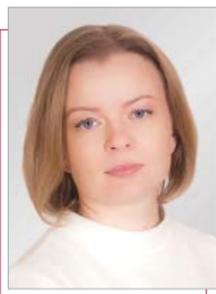


Инъекционная терапия сахарного диабета 2 типа: улучшение контроля гликемии, простота и безопасность

21-22 февраля в Киеве, под патронатом ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев) (далее – Институт), в рамках ежегодного образовательного проекта «Школа эндокринолога» состоялась научно-практическая конференция. Основная часть прозвучавших здесь докладов была посвящена диагностике и лечению сахарного диабета (СД).

Темой одной из наиболее интересных секций, в которой принимали участие ведущие специалисты Института, стала инъекционная терапия СД 2 типа.



Открыла работу секции заведующая отделением возрастной эндокринологии и клинической фармакологии Института, доктор медицинских наук **Олеся Вадимовна Зинич**, которая в своем выступлении рассказала о необходимости индивидуализации сахароснижающей терапии в зависимости от коморбидной патологии.

– Выбор идеального препарата для конкретного пациента с СД 2 типа не всегда очевиден, несмотря на наличие шаблонов и пошаговых алгоритмов. Возьмем, например, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и глифлозины, применяемые в лечении пациентов с превалирующими атеросклеротическими изменениями. Обе группы препаратов снижают общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), причем глифлозины даже в большей степени, чем инкретиномиметики. Но при анализе причин смертности становится понятно, что эти лекарственные средства обладают разным протекторным эффектом. Например, риски смерти от нефатального инфаркта снижаются в равной степени в обеих группах препаратов. Но на риски смерти от нефатального инсульта глифлозины не оказывают существенного влияния. Кроме того, они потенциально повышают риски ампутации конечностей, что уже было доказано в многочисленных исследованиях. Поэтому целесообразность назначения глифлозинов пациентам с атеросклеротическим поражением периферических сосудов сомнительна.

В последнее время все чаще поднимается тема мультифокального атеросклероза, когда поражается несколько сосудистых областей. Так, по результатам международного исследования AGATA, у 25% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) выявляется атеросклеротическое поражение ≥ 2 фокусов – у 1/3 это

дополнительно цереброваскулярные сосуды, а у 1/5 – периферические. И в этой ситуации возникает вопрос – какие препараты назначить: с изолированным протекторным действием только на коронарные сосуды или те, что защищают несколько локусов? Тем более учитывая тот факт, что пациенты с ИБС крайне редко дополнительно обследуются на предмет выявления атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов.

У пациентов с СД 2 типа и сердечной недостаточностью (СН) более предпочтительны глифлозины благодаря их кардиопротекторному действию, однако первопричина СН – это ИБС, метаболические нарушения и почечная недостаточность, поэтому, вероятно, более оправданна ее своевременная профилактика. Кроме этого, по данным Европейского общества кардиологов (ESC), частота СН у пациентов с СД 2 типа составляет 12%, из которых старше 70 лет – 16% мужчин и 22% женщин. А у этой категории больных эффективность и безопасность глифлозинов, потенциально ухудшающих клубочковую фильтрацию, которая снижается с возрастом, – весьма спорны. Также возникает вопрос: будут ли одинаково эффективны эти препараты при разной степени выраженности СН, ведь чем выше класс, тем хуже клубочковая фильтрация.

Очень важным критерием выбора препарата для лечения СД 2 типа является его безопасность с точки зрения развития гипогликемии. И хотя механизм действия арГПП-1 на сегодня достаточно хорошо изучен, было осуществлено крупное исследование с целью оценки рисков гипогликемии на фоне действия этих препаратов. У здоровых добровольцев был проведен гиперинсулинемический гипогликемический клэмп, результаты которого позволили сделать 3 важных вывода.

