Інсулін деглюдек — нові можливості та рішення в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом

Л.К. Соколова[1]
Г.В. Островерхова[2]

[1]ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
[2]Представництво компанії «Ново Нордіск» (Данія) в Україні та Молдові

Резюме. Інсулін є найбільш ефективним для досягнення компенсації цукрового діабету. Аналоги інсуліну тривалої дії гларгін і детемір, на відміну від інсуліну НПХ, дозволяють поліпшити глікемічний контроль із нижчим ризиком гіпоглікемій. Натомість страх розвитку гіпоглікемії та складність режиму інсулінотерапії досі залишаються основними бар'єрами, що перешкоджають вчасній ініціації й інтенсифікації інсулінотерапії. Інсулін деглюдек (Тресіба) належить до нового покоління аналогів інсуліну з ультратривалою дією. Інноваційний механізм пролонгації дії інсуліну забезпечує тривалість його цукрознижувального ефекту понад 42 години з мінімальною варіативністю дії протягом доби. Постійний профіль дії інсуліну деглюдек забезпечує менший ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з інсуліном гларгін і можливість застосування гнучкого режиму введення, що збільшує прихильність пацієнта до призначеного лікування. Отже, застосування інсуліну деглюдек у рутинній клінічній практиці надає додаткові переваги у лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом.
Ключові слова: цукровий діабет, інсулін деглюдек, інсулін гларгін.

Цукровий діабет (ЦД) є серйозною та розповсюдженою хворобою зі значними показниками захворюваності та смертності пацієнтів. Внаслідок збільшення поширеності в усьому світі ЦД стає величезним економічним тягарем для системи охорони здоров'я. Досягнення оптимального глікемічного контролю є важливим аспектом у запобіганні розвитку й уповільненні прогресування ускладнень, асоційованих із ЦД, а також у зниженні вартості їх лікування.

Серед великої кількості лікарських препаратів, схвалених для лікування ЦД, інсулінотерапія є єдиним патогенетично обґрунтованим і життєво необхідним методом лікування хворих на ЦД 1-го типу (ЦД1) і залишається найбільш ефективним варіантом терапії пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2) за недостатньої ефективності інших цукрознижувальних препаратів. До того ж останніми роками показання до інсулінотерапії за ЦД2 значно розширилися у зв'язку з тим, що її вчасний початок сприяє тривалому контролю діабету та запобігає розвитку та прогресуванню ускладнень захворювання [1].

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Л.К. Соколова, Г.В. Островерхова

Проте, незважаючи на нещодавні досягнення в царині інсулінотерапії та введення в рутинну клінічну практику аналогів інсуліну, значна кількість пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 в усьому світі все ще мають незадовільний контроль глікемії [2, 3]. Серед бар'єрів на шляху досягнення оптимального контролю глікемії із застосуванням інсулінотерапії ідентифіковано такі: неоптимальне дозування інсуліну через ризик і страх розвитку гіпоглікемії та складність і негнучкість режиму дозування інсуліну, що заважають пацієнтам дотримувати рекомендацій лікаря [4, 5].

Гіпоглікемії, надто тяжкі, на жаль, все ще залишаються частим побічним ефектом інсулінотерапії та стають серйозною перешкодою інтенсифікації терапії. Страх гіпоглікемії часто призводить до затримки ініціювання та інтенсифікації інсулінотерапії в багатьох пацієнтів із ЦД2, що потенційно збільшує ризик судинних ускладнень [6]. У міжнародних керівництвах і протоколах із лікування ЦД1 і ЦД2 в Україні вказано рекомендовані рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), після досягнення яких ризик розвитку ускладнень зменшується [1, 7-9]. Натомість, згідно з даними епідеміологічних досліджень у різних країнах світу, середній рівень HbA1c перевищує рекомендований як за ЦД1, так і за ЦД2 [10, 11]. Водночас інтенсифікація терапії з метою досягнення цих рекомендованих рівнів підвищує ризик розвитку гіпоглікемій. За результатами ретроспективного аналізу даних понад 800 000 пацієнтів із ЦД2 зі США, після перенесеної гіпоглікемії на 79% збільшується ризик гострих серцево-судинних ускладнень [12]. Окремої уваги вимагає зниження ризику нічних гіпоглікемій, частота яких становить 43% від усіх тяжких гіпоглікемій загалом [13]. Нічні гіпоглікемії значно підвищують захворюваність пацієнтів із ЦД2 і знижують продуктивність праці. Гіпоглікемія підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок збільшення частоти запальних процесів, ендотеліальної дисфункції, порушення симпато-адреналової відповіді та коагуляції крові [14, 15]. У пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 на інсулінотерапії порушення симпато-адреналової відповіді на гіпоглікемію призводить до порушення розпізнавання або навіть відсутності симптомів легкої гіпоглікемії, що збільшує ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії [16].

