риск, ОР, 1,04; 95% доверительный интервал, ДИ, 0,97-1,11; p=0,27). Не было отмечено различия и между группами в отношении общей смертности (ОР 0,98; 95% ДИ 0,90-1,08; p=0,70). Среди других важных результатов ORIGIN следует отметить отсутствие повышенного риска онкологических заболеваний.

Таким образом, по завершении исследования ORIGIN были получены убедительные доказательства безопасности длительного применения инсулина гларгин в отношении кардиоваскулярных исходов и риска развития злокачественных новообразований. Представляя результаты испытания, руководитель исследовательской группы ORIGIN Герцель Герштейн отметил: «Теперь мы знаем о влиянии инсулина гларгин на организм пациента при долгосрочной терапии больше, чем любого другого сахароснижающего средства». Поэтому неудивительно, что производители новых препаратов инсулина выбирают именно инсулин гларгин в качестве средства сравнения для проведения клинических испытаний своих продуктов.

Раннее начало применения инсулина гларгин: в чем преимущества?

Одним из самых впечатляющих результатов исследования ORIGIN стало снижение частоты возникновения СД 2 типа в подгруппе лиц с исходным предиабетом (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,91; p=0,06). Чем же объясняется такой результат?

Хорошо известно, что хроническая гипергликемия оказывает негативное влияние не только на эндотелий сосудов, с чем связано развитие микро- и макроваскулярных осложнений СД, но и на β-клетки поджелудочной железы (глюкозотоксичность). В результате функция β-клеток нарушается, и к инсулинорезистентности, лежащей в основе развития СД 2 типа, добавляется дефицит секреции инсулина. В экспериментах in vitro было показано, что длительная гипергликемия приводит к снижению экспрессии гена инсулина в β-клетках. Этот глюкотоксический эффект обратим при условии достижения эугликемии, и чем короче воздействие гипергликемии, тем больше степень восстановления β-клеток и меньше их апоптоз. Среди всех доступных сейчас противодиабетических препаратов только инсулин способствует быстрой (в течение нескольких дней) и устойчивой нормализации уровня глюкозы, даже при исходно выраженной декомпенсации (HbA_{1c} >9%).

Инсулин гларгин обеспечивает длительный устойчивый контроль гликемии

Во вторичном анализе исследования ORIGIN оценивали частоту достижения и поддержания уровня HbA_{1c} ниже целевого показателя в 7%. Обе стратегии лечения обеспечивали поддержание среднего уровня HbA_{1c} в диапазоне 6-6,6% в течение 5 лет: 6,3% (диапазон 5,8-6,9%) в группе инсулина гларгин и 6,6% (диапазон 6,1-7,3%) в группе стандартного лечения. Спустя 5 лет после наблюдения в общей сложности 77% пациентов в группе инсулина гларгин имели целевой уровень HbA_{1c} (<7%) по сравнению с 66% в группе стандартной терапии. Потребность в применении двойной и тройной комбинаций или сложных схем инсулинотерапии была значительно ниже в группе инсулина гларгин по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию (14 vs 42% соответственно).

Непрерывный мониторинг гликемии у части пациентов исследования ORIGIN показал ее стабильный суточный профиль при применении инсулина гларгин с низкой частотой ночных эпизодов гипогликемии. Показатель вариабельности гликемии был сопоставим в обеих группах лечения (2,47±1,1 в группе инсулина гларгин vs 2,56±1,28 ммоль/л в группе стандартной терапии).

ORIGIN подтвердило безопасность раннего начала терапии инсулином гларгин

После завершения ORIGIN часть его участников оставались под наблюдением еще 2,5 года. В программу ORIGINALE (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention and Legacy Effect) были включены 5869 человек. В течение этого периода все пациенты получали одинаковое лечение, для того чтобы исследователи имели возможность оценить долгосрочные последствия раннего начала инсулинотерапии.

ORIGINALE не показало достоверных различий между группами в отношении комбинированной первичной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт (ОР 1,01; 95% ДИ 0,94-1,10; p=0,72), что позволило сделать вывод о безопасности длительной терапии инсулином гларгин при СД 2 типа.

Кроме того, несмотря на одинаковое лечение, сохранялось небольшое, но статистически достоверное различие между группами по гликемическому контролю в пользу группы гларгина по сравнению с контролем (уровень HbA_{1c} в группах составил 6,6 и 6,7% соответственно; p=0,025).