- Лираглутид (Виктоза®) стимулировал секрецию инсулина только тогда, когда уровень глюкозы в крови превышал 4,3 ммоль/л.
- Подавление секреции глюкагона на фоне приема арГПП-1 происходило только в состоянии эугликемии, т.е. $>3,7$ ммоль/л.
- арГПП-1 не нарушали общую контррегуляцию гипогликемии и не подавляли высвобождение катехоламинов, кортизола и глюкагона.

Другое исследование, которое оценивало секрецию инсулина на фоне введения арГПП-1 в зависимости от глюкозы крови, показало, что при уровне гликемии 2,8 ммоль/л не происходило выработки инсулина, но при 6,6 ммоль/л его секреция повышалась и продолжала нарастать даже при гликемии 16,7 ммоль/л.

Рано или поздно у пациентов с СД 2 типа возникает необходимость перевода их с пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) на инсулинотерапию. Но сегодня, благодаря арГПП-1, есть возможность отсрочить этот момент. Согласно новым клиническим рекомендациям (октябрь, 2018) по интенсификации инсулинотерапии СД, перед переводом на базальный инсулин в случае неэффективности 2-3 ПССП должны быть назначены арГПП-1. На базальный инсулин переводят декомпенсированных пациентов или больных, не ответивших на терапию арГПП-1 (рис. 1).

Косвенным подтверждением перспективности применения арГПП-1 является большое количество исследований по этой группе препаратов. Например, в настоящее время продолжается исследование по применению лираглутида у пациентов с ожирением. В то время как по глифлозинам не отмечается такой тенденции.

Тем не менее, несмотря на все преимущества арГПП-1, они также могут оказаться неэффективными, поэтому перед их назначением имеет смысл оценить сохранность функциональной активности β -клеток поджелудочной железы. Маркерами их активности являются С-пептид и антитела к β -клеткам. Низкий уровень С-пептида и наличие антител – это предикторы недостаточной эффективности арГПП-1.

Таким образом, при существующих сегодня возможностях терапии СД выбор должен быть основан на клинических рекомендациях, но с обязательным учетом индивидуальных особенностей пациента и коморбидности.



Тему персонализации лечения СД 2 типа продолжила в своем докладе старший научный сотрудник научно-консультативного отдела амбулаторно-профилактической помощи больным с эндокринной патологией Института, кандидат медицинских наук **Светлана Викторовна Болгарская**, уделив большое внимание рискам гипогликемии и поддержанию стабильного уровня глюкозы крови в течение дня.

– Подход к выбору терапии СД должен быть индивидуальным, с учетом возможных побочных эффектов того или иного препарата у конкретного пациента.

При необходимости перевода больного на базальный инсулин основной фокус выбора должен быть направлен на безопасность – низкий риск гипогликемии. Наиболее предпочтительными с этой точки зрения являются инсулины деглюдек (представлен на отечественном рынке препаратом Тресиба® от компании Novo Nordisk A/S, Дания) и гларгин 300 ЕД. По данным различных исследований, эти инсулины показали наименьший риск гипогликемии в сравнении с аналогами инсулина 1-го поколения – детемир и гларгин 100 ЕД, не говоря уже об инсулине НПХ [нейтральный протамин Хагедорна], который Американская диабетическая ассоциация (ADA) не рекомендует применять у пациентов с СД 2 типа. Чтобы выбрать из наиболее предпочтительных лучший инсулин, необходимо сравнить их фармакокинетику, определить продолжительность действия, эффективность и профиль активности в течение суток по результатам исследований высокого качества.

