

Тожео СолоСтар — еволюція чи революція в інсулінотерапії?

Базальний інсулін нового покоління вігтепер в Україні

Відкриття інсуліну, що відбулося майже століття тому, безумовно, стало однією з найбільш знаменних віх в історії медицини і дало змогу врятувати мільйони життів. Але якими були тривалість та якість життя пацієнтів на терапії тваринними інсулінами? Досить низькими, і це спонукало науковців та фармацевтичні компанії до вдосконалення цього методу лікування. В результаті багатолітньої кропіткої роботи спершу з'явилися генно-інженерні інсуліни, а згодом — аналоги інсуліну людини, що дали змогу значно скоротити ризик ускладнень на тлі замінної терапії і покращити контроль діабету. Та чи є вони ідеальними? Звісно, що ні. Цукровий діабет (ЦД) і досі дуже багато чого вимагає від пацієнта, який отримує інсулінотерапію: необхідність контролювати харчування та фізичні навантаження, регулярно вимірювати рівень глюкози у крові, постійно титрувати дозу інсуліну, робити ін'єкції в чітко визначений час тощо. При цьому зрозуміло, що чим менше діабет обмежує життя людини, тим вища його якість. Через це науково-дослідна робота триває. І от, нарешті, після доволі тривалої перерви арсенал вітчизняних лікарів поповнює не просто новий, а інноваційний препарат інсуліну — базальний аналог нового покоління **Тожео СолоСтар**.



У середині квітня, напередодні появи препарату **Тожео СолоСтар** на вітчизняному фармацевтичному ринку, українські лікарі зібралися на науковій конференції, щоб обговорити особливості фармакокінетики/фармакодинаміки та клінічні переваги нового інсуліну. Захід проводився у форматі телемосту й об'єднав близько 400 лікарів із 9 міст України. Учасники конференції мали змогу не тільки прослухати цікаві та змістовні лекції провідних фахівців у галузі ендокринології, а й поставити їм запитання та обговорити практичні аспекти використання препарату **Тожео СолоСтар**.



Розпочалась конференція з привітального слова генерального директора Санофі в Україні та генерального менеджера підрозділу рецептурних препаратів **Санофі в Україні Гієма Гранье**. Він зазначив, що на сьогодні головними завданнями в наданні медичної допомоги людям із ЦД є подовження їхнього життя з одночасним підвищенням його якості за рахунок покращення контролю за захворюванням. Компанія Санофі понад 90 років займається проблемами діабету і є визнаним світовим лідером фармацевтичної галузі у цьому напрямі. Санофі пропонує не тільки інноваційні рішення у фармакотерапії ЦД, а й комплексну програму підтримки лікарів та пацієнтів.

Одна з місій компанії — дослідження потреб пацієнтів із ЦД з подальшим пошуком рішень для полегшення їхнього життя. Г. Гранье наголосив, що досі однією з найбільш серйозних проблем у лікуванні ЦД залишається гіпоглікемія, що значною мірою зумовлює страхи щодо інсулінотерапії та заважає їй більш широкому використанню. Компанія Санофі приймає цей виклик і невпинно працює над вдосконаленням своїх препаратів інсуліну для підвищення їх безпеки. Сьогодні лікарям усього світу Санофі пропонує інноваційне рішення проблеми гіпоглікемії — базальний інсулін **Тожео СолоСтар**, який провідні діабетологи вже визнали проривом у лікуванні ЦД. Цей препарат допоможе лікарям та хворим на ЦД іще краще управляти захворюванням, досягаючи цілей з меншими ризиками.

Г. Гранье звернув увагу на те, що в Україні та провідних країнах світу **Тожео СолоСтар** з'явився майже одночасно, й зазначив, що компанія Санофі в Україні продовжуватиме освітні та соціальні програми для лікарів і пацієнтів із ЦД, не зраджуючи принципам соціально відповідального бізнесу.



