

Базал-болюсна інсулінотерапія цукрового діабету: гармонія стабільності та швидкості

У зв'язку з протиепідемічними заходами, впровадженими для подолання пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога» реалізується в онлайн-форматі. На конференції, що відбулася 23-25 квітня, провідними вітчизняними спеціалістами було представлено низку доповідей щодо актуальних питань у межах профільної тематики: від оцінки нутритивного статусу людини в ендокринології та субклінічних форм патологічних станів щитоподібної залози до діабетичної ретинопатії й інфузійної терапії в практиці лікаря-ендокринолога.



Професор кафедри ендокринології та клінічної фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Олесь Павлівна Кіхтяк присвятила свій виступ темі базал-болюсної інсулінотерапії цукрового

діабету (ЦД).

На початку доповіді професор О.П. Кіхтяк охарактеризувала фізіологічний профіль виділення інсуліну. Історично склалося так, що у зв'язку з режимом дня, особливостями сільсько-господарських робіт і відсутністю електрики в будинках люди приймали їжу 3 р/день (приблизно о 6-й, 12-й і 21-й годині), тобто були наявні 3 піки інсуліну, а між піками – проміжки по 4 год. Між основними прийомами їжі майже не було маленьких перекусів – такий режим дня давав змогу зберегти фізіологічні функції інсулярної системи. Натомість спосіб життя сучасної людини нерідко включає часте хаотичне харчування, а будь-яка їжа (навіть, за повідомленнями деяких авторів, газована вода) стимулює інсулярну функцію. Гіперінсулінемія, що виникла внаслідок цього, зрештою спричиняє інсуліно-резистентність і розвиток однієї з провідних хвороб цивілізації – ЦД 2 типу.

Завданням лікаря-ендокринолога є підбір оптимальної інсулінотерапії, що може забезпечити безпечний профіль інсуліну та глюкози впродовж доби. Фармакокінетика різних препаратів інсуліну наведена в таблиці.

Таблиця. Фармакокінетика препаратів інсуліну (Bailey T.S. et al., 2018)			
Препарат	Початок дії	Пік дії	Тривалість дії
Короткі інсуліни (болюсні, прандіальні)			
Ультракорткий	15 хв	1,5 год	3 год
Короткий	30 хв	3 год	6 год
Базальні інсуліни			
Середній	1,5 год	6 год	12 год
Тривалий	3 год	12 год	24 год
Ультратривалий	1,5 (6) год	–	24 год
Комбінований	30 хв	2 піки	12-24 год

Зрозуміло, що оптимальною комбінацією є комплекс інсулінів ультракорткої й ультратривалої дії, оскільки таке поєднання дає змогу як підтримувати базальний рівень інсуліну, так і перекривати різкі зростання глікемії після прийому їжі. Усі сучасні рекомендації також акцентують увагу на відданні переваги аналогам інсуліну над нейтральним протаміном Хагедорна (НПХ), оскільки, наприклад, гларгін 100 дає змогу досягти цільового рівня глікованого

гемоглобіну ($HbA_{1c} < 7\%$) без задокументованої гіпоглікемії більшої кількості пацієнтів (на 25%), аніж НПХ. Водночас гларгін 100 властива на 21-48% нижча частота інших видів симптоматичної гіпоглікемії (Riddel M.C. et al., 2003). Отже, перевага аналогів інсуліну безсумнівна. На світовому та вітчизняному фармацевтичному ринках наявні кілька аналогових інсулінів, які порівнювали між собою в клінічних дослідженнях. У випробуванні BRIGHT цільового рівня $HbA_{1c} < 7\%$ без гіпоглікемії в період титрації досягло на 24% більше пацієнтів у групі Тожео СолоСтар порівняно з групою деглюдеку (16,9 проти 13,6%; Roussel R. et al., 2019).