Одно из таких исследований (двойное слепое перекрестное) было проведено с участием 60 пациентов с СД 1 типа, рандомизированных на 2 группы. 1-й группе был назначен инсулин Тресиба® в первой части исследования с последующим переводом на инсулин гларгин 300 ЕД, а во 2-й группе, наоборот,

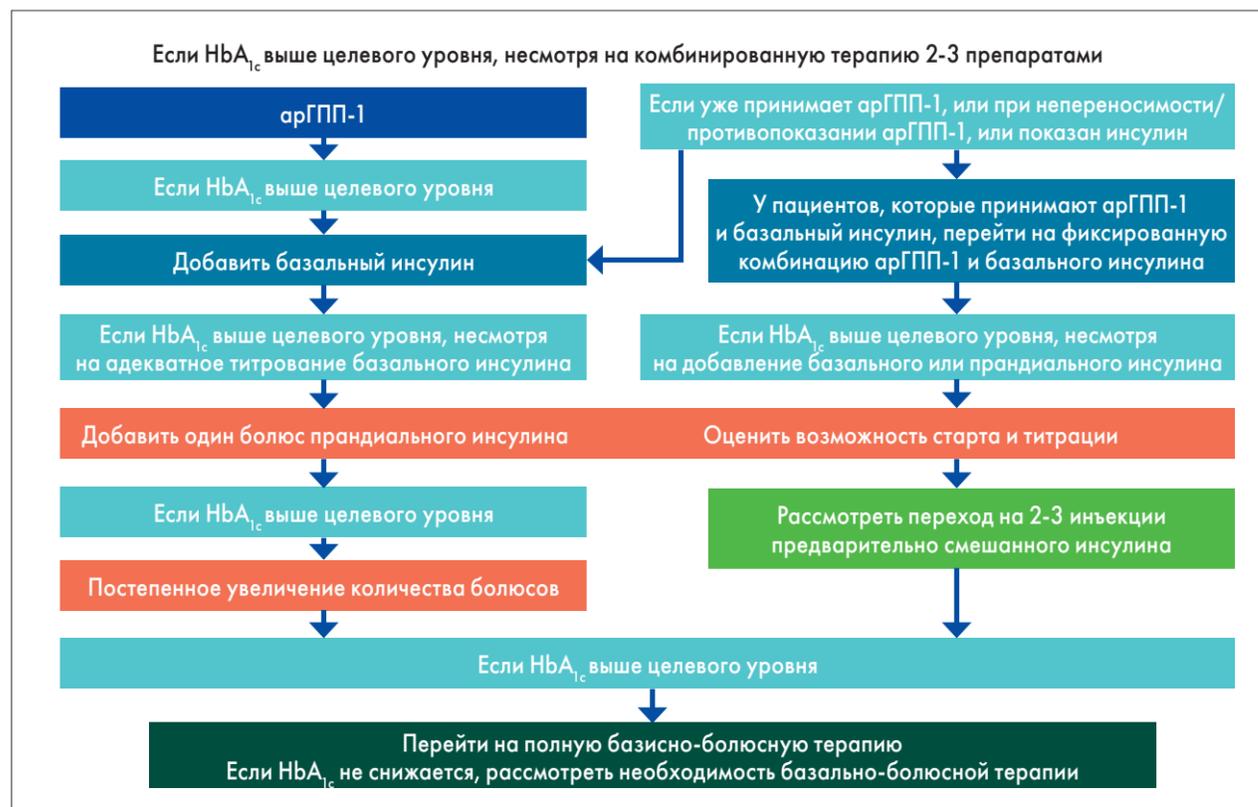


Рис. 1. Интенсификация терапии СД инъекционными препаратами

Продолжение на стр. 6.

Инъекционная терапия сахарного диабета 2 типа: улучшение контроля гликемии, простота и безопасность

Продолжение. Начало на стр. 5.

пациентам вначале назначали гларгин 300 ЕД с последующим переводом на инсулин Тресиб® (рис. 2).

Целевыми точками исследования были: вариабельность гликемии у одного пациента, вариабельность гликемии в течение суток и общий гипогликемический эффект.

Было подтверждено, что деглюдек имеет более прогнозируемое и стабильное действие по сравнению с инсулином гларгин 300 ЕД, который продемонстрировал значительные колебания гликемии в промежутке 8-18 ч после введения. Вариабельность сахароснижающего эффекта инсулина деглюдек в течение суток оказалась на 40% ниже, чем у гларгина 300 ЕД, а у каждого отдельного пациента это выражается более стабильным уровнем гликемии в течение дня.

