

Інсулін аспарт у веденні цукрового діабету: 20 років клінічного досвіду

Недостатня секреція інсуліну є ключовим патогенетичним механізмом цукрового діабету (ЦД), а отже, інсулінотерапія залишається невід'ємною складовою лікування цієї хвороби. За останнє століття відбувся суттєвий прогрес у вдосконаленні інсулінотерапії, значною мірою пов'язаний із впровадженням аналогів інсуліну. Мета цього огляду – узагальнити 20 років клінічного досвіду застосування швидкодіючого аналога інсуліну – інсуліну аспарт – у різних популяціях пацієнтів із діабетом.

Недоліки звичайного людського інсуліну

У концентраціях, наявних у лікарських формах, мономері звичайного людського інсуліну (ЗЛІ) формують димери, з яких у присутності іонів цинку за нейтрального рН утворюються гексамери. Цей процес супроводжується небажаним ефектом – затримкою абсорбції після підшкірної (п/ш) ін'єкції, оскільки, перед тим як потрапити у кровоток, гексамери спочатку мають дисоціюватися. Через затримку абсорбції ЗЛІ може виявитися неефективним у запобіганні постпрандіальним підвищенням глюкози, що, своєю чергою, призводить до субоптимального глікемічного контролю. З іншого боку, подовження дії може спричинити відстрочену гіпоглікемію, включно з нічними епізодами. Нефізіологічний профіль дії ЗЛІ також є незручним для пацієнта, котрий повинен вводити препарат за 30 хв до їди, щоби краще синхронізувати рівень інсуліну зі всмоктуванням вуглеводів. Для подолання цих недоліків був створений швидкодіючий аналог людського інсуліну – інсулін аспарт (Новорапід®, Novo Nordisk, Данія).

Фармакокінетика та фармакодинаміка інсуліну аспарт

Інсулін аспарт є структурно подібним до ЗЛІ й ендогенного інсуліну та відрізняється від них лише заміною амінокислоти проліну в положенні 28 С-термінальної зони В-ланцюга на аспарагінову кислоту. Ця заміна ослаблює природну схильність мономерів до димеризації, що зменшує утворення гексамерів і прискорює абсорбцію після п/ш ін'єкції. Оскільки заміна аспарагіноювою кислотою в В-ланцюзі не залучає рецепторну частину молекули інсуліну, вона не впливає на біологічну активність інсуліну аспарт *in vivo*.

Інсулін аспарт проти ЗЛІ

Фармакокінетика інсуліну аспарт вивчалась у здорових добровольців, у пацієнтів із діабетом і в особливих популяціях хворих. У ранніх дослідженнях за участю здорових добровольців із застосуванням методу еуглікемічного клемпу було продемонстровано, що після п/ш ін'єкції інсулін аспарт швидше абсорбується та створює вищі сироваткові концентрації порівняно зі ЗЛІ. При цьому профіль дії інсуліну аспарт більшою мірою наближається до нормального ендогенного постпрандіального вивільнення інсуліну завдяки збільшенню максимальної концентрації (C_{max}) й удвічі швидшому досягненню C_{max} (рис., А). Фармакокінетичні переваги інсуліну аспарт зберігаються також у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів (рис., Б, В).

У дослідженні в пацієнтів без діабету було встановлено, що швидша абсорбція інсуліну аспарт порівняно зі ЗЛІ підтримується незалежно від місця ін'єкції (приміром, передня черевна стінка, стегно чи ділянка дельтоподібного м'яза плеча). Однак абсорбція може зменшуватися в ліпогіпертрофічній

тканині, як це спостерігалось в пацієнтів із ЦД 1 типу (зменшення C_{max} на 25%).

Інсулін аспарт проти інших аналогів інсуліну

Фармакокінетику інсуліну аспарт також порівнювали з відповідним показником інших швидкодіючих аналогів. В одному з таких досліджень інсулін аспарт забезпечував вищі сироваткові концентрації та вираженіше пригнічення С-пептиду протягом перших 80 хв після однократної п/ш ін'єкції. В іншому дослідженні ці два інсуліни продемонстрували подібні значення C_{max} , проте

концентрація інсуліну лізпро знижувалася дещо швидше. У дослідженні за участю здорових добровольців швидкість абсорбції була більшою для інсуліну глюлізин порівняно з інсуліном аспарт; утім, цей результат слід інтерпретувати з обережністю через застосування різних аналітичних методів.