Як показали дослідження, додатковим ризиком, що заважає досягненню рекомендованих показників глікемії, є відсутність можливості гнучкого режиму введення інсуліну з метою пристосування лікування до способу життя пацієнтів [17]. У багатонаціональному опитуванні хворих на ЦД (GAPP™) 33% пацієнтів повідомили, що інколи пропускають або вводять неповну дозу інсуліну, понад половину (57%) пацієнтів спеціально пропускають ін'єкцію інсуліну, а 20% — роблять це регулярно [17], тоді як відомо, що пропуск двох ін'єкцій базального інсуліну на тиждень протягом 3 місяців може призвести до підвищення рівня HbA1c на 0,2-0,3% [18].

Отже, для поліпшення контролю діабету та запобігання розвитку хронічних ускладнень існує необхідність застосування інсуліну з більшим безпечним профілем дії та можливістю введення в гнучкому режимі, який відповідає способу життя пацієнта. Такі можливості надає базальний інсулін нового покоління — інсулін деглюдек (Тресіба, Ново Нордіск А/С, Данія).

Інсулін деглюдек є рекомбінантним ацільованим DesB30 людським інсуліном, у молекулі якого в положенні LysB29 через L-γ-глю-«лінкер» глутамінової кислоти приєднано гексадеканову жирну кислоту **(рис. 1)** [19].

Результати фармакодинамічних досліджень продемонстрували, що інсулін деглюдек зв'язується з рецептором до людського інсулі-

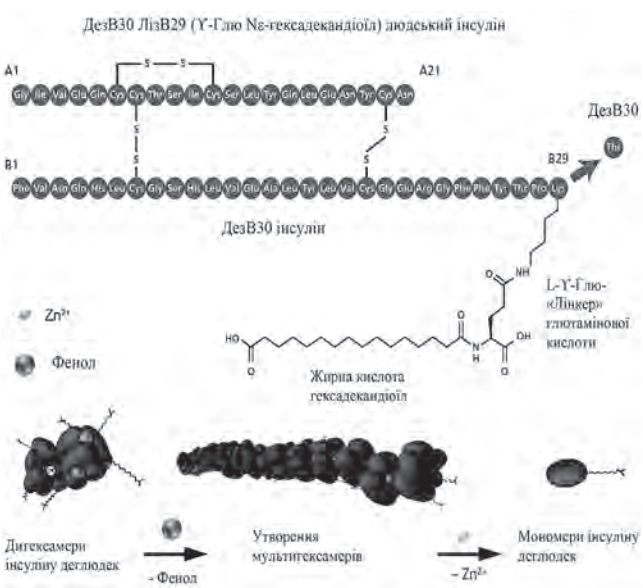

Рис. 1. Інсулін деглюдек. Структура молекули та механізм пролонгації дії [19].

VERTE

ну, активує фосфорилювання тирозину та забезпечує ті ж самі біологічні й фармакологічні ефекти, що й людський інсулін. У розчині для ін'єкцій інсулін деглюдек перебуває в дигексамерному стані. Після підшкірної ін'єкції внаслідок самоасоціації інсулін деглюдек утворює депо розчинних, але стабільних мультигексамерів, які поступово, повільно, з постійною швидкістю розпадаються до мономерів, всмоктуються в кров і забезпечують метаболічні ефекти [19]. За рахунок утворення мультигексамерів період напіввиведення ($t_{1/2}$) деглюдеку з підшкірно-жирового депо збільшено до 25,4 години, що вдвічі більше, ніж в аналога базального інсуліну гларгін, і не залежить від введеної дози інсуліну **(табл. 1)** [20, 21]. За даними еуглікемічного клемпу, цукрознижувальний ефект інсуліну деглюдек у пацієнтів із ЦД1 триває понад 42 години.

За даними еуглікемічного дослідження, тривалість цукрознижувального ефекту інсуліну деглюдек у пацієнтів із ЦД1 перевищує 42 години для всіх трьох дозувань інсуліну(0,4 МО/кг, 0,6 МО/кг і 0,8 МО/кг). Закінчення дії інсуліну (глікемія>8,3 ммоль/л) протягом 42 годин не зареєстровано в жодного пацієнта в групі, що отримувала інсулін деглюдек у дозах 0,6 МО/кг і 0,8 МО/кг, і лише в 3 із 21 пацієнта, які отримували дозу 0,4 МО/кг. Крім цього, профіль глікемії протягом усіх 42 годин залишався пласким, що свідчить про безпіковий профіль дії інсуліну деглюдек [22].