Дополнительно было обнаружено, что гипогликемический эффект инсулина Тресиб® на 30% выше, чем у гларгина 300 ЕД.

Важно, что результаты исследования фармакокинетики подтверждаются данными реальной клинической практики. В качестве иллюстрации можно привести пример одного из самых крупных сравнительных исследований CONFIRM, в ходе которого проводился ретроспективный анализ эффективности инсулина деглюдек и гларгина 300 ЕД у 4056 пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших инсулин. Участники были отобраны из самой большой базы данных США, охватывающей все уровни медицинской помощи за последние 10 лет и включающей порядка 15% населения страны. Рандомизация была программной и идеальной – пациенты не отличались по возрасту, сопутствующей патологии, индексу массы тела и многим другим параметрам.

Целевыми точками были: эффективность; частота всех гипогликемий; количество пациентов, перенесших ≥ 1 эпизод гипогликемии; количество пациентов, отказавшихся от использования инсулина по тем или иным причинам.

Были получены такие результаты:

- Спустя 6 мес применения деглюдек продемонстрировал достоверно большее снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) по сравнению с гларгином 300 ЕД.
- Риск развития гипогликемии у пациентов, получавших деглюдек, снизился на 30% в сравнении с таковым у пациентов из группы гларгина 300 ЕД, а риск развития хотя бы одного эпизода гипогликемии – на 25%.
- Приверженность к инсулину деглюдек оказалась значимо выше, отказавшихся от его применения пациентов было на 27% меньше.
- Доза инсулина деглюдек, обеспечивающая лучший контроль гликемии, была на 9,3% ниже, чем у инсулина гларгин 300 ЕД.

Дополнительно безопасность применения инсулина деглюдек была доказана в исследовании DEVOTE с участием 7637 пациентов. В этом исследовании принимали участие пациенты с СД 2 типа, у которых имелись сопутствующие ССЗ. У этой тяжелой группы пациентов, при применении инсулина деглюдек:

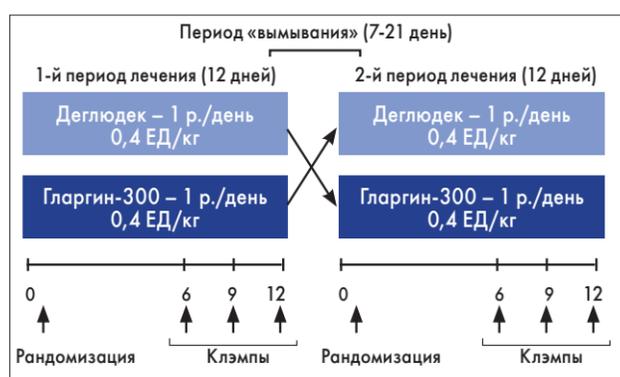


Рис. 2. Дизайн сравнительного исследования фармакокинетики инсулинов деглюдек и гларгин 300 ЕД

- на 53% снизился риск ночной тяжелой гипогликемии;
- на 40% снизился риск тяжелой гликемии;
- на 27% меньше пациентов перенесли тяжелую гипогликемию.

Итак, согласно фармакологическим характеристикам, результатам многочисленных исследований и данным реальной клинической практики, применение инсулина Тресиб® более эффективно и безопасно по сравнению с инсулином гларгин 300 ЕД.



Завершающим в работе секции стало выступление **руководителя научно-консультативного отдела амбулаторно-профилактической помощи больным с эндокринной патологией Института, кандидата медицинских наук Валерии Леонидовны Орленко**, которая представила инновационный инсулин Райзодег® ФлексТач® (компания Novo Nordisk A/S, Дания), значительно расширяющий возможности врача и пациента.