Учасників конференції також привітав президент **Асоціації ендокринологів України, академік та віце-президент НАМН України, професор Микола Дмитрович Тронько**. Він зізнався, що, незважаючи на досить широкий арсенал цукрознижувальних засобів, контроль ЦД в усьому світі усе ще залишається незадовільним. Лікарі-практики добре

знають, як іноді важко досягти стабільного контролю рівня глюкози у крові, хоча й добре розуміють, що він є важливою умовою профілактики діабетичних ускладнень. Однією з найбільш значущих перешкод на шляху до повного контролю ЦД є гіпоглікемія, а компанія Санофі сьогодні пропонує лікарям новий удосконалений препарат інсуліну **Тожео СолоСтар** із меншим ризиком розвитку гіпоглікемічних станів, що допоможе покращити контроль захворювання.

Рациональне використання інсулінотерапії: досягнення глікемічного контролю та запобігання розвитку гіпоглікемії



Про місце інсулінотерапії у лікуванні ЦД 1 та 2 типу, її переваги та обмеження учасникам конференції нагадала керівник відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» **НАМН України, доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова**.

Доповідач зазначила, що, незважаючи на розуміння важливості глікемічного контролю при ЦД, реальна ситуація залишається складною. У розвинених країнах світу контролю досягає не більше половини пацієнтів, а за деякими даними — лише третина хворих. У країнах, що розвиваються, стан іще гірший. Про це свідчать дані масштабної епідеміологічної програми **IDMPS** — найбільшого у світі дослідження з вивчення реальної практики ведення ЦД, що охоплює понад 50 країн і близько 75 тис. пацієнтів. У **IDMPS** бере участь і Україна, демонструючи, на жаль, дуже невтішні показники. Так, станом на 2011 рік цільових рівнів глікозильованого гемоглобіну (**HbA1c**) досягали приблизно 15% пацієнтів, а в 2014 році — ще менше, близько 13%. Водночас мікросудинні ускладнення було зареєстровано у більш ніж 90% хворих, макросудинні — у майже третини пацієнтів із ЦД 1 типу та більше ніж у половини хворих на ЦД 2 типу.

Що необхідно для досягнення глікемічного контролю? Насамперед — адекватна цукрознижувальна терапія. Для хворих на ЦД 1 типу іншої альтернативи, ніж інсулін, на сьогодні не існує. При ЦД 2 типу лікування зазвичай розпочинають із призначення пероральних препаратів, однак прогресуючий характер захворювання змушує поступово інтенсифікувати терапію, на певному етапі підключаючи інсулін. Доповідач наголосила, що рано чи пізно у більшості пацієнтів настає такий етап, коли будь-які інші цукрознижувальні препарати просто не в змозі забезпечити контроль ЦД 2 типу. Не слід довго вагатися з початком інсулінотерапії. Чим раніше буде досягнуто контроль глікемії, тим більша вірогідність запобігти розвитку діабетичних ускладнень чи уповільнити їх прогресування. Сьогодні на підставі результатів тривалих клінічних досліджень доведено існування феномена негативної метаболічної пам'яті. Він означає, що коли вуглеводний обмін певний час перебуває у стані декомпенсації, запущений маховик метаболічних

порушень на клітинному та тканинному рівнях уже не можна буде повністю зупинити. Досягнувши навіть ідеального контролю через 5-10 років після початку захворювання, ми, на жаль, не зможемо забезпечити повної профілактики хронічних ускладнень і тим паче — їх зворотного розвитку. Крім того, слід зазначити, що інсулінотерапія захищає бета-клітини, уповільнюючи втрату їх функції і навіть відновлюючи її (M. Massi-Benedetti et al., 2003). Завдяки цьому за умов своєчасного початку інсулінотерапії значно легше досягти контролю та підтримувати його. Саме тому сучасні клінічні керівництва з лікування ЦД 2 типу наголошують на необхідності вчасного початку інсулінотерапії.

