



Любов Костянтинівна СОКОЛОВА,
доктор медичних наук, керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)

ПОЧАТОК ТЕРАПІЇ ІНСУЛІНОМ ГЛАРГІН 300 ОД/МЛ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД 2 ТИПУ, ЯКІ РАНІШЕ НЕ ОТРИМУВАЛИ ІНСУЛІН: ДОСЛІДЖЕННЯ АТОС В УКРАЇНІ

За даними Міжнародної федерації діабету, станом на 2019 р. цукровий діабет (ЦД) 2 типу було діагностовано в 463 млн людей. Прогнози експертів стверджують, що вже до 2045 р. цей показник зросте до 700 млн [1]. У зв'язку з високою поширеністю ЦД 2 типу питання лікування цієї хвороби є дуже важливим не лише для ендокринологів, а й для лікарів первинної ланки.

Основні задачі ведення пацієнтів із ЦД 2 типу – це досягнення та підтримка глікемічного контролю, покращення якості життя й полегшення перебігу супутніх захворювань, при цьому слід уникати гіпоглікемії та збільшення ваги [2, 3]. При ЦД 2 типу недостатність β -клітин підшлункової залози поступово прогресує, тому з часом більшість пацієнтів потребують інсулінотерапії [4, 5]. Останню слід починати тоді, коли пацієнти не можуть досягнути цільових показників глікемії за допомогою кількох пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) або мають симптоматичну гіперглікемію та рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $>9,0\%$ [6]. Додавання ін'єкційної терапії до ПЦЗП є ефективнішим, аніж включення в план лікування додаткових препаратів цього класу [7].

На жаль, інсулінотерапію часто починають пізніше, ніж рекомендовано. Причинами цього є те, що лікарі та пацієнти бояться гіпоглікемії, збільшення маси тіла та складності інсулінотерапії [8].

Затримка початку терапії базальним інсуліном зменшує частку пацієнтів, здатних досягти цільового показника $HbA_{1c} <7\%$ [9].

Обираючи інсулін, варто віддавати перевагу аналогам інсуліну, оскільки їм притаманний кращий профіль зниження та контролю глікемії [10, 11]. Метааналізи свідчать про відносне зменшення кількості випадків симптоматичних, нічних і тяжких гіпоглікемій на 11, 37 і 23% відповідно на тлі прийому аналогів інсуліну порівняно з інсуліном НПХ [12].

Інсулін гларгін 300 Од/мл (Тожео СолоСтар, «Санофі-Авентіс Дойчланд ГмБХ», Німеччина) являє собою аналог базального інсуліну другого покоління. Порівняно з препаратом першого покоління – інсуліном гларгін 100 Од/мл, Тожео СолоСтар притаманні стабільніший фармакокінетичний/фармакодинамічний профіль і триваліша дія. Інсулін гларгін 300 Од/мл забезпечує добовий контроль рівня глюкози крові без піків

і значної варіативності глікемії, даючи змогу досягти цільових показників глікемії на тлі низького ризику гіпоглікемії [13]. Програма досліджень EDITION і низка рандомізованих контрольованих досліджень виявили, що інсулін гларгін 300 Од/мл так само ефективно знижує HbA_{1c} при ЦД 1 та 2 типів, як й інсулін гларгін 100 Од/мл, однак асоціюється з нижчим ризиком гіпоглікемії, особливо нічної та тяжкої [14-16].

Україна взяла участь у багатоцентровому міжнародному дослідженні ATOS, яке мало на меті вивчення ефективності та безпеки застосування інсуліну гларгін 300 Од/мл (Тожео СолоСтар) у пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше не приймали інсулін і не змогли досягнути цільових показників глікемічного профілю за допомогою ПЦЗП. Усього в дослідженні взяли участь 4527 пацієнтів із 19 країн, серед них – 200 українських пацієнтів*.

Вихідний показник HbA_{1c} в учасників дослідження становив 9,5±1,1%; вихідний рівень глюкози

в плазмі крові натще (ГПН) – 11,2±2,7 ммоль/л; самостійно визначений рівень глюкози в плазмі крові натще (СГПН) – 11,3±2,4 ммоль/л. Середнє цільове значення HbA_{1c} становило 7,1±0,3%.

Уже через 6 місяців лікування встановленого цільового показника HbA_{1c} досягли 22,2% учасників дослідження. Імовірність досягнення цільового показника не залежала від статі, віку, індексу маси тіла, кількості супутніх захворювань, тривалості ЦД, особливостей способу життя та рівня освіти.