– Часть больных, нуждающихся в инсулинотерапии, требует одновременной коррекции тощачковой и прандиальной гипергликемии. Но добавление прандиального инсулина к болюсному всегда ухудшает приверженность к терапии и усложняет ее. Многим пациентам и врачам известны «микст-инсулины», позволяющие сократить количество инъекций, однако они требуют четкого расчета пика действия и перекусов, чтобы избежать риска гипогликемии.

Сегодня в нашем распоряжении впервые появился базальный и болюсный инсулин в одной шприц-ручке – Райзодег®. Он сочетает в себе преимущества пролонгированного инсулина деглюдек (70%) и давно известного инсулина аспарт (30%). То есть это наиболее физиологичная комбинация из всех возможных. Этот инсулин объединил преимущество двух инсулинов – базального инсулина деглюдек и прандиального инсулина аспарт.

Деглюдек: действие >42 ч, низкий риск гипогликемии, вводится в удобное для пациента время (с минимальным интервалом в 8 ч и максимальным – 42 ч), разрешен у детей от 1 года, имеет опыт применения во всем мире >6 лет.

Аспарт – продолжительность действия в 2 раза быстрее и короче, чем у человеческого инсулина, меньше риск гипогликемии, введение – до, во время или после приема пищи, международный опыт применения – почти 20 лет.

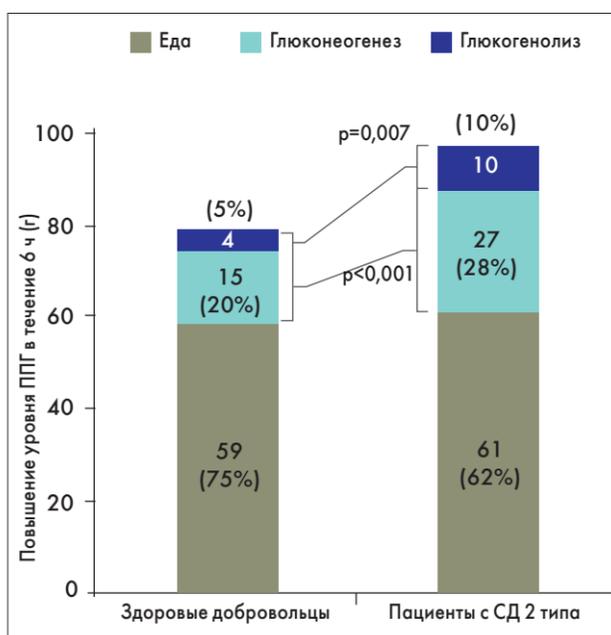


Рис. 3. Гомеостаз глюкозы в крови

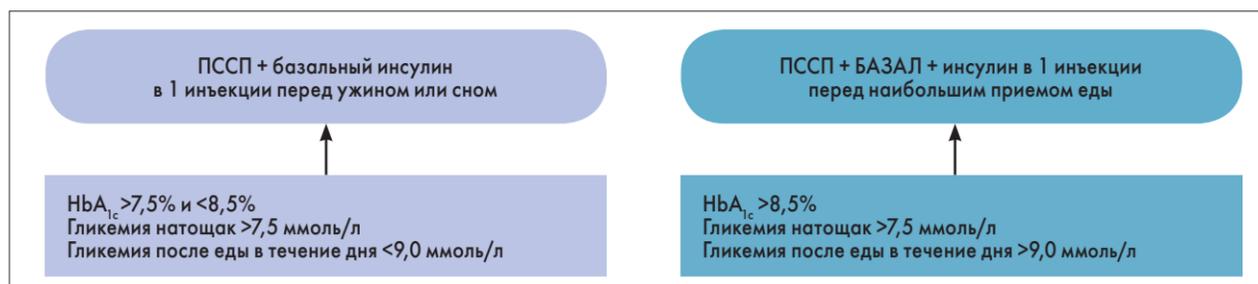


Рис. 4. Индивидуальный подход к старту инсулинотерапии

Необходимость проведения базально-болюсной (Б-Б) терапии у пациентов с СД 2 типа продиктована наличием прандиальной гипергликемии, которая является следствием нарушения 1-й фазы секреции инсулина. А она, в свою очередь, не восстанавливается многими другими препаратами/инсулинами и является независимым фактором риска ССЗ. Кроме этого, отсутствие 1-й фазы секреции инсулина приводит к гиперглюкагонемии, глюконеогенезу, глюконолизу.