И наконец, одним из наиболее вдохновляющих результатов ORIGINALE стало подтверждение снижения риска развития манифестного СД 2 типа у лиц с предиабетом, получавших инсулин гларгин (37,7 vs 41,7% в группе контроля; ОР 0,85; p=0,12).

В фокусе – хроническая болезнь почек

В 2017 году было опубликовано несколько новых post-hoc-анализов исследования ORIGIN, позволяющих лучше понять патофизиологию СД 2 типа. Так, работа

V. Papademetriou и соавт. была посвящена оценке влияния исходной патологии почек на риск развития сердечно-сосудистых событий у участников ORIGIN.

На сегодняшний день известно, что хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с СД 2 типа, однако подобная связь у лиц с предиабетом и ранней стадией СД 2 типа еще не изучалась. В связи с этим авторы данной работы поставили перед собой цель оценить частоту сердечно-сосудистых событий у участников исследования ORIGIN с наличием ХБП и без нее на момент начала исследования.

Полные данные по показателям почечной функции были доступны у 12 174 из 12 537 участников ORIGIN. В общей сложности у 8114 (67%) пациентов ХБП отсутствовала и у 4060 (33%) на момент включения данное заболевание было диагностировано. Риск развития комбинированной первичной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с легкой и умеренной ХБП был на 87% выше, чем у лиц с нормальной функцией почек (ОР 1,87; 95% ДИ 1,71-2,04; p<0,0001). Исходное наличие ХБП также ассоциировалось с более чем двукратным повышением общей (ОР 2,17; 95% ДИ 1,98-2,38; p<0,0001) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 2,39; 95% ДИ 2,13-2,69; p<0,0001).

Таким образом, установлено, что у пациентов с дисгликемией (предиабетом и ранней стадией СД 2 типа) и высоким кардиоваскулярным риском наличие ХБП значительно повышает частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Инсулинорезистентность и сердечно-сосудистые исходы

Существует гипотеза, что инсулинорезистентность сама по себе является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Для изучения этой связи H.C. Gerstein и соавт. (2017) использовали данные о дозах инсулина, необходимых участникам исследования для достижения нормогликемии (косвенный параметр, указывающий на степень инсулинорезистентности).

Авторы не обнаружили достоверной зависимости между более высокой дозой инсулина и повышением частоты сердечно-сосудистых событий как в общей группе пациентов, получавших инсулинотерапию (ОР 0,94; 95% ДИ 0,88-1,00), так и в подгруппе больных, достигших нормогликемии (ОР 0,91; 95% ДИ 0,81-1,01).

Поэтому на основании имеющихся данных был сделан вывод о том, что степень инсулинорезистентности не влияет на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с дисгликемией.

Раннее начало терапии инсулином гларгин не оказывает негативного влияния на физическую активность пациентов

В исследовании ORIGIN применение инсулина привело к небольшой прибавке массы тела пациентов (в среднем на 1,66 кг), что не стало сюрпризом для исследователей и клиницистов. Т. Yates и соавт. (2017) решили выяснить, отразилось ли это на физической активности участников испытания.

Были проанализированы данные анкетирования относительно физической активности и длительности просмотра телевизионных передач 8954 участников. Авторы не обнаружили достоверных отличий между группами инсулинотерапии и стандартного лечения – как во время основного периода исследования, так и при последующем 2,5-летнем наблюдении.

Был сделан вывод, что, несмотря на небольшой прирост массы тела, инсулин гларгин не оказывал отрицательного влияния на уровень физической активности пациентов с дисгликемией.

Таким образом, на сегодняшний день инсулин гларгин по праву считается наиболее изученным препаратом инсулина с надежной доказательной базой эффективности. Необходимо ли раннее назначение инсулина пациентам с СД 2 типа? В пользу такого подхода можно привести весомые аргументы, ведь он обеспечивает сохранение функции оставшихся β-клеток и создает основу для лучшего ответа на другие сахароснижающие препараты в будущем. Исследование ORIGIN и программа последующего наблюдения ORIGINALE показали, что на фоне применения инсулина гларгин достигалось замедление эволюции предиабета в явный СД 2 типа.

Надеемся, что дальнейший анализ исследования ORIGIN прольет свет на многие другие вопросы клиницистов относительно СД 2 типа.

Подготовила **Наталья Мищенко**