Що ж спостерігаємо в реальній практиці? Зазвичай призначення інсуліну відбувається лише тоді, коли показник глікозильованого гемоглобіну перевищує 9% чи навіть 10%. Середня тривалість лікування пероральними цукрознижувальними засобами до початку інсулінотерапії коливається від 6,3 року в Китаї до 11,4 року в Італії (K. Khunti et al., 2012). В Україні лише 8% хворих на ЦД 2 типу отримують інсулін, тоді як, за оцінками експертів, його потребують близько третини пацієнтів. Що ж до ЦД 1 типу,

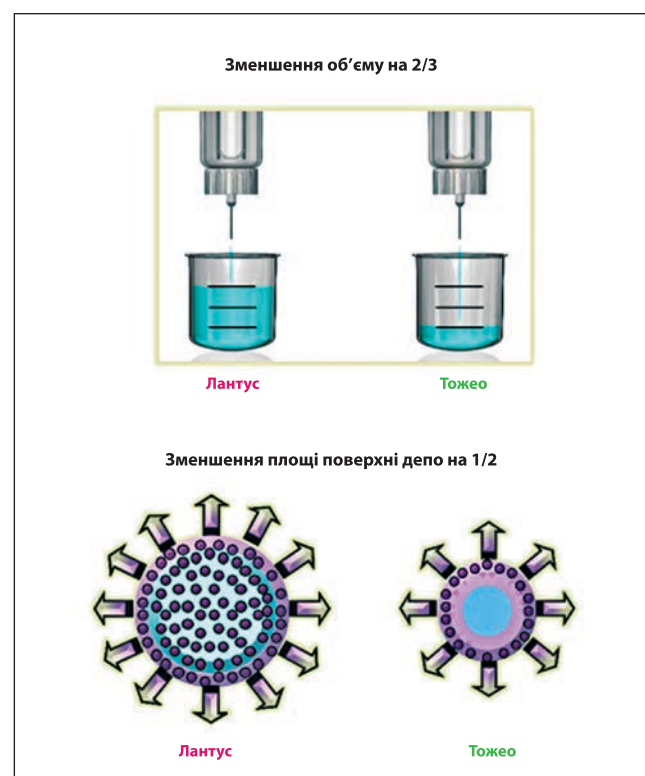
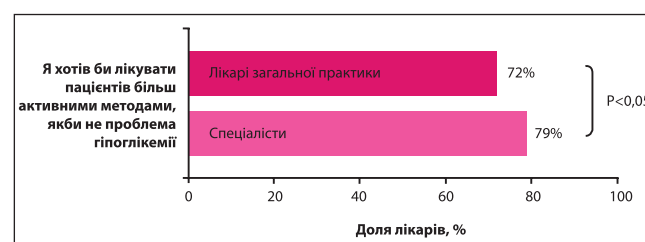