В отличие от здоровых людей у больных СД 2 типа вдвое увеличиваются глюконеогенез и глюконолиз (рис. 3). Именно это обстоятельство в большей степени, чем углеводная нагрузка, служит фактором, влияющим на повышение уровня постпрандиальной гликемии (ППГ). Вследствие потери 1-й фазы постпрандиальной секреции инсулина не подавляется продукция глюкагона. Поэтому независимо от употребления экзогенных углеводов продолжается образование эндогенной глюкозы (глюкогенез, глюконеогенез и гликолиз) с развитием выраженной ППГ, которая влияет на интегральные показатели компенсации.

В исследовании DECODE, включившем >25 тыс пациентов с СД 2 типа, сравнивалась роль показателей гликемии натощак и 2-часовой ППГ в качестве предикторов смертности. В процессе исследования были получены уникальные данные, показавшие, что отсутствие контроля уровня ППГ (>8 ммоль/л) вдвое повышает риск сердечно-сосудистой смертности.

Доказано, что пациенты, контролируемые прандиальную гликемию с помощью болюсного инсулина, чаще достигают эффективного контроля HbA_{1c} – 94 против 64%. Поэтому при целевых значениях гликемии натощак, но сохранении высоких показателей HbA_{1c} следует оценить ППГ и использовать БАЗАЛ + инсулин перед наибольшим приемом углеводной пищи (рис. 4). При этом подстраивать прием еды под введение инсулина необязательно; напротив, время инъекции может быть изменено в зависимости от времени наибольшего приема пищи. При большей углеводной нагрузке – 2, а не 1 раз в день, суточная доза инсулина Райзодег® может быть разделена на 2 инъекции с интервалом не менее 4 ч (с учетом длительности действия инсулина аспарт).

Таким образом, выбор инсулина Райзодег® в качестве старта инсулинотерапии обеспечивает целый ряд преимуществ:

- одновременный контроль гликемии натощак и после приема пищи;
- простота применения – введение перед наибольшим приемом пищи;
- безопасность – снижение риска ночных эпизодов гипогликемии;
- более длительный контроль диабета с применением одного препарата.

Недостаточная эффективность базального инсулина требует добавления 1 болюса перед самым большим приемом пищи или перехода на 2 инъекции комбинированного инсулина (рекомендации ADA/EASD). Реализовать этот подход можно просто назначив БАЗАЛ + инсулин Райзодег®.

Важно отметить, что перевод с базального, двухфазного инсулинов или с Б-Б терапии на Райзодег® прост и безопасен – используются те же суточные дозы, даже если до этого не были достигнуты целевые значения гликемии, потому что чувствительность к деглюдеку в составе Райзодег® выше, чем к гларгину 300 ЕД.

Титруется доза инсулина Райзодег® 1 раз в неделю согласно среднему значению трехкратного определения глюкозы натощак. Если целевые значения гликемии не были достигнуты, добавляют 2 ЕД, при показателях ниже целевых доза снижается на 2 ЕД. Хлебные единицы не подсчитывают.

Преимущества перевода на инсулин Райзодег®:

- Улучшение контроля гликемии независимо от предыдущего режима инсулинотерапии.
- Простота применения – меньшее количество инъекций.
- Безопасность:
 - снижение риска ночных гипогликемий;
 - невозможность перепутать препараты инсулина.
- Достижение рекомендованного контроля диабета с меньшей дозой инсулина.

Инновационный инсулин Райзодег® значительно расширяет возможности старта и интенсификации инсулинотерапии, делает ее более удобной и эффективной.

Таким образом, сегодня есть все основания утверждать, что современная терапия СД позволяет сделать оптимальный выбор для каждого конкретного пациента, повысить его комплаенс к лечению и свести к минимуму риски.