Що стосується коротких інсулінів, то вони також дещо відрізняються. Наприклад, показано, що інсулін глюлізин значно знижує рівень глюкози порівняно з лізпро й аспартом і навіть потребує нижчої дози на початку лікування (van Bon A. et al., 2011). Інсуліну глюлізин (Епайдра®, «Санофі-Авентіс», Франція) властиві більш ранній початок дії та вищий пік концентрації, ніж інсуліну аспарт (Bolli G.B. et al., 2011). Інсуліну Епайдра® притаманна також ще одна властивість, якої не має жоден інший ультракорткий інсулін, – здатність однаково знижувати рівень глікемії за умови прийому як до, так і після їди. Це надзвичайно важливо, оскільки пацієнти часто забувають увести інсулін, а Епайдра® відповідно до інструкції з медичного застосування може бути введена й до, й одразу після прийому їжі.

Отже, як препарат базальної дії може бути призначений Тожео СолоСтар, який забезпечить необхідний базовий рівень інсуліну впродовж 24 год, а на кожен прийом їжі – Епайдра®, що скорегує підвищення глікемії після харчування. Такий режим лікування є дуже зручним для хворого, тому що за відсутності прийому їжі Епайдра® не вводиться, а базальний препарат Тожео СолоСтар продовжує стабільно підтримувати фоновий рівень інсуліну.

Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації інсулінотерапію слід розпочинати з ініціації базального інсуліну (стартова доза – 10 Од/добу, 0,1-0,2 Од/кг/добу з титрацією на 10-15% або 2-4 Од 1-2 р/тиж до досягнення цільової глікемії натще). У разі недосягнення цільового рівня HbA_{1c} слід додати одну ін'єкцію ультракорткого інсуліну перед основним прийомом їжі, за потреби – другу та третю. Стартова доза ультракорткого інсуліну має становити 4 Од або 0,1 Од/кг, або 10% від добової базальної дози. Надалі дозу збільшують на 1-2 Од або 10-15% 1-2 р/тиж до досягнення цільової постпрандіальної глікемії.

Професор О.П. Кіхтяк проілюструвала свій виступ клінічним прикладом: пацієнт із ЦД 2 типу, маса тіла – 80 кг, HbA_{1c} – 8,3%, глікемія

натще – 7,8 ммоль/л, постпрандіальна глікемія – 12-13 ммоль/л. Отримує 2000 мг метформіну, базальний інсулін НПХ (20 Од зранку, 10 Од увечері) та короткий людський інсулін (по 3 Од перед сніданком і вечерею, 5 Од перед обідом).

Як зазначалося, інсулін НПХ уже не вважається оптимальним методом лікування, тому цей пацієнт потребує переведення на базал-болюсну інсулінотерапію із застосуванням сучасних аналогів інсуліну.

Відповідно до інструкції для пацієнтів, які раніше не отримували інсулін, стартова доза препарату Тожео СолоСтар становить 0,2 Од/кг. Для хворих, переведених з іншого базального інсуліну, доза становить 80% від попередньої загальної дози базального інсуліну, якщо ін'єкції здійснюються 2 р/добу, та 100%, якщо ін'єкції роблять 1 р/добу. Титрувати інсулін гларгін 300 (Тожео СолоСтар) слід 1 раз на 3 дні залежно від рівня глікемії натще. Критерієм титрації є самоконтрольована глюкоза плазми натще (СКГПН), визначена як середній рівень глюкози плазми натще за останні 3 дні. Якщо СКГПН $\geq 7,7$ ммоль/л, необхідно додати 6 Од; 5,5-7,7 ммоль/л – 3 Од; 4,4-5,5 ммоль/л – не змінювати дозу; $< 4,4$ ммоль/л – зменшити дозу на 3 Од. Може бути використана також інша методика титрації. Так, за протоколом INSIGHT пацієнти самостійно титрували інсулін, додаючи 1 Од на добу до досягнення глікемії натще в межах 4,4-5,6 ммоль/л, а в дослідженні EDITION до досягнення аналогічних показників дозу 1 раз на 3 дні титрував лікар.

Отже, для цього хворого розрахунки є такими: для Тожео СолоСтар 30 Од – 20% = 24 Од (із титрацією на 1 Од щодня до досягнення цільового рівня глюкози натще), для інсуліну Епайдра® по 3 Од перед сніданком і вечерею, 5 Од перед обідом (із титрацією на 1-2 Од 1-2 р/тиж на основі постпрандіальної глікемії).