Рис. 2. Схематичне зображення вдосконалення інсуліну гларгін

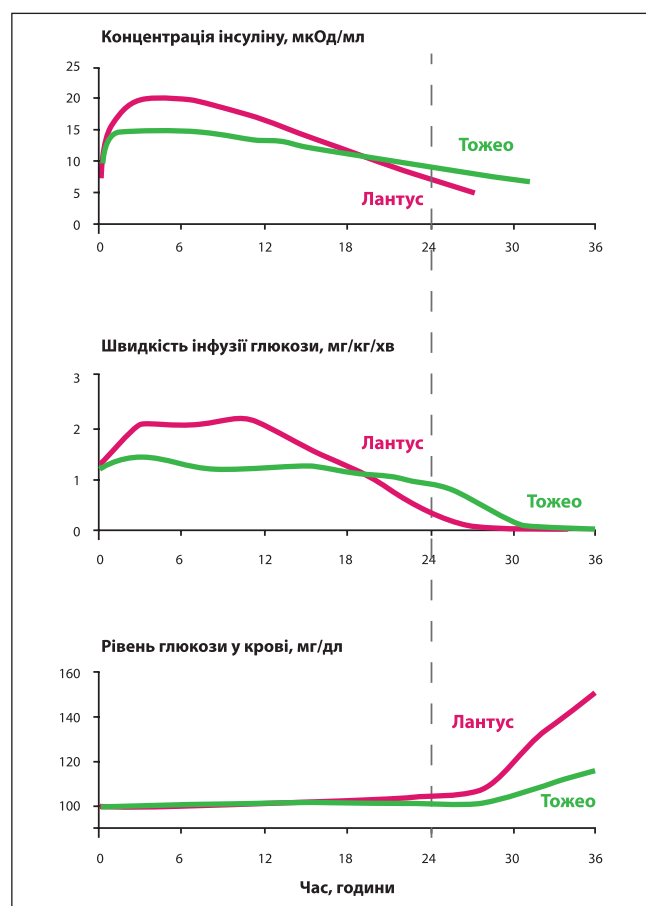


Рис. 3. Фармакокінетичний та фармакодинамічний профілі Тожео порівняно з препаратом Лантус®

то у таких хворих вибору немає, й відмова від інсуліну для них означає неминучу смерть, разом з тим досить часто нерациональна інсулінотерапія значно ускладнює їхнє життя.

Які бар'єри стоять на заваді своєчасній, ефективній та безпечній інсулінотерапії? Серед них, зокрема, клінічна інерція лікарів, не дуже відповідальне ставлення пацієнтів до свого здоров'я, часто відсутність психологічної підтримки та недосконала система діабетичного навчання. Проте і сама інсулінотерапія, як і будь-що в реальному житті, має об'єктивні недоліки та обмеження.

На жаль, досягнення глікемічного контролю при ЦД неможливе за принципом «чим нижче, тим краще». Прагнення до ідеального контролю асоціюється із підвищеним ризиком гіпоглікемії, яка викликає значний дискомфорт у пацієнта, погіршує перебіг ускладнень, знижує прихильність до лікування та може навіть загрожувати життю. Цей ризик вимагає постійного балансування між гіпер- та гіпоглікемією, особливо за умов інсулінотерапії. Пацієнт, що отримує інсулін, нагадує канатохідця, що має постійно підтримувати рівновагу. Це потребує значних зусиль та виснажує психологічно. Найбільш виражені ці проблеми при використанні генно-інженерних інсулінів. Проте навіть у разі застосування базальних аналогів значна кількість пацієнтів відмічає проблеми з титруванням дози та тривалим утриманням на терапії. Лікарі, у свою чергу, скаржаться на неможливість адекватно інтенсифікувати терапію через гіпоглікемію (рис. 1, M. Peyrot et al., 2012).

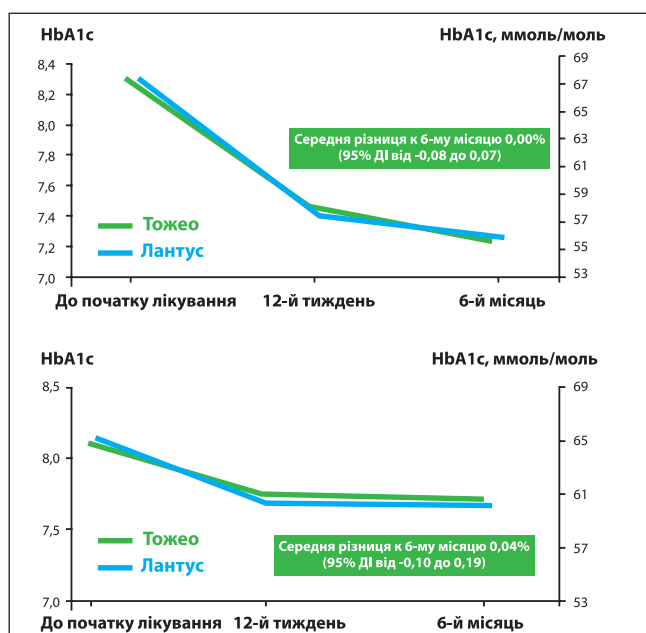


Рис. 4. Зниження рівня HbA1c протягом 6 міс лікування препаратами Лантус® та Тожео: а) при ЦД 2 типу за даними об'єданого аналізу результатів досліджень EDITION-1,-2,-3; б) при ЦД 1 типу за результатами дослідження EDITION-4