Подготовила **Ирина Чумак**

ДЕГЛЮДЕК — інсулін нового покоління

- Менше гіпоглікемій у порівнянні з інсуліном гларгін* 1-4
- Гнучкість у виборі часу ін'єкції¹
- Доступний у новій сучасній ручці ФлексТач®



СТАРТ

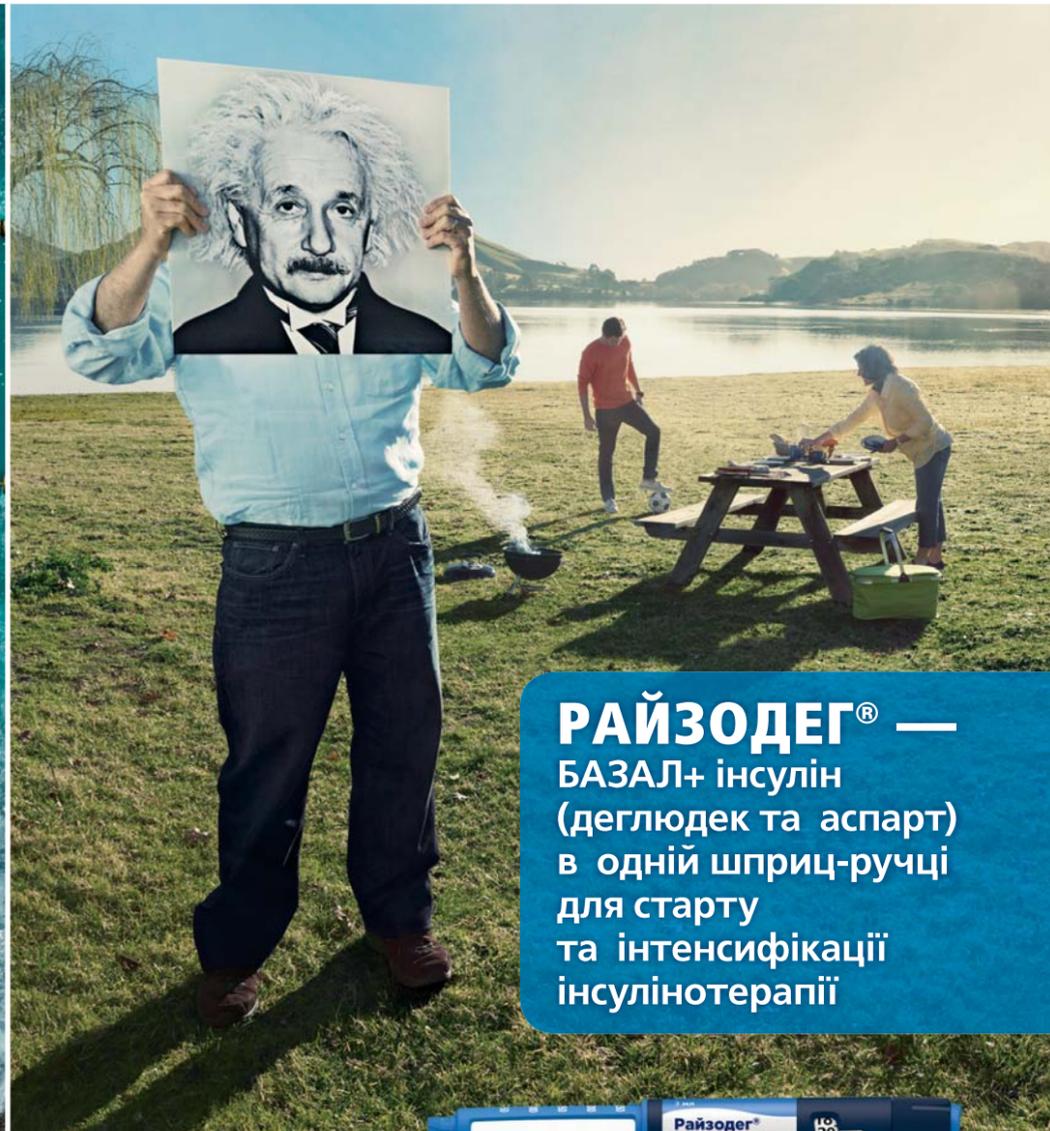
ТРЕСІБА®
Інсулін деглюдек:
для подолання
гіпоглікемії