Швидша абсорбція та вища пікова концентрація інсуліну аспарт (порівняно з такими ЗЛІ) забезпечують покращений фармакодинамічний профіль. Зокрема, в дослідженнях за участю здорових добровольців було продемонстровано, що інсулін аспарт має більш потужний ранній

метаболічний ефект і менш виражену пізню метаболічну дію. У пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів інсулін аспарт зменшував постпрандіальні пікові рівні глюкози значно ефективніше, ніж ЗЛІ.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в умовах реальної клінічної практики із застосуванням постійного моніторингу глікемії, інсулін аспарт, призначений у фіксованій дозі 0,06 МО/кг, значно зменшував тривалість періодів із глюкозою крові >8 ммоль/л і площу під фармакокінетичною кривою (AUC) глюкози >8 ммоль/л.

У порівняльному дослідженні за участю здорових добровольців середні плазмові концентрації глюкози через 50 хв після ін'єкції були нижчими для інсуліну аспарт проти інсуліну лізпро (3,2 vs 3,5 ммоль/л; $p=0,026$). Середній час до досягнення мінімального рівня глюкози (t_{min}) становив 59,3 та 63,5 хв відповідно без статистичної різниці між групами.

У пацієнтів із ЦД 2 типу й ожирінням плазмові концентрації глюкози та пікові рівні глюкози були однаковими для інсуліну аспарт й інсуліну глюлізин при загальній тривалості спостереження 360 хв. В іншому порівняльному дослідженні цих препаратів пацієнти отримували ін'єкції інсуліну безпосередньо перед сніданком і через 1 год починали контрольовані аеробні вправи на велотренажері. Плазмові рівні глюкози були значно нижчими в групі інсуліну аспарт через 90, 120 і 150 хв від початку тренування ($p<0,05$ для всіх порівнянь), хоча ця перевага спостерігалась тільки в пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) <25 кг/м².

Особливі групи пацієнтів

Важливо, що переваги інсуліну аспарт порівняно зі ЗЛІ (швидша абсорбція, коротший час до пікової активності, менша тривалість дії), продемонстровані в молодих осіб, зберігаються в пацієнтів похилого віку, котрі часто мають порушену функцію печінки та нирок, а також у дітей, які схильні до виражених постпрандіальних підвищень глюкози та тяжких клінічних наслідків гіпоглікемій.

Під час дослідження трьох груп пацієнтів (із ЦД 1 типу й ІМТ >19 кг/м²; із ЦД 1 типу та нирковою дисфункцією різного ступеня; без діабету, але з печінковою недостатністю різного ступеня) було продемонстровано відсутність клінічно значущих кореляцій між фармакокінетикою інсуліну аспарт й ІМТ, нирковою чи печінковою дисфункцією.

У випробуванні за участю 346 дорослих пацієнтів (20-85 років) із ЦД 1 типу та порушенням функції нирок, визначеним за розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ), потреба в короткодіючому інсуліні не залежала від ниркової функції. Разом із тим результати для інсуліну лізпро ($n=116$) показали статистично значущий зв'язок між дозою та рШКФ: пацієнти з рШКФ <60 мл/хв потребували приблизно на 32,6% менше інсуліну лізпро порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок ($p=0,002$).

У дослідженні вивчали фармакокінетику й фармакодинаміку інсуліну аспарт порівняно зі ЗЛІ у вагітних із гестаційним діабетом. AUC глюкози через 120, 180 і 240 хв