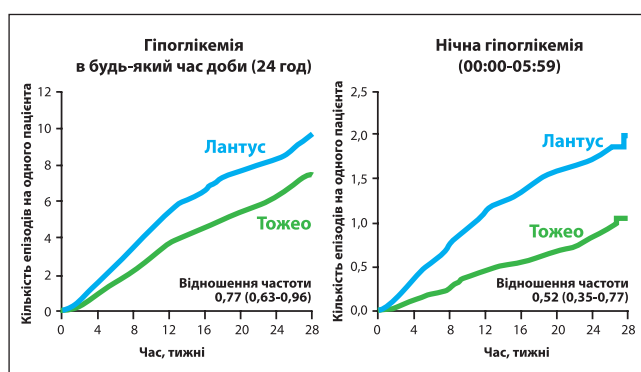


Рис. 5. Частота підтвердженої та/або тяжкої гіпоглікемії на тлі лікування препаратами Лантус® і Тожео за даними дослідження EDITION-2

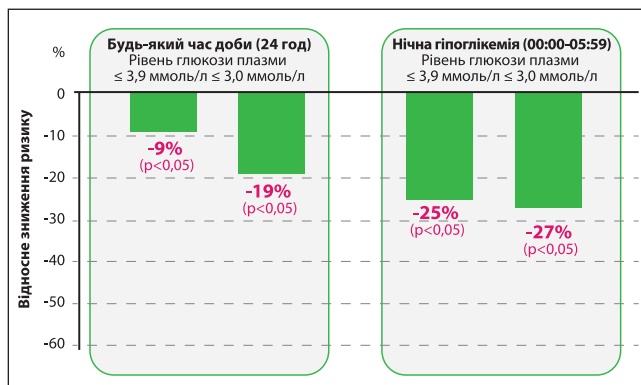


Рис. 6. Зниження ризику гіпоглікемії при ЦД 2 типу на тлі лікування Тожео порівняно з препаратом Лантус® при використанні різних критеріїв гіпоглікемії за даними об'єданого аналізу результатів досліджень EDITION-1, -2, -3

Крім того, на тлі інсулінотерапії можливе збільшення маси тіла, що значною мірою зумовлено гіпоглікемічними епізодами, які посилюють інсуліно-резистентність. Зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну не тільки сприяє збільшенню ваги, а й потребує підвищення дози інсуліну, ще більше підвищуючи ризик гіпоглікемії й замикаючи хибне коло. Розірвати його — важливе завдання. Наразі, ще один недолік інсулінотерапії, що заважає її більш широкому використанню при ЦД 2 типу, — ін'єкційний шлях введення.

Отже, сьогодні значні зусилля спрямовано на вдосконалення препаратів інсуліну, насамперед для підвищення їх безпеки та зручності використання. Багато років триває активна робота щодо розробки препаратів інсуліну з альтернативними шляхами введення, однак говорити про широке впровадження їх в клінічну практику ще дуже рано. Водночас у вирішенні інших проблем уже спостерігаються помітні успіхи, зокрема щодо покращення профілю безпеки.

На завершення доповіді Л.К. Соколова наголосила, що оскільки гіпоглікемія є одним із головних бар'єрів на шляху інтенсифікації терапії та покращення контролю ЦД, доцільно використовувати у клінічній практиці ті препарати, що характеризуються найменшим ризиком розвитку цього ускладнення. Повною мірою цей висновок стосується й інсулінотерапії. Крім того, критеріями вибору базального інсуліну мають бути мінімальна варіабельність та максимальна тривалість дії, а також гнучкість дозування, що дасть більше свободи пацієнту. Це сприятиме покращенню глікемічного контролю та зменшенню ризику ускладнень, пов'язаних із субоптимальним контролем ЦД.