Дози ультракортких інсулінів також можна розраховувати за хлібними одиницями (як це рекомендовано для ЦД 1 типу). 10 г або (за іншою версією) 12 г вуглеводів становлять 1 хлібну одиницю та потребують 1 МО інсуліну. За наявності маркування на етикетках продуктів харчування ця система часто є зручною у використанні.

Загалом основними засадами базал-болюсної інсулінотерапії є титрація базального інсуліну до цільової глікемії натще 4,4-7,2 ммоль і $HbA_{1c} < 7\%$; титрація короткого інсуліну до цільової постпрандіальної глікемії < 10 ммоль/л; цільовий $HbA_{1c} < 7\%$; контроль HbA_{1c} кожні 3 міс до досягнення цільового рівня та надалі; самоконтроль глюкози 4-6 р/добу.

Підбиваючи підсумки, професор О.П. Кіхтяк наголосила, що для пацієнта з ЦД досягнення компенсації глікемії – запорука зниження ризиків усіх ускладнень. В амбулаторних умовах, особливо під час карантину, перевагу слід віддавати аналогам інсуліну. Поєднання препаратів Тожео СолоСтар та Епайдра® («Санофі-Авентіс», Франція) відповідає фізіологічним потребам людини, забезпечує нижчий рівень гіпоглікемії порівняно з іншими видами інсулінотерапії та характеризується зручністю та простотою титрації.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Тожео*

інсулін гларгін 300 ОД/мл

Тожео СолоСтар знижує ризик гіпоглікемій порівняно з інсуліном деглюдек 100 ОД/мл в період титрації**1

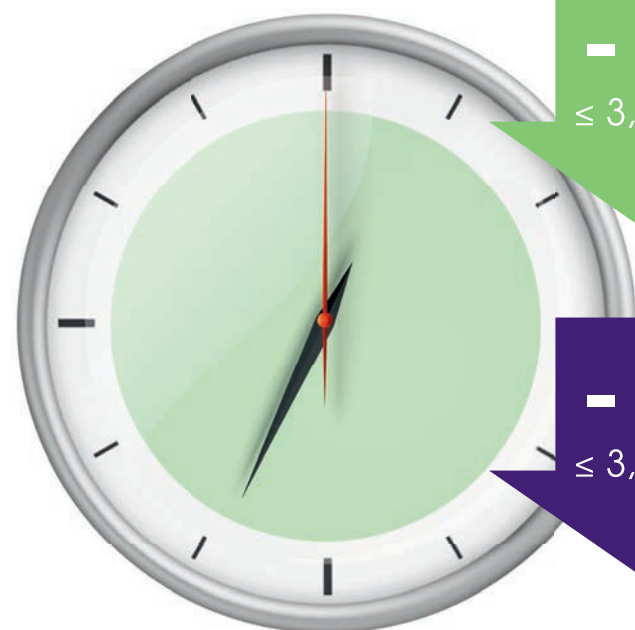
за даними дослідження Bright



Частота випадків гіпоглікемії Період титрації



У будь-який час доби
24 години



- 23%
≤ 3,9 ммоль/л

- 43%
≤ 3,0 ммоль/л



У нічний час
0:00 – 6:00



- 35%
≤ 3,9 ммоль/л

Дослідження BRIGHT. Мультицентрове, відкрите, пряме порівняльне дослідження ефективності та безпеки інсуліну гларгін 300 ОД/мл та інсуліну деглюдек 100 ОД/мл у інсулін-наївних пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом 2 типу.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)***

РП № UA/14720/01/01(Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828.

Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 ОД інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості*.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози*.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції*.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу у ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто (≥1/10): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто (≥1/100 – < 1/10): ліпогіпертрофія, нечасто (≥1/1000 – < 1/100): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто (≥1/100 – < 1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (≥1/10 000 до <1/1000): набряк. **Упаковка*.** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок в картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

* В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)

** Період титрації: тижні 0-12

*** Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в Інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій Наказом МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828, РП №UA/14720/01/01.

1. Rosenstock J, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

ТОВ "Санofi-Авентіс Україна". 01033, м. Київ, вул. Жиланська, 48-50А.
Тел.: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01

SAUA.TJO.20.02.0125
Feb. 2020

SANOFI

BRIGHT