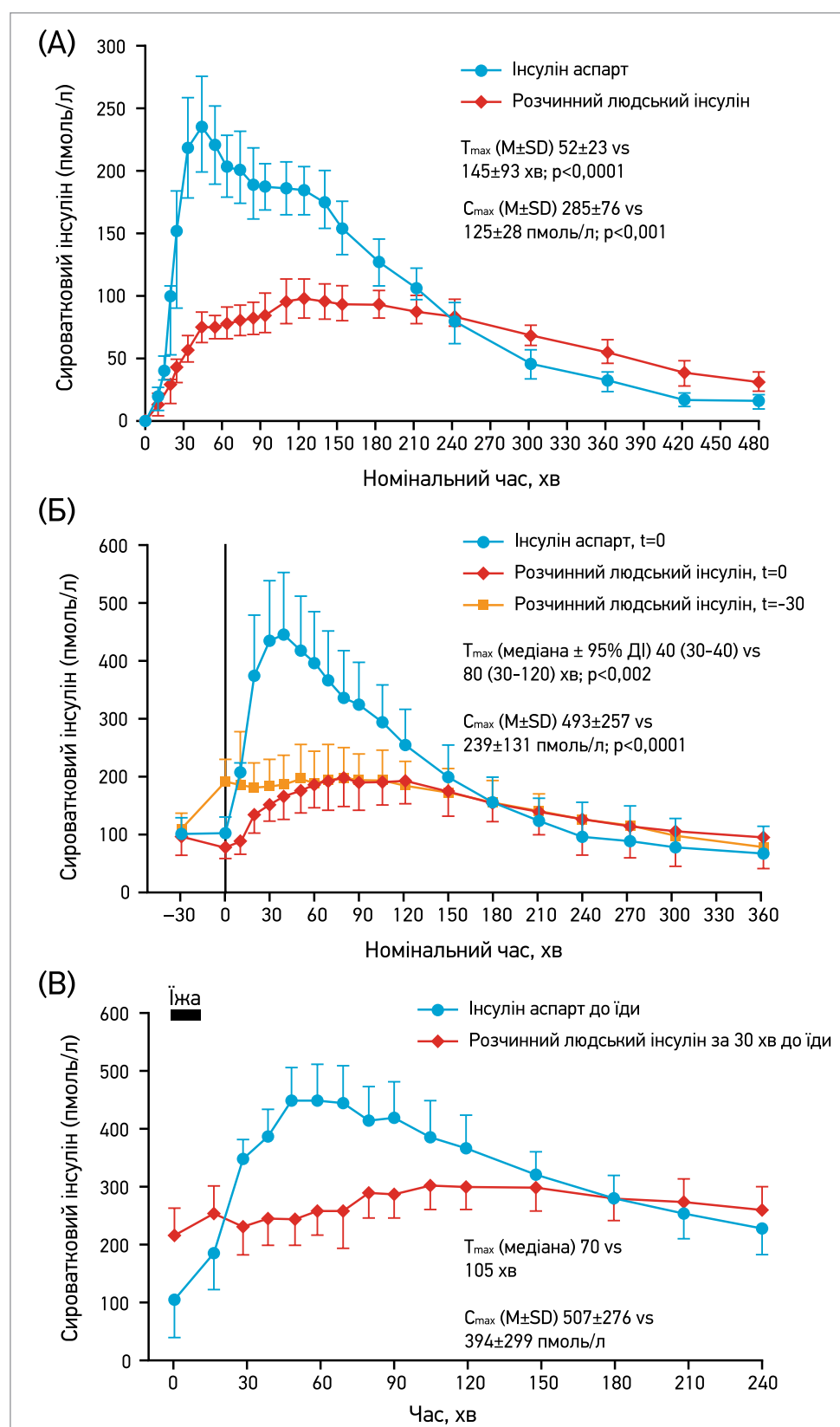


Рис. Фармакокінетика інсуліну аспарт порівняно з розчинним / звичайним людським інсуліном у здорових добровольців (А), пацієнтів із ЦД 1 типу (Б) та пацієнтів із ЦД 2 типу (В)

Продовження на стор. 14.

Інсулін аспарт у веденні цукрового діабету: 20 років клінічного досвіду

Продовження. Початок на стор. 13.

після ін'єкції ЗЛІ незначно відрізнялася від такої без екзогенного інсуліну, натомість для інсуліну аспарт цей показник був нижчим порівняно з відсутністю екзогенного інсуліну ($p=0,018$ і $p=0,006$ через 180 і 240 хв відповідно).

Клінічна ефективність інсуліну аспарт

Протягом останніх 20 років було опубліковано результати численних рандомізованих і спостережених досліджень інсуліну аспарт у базально-болюсних схемах у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів, при застосуванні з пероральними цукрознижувальними препаратами у хворих на ЦД 2 типу, а також у разі використання за потребою разом із базальним інсуліном у пацієнтів із ЦД 2 типу.