Фармакокінетика, фармакодинаміка та варіабельність дії інсуліну: чому ці властивості такі важливі?

Відповіді на це запитання було присвячено доповідь одного з провідних науковців Санофі Райнхарда Беккера. Він розповів про те, що для вдосконалення базального аналога інсуліну гларгін компанії Санофі розробила інноваційний продукт — інсулін нового покоління Тожео СолоСтар. Препарат характеризується пологішим та більш тривалим профілем дії, ніж Лантус®, що на сьогодні є одним із найбільш живих препаратів інсуліну у світі.

Як вдалося досягти таких властивостей Тожео СолоСтар? За рахунок збільшення концентрації (300 ОД/мл порівняно з 100 ОД/мл у препараті Лантус®), зменшення об'єму ін'єкції та уповільнення всмоктування в кровотік (рис. 2). Інсулін при підшкірному введенні формує депо у жировій тканині, звідки поступово всмоктується у кров. Чим більший об'єм препарату вводять, тим більшу площу поверхні має утворене депо. А чим більша площа, тим швидше всмоктування, особливо у перші години після введення. Зменшивши об'єм

та відповідно площу поверхні депо, вдалося досягти більш повільного та більш рівномірного у часі всмоктування гларгіну-300, а також подовження періоду його напіввиведення до 18 год порівняно з 12 год у гларгіну-100.

Вдосконалення фармакокінетичних характеристик сприяло зміні фармакодинамічного профілю цього інсуліну. Було встановлено, що Тожео СолоСтар забезпечує більш пологі криві інсулінемії та глікемії і більш тривалу дію без зниження цукрознижувального ефекту наприкінці доби після введення дози (рис. 3). Завдяки меншій варіабельності показники вуглеводного обміну перебувають у цільовому діапазоні більш тривалий час протягом доби.

Отже, Тожео СолоСтар — це інсулін більш тривалої і менш варіабельної дії, що спроможний забезпечити зниження ризику гіпоглікемії, більш гнучке дозування, стабільніший глікемічний контроль при однократному введенні на добу.

Новий інсулін Тожео СолоСтар: від інноваційної ідеї до клінічних переваг



Чи знайшли відображення фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості Тожео СолоСтар у клінічних перевагах? Про результати клінічних досліджень, під час яких вивчали цей препарат, доповів член-кореспондент НАМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія», доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський.

Основні дослідження препарату Тожео СолоСтар, що проведені на сьогодні, об'єднані у клінічну програму EDITION, метою якої була оцінка клінічної ефективності та безпеки інсуліну гларгін-300 порівняно з інсуліном гларгін-100 (Лантус®), який уже має солідну доказову базу. Програма EDITION включала кілька масштабних відкритих багатоцентрових досліджень у паралельних групах з участю понад 3500 дорослих пацієнтів. Ці дослідження мали дуже схожий дизайн типу treat to target (лікувати до досягнення цілі, тобто титрувати дозу до досягнення максимального ефекту) і non-inferiority, що означає, що вони мали показати, що Тожео не поступається за ефективністю гларгіну-100 у зниженні рівня HbA1c через 6 міс (первинна кінцева точка).

Професор зазначив, що програма EDITION охопила майже всі групи дорослих пацієнтів з ЦД (1 та 2 типу, з різною тривалістю захворювання, різним анамнезом лікування тощо), а під час її проведення вивчали ефективність та безпеку гларгіну-300 у складі різноманітних схем цукрознижувальної терапії.