Подальший аналіз передбачав визначення динаміки HbA_{1c}, рівня ГПН і СГПН. У середньому показник HbA_{1c} учасників дослідження зменшився на 2,10%, а показник ГПН – на 4,10 ммоль/л. Дані самоконтролю рівня глюкози приблизно відповідали визначеним у лабораторії показникам ГПН; через 12 місяців лікування показник СГПН знизився на 4,0 ммоль/л. Отримані дані представлено на рисунках 1-3.

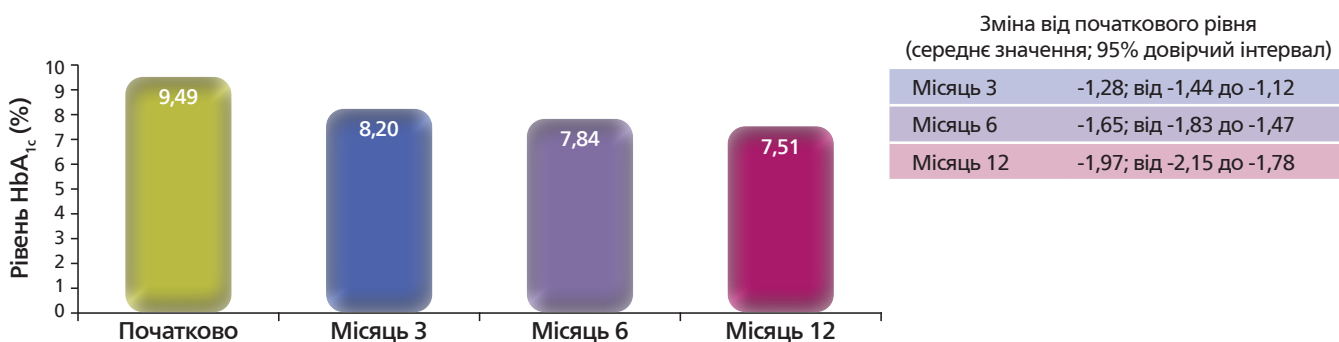


Рис. 1. Динаміка HbA_{1c} протягом дослідження

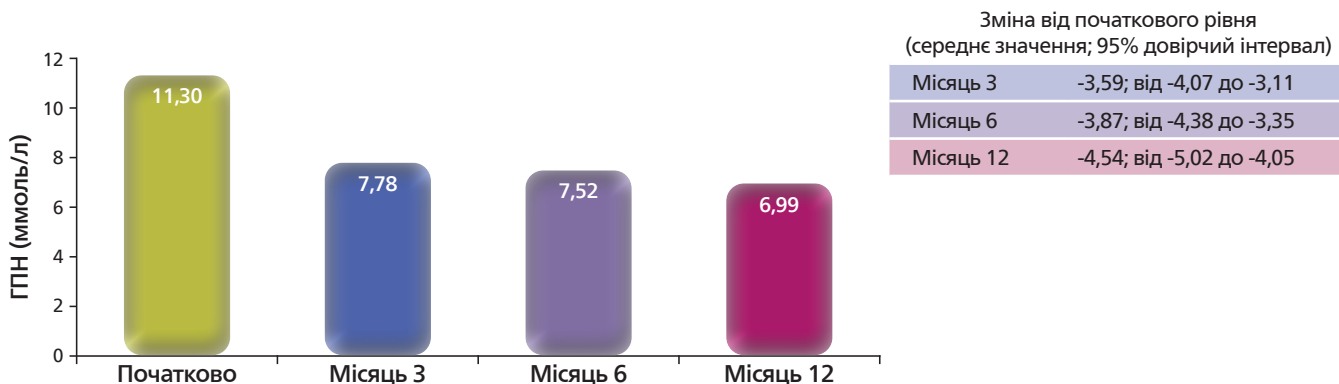


Рис. 2. Динаміка ГПН протягом дослідження

* Компанія «Санofi» була спонсором дослідження та відповідала за його дизайн і координацію, моніторинг клінічних центрів, збір і статистичний аналіз отриманих даних. Національним координатором дослідження виступила д. мед. н. Л.К. Соколова (Київ). У проведенні випробування взяли участь: д. мед. н., професор М.В. Власенко (Вінниця), д. мед. н., професор Н.О. Перцева (Дніпро), д. мед. н., професор Н.В. Пасечко (Тернопіль), д. мед. н., професор Н.М. Жердьова (Київ), д. мед. н., професор Н.В. Пашковська (Чернівці), д. мед. н. О.В. Зінич (Київ), д. мед. н. Л.І. Могилюцька (Хмельницький), к. мед. н. К.Ю. Малай (Дніпро), к. мед. н. Ж.С. Співак (Суми), к. мед. н. Л.А. Перерва (Харків), к. мед. н. О.С. Чабанна (Запоріжжя), к. мед. н. В.М. Гаврилюк (Івано-Франківськ), І.А. Бондарець (Черкаси), С.Л. Скоригова (Харків), Т.І. Злова (Київ), І.І. Куєвда (Київ), Н.Я. Гулько (Тернопіль), В.В. Коряк (Харків), Е.І. Кайдашева (Полтава).

Sanofi — партнер лікарів у догляді за пацієнтом з цукровим діабетом



Гарна пара



Тожео СолоСтар

стабільне зниження
глікемії протягом доби^{1,3}



Епайдра®

швидке зниження глікемії
після їди^{2,4}



1. Bailey TS, et al. Diabetes Metab 2018;44:15–21. 2. G. B. Bolli, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 251–257, 2011. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 Од./мл. РП. № UA/14720/01/01. Наказ МОЗ України №817 від 23.04.2021. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕПАЙДРА® розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл. РП № UA/10240/01/01. Наказ МОЗ України №2005 від 02.10.2019. Зміни внесено Наказ МОЗ України №90 від 20.01.2021.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Tojeo® SoloStar®)*.

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 гларгіну, 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 в печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків і дітей віком від 6 років. **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. **Особливості застосування.** Якщо у результаті лікування не вдається досягти достатнього контролю рівня глюкози або спостерігається тенденція до виникнення епізодів гіпо- чи гіперглікемії, перш ніж змінювати дозування препарату, слід перевірити, чи дотримується хворий призначеної схеми лікування, рекомендацій місць введення препарату, належної техніки ін'єкційного введення, а також оцінити інші важливі фактори. **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 одноразовий шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок у картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санofi-Авентіс Доичланд ГмбХ, Німеччина. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індустріпарк Хохст-Броннінгштрассе 50, H500, H590, H600, H750, H785, H790, Франкфурт-на-Майні, Гессен, 65926, Німеччина.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 Од./мл. РП № UA/14720/01/01, Наказ МОЗ України №817 від 23.04.2021.

Інформація про препарат Епайдра®.*

Склад. Діюча речовина: інсулін глюлізін; 1 мл розчину містить інсуліну глюлізину (продукту рекомбінантної ДНК-технології із застосуванням Escherichia coli) 100 одиниць, що еквівалентно 3,49 мг; 1 шприц-ручка СолоСтар® містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 300 Од. інсуліну глюлізину. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги швидкої дії. Код АТХ A10A B06. **Фармакологічні властивості.** Інсулін глюлізін є рекомбінантним аналогом інсуліну людини, що за своєю силою дії подібний до інсуліну людини. Інсулін глюлізін діє швидше та має меншу тривалість дії, ніж простий інсулін людини. Основна дія інсулінів та їх аналогів, включаючи інсулін глюлізін, спрямована на регулювання метаболізму глюкози. Інсуліни знижують рівень глюкози у крові шляхом стимуляції периферійної утилізації глюкози, особливо у скелетних м'язів і жировій тканині, та пригнічення синтезу глюкози в печінці. Інсулін запобігає ліполізу в адипоцитах, протеолізу та посилює синтез протеїнів. **Показання.** Цукровий діабет, коли необхідне застосування інсуліну дорослим, підліткам і дітям віком від 6 років. **Протипоказання.** Гіперчутливість до інсуліну глюлізину або до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Епайдра® застосовують у режимах інсулінотерапії, що включають інсулін середньої або довготривалої дії або аналог базального інсуліну. Цей лікарський засіб можна призначати одночасно з пероральними протидіабетичними засобами. Дозу препарату Епайдра® підбирають та регулюють індивідуально. **Побічні реакції.** Найпоширенішою побічною дією інсулінотерапії є гіпоглікемія, що виникає як наслідок застосування більшої дози інсуліну, ніж це потрібно. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто (≥1/10); гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин – часто (≥1/100 – <1/10); реакції у місці ін'єкції, місцеві реакції гіперчутливості, рідко (≥1/10 000 – <1/1 000); ліподістрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – нечасто (≥1/1000 – <1/100); системні реакції гіперчутливості. **Упаковка.** №5: по 1 картриджу по 3 мл, вмонтованому в одноразовий пристрій – шприц-ручку СолоСтар® (без голки для ін'єкції), по 5 шприц-ручок у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЕПАЙДРА® розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл. РП № UA/10240/01/01. Наказ МОЗ України №2005 від 02.10.2019. Зміни внесено Наказ МОЗ України №90 від 20.01.2021.