У дослідженнях за участю дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу, в яких інсулін аспарт застосовувався в базально-болюсних схемах і в обох групах як базальний інсулін призначався нейтральний протамін Хагедорна (НПХ), інсулін аспарт продемонстрував покращений контроль постпрандіальної глюкози плазми порівняно зі ЗЛІ після сніданку, обіду та вечері. У дослідженнях із тривалістю від 12 тиж до 3 років рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) був значно нижчим у пацієнтів, які застосовували інсулін аспарт.

У рандомізованих дослідженнях у пацієнтів із ЦД 2 типу інсулін аспарт значно знижував HbA_{1c} порівняно зі ЗЛІ. У двох великих спостережених дослідженнях базального й базально-болюсного режимів рівні HbA_{1c} , постпрандіальної глюкози та глікемії натще значно знижувалися після переведення зі ЗЛІ на інсулін аспарт. В обох дослідженнях дозволялося використовувати пероральні цукрознижувальні препарати.

Метааналіз 10 опублікованих і неопублікованих рандомізованих досліджень базально-болюсної терапії при ЦД 1 та 2 типів із мінімальною тривалістю спостереження 12 тиж підтвердив значно кращий контроль глюкози при застосуванні інсуліну аспарт порівняно зі ЗЛІ (середня різниця HbA_{1c} між групами $-0,1\%$; 95% ДІ від $-0,15$ до $-0,04$; $p<0,001$ на користь інсуліну аспарт). Рівень постпрандіальної глюкози також був значно нижчим при лікуванні інсуліном аспарт ($p<0,001$).

Інтенсифікація лікування шляхом призначення інсуліну аспарт

Через властиве ЦД 2 типу невідворотне зниження функції β -клітин пацієнти потребують інтенсифікації терапії, коли за допомогою дієти, фізичних навантажень і метформіну вже не можливо підтримувати адекватний глікемічний контроль. Зазвичай інтенсифікацію здійснюють шляхом додавання другого перорального цукрознижувального препарату, лікарського засобу класу інкретинів, базального чи преміксованого інсуліну. Зрештою для забезпечення адекватного прандіального та загального контролю глікемії багато пацієнтів потребують повної базально-болюсної інсулінотерапії. У 18-тижневому дослідженні було продемонстровано, що застосування інсуліну аспарт разом із базальним аналогом інсуліну є значно ефективнішим стосовно зниження HbA_{1c} порівняно з комбінацією ЗЛІ + НПХ.

Деякі пацієнти із ЦД 2 типу побоюються застосовувати повні базально-болюсні режими терапії через їх складність і ризик

розвитку гіпоглікемії. Отже, деякі хворі можуть початково інтенсифікувати лікування за допомогою преміксованого інсуліну. Проте раціональнішим може бути покрокове додавання ін'єкцій інсуліну аспарт до базального інсуліну; цей підхід продемонстрував ефективність у двох клінічних дослідженнях.

У випробуванні STEPwise тривалістю 48 тиж 296 пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі вже застосовували базальний інсулін, рандомізували на схему SimpleSTEP (додавання інсуліну аспарт під найбільший прийом їжі; $n=150$) або ExtraSTEP (додавання інсуліну аспарт залежно від найвищої постпрандіальної глікемії; $n=146$). Рівень HbA_{1c} знизився приблизно на $1,2\%$ в обох групах, і застосовані стратегії виявилися однаково ефективними в зниженні глюкози плазми натще. Крім того, доза інсуліну аспарт була ідентичною в обох групах ($0,53$ МО/кг). Отримані результати свідчать, що покрокове додавання прандіального інсуліну аспарт до одного чи більше прийомів їжі ефективно покращує глікемічний контроль у пацієнтів, які потребують інтенсифікації лікування.

У дослідженні FullSTEP покроковий підхід порівнювали з повним базально-болюсним режимом у пацієнтів із ЦД 2 типу ($n=401$; 150 клінічних центрів у 7 країнах). Пацієнти при повному базально-болюсному режимі вводили інсулін аспарт під кожний прийом їжі; у групі покрокової стратегії інсулін аспарт додавали спочатку під найбільший прийом їжі, а потім (якщо HbA_{1c} становив $\geq 7,0\%$) під наступний найбільший прийом їжі через 11 і 22 тиж. Рівні HbA_{1c} та глюкози плазми натще знизилися однаково в обох групах, однак середнє прандіальне підвищення глюкози було більшим у разі покрокового підходу.