Об'єднаний аналіз результатів досліджень EDITION-1, -2, -3 показав, що у пацієнтів із ЦД 2 типу гларгін-300 та гларгін-100 забезпечують однакове зниження рівня HbA1c і глюкози плазми натще через 6 міс лікування (рис. 4). Схожі результати були отримані в популяції хворих на ЦД 1 типу в дослідженні EDITION-4. Подальше спостереження за учасниками досліджень EDITION-1 і -2 продемонструвало стабільний глікемічний контроль і через рік лікування.

Що стосується безпеки, то Тожео показав значні переваги. Згідно з результатами досліджень EDITION-1 і -2 лікування цим препаратом у пацієнтів із ЦД 2 типу супроводжувалося достовірним зниженням частоти підтвердженої та/або тяжкої гіпоглікемії (головна вторинна кінцева точка) в будь-який час доби і особливо вночі (рис. 5). Статистично значуще зменшення ризику гіпоглікемії спостерігалось незалежно від того, який критерій цього ускладнення застосовували (глюкоза у плазмі крові $\leq 3,9$ ммоль/л чи $\leq 3,0$ ммоль/л; рис. 6). Перевага Тожео щодо частоти нічних гіпоглікемій у пацієнтів із ЦД 2 типу зберігалася і після року лікування. У пацієнтів із ЦД 1 типу частота нічної гіпоглікемії була достовірно меншою в групі гларгіну-300 порівняно з гларгіном-100 протягом перших 8 тижнів лікування.

Збільшення маси тіла на тлі застосування гларгіну-100 було незначним (0,3-1,1 кг у різних дослідженнях), у групі Тожео — ще меншим, а у японських пацієнтів вага на тлі гларгіну-300 узагалі дещо знизилась. Стосовно виникнення інших небажаних явищ гларгін-100 та гларгін-300 показали зіставні результати.

Продовження на стор. 12.

Тожео СолоСтар — еволюція чи революція в інсулінотерапії? Базальний інсулін нового покоління вігтепер в Україні

Продовження. Початок на стор. 10.

Субдослідження EDITION-1 і -2 були присвячені порівнянню ефективності та безпеки гнучких і фіксованих інтервалів дозування препарату Тожео. В реальному житті не кожен пацієнт зможе виконувати ін'єкцію в чітко визначений час щодня протягом багатьох років. Різноманітні об'єктивні обставини чи навіть проста забудькуватість пацієнтів можуть призводити до кількохгодинної затримки виконання ін'єкції. У разі застосування базального інсуліну 24-годинної дії це може спричинити неприйнятні коливання глікемії. Проте період напівжиття Тожео в півтора рази більший, ніж у гларгін-100, що дало змогу припустити можливість більш гнучкого режиму дозування цього препарату. У ході субдосліджень EDITION-1 і -2 їхні учасники, що отримували гларгін-300, на 6-му місяці лікування були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для продовження терапії за однією зі схем:

- фіксована (кожна доза базального інсуліну вводиться щовечора в один і той самий час);
- гнучка (кожна доза інсуліну вводиться щовечора, але у зручний для пацієнта час у межах 6 год (24±3 год), а протягом як мінімум 2 днів щотижня — через максимальні інтервали, тобто рівно на 3 год раніше або пізніше встановленого часу ін'єкції).

Відмінностей за показниками глікемічного контролю та частотою розвитку гіпоглікемії між групами з гнучкою або фіксованою схемою лікування не спостерігалось. Отже, Тожео СолоСтар дає змогу адаптувати час введення інсуліну до мінливих умов повсякденного життя (за необхідності ±3 год).