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. МАТУА-2101194

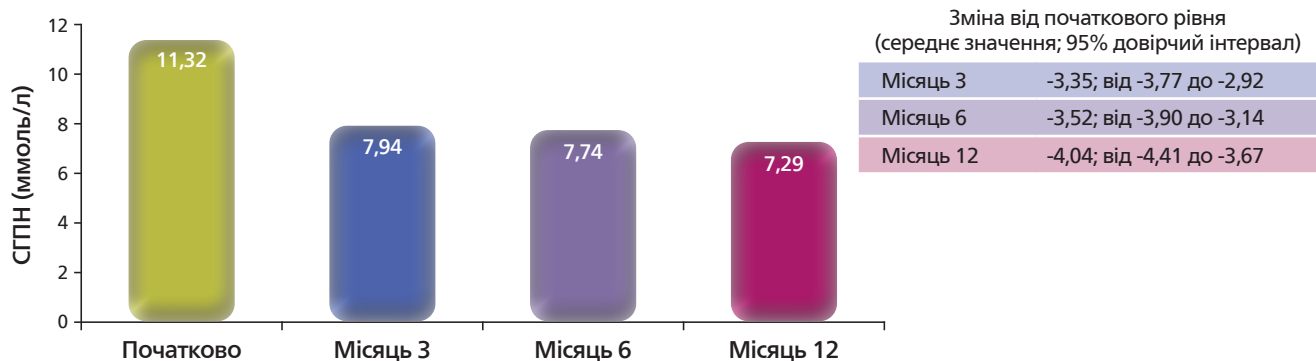


Рис. 3. Динаміка СГПН протягом дослідження

Через 3 місяці лікування цільового значення HbA_{1c} досягли 17% пацієнтів, через 6 місяців – 22,2%, через 12 місяців – 37,9%. На ймовірність досягнення цільового рівня HbA_{1c} впливав його вихідний рівень.

Було зафіксовано також сприятливу динаміку маси тіла: через 12 місяців лікування середній показник зменшився з $87,9 \pm 16,3$ до $85,8 \pm 14,9$ кг.

Аналіз безпеки лікування виявив, що протягом 12 місяців терапії гіпоглікемія (3-3,9 ммоль/л) траплялася лише у 2,02% пацієнтів; тяжка гіпоглікемія не виявлялася. За 12 місяців дослідження частка учасників із принаймні одним небажаним явищем становила 6,6%, частка осіб із принаймні одним серйозним небажаним явищем – 2,0%. Однак лише одне із цих небажаних явищ було визнано пов'язаним із лікуванням – випадок астенії.

Отже, терапія інсуліном гларгін 300 Од/мл (Тожео СолоСтар) після неефективного лікування ПЦЗП у пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше не отримували інсулін, уже через 6 місяців дає кожному п'ятому пацієнту змогу досягти цільового показника HbA_{1c} . За 12 місяців лікування середній рівень HbA_{1c} в учасників дослідження зменшився з $9,49 \pm 1,05$ до $7,51 \pm 0,52\%$.

Слід зауважити, що при лікуванні інсуліном необхідно балансувати ризики гіпер- і гіпоглікемічних

станів [17]. Щонайменше один епізод гіпоглікемії на рік переживають 7-15% пацієнтів, що лікуються інсуліном, а в 1-2% спостерігається тяжка гіпоглікемія, при якій пацієнт потребує допомоги сторонніх осіб. Гіпоглікемія асоціюється з несприятливим прогнозом і підвищенням смертності [18-20]. Тожео СолоСтар виявився високобезпечним препаратом, оскільки за 12 місяців лікування гіпоглікемія спостерігалася лише у 2,02% пацієнтів, причому тяжкої гіп глікемії виявлено не було. Це надзвичайно важливо, оскільки страх гіпо глікемії є найважливішою причиною недостатнього призначення інсуліну [21].

ВИСНОВКИ

- Вчасний початок інсулінотерапії – важливий етап у лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу.
- Терапія препаратом Тожео СолоСтар 300 Од/мл сприяє зниженню рівня HbA_{1c} та ГПН у пацієнтів із ЦД 2 типу, що раніше не лікувалися інсулінами.
- Серйозних небажаних явищ, асоційованих із призначеним лікуванням, виявлено не було.
- Тожео СолоСтар 300 Од/мл дає змогу покращити показники глікемії без негативного впливу на масу тіла та без підвищення частоти гіпоглікемії.