42%
ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ
НІЧНИХ ГІПОГЛІКЕМІЙ
ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТРЕСІБА®

порівняно з гларгін-100⁵
у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу
згідно дослідження SWITCH2²

✓ При однаковому рівні контролю глікемії

Гларгін-100 — інсулін гларгін 100 од/мл.



РАЙЗОДЕГ® —
БАЗАЛ+ інсулін
(деглюдек та аспарт)
в одній шприц-ручці
для старту
та інтенсифікації
інсулінотерапії

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA® FLEXTOUCH®):*****

Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 124 від 06.03.2015. Реєстраційне посвідчення № UA/14264/01/01.
Склад: діюча речовина: інсулін деглюдек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглюдек, вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглюдек). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглюдек; **допоміжні речовини:** гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій. **Фармакологічна група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. **Препарати,** що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. **Код АТХ** А10А Е06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглюдек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози. Дозування** Тресіба® ФлексТач® — препарат базального інсуліну ультратривалої дії для підшкірного введення один раз на добу в будь-який час дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з болосним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів їжі. **Дозування** препарату Тресіба® ФлексТач® визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендується оптимізувати контроль глікемії за допомогою корекції дози базального інсуліну в залежності від рівня глюкози в плазмі натще. Шприц-ручка препарату Тресіба® ФлексТач® 100 ОД/мл дозволяє вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. **Гнучкість у виборі часу введення препарату** У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення — один раз на добу. **Побічні реакції.** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). **З боку імунної системи:** рідко — реакції гіперчутливості, кропив'янка. **З боку харчування та обміну речовин:** дуже часто — гіпоглікемія. **З боку шкіри і підшкірної клітковини:** нечасто — ліпідистрофія. **Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:** часто — реакції в місці введення; нечасто — периферичний набряк. **Термін придатності.** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2 °С - 8 °С (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого використання зберігати при температурі не вище 30 °С. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2 °С - 8 °С. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду:** 04.10.2017 р.

1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Тресіба® ФлексТач® (Tresiba® FlexTouch®). 2. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, De La Rosa R, Handelsman Y, Troelsen L, Kvist K, Norwood P. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the switch 2 randomized clinical trial. *Jama* 2017; 318(1):45-56. 3. Lane W, Bailey Ts, Gerety G, Gumprecht J, Phillis-Tsimikas A, Hansen Ct, Nielsen Tss, Warren M. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the switch 1 randomized clinical trial. *Jama* 2017; 318(1):33-44. 4. Tibaldi J, Haldrup S, Sandberg V, Wolden M, Rodbard Hw. Clinical outcome assessment of the effectiveness of insulin degludec in real-life medical practice (confirm): a comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 units/ml in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. Poster presented at the american diabetes association's 78th scientific sessions; 2018 June 22-26; orlando, fl. poster 98-lb.

* Інсулін гларгін 100 ОД та інсулін гларгін 300 ОД. ** Ново Нордск. *** Тресіба® — інсулін деглюдек (технологія рДНК) для підшкірного введення. **** Райзодег® — 70% інсулін деглюдек та 30% інсулін аспарт (технологія рДНК) для підшкірного введення. ***** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

ТОВ «Ново Нордск Україна», Україна, 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 29 літера "В".
Телефон: (044) 581 12 60, факс: (044) 581 12 68.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua



TRESIBA®***
insulin degludec [rDNA origin] injection

RYZODEG®****
70% insulin degludec and 30% insulin aspart
[rDNA origin] injection