Дослідження ефективності та безпеки Тожео СолоСтар не завершуються програмою EDITION. Професор Б.М. Маньковський зазначив, що інсулін гларгін-300 може бути корисним у популяції літніх пацієнтів із ЦД 2 типу, які особливо вразливі до гіпоглікемії та її негативних наслідків. Рандомізоване відкрите

багатоцентрове 26-тижневе трифазне дослідження у двох паралельних групах SENIOR було присвячене оцінці безпеки та ефективності гларгін-300 порівняно з гларгіном-100 у літніх пацієнтів (віком ≥65 років) із ЦД 2 типу, який недостатньо контролюється на тлі іншої протидіабетичної терапії. Завершення дослідження очікується у червні 2016 року. Крім того, розпочато програму досліджень реальної клінічної практики використання Тожео СолоСтар (ACHIEVE CONTROL, REACH CONTROL, REGAIN CONTROL, що означає — досягти, посилити чи відновити контроль). Ці дослідження охоплюють понад 4500 дорослих пацієнтів з ЦД 2 типу із США та Європи, а його попередні результати очікуються в 2017 році.

Підсумовуючи свій виступ, професор Б.М. Маньковський зазначив, що інсулін нового покоління Тожео СолоСтар забезпечує:

- **зіставне із гларгіном-100 зниження рівня HbA1c у рандомізованих контрольованих дослідженнях з дизайном treat to target (лікування до досягнення мети);**
- **більш низький ризик підтвердженої/тяжкої гіпоглікемії, особливо в нічний період, навіть під час ініціального періоду лікування при ЦД 1 та 2 типу;**
- **гнучкість, у разі необхідності, у виборі часу введення дози (у межах ±3 год);**
- **зниження або нейтральний вплив на масу тіла;**
- **порівняну безпеку та добру переносимість у цілому.**

Практичні аспекти застосування інсуліну Тожео СолоСтар

Завершили захід майстер-класи, які провели в регіонах провідні фахівці і які були присвячені практичним аспектам застосування Тожео СолоСтар.

Лікарі дізналися більше інформації про препарат, а саме:

- **постачається у попередньо заповненій одноразовій шприц-ручці СолоСтар, що містить 450 ОД (1,5 мл розчину);**

- **ручку можна використовувати протягом 28 днів при температурі не більше 30°C, а закритою її можна зберігати до 30 міс при температурі від +2 до +8°C;**

- **голки не входять до упаковки, але Тожео СолоСтар сумісний із голками виробників «БД», «Іпсомед», «Артсана», «Оуен Мамфорд»;**

- **препарат можна призначати під час вагітності, якщо у цьому є необхідність, а от у дітей безпека та ефективність препарату ще не вивчені.**

Що стосується безпосередньо виконання ін'єкцій, то Тожео СолоСтар не має суттєвих відмінностей від інших інсулінів. Препарат вводять підшкірно в ділянках черевної стінки, дельтоподібного м'яза чи стегна. Рівноважна концентрація досягається через 3-4 доби щоденного введення.

Особливості початку інсулінотерапії препаратом Тожео СолоСтар у різних клінічних умовах:

- **хворі на ЦД 1 типу — стартова доза визначається індивідуально виходячи з загальної добової потреби в інсуліні;**

- **пацієнти ЦД 2 типу, що раніше не отримували інсулін, — стартова доза 0,2 ОД/кг;**

- **переведення з базального інсуліну, що вводиться один раз на добу, — 1:1.**

- **переведення з базального інсуліну, що вводиться два рази на добу, — доза Тожео СолоСтар становить 80% від раніше застосованої добової дози базального інсуліну.**

Титування дози здійснюють зазвичай один раз на тиждень (але не частіше, ніж кожні 3-4 дні).

Зручну ручку СолоСтар було дещо вдосконалено спеціально для інсуліну Тожео:

- **вона має більшу місткість (450 ОД порівняно з 300 ОД у Лантус® СолоСтар);**

- **1 клацання перемикача дози = 1 одиниця (не потрібен перерахунок дози);**

- **час утримання кнопки для введення необхідної дози зменшився з 10 до 5 с.**

Насамкінець учасники конференції розібрали кілька клінічних ситуацій, у яких було б доречним призначення Тожео СолоСтар.

Підготувала **Наталія Міщенко**



Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів

медичної газети

«Здоров'я України»:

загальнотерапевтичні та всі тематичні

номери



Архів з 2003 року