Віддалені макросудинні ускладнення

Важливим віддаленим результатом кращого контролю глікемії є зниження ризику кардіоваскулярних подій. У великому німецькому дослідженні (6008 пацієнтів) після середнього періоду спостереження 3,5 роки в пацієнтів, які застосовували інсулін аспарт, ризик усіх макросудинних ускладнень знизився на 15% , інсульту – на 42% , інфаркту міокарда – на 31% , ішемічної хвороби серця – на 16% , хвороби периферичних судин – на 20% (усі $p<0,05$) порівняно з відповідними показниками для ЗЛІ. За ризиком мікросудинних ускладнень групи суттєво не відрізнялися.

Якість життя та задоволеність лікуванням

У низці досліджень вивчали якість життя та/або задоволеність лікуванням інсуліном аспарт у дітей, а також дорослих із ЦД 1 та 2 типів. У педіатричному дослідженні, в якому порівнювали інсулін аспарт у вигляді постійної п/ш інфузії (CSII), інсулін аспарт у режимі багаторазових щоденних ін'єкцій (MDI) та звичайний людський інсулін у режимі MDI, пацієнти обох груп інсуліну аспарт відзначили підвищення задоволеності лікуванням.

У 6-місячному рандомізованому дослідженні задоволеність лікуванням оцінювали в 424 пацієнтів із ЦД 1 типу, з яких 284 використовували інсулін аспарт у режимі MDI та 141 – ЗЛІ, в обох групах – на додаток до базального НПХ-інсуліну. Наприкінці спостереження задоволеність лікуванням за двома валідованими шкалами була значно вищою для інсуліну

аспарт ($p<0,01$), передусім завдяки більшій гнучкості часу харчування та відпочинку ($p<0,0001$). Поряд із цим у пацієнтів групи інсуліну аспарт значно покращилася якість життя стосовно дієтичних обмежень ($p<0,01$).

У 16-тижневому багатоцентровому дослідженні 513 дорослих пацієнтів із ЦД 1 чи 2 типу, котрі раніше застосовували інсулін ліпро CSII, переводили на інсулін аспарт CSII. Середня загальна оцінка за опитувальником задоволеності інсулінотерапією (ITSQ) була значно кращою для інсуліну аспарт порівняно з інсуліном ліпро ($p=0,001$).

Безпека та переносимість

Під час дослідження будь-якого нового інсуліну важливо оцінити його взаємодію з рецепторами й інсуліно-подібними факторами росту (IGF), щоб упевнитися, що молекулярні модифікації не чинять негативного впливу на профіль безпеки. У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що інсулін аспарт є еквіпотентним ЗЛІ у зв'язуванні з інсуліновими рецепторами, дисоціюється з рецепторів з однаковою швидкістю та має однакову метаболічну активність. Ба більше, оцінка мітогенного потенціалу на клітинній лінії людської остеосаркоми засвідчила, що інсулін аспарт є менш мітогенним, аніж ЗЛІ.

При вивченні впливу інсуліну аспарт і ЗЛІ на систему циркулюючих IGF було встановлено, що попри різницю в глюкознижувальних властивостях після однократної п/ш ін'єкції інсулін аспарт і ЗЛІ однаково знижували рівні IGF-зв'язувального протеїну-1 (IGFBP-1) протягом перших 3 год, мали подібні профілі й AUC загального IGF-1, IGFBP-1 та IGFBP-2. При цьому жоден інсулін не змінював загальний сироватковий рівень IGF-1 порівняно з вихідним значенням. Результати іншого дослідження IGF у пацієнтів із ЦД 1 типу, котрі отримували інсулін аспарт + НПХ або ЗЛІ + НПХ, показали відсутність статистично значущої різниці між групами щодо загального IGF-1, вільного IGF-1, загального IGF-2, IGFBP-1 та IGFBP-2.