Література

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th edition, 2017.
- Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes (2019). J. Diabetes Investig. 2020; 11: 1020-1076. doi: 10.1111/jdi.13306.
- Pfeiffer A.F., Klein H.H. The treatment of type 2 diabetes. Dtsch Arztebl. Int. 2014; 111 (5): 69-82. doi: 10.3238/arztebl.2014.0069.
- Brunton S. Pathophysiology of type 2 diabetes: the evolution of our understanding. J. Fam. Pract. 2016; 65 (4 Suppl.): suppl. az. 0416. PMID: 27262256.
- Shah V.N., Moser E.G., Blau A., Dhir M., Garg S.K. The future of basal insulin. Diabetes Technol. Ther. 2013; 15 (9): 727-732. doi: 10.1089/dia.2013.0228.
- Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. Endocr. Pract. 2017; 23 (2): 207-238. doi: 10.4158/EP161682.CS.
- Kim K., Unni S., Brixner D., et al. HbA1c trends with treatment intensification following inadequate response to two oral agents in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2018; 67 (Supplement 1): 909-P. doi: 10.2337/db18-909-P.
- Odawara M., Matsuoka M., Hirose T., et al. Effectiveness and safety of insulin glargine 300 unit/mL in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: a 12-month post-marketing surveillance study (X-STAR study). Expert Opin. on Pharmacother. 2020; 21 (14): 1771-1780. doi: 10.1080/14656566.2020.1785430.
- Ji L., Tsai S.T., Lin J., Bhambhani S. National variations in comorbidities, glycosylated hemoglobin reduction, and insulin dosage in Asian patients with type 2 diabetes: the FINE-Asia registry. Diabetes Ther. 2015; 6: 519-530. doi: 10.1007/s13300-015-0137-8.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can. J. Diabetes. 2018; 42 (Suppl. 1): S1-S325. PMID: 30674509.
- American Diabetes Association standards of medical care in diabetes – 2017: pharmacologic approaches to glycemic treatment. Diabetes Care. 2017; 40 (Suppl. 1): S64-S74. doi: 10.2337/dc17-S011.
- Rys P., Wojciechowski P., Rogoz-Sitek A., et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2015; 52 (4): 649-62. doi: 10.1007/s00592-014-0698-4.
- Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K., Lehmann A., Jax T., Heise T. New insulin glargine 300 Units mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL-1. Diabetes Care. 2015; 38 (4): 637-643. doi: 10.2337/dc14-0006.
- Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M., et al. on behalf of the EDITON 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITON 3). Diabetes Obes. Metab. 2015; 17 (4): 386-394. doi: 10.1111/dom.12438.
- Terachi Y., Koyama M., Cheng X., et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycemic drugs: glucose control and hypoglycemia in a randomized controlled trial (EDITON JP 2). Diabetes Obes. Metab. 2016; 18 (4): 366-374. doi: 10.1111/dom.12618.
- Ritzel R., Roussel R., Bolli G.B., et al. Patient-level meta-analysis of the EDITON 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17 (9): 859-867. doi: 10.1111/dom.12485.
- Vora J., Cohen N., Evans M., Hockey A., Speight J., Whately-Smith C. Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin lisinsine with biphasic insulin aspart (LanScape). Diabetes Obes. Metab. 2015; 17 (12): 1133-1141. doi: 10.1111/dom.12528.
- Huang E.S., Laiteerapong N., Liu J.Y., John P.M., Moffet H.H., Karter A.J. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. JAMA Intern. Med. 2014; 174 (2): 251-258. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12956.
- Geller A.I., Shehab N., Lovegrove M.C., et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. JAMA Intern. Med. 2014; 174 (5): 678-686. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.136.
- Lipska K.J., Ross J.S., Wang Y., et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. JAMA Intern. Med. 2014; 174 (7): 1116-1124. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1824.
- Tsukube S., Kadowaki T., Odawara M. Efficacy and safety assessment of basal supported oral therapy (BOT) with insulin glargine in a real-life clinical setting, stratified by concomitant orally administered antidiabetic agent (OAD) regimens including dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i): subanalysis of the ALOHA2 study, drug-use surveillance in Japan. Diabetol. Int. 2016; 7 (3): 299-307. doi: 10.1007/s13340-015-0250-y.