Добре відомо, що інсулін із більш передбачуваним цукрознижувальним ефектом забезпечує більшу безпеку в процесі добору дози для досягнення максимально наближеного до нормального рівня глюкози в крові [23]. Передбачуваність цукрознижувальної дії інсулінів оцінюють за коефіцієнтом варіативності (КВ) фармакодинаміки. У рандомізованому подвійному сліпому в паралельних групах дослідженні за участю пацієнтів із ЦД1 порівнювали КВ інсулінів деглюдек і гларгін. За даними 24-годинного еуглікемічного клемпу, КВ цукрознижувального ефекту інсуліну деглюдек був у чотири рази нижчим, ніж в інсуліну гларгін, — 20% проти 82%. Крім того, такий низький КВ інсуліну деглюдек зберігався протягом цілої доби, тоді як варіативність дії інсуліну гларгін була значно вищою починаючи з 6-8-ї години та досягала максимуму через 14-16 годин після введення **(рис. 2)** [23].

Поєднання ультратривалого, безпікового та постійного профілю дії з мінімальною варіативністю ефекту дозволяє досягати рекомендованих показників глікемії з мінімальним ризиком гіпоглікемій і можливістю гнучкого режиму введення інсуліну деглюдек.

Ефективність і безпеку інсуліну деглюдек було досліджено в програмі клінічних досліджень BEGIN® за участю понад 6 000 пацієнтів із ЦД1 і ЦД2. Це дозволило оцінити ефективність і безпеку інсуліну деглюдек в усіх варіантах лікування діабету — ініціація інсулінотерапії базальним інсуліном за ЦД2, комбінація базального інсуліну з пероральними цукрознижувальними засобами за ЦД2 і застосування у складі базально-болюсного режиму інсулінотерапії за ЦД1 і ЦД2.

Необхідно відзначити, що згідно з вимогами Управління з контролю продуктів і ліків (FDA США) у процесі розробки нових препаратів інсуліну новий препарат необхідно порівнювати з інсуліном, який вже використовується для лікування хворих на ЦД. Причому обидва інсуліни в передреєстраційних дослідженнях мають застосовуватися в одному й тому ж режимі, а титрування дози обох інсулі-

Таблиця 1. Результати рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження фармакокінетики інсулінів деглюдек і гларгін у пацієнтів із ЦД1 (еуглікемічний клемп) [20]

Показник	Інсулін деглюдек			Інсулін гларгін		
Доза інсуліну	0,4 МО/кг	0,6 МО/кг	0,8 МО/кг	0,4 МО/кг	0,6 МО/кг	0,8 МО/кг
Період напіввиведення (години)	25,9	27,0	23,6	11,5	12,9	11,9
Середній період напіввиведення (години)	25,4			12,1		

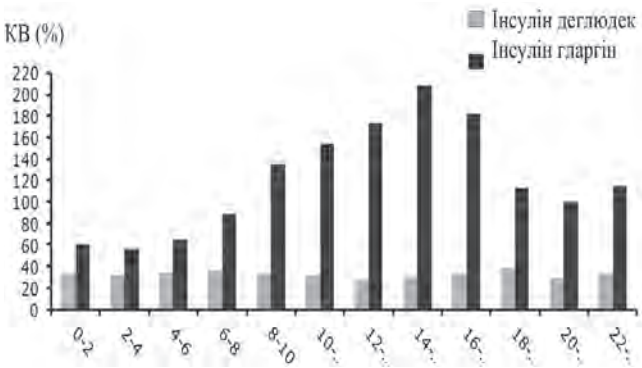

Рис. 2. Варіативність дії інсулінів деглюдек і гларгін [19].

нів має проводитися до однакових показників глікемії, які узгоджуються під час розробки протоколу дослідження. Дизайн таких досліджень отримав назву «лікування до досягнення мети» (treat to target trial). Усі дослідження інсуліну деглюдек проводилися згідно із цим дизайном, і як препарат порівняння в дослідженнях використовувався інсулін гларгін. Отже, пацієнти в дослідженнях рандомізовано отримували інсулін деглюдек та інсулін гларгін 1 раз на добу, титрування дози інсулінів проводилось для досягнення однакового рівня HbA1c. Це дозволило довести, що за ефективністю інсулін деглюдек не поступається інсуліну гларгін, і з'ясувати, що безпека застосування інсуліну деглюдек більша, тобто ризик розвитку гіпоглікемій — менший **(табл. 2)**.

Метааналіз клінічних досліджень фази 3а, в яких порівнювалися інсуліни деглюдек і гларгін, показав, що на тлі застосування інсуліну деглюдек вірогідно знижується частота всіх підтверджених і нічних підтверджених гіпоглікемій **(рис. 3)** [33].

Серед пацієнтів із ЦД2 на тлі застосування інсуліну деглюдек частота всіх гіпоглікемій і частота нічних підтверджених гіпоглікемій

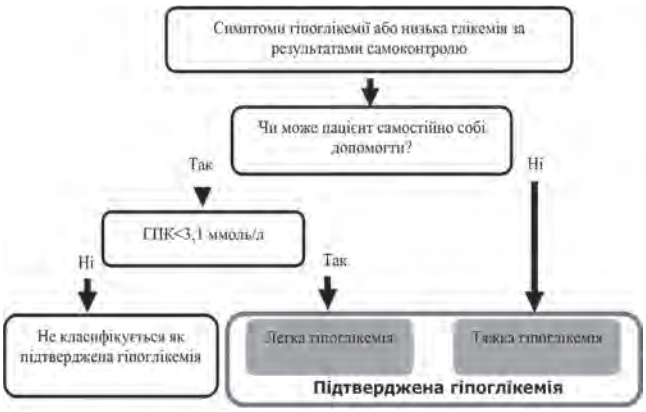

Рис. 3. Визначення підтвердженої гіпоглікемії в клінічних дослідженнях інсуліну деглюдек (фаза 3а) [33]: ГПК — рівень глюкози в плазмі крові.

(з 00:01 до 05:59) була вірогідно ($p<0,05$) меншою на 17% і 32% відповідно порівняно з інсуліном гларгін. Ризик розвитку гіпоглікемії був ще нижчим у період стабільної дози інсуліну (по закінченні титрування) [33].

У пацієнтів із ЦД2, які вперше отримували інсулін, на тлі застосування інсуліну деглюдек вірогідно ($p<0,05$) знижувалася частота всіх підтверджених гіпоглікемій (на 17%), нічних підтверджених (на 36%) і тяжких гіпоглікемій (на 86%) порівняно з інсуліном гларгін.

Таблиця 2. Клінічні дослідження інсуліну деглюдек (фаза 3а)

Назва дослідження	Тип діабету та режим лікування	Тривалість (тижні)	Препарат порівняння	Не нижче за зниження HbA1c	Нижчий рівень ГПН на тлі застосування деглюдек	Співвідношення ризику деглюдек / препарат порівняння	
						усі підтверджені гіпоглікемії	нічні гіпоглікемії****
ONCE LONG [25]	ЦД2 базальний	52	деглюдек vs. гларгін	так	так*	0,82	0,64*
LOW VOLUME [26]	ЦД2 базальний	26	деглюдек 200 МО vs. гларгін	так	так*	0,86	0,64
ONCE Asia [27]	ЦД2 базальний (Азія)	26	деглюдек vs. гларгін	так	так	0,82	0,62
EARLY [28]	ЦД2 базальний	26	деглюдек vs. сітагліптин	так*	так*	3,81**	1,93
FLEX [29]	ЦД2 базальний	26	деглюдек гнучкий vs. гларгін	так	так*	1,03	0,77
Basal–bolus (BB) [30]	ЦД2 базально-болюсний	52	деглюдек vs. гларгін	так	так	0,82*	0,75*
Basal–bolus (BB) T1 LONG [31]	ЦД1 базально-болюсний	52	деглюдек vs. гларгін	так	так	1,07	0,75*
FLEX T1 [32]	ЦД2 базально-болюсний	26	деглюдек гнучкий vs. гларгін	так	так	1,03	0,60*

*Примітки: * — вірогідна різниця на користь інсуліну деглюдек ($p<0,005$); ** — вірогідна різниця на користь препарату порівняння ($p<0,005$); підтверджена гіпоглікемія — тяжка гіпоглікемія (пацієнт потребує допомоги третьої особи) та/або глікемія 3,1 ммоль/л незалежно від наявності симптомів гіпоглікемії; нічна гіпоглікемія — епізод гіпоглікемії вночі між 00:01 і 05:59 (включно); ГПН — рівень глюкози в плазмі крові натще; деглюдек гнучкий — гнучкий режим введення інсуліну деглюдек, коли пацієнти примусово мали вводити інсулін з інтервалами 8-40 годин між ін'єкціями.*

VERTE

Ризик розвитку гіпоглікемії був вірогідно (p<0,05) ще нижчим у період стабільної дози інсуліну [33].

Серед пацієнтів із ЦД1 відносний ризик усіх підтверджених гіпоглікемій для порівняння «інсулін деглюдек / інсулін гларгін» становив 1,10 (невірогідно), а в період стабільної дози інсуліну — 1,02 (невірогідно). Відносний ризик розвитку підтвердженої нічної гіпоглікемії для інсуліну деглюдек був нижчим і становив 0,83 (невірогідно); у період стабільної дози інсуліну частота підтвердженої нічної гіпоглікемії для інсуліну деглюдек була вірогідно на 25% меншою [33].

На 76-му конгресі Американської діабетологічної асоціації (10-14 червня 2016 р., Новий Орлеан, США) було представлено результати двох рандомізованих подвійно-сліпих перехресних досліджень інсулінів деглюдек і гларгін у пацієнтів із ЦД1 (SWITCH 1) [34] і ЦД2 (SWITCH 2) [35]. Дослідження тривали 64 тижні, пацієнтів було рандомізовано на 2 групи, протягом 32 тижнів (16 тижнів — період добору дози, 16 тижнів — період стабільної дози) пацієнти однієї групи отримували інсулін деглюдек, пацієнти другої — інсулін гларгін, після чого інсуліни в групах змінювались. Первинною кінцевою точкою досліджень була частота тяжких гіпоглікемій або симптоматичних підтверджених гіпоглікемій (рівень глюкози в плазмі крові <3,1 ммоль/л). Застосування інсуліну деглюдек порівняно з інсуліном гларгін у пацієнтів із ЦД1 забезпечило вірогідне зниження (p<0,05) частоти тяжких і симптоматичних підтверджених гіпоглікемій на 11%, нічних тяжких і симптоматичних підтверджених гіпоглікемій — на 36% у період стабільної дози інсуліну та всіх тяжких гіпоглікемій — на 35% впродовж періоду стабільної дози та всього періоду застосування інсуліну деглюдек [34]. Серед хворих на ЦД2 застосування інсуліну деглюдек порівняно з інсуліном гларгін вірогідно (p<0,05) знижує частоту тяжких і симптоматичних підтверджених гіпоглікемій на 30% у період стабільної дози та на 23% впродовж усього періоду застосування, нічних тяжких і симптоматичних підтверджених гіпоглікемій — на 42% у період стабільної дози та на 25% впродовж усього періоду застосування. Частота всіх тяжких гіпоглікемій вірогідно (p<0,05) знижувалась на тлі застосування інсуліну деглюдек на 46% впродовж періоду стабільної дози та на 51% впродовж усього періоду застосування [35].

З метою перевірки можливості застосування інсуліну деглюдек у зручнішому для пацієнта режимі у дослідженнях FLEX T1 і FLEX вивчали можливість застосування інсуліну деглюдек у режимі гнучкого введення: у дослідженні пацієнти мали примусово змінювати час введення інсуліну з інтервалами між ін'єкціями по 8-12 і 36-40 годин (**табл. 3**) [29, 32].

Таблиця 3. Гнучкий режим введення інсуліну деглюдек [29, 32]

День тижня	ПОН	ВІВ	СЕР	ЧЕТ	П'ЯТ	СУБ	НЕД	ПОН
Час введення інсуліну	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Вечір	Ранок
Інтервал між ін'єкціями	36-40	8-12	36-40	8-12	36-40	24	8-12	

Гнучкий режим введення інсуліну деглюдек забезпечує не меншу ефективність (зниження HbA1c) і безпеку (подібна частота підтверджених гіпоглікемій), ніж введення інсуліну гларгін 1 раз на день в один і той самий час доби. Додатково у хворих на ЦД2 гнучкий режим введення інсуліну деглюдек, на відміну від застосування інсуліну гларгін, сприяє більшому зниженню глікемії натще [29], а в пацієнтів із ЦД1 — вірогідно знижує ризик розвитку нічних гіпоглікемій [32].

Згідно з результатами досліджень фази 3а, в пацієнтів із ЦД1 добова доза базального інсуліну та загальна добова доза (МО/кг) у групі інсуліну деглюдек наприкінці дослідження були в середньому на 10% меншими, ніж у групі інсуліну гларгін [30, 32]. Тому пацієнтам із ЦД1 для переведення з інших інсулінів (надто тим, хто застосовує базальний інсулін у режимі два рази на добу або має рівень HbA1c<8,0%) для зниження ризику гіпоглікемії рекомендовано зменшувати початкову дозу інсуліну деглюдек, а потім індивідуально її титрувати.

Інсулін деглюдек дозволено для лікування дорослих, підлітків і дітей віком від 1 року із ЦД. У пацієнтів із ЦД1 інсулін деглюдек слід вводити один раз на день у поєднанні з прандіальним швидкодіючим інсуліном. У пацієнтів із ЦД2 інсулін деглюдек можна застосовувати в монотерапії, у комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 або болюсним інсуліном.

Ефективність і безпеку всіх варіантів терапії перевірено в клінічних дослідженнях фаз 3a і 3b. Рекомендована початкова доза інсуліну деглюдек для пацієнтів із ЦД2, які раніше не застосовували інсуліну, становить 10 МО один раз на день із наступним індивідуальним титруванням дози. У пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням або значною інсулінорезистентністю може виникнути потреба в більшій початковій дозі [36].

Пацієнтів із ЦД1 або ЦД2 можна переводити з інших базальних інсулінів на інсулін деглюдек. У цих випадках у хворих на ЦД1 доза інсуліну деглюдек визначається індивідуально. Можливо, необхідно буде знизити дозу базального інсуліну на 20%, якщо пацієнт отримував дві ін'єкції базального інсуліну на добу. Також рекомендується знизити початкову дозу інсуліну деглюдек у пацієнтів із ЦД1, які отримували базальний інсулін в одній ін'єкції на добу і мають наближений до рекомендованого рівень HbA1c (<8%). Пацієнтів із ЦД2 можна переводити на інсулін деглюдек з іншого базального інсуліну, не змінюючи дозу. Якщо пацієнт отримував дві ін'єкції базального інсуліну на добу, для попередження розвитку гіпоглікемії також бажано знизити дозу базального інсуліну на 20%. Протягом декількох тижнів після переведення з іншого базального інсуліну необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів і перевіряти глікемію натще. Необхідно враховувати, що рівноважна концентрація інсуліну деглюдек у крові (стан, коли кількість одиниць введеного інсуліну відповідає кількості одиниць, що абсорбувались з-під шкіри) спостерігається на 3-5-у добу після переходу пацієнта на новий інсулін. Впродовж цього періоду пацієнти можуть відзначати більший рівень глюкози в крові, але це не є приводом до збільшення дози, про що пацієнтам необхідно повідомляти. Водночас після досягнення стабільної добової дози інсуліну деглюдек може виникнути потреба в зменшенні дози прандіального інсуліну. Крім того, необхідно також буде знизити дози прандіального інсуліну, аби зменшити ризик гіпоглікемії протягом дня в тих випадках, коли пацієнт досягає максимально наближеного до нормального показника глікемії натще (4,0-5,0 ммоль/л) [36]. Саме такі показники глікемії натще застосовувалися пацієнтами в клінічних дослідженнях інсуліну деглюдек із дизайном «лікування до досягнення мети».

Титрування дози інсуліну деглюдек для досягнення індивідуальних цілей у хворих на ЦД1 і ЦД2 можна проводити один раз на тиждень за показником глікемії натще. Для цього розраховують середню глікемію натще за два попередні дні та дозу інсуліну деглюдек збільшують на 2 одиниці, якщо показники пацієнта перевищують рекомендовані, або зменшують на 2 одиниці, якщо показники пацієнта менші від рекомендованих. У разі, коли пацієнт досягає індивідуальної рекомендованої глікемії натще, дозу не змінюють [36].

Нерегулярне введення базального інсуліну пацієнтами із ЦД1 і ЦД2 призводить до зміни концентрації інсуліну в крові, проте за умов застосування базального інсуліну, такого як деглюдек, із тривалішим періодом напіввивидення та повільнішою абсорбцією з підшкірного депо, перепад концентрації інсуліну в крові буде не таким вираженим. Інсулін деглюдек рекомендовано вводити один раз на день, бажано в один і той самий час. Утім у деяких випадках, коли введення в той самий час доби є неможливим, інсулін деглюдек можна вводити в інший час за умови забезпечення інтервалу між ін'єкціями щонайменше 8 годин. Цю концепцію було перевірено в пацієнтів із ЦД1 і ЦД2, яких інструктурували вводити інсулін деглюдек із різними інтервалами між ін'єкціями — від 8 до 40 годин, на відміну від інсуліну гларгін, який вводився в один і той самий час щодня [29, 32]. У дослідженнях було доведено, що навіть за нерегулярного введення інсулін деглюдек забезпечує ефективний контроль глікемії та низький рівень гіпоглікемій — не гірший за інсулін гларгін. Тобто, у разі коли пацієнт забув або був змушений пропустити ін'єкцію інсуліну деглюдек, йому необхідно ввести інсулін одразу, щойно з'явиться така можливість, а потім повернутися до режиму введення один раз на добу за умови дотримання інтервалу між ін'єкціями щонайменше 8 годин [36].

Отже, інсулін деглюдек є аналогом базального інсуліну, який має відмінний від усіх інших базальних інсулінів новий механізм пролонгації дії. Завдяки повільній і постійній абсорбції з підшкірного депо інсулін деглюдек забезпечує ультратривалу цукрознижувальну

VERTE

дію з пласким профілем і низькою варіативністю. Інсулін деглюдек слід вводити один раз на добу, але за потреби можна вводити в різний час доби з інтервалом між ін'єкціями щонайменше 8 годин — за таких умов ефективність і безпека режиму не порушуються.

Введення інсуліну деглюдек (Тресіба®) у клінічну практику розширює можливості досягнення більш жорсткого контролю глікемії за ЦД з істотним зниженням ризику усіх гіпоглікемій і надає можливості пацієнтам у виборі гнучкішого режиму інсулінотерапії порівняно з традиційними базальними аналогами інсуліну. У свою чергу, надійний контроль глікемії — запорука поліпшення тривалості та якості життя пацієнта й зменшення витрат на лікування хронічних ускладнень ЦД.

Список використаної літератури

1. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. — 2015. — 38. — p. 140-149.
2. Devries J.H., Snoek F.J., Heine R.J. Persistent poor glycaemic control in adult type 1 diabetes: a closer look at the problem // Diabet. Med. — 2004. — 21 (12). — p. 1263-8.
3. Kilpatrick E.S., Das A.K., Orskov C., Berntorp K. Good glycaemic control: an international perspective on bridging the gap between theory and practice in type 2 diabetes // Curr. Med. Res. Opin. — 2008. — 24 (9). — p. 2651-61.
4. Kunt T., Snoek F.J. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them // Int. J. Clin. Pract. Suppl. — 2009. — p. 6-10
5. Rakel R.E. Improving patient acceptance and adherence in diabetes management: a focus on insulin therapy // Adv. Ther. — 2009. — 26. — p. 838-46.
6. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2008. — 359. — p. 1577-89.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Цукровий діабет 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012 № 1118.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29.12.2014 № 1021.
9. Протокол надання медичної допомоги дітям хворим на цукровий діабет. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.04.2006 № 254.
10. Ford E.S., Li C., Little R.R. et al. Trends in A1C concentrations among U.S. adults with diagnosed diabetes from 1999 to 2004 // Diabetes Care. — 2008. — 31. — p. 102-04.
11. Kilpatrick E.S., Das A.K., Orskov C. et al. Good glycaemic control: an international perspective on bridging the gap between theory and practice in type 2 diabetes // Curr. Med. Res. Opin. — 2008. — 24. — p. 2651-61.
12. Johnston S.S., Conner C., Aagren M. et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2011. — 34. — p. 1164-70.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group // Am. J. Med. — 1991. — 90. — p. 450-9.
14. Desouza C.V., Bolli G.B., Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events // Diabetes Care. — 2010. — 33. — p. 1389-94.
15. Adler G.K., Bonyhay I., Failing H. et al. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control // Diabetes. — 2009. — 58. — p. 360-6.
16. Segel S.A., Paramore D.S., Cryer P.E. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes // Diabetes. — 2002. — 51. — p. 724-33.
17. Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F. et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study // Diabet. Med. — 2012. — 29. — p. 682-9.
18. Randluv J., Poulsen J.U. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin A1c in people with diabetes? A simulation study // J. Diabetes Sci Technol. — 2008. — 2. — p. 229-35.
19. Jonassen I., Havelund S., Hoeg-Jensen T., Steensgaard D.B., Wahlund P., Ribel U. Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin // Pharm. Res. — 2012. — 29 (8). — p. 2104-2114.
20. Heise T., Hövelmann U., Nosek L., Bøttcher S.G., Granhall C., Haahr H. Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine. In: Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011 // Diabetologia. — 2011. — 54 (Suppl 1). — p. 425.
21. Haahr H., Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance // Clin. Pharmacokinet. — 2014. — 53. — p. 787-800.
22. Kurtzhals P., Heise T., Strauss H.M. et al. Multi-hexamer formation is the underlying mechanism behind the ultra-long glucoselowering effect of insulin degludec // Diabetologia. — 2011. — 54 (Suppl 1). — S426.
23. Heise T., Hermanski L., Nosek L. et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes // Diabetes Obes. Metab. — 2012. — 14. — p. 859-64.
24. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (Draft guidance), 2008. Available at www.fda.gov/downloads/Drugs/ GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf. Last accessed1 May 2012.
25. Zinman B., Philis-Tsimikas A., Cariou B. et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naıve patients with type 2 diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long) // Diabetes Care. — 2012. — 35. — p. 2464-71.
26. Gough S., Bhargava A., Jain R. et al. Low volume insulin degludec 200 U/ml once-daily improves glycemic control similar to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naıve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN™ LOW VOLUME trial // Diabetes Care. — 2013. — 36. — p. 2536-42.
27. Onishi Y., Iwamoto Y., Yoo S.J. et al. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial // J. Diab. Invest. — 2013. — 4. — p. 605-12.
28. Philis-Tsimikas A., Del Prato S., Satman I. et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents // Diabetes Obes. Metab. — 2013. — 15. — p. 760-6.
29. Meneghini L., Atkin S., Gough S. et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallelgroup, treat-to-target trial in people with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2013. — 36. — p. 858-64.
30. Garber A.J., King A.B., Del Prato S. et al., on behalf of the NN1250-3582 (BEGIN® BB T2D) Trial Investigators. The BEGIN® Basal–Bolus Type 2 Trial: Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine for basal–bolus therapy in type 2 diabetes: a 52-week, phase 3, randomised, parallelgroup, multinational, treat-to-target trial // Lancet. — 2012. — 379. — p. 1498-507.
31. Heller S., Buse J., Fisher M. et al., on behalf of the NN1250-3583 (BEGIN® BB T1) Trial Investigators. The BEGIN® Basal–Bolus

Type 1 Trial: Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal–bolus therapy with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 52 week, phase 3, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target trial // Lancet. — 2012. — 379. — p. 1489-97.
32. Mathieu C., Hollander P., Miranda-Palmer B. et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen versus insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN®: Flex T1): a 26-week, randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2013. — 98. — p. 1154-62.
33. Ratner R., Gough S.C., Mathieu C. et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials // Diabetes Obes. Metab. — 2013. — 15. — p. 175-84.
34. Lane W.S., et al. SWITCH 1: Reduced Hypoglycemia with Insulin Degludec (IDeg) vs. Insulin Glargine (IGlar), Both U100, in Patients with T1D at High Risk of Hypoglycemia: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial. ADA 76th Scientific Sessions, 2016, Abstract 87-LB35.
35. Wysham C.H. SWITCH 2: Reduced Hypoglycemia with Insulin Degludec (IDeg) vs. Insulin Glargine (IGlar), Both U100, in Patients with T2D at High Risk of Hypoglycemia: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial. ADA 76th Scientific Sessions, 2016, Abstract 90-LB36.
36. Vora J., Cariou B., Evans M. et al. Clinical use of insulin degludec // Diabetes Research and Clinical Practice. — 2015. — Vol. 109, Issue 1. — P. 19-31.

(Надійшла до редакції 12.10.2016 р.)

Инсулин деглюдек – новые возможности и решения в лечении пациентов с сахарным диабетом

Л.К. Соколова[1]
Г.В. Островерхова[2]
[1]ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»
[2]Представительство компании «Ново Нордиск» (Дания) в Украине и Молдавии

Резюме. Инсулин является наиболее эффективным для достижения компенсации сахарного диабета. Аналоги инсулина длительного действия гларгин и детемир, в отличие от инсулина НПХ, позволяют улучшить гликемический контроль с меньшим риском гипогликемий. Однако страх развития гипогликемии и сложность режима инсулинотерапии до сих пор остаются основными барьерами на пути своевременной инициации и интенсификации инсулинотерапии. Инсулин деглюдек (Тресиба) относится к новому поколению аналогов инсулина с ультрадлительным действием. Инновационный механизм пролонгации действия инсулина обеспечивает длительность его сахароснижающего эффекта более 42 часов с минимальной вариабельностью действия на протяжении суток. Постоянный профиль действия инсулина деглюдек обеспечивает меньший риск развития гипогликемии по сравнению с инсулином гларгин и предоставляет возможность применения гибкого режима введения, что увеличивает приверженность пациента назначенному лечению. Таким образом, применение инсулина деглюдек в рутинной клинической практике предоставляет дополнительные преимущества в лечении пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин деглюдек, инсулин гларгин.

Insulin degludec — new possibilities and solutions in Diabetes Mellitus patients treatment

L.K. Sokolova[1]
G.V. Ostroverkhova[2]
[1]GI «Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komissarenko NAMS of Ukraine»
[2]Representative office of Novo Nordisk (Denmark) in Ukraine and Moldova

Abstract. Insulin is most effective treatment for compensation of Diabetes Mellitus. Long-acting insulin analogues glargine and detemir in comparison with NPH provide better glycaemic control in Diabetes Mellitus with lower risk of hypoglycaemia. However, the fear of hypoglycaemia and complexity of insulin treatment persist the main barriers of insulin' initiation and intensification still now. Insulin degludec (Tresiba) is new generation of insulin analogues with ultra-long duration of action. Innovative mechanism of prolongation of insulin action ensures the duration of its hypoglycaemic action for more than 42 hours with minimum variability during twenty-four hours. Constant profile of insulin degludec action provides lower risk of hypoglycaemia in comparison with insulin glargine and allows the patient to follow flexible insulin injections regimen; this increases the compliance of the patient to the treatment. Thereby the use of insulin degludec in routine clinical practice provides an advantage in the treatment of Diabetes Mellitus.

Keywords: Diabetes Mellitus, insulin degludec, insulin glargine.