Модифікація молекули інсуліну гіпотетично може сприяти утворенню антитіл при п/ш введенні, котрі, своєю чергою, можуть впливати на фармакокінетичні та/або фармакодинамічні властивості. У численних дослідженнях за участю дітей, підлітків, дорослих пацієнтів із ЦД і вагітних із гестаційним діабетом було продемонстровано, що частота виявлення специфічних антитіл проти інсуліну аспарт є дуже низькою ($<1\%$) і загалом не відрізняється від такої для ЗЛІ. Крім того, абсолютні рівні антитіл не корелювали з клінічною ефективністю чи глюкодинамічними параметрами.

У дослідженнях за участю пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів загальна частота гіпоглікемії та частота тяжких гіпоглікемічних епізодів при лікуванні інсуліном аспарт не відрізнялися від таких у разі застосування ЗЛІ. Утім, у двох дослідженнях було продемонстровано значно нижчу частоту нічних гіпоглікемії для інсуліну аспарт порівняно зі ЗЛІ.

У метааналізі 10 досліджень продемонстровано однакову частоту гіпоглікемії для інсуліну аспарт + НПХ і ЗЛІ + НПХ, але частота нічних гіпоглікемії була значно нижчою в разі застосування інсуліну аспарт.

У дослідженні STEPwise при інтенсифікації лікування шляхом додавання інсуліну аспарт частота гіпоглікемії була однаково низькою при використанні стратегій

SimpleSTEP та ExtraSTEP. Натомість у дослідженні FullSTEP загальна частота гіпоглікемічних подій була значно нижчою в групі покрокової стратегії ($p<0,0001$).

У рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювали три короткодіючі аналоги інсуліну (аспарт, глюлізин, ліпро), застосовані шляхом постійної п/ш інфузії (CSII), у пацієнтів із ЦД 1 типу. Головна мета дослідження – продемонструвати переваги інсуліну глюлізин стосовно нез'ясованих гіпоглікемії та/або передбачуваної оклюзії інфузійної системи (комбінована кінцева точка) – не була досягнута: після 13 тиж лікування різниця між інсуліном глюлізин і препаратами порівняння була відсутня. Також групи не відрізнялися за рівнем HbA_{1c} , частотою тяжкої гіпоглікемії та кетоацидозу. Проте загальна частота гіпоглікемії (у перерахунку на 1 пацієнта за рік) була значно вищою для інсуліну глюлізин порівняно з інсуліном аспарт ($73,84$ vs $65,01$; $p=0,008$) або інсуліном ліпро ($73,84$ vs $62,69$; $p<0,001$). Крім того, аналіз вторинних кінцевих точок свідчив не на користь інсуліну глюлізин. Так, частота нез'ясованих гіпоглікемії (на 1 пацієнта за місяць) значно відрізнялася для інсуліну глюлізин ($2,02$) проти інсуліну аспарт ($1,32$; $p<0,001$) й інсуліну ліпро ($1,54$; $p<0,001$), так само як і частота нез'ясованих гіперглікемії ($1,61$ vs $1,04$ vs $1,22$ відповідно; $p<0,001$). За місячною частотою передбачуваної оклюзії інфузійної системи інсулін глюлізин значно відрізнявся від інсуліну аспарт ($0,41$ vs $0,28$ відповідно; $p<0,001$), але не від інсуліну ліпро ($0,31$; $p=0,07$).

У дослідженні НуроАна вивчали питання, чи може базально-болюсний режим з аналогами інсуліну зменшити ризик гіпоглікемії (порівняно зі ЗЛІ) в пацієнтів із ЦД 1 типу та тяжкими повторними гіпоглікеміями в анамнезі. Унікальність НуроАна полягає в тому, що в більшості інших клінічних випробувань пацієнтів із тяжкими гіпоглікеміями виключали з дослідження. Результати НуроАна показали, що застосування інсуліну аспарт + базальний аналог інсуліну замість схем зі ЗЛІ зменшує відносний ризик тяжких гіпоглікемії на 29% ($p<0,01$).

Згідно з результатами нещодавнього метааналізу, інсулін аспарт й інсулін ліпро, застосовані при гестаційному діабеті, є ефективними і безпечними для матері та плода; натомість для інсуліну глюлізин даних щодо використання при вагітності немає.

Інсулін аспарт – швидкодіючий аналог інсуліну, створений для подолання недоліків, властивих препаратам звичайного людського інсуліну. Порівняно зі ЗЛІ інсулін аспарт характеризується швидшою абсорбцією з підшкірної клітковини, коротшим періодом до досягнення пікової активності, швидшою й коротшою за тривалістю дією. Клінічно переваги інсуліну аспарт реалізуються в кращому контролі постпрандіальної глікемії, значно ефективнішому зниженні HbA_{1c} , нижчому ризику гіпоглікемії. Інсулін аспарт має сприятливий профіль безпеки в усіх підгрупах пацієнтів і схвалений для лікування діабету в дорослих, підлітків і дітей, починаючи з віку 1 рік.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олексій Терещенко

НовоРapid®

#1 В СВІТІ

серед швидкодіючих інсулінів за кількістю призначень¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу
НОВОРAPID® ФЛЕКСПЕН® (NOVORAPID® FLEXPEN®)

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.08.2011 №461. Реєстраційне посвідчення № UA/4863/01/01. Склад: діюча речовина: інсулін аспарт; 1 мл розчину містить 100 ОД (100 ОД відповідає 600 нмоль) інсуліну аспарт (рДНК), що еквівалентно 3,5 мг; допоміжні речовини: гліцерин, фенол, метакрезол, цинку хлорид, натрію хлорид, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби. Інсулін та аналоги для ін'єкцій швидкої дії. Код АТХ A10A B05. Показання. Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до допоміжних речовин. Спосіб застосування та дози. Дози. Дозування лікарського засобу НовоРapid® ФлексПен® індивідуальне і визначається лікарем відповідно до потреб хворого. НовоРapid® ФлексПен® зазвичай використовують у комбінації з препаратами інсуліну середньої тривалості дії або тривалої дії, які вводять як мінімум 1 раз на добу. Для досягнення оптимального контролю глікемії рекомендується моніторинг глюкози крові та корекція дози інсуліну. Індивідуальна потреба в інсуліні у дорослих та дітей звичайно становить від 0,5 до 1,0 ОД/кг/добу. При базально-болюсному режимі лікування 50-70 % потреби в інсуліні задовольняється препаратом НовоРapid® ФлексПен®, а решта – інсулінами середньої тривалості дії чи тривалої дії. Корекція дози може бути необхідна у пацієнтів при підвищеному фізичному навантаженні, зміні дієти або протягом

супутніх захворювань. Через швидкий початок дії НовоРapid® ФлексПен® слід вводити безпосередньо перед прийомом їжі або одразу після прийому їжі при необхідності. У зв'язку з коротшою тривалістю дії застосування препарату НовоРapid® ФлексПен® має менший ризик спричинення нічних епізодів гіпоглікемії. Побічні реакції. За частотою реакції розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (частоту неможливо визначити за наявними даними). Порушення з боку імунної системи Кропив'янка, висипання, еритема – нечасто. Анафілактичні реакції – дуже рідко. Порушення з боку харчування та обміну речовин Гіпоглікемія – дуже часто. Порушення з боку нервової системи Периферичні нейропатії (болючі нейропатії) – рідко. Порушення з боку органів зору Порушення рефракції – нечасто. Діабетична ретинопатія – нечасто. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини Ліпідистрофія – нечасто. Генералізовані порушення і реакції в місцях ін'єкцій Реакції в місці ін'єкції – нечасто. Набряк – нечасто. Термін придатності. 2,5 року. Після першого відкриття препарат можна застосовувати (у разі зберігання при температурі не вище 30°C) протягом 4 тижнів. Умови зберігання. До початку використання: зберігати у холодильнику при температурі від 2 °C до 8 °C (не надто близько до морозильної камери). Не заморозувати. При використанні: не слід зберігати у холодильнику. Зберігати при кімнатній температурі (не вище 30 °C) до 4 тижнів. Для захисту від дії світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком, коли шприц-ручку не використовують. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Дата останнього перегляду: 14.11.2019

Посилання: 1. За даними власних розрахунків Novo Nordisk, що базуються на інформації з бази даних IQVIA Novo Nordisk SAP/BO, Insulin bolus market only: A10C1 Measure: patient lives 1996-2019; Measure: MU/patients MAT 03.2019.

* Ново Нордіск®

** НовоРapid® (інсулін аспарт)

*** 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 Нордіск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15.
Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua