



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Городская
клиническая
больница № 52,
Москва

Опыт применения инсулина гларгин 300 Ед/мл у пациентов с сахарным диабетом в условиях стационара

А.М. Мкртумян¹, Т.Н. Маркова^{1,2}, А.Р. Даниелян¹, А.В. Горшкова¹,
А.В. Печенкина¹, Т.С. Козлова¹

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Появление инсулина гларгин 300 Ед/мл открывает новые возможности в управлении гликемией при сахарном диабете (СД). Данный инсулин обладает более продолжительным и равномерным профилем действия по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл, предоставляет возможность гибкой схемы введения и титрации дозы один раз в три дня за счет формирования депо в подкожной клетчатке и достижения равновесной концентрации на четвертый день. Проведено сравнительное исследование эффективности инсулина гларгин 300 Ед/мл и других базальных инсулинов у пациентов с СД 1 и 2 типов, которым оказывалась специализированная помощь в условиях городского стационара.

За относительно короткий период пребывания в стационаре у всей когорты пациентов наблюдалось снижение гликемии натощак без изменения дозы базального инсулина при переводе с других инсулинов на инсулин гларгин 300 Ед/мл.

Эффективность препарата с первого дня введения подтверждена результатами непрерывного мониторингирования глюкозы.

Учитывая короткий срок пребывания пациентов в стационаре (семь – десять дней) и уверенность врача в точном ежедневном многократном контроле гликемии, алгоритм ежедневной титрации, особенно при выраженной декомпенсации СД, можно считать более предпочтительным для госпитальных учреждений.

Ключевые слова: сахарный диабет, вариабельность, инсулин гларгин

Введение

По данным Международной диабетической федерации, в 2017 г. в мире насчитывалось 424,9 млн больных в возрасте от 20 до 79 лет. К 2045 г. их число может увеличиться в полтора раза и достигнет 628,6 млн. Сред-

ди заболевших 78% составляют лица трудоспособного возраста [1]. Сказанное обуславливает актуальность подбора оптимальной схемы терапии, которая бы обеспечила безопасную и долгосрочную компенсацию сахарного диабета (СД).

Инсулиноterapia считается одним из самых эффективных методов достижения целей гликемического контроля не только при СД 1 типа, но и при СД 2 типа. В последнем случае современные стандарты уже в момент установления диагноза рекомендуют осведомлять пациентов о возможном назначении инсулина с учетом прогрессирующего течения заболевания [2]. К сожалению, своевременность назначения инсулинотерапии при СД 2 типа и достижение целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1c) при СД 1 типа в большинстве случаев ограничивает страх развития гипогликемии [3]. Появление новых препаратов инсулина с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками позволяет решить данную проблему. В 2016 г. в Российской Федерации зарегистрирован инсулин гларгин 300 Ед/мл. Данный препарат доказал преимущество перед другими базальными инсулинами в отношении риска развития гипогликемии не только в рамках программы клинических исследований [4–9], но и в условиях клинической практики [10, 11]. Опубликованный недавно предварительный анализ данных более 9 тыс. электронных медицинских карт пациентов с СД 2 типа свидетельствует, что применение инсулина гларгин 300 Ед/мл ассоциируется с меньшим риском тяжелых гипогликемий по срав-



нению с использованием инсулинов гларгин 100 Ед/мл и детемир – почти в три ($p = 0,009$) и четыре раза ($p = 0,002$) соответственно. Риск тяжелых гипогликемий на фоне терапии инсулинами гларгин 300 Ед/мл и деглудек оказался сопоставимым ($p = 0,370$) [12].

Следующим по значимости показателем эффективной и безопасной инсулинотерапии, на наш взгляд, является низкая вариабельность гликемии. Результаты клэмп-теста демонстрируют низкую интра- и межиндивидуальную вариабельность действия инсулина гларгин 300 Ед/мл [13, 14]. Однако в настоящее время это в недостаточной степени подтверждено результатами клинической практики. Причины – отсутствие критериев верификации вариабельности гликемии по результатам самоконтроля гликемии, трудоемкость и дороговизна проведения непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ).

Появление инсулина гларгин 300 Ед/мл (Туджео СолоСтар®) открывает новые возможности в управлении СД. Данный инсулин обладает более продолжительным и равномерным профилем действия по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл, что предоставляет возможность гибкой схемы введения (за три часа до или через три часа после обычного времени введения, в результате чего интервалы между введениями укорачивались до 18 часов и удлинялись до 30 часов) и титрации дозы один раз в три дня за счет формирования депо инсулина в подкожной клетчатке и достижения равновесной концентрации на четвертый день [15].

Учитывая сказанное выше, представляется актуальным изучить эффективность и целесообразность использования данного препарата в условиях стационара.

Цель исследования

Цель исследования – сравнить эффективность инсулина гларгин 300 Ед/мл с эффективностью других базальных инсулинов у пациентов с СД 1 и 2 типов, которым

оказывалась специализированная помощь в условиях городского стационара.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения городской клинической больницы (ГКБ) № 52 г. Москвы.

Ретроспективно проанализированы истории болезни 59 пациентов. Среди них 15 с СД 1 типа (10 женщин и 5 мужчин) и 44 с СД 2 типа (34 женщины и 10 мужчин).

Медиана возраста больных СД 1 типа составила 37 [29; 53] лет, уровень HbA1c при поступлении – 9,1 [7,3; 11,4]%, длительность заболевания – 12 [6,5; 21,0] лет, индекс массы тела (ИМТ) – 24 [22; 28] кг/м².

Медиана возраста пациентов с СД 2 типа – 64 [57; 71] года, уровень HbA1c – 10,9 [8,0; 12,6]%, стаж заболевания – 14 [9; 2] лет, ИМТ – 32 [28; 37] кг/м².

Пациенты с СД 1 типа находились на базис-болюсной инсулинотерапии. Из них один больной в качестве базального инсулина получал инсулин НПХ, девять – гларгин 100 Ед/мл, четверо – инсулин детемир, один – инсулин деглудек. Причинами перевода на инсулин гларгин 300 Ед/мл стали высокая вариабельность гликемии (амплитуда колебаний уровня глюкозы за неделю составила от 3,6 до 25 ммоль/л) – семь (46%) пациентов, пожелание уменьшить количество инъекций в сутки – пять (33%), частые гипогликемии в анамнезе – три (20%) пациента.

Группу пациентов с СД 2 типа составили преимущественно получавшие базис-болюсную инсулинотерапию в комбинации с метформинотерапией ($n = 42$). Пероральные сахароснижающие препараты в комбинации с базальным инсулином получали только двое. Инсулин НПХ в качестве базального инсулина применяли девять пациентов, гларгин 100 Ед/мл – 29, инсулин детемир – трое, инсулин деглудек – один, лизпро двухфазный 25 – двое пациентов. Основные причины перевода на инсулин гларгин 300 Ед/мл – высокая

вариабельность гликемии – девять (20%) больных, возможность гибкой схемы введения инсулина – семь (16%), гипогликемии в анамнезе – восемь (18%), желание использовать инсулин с улучшенными свойствами – 20 (45%) больных.

НМГ проведено трем пациентам с СД 1 типа и двум пациентам с СД 2 типа.

Период наблюдения составил семь [6; 9] дней для пациентов с СД 1 типа и восемь [7; 9] дней для пациентов с СД 2 типа.

Проанализирована динамика дозы базального инсулина и суточной дозы инсулина, показателей глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ) – при поступлении и выписке.

Для статистической обработки полученных результатов использовались программы STATISTICA 8.0.550 и Excel. Данные представлены в виде показателей описательной статистики с использованием медианы (Me), интерквартильного размаха (Q25; Q75) и расчета относительных величин ($M \pm m$).

Статистически значимым считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты

При переводе больных СД 1 типа на инсулин гларгин 300 Ед/мл уровень ГПН снизился с 8,8 [7,1; 11,2] до 6,8 [4,6; 9,2] ммоль/л, $p = 0,037$ (рис. 1), уровень ППГ достоверно не изменился – 9,6 [5,52; 12,10] против 8,2 [6,1; 9,6] ммоль/л.

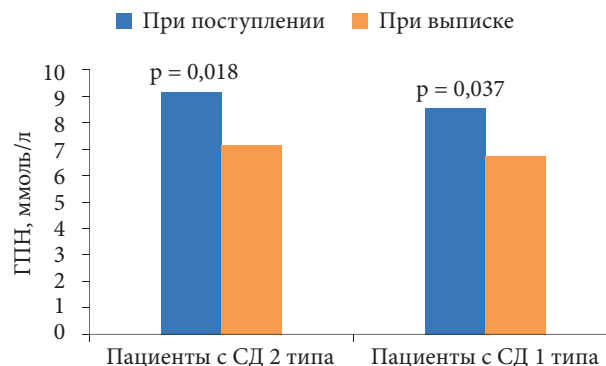


Рис. 1. Динамика уровня ГПН на фоне терапии инсулином гларгин 300 Ед/мл



При поступлении ГПН варьировалась от 3,2 до 32 ммоль/л (Δ 28,8 ммоль/л), при выписке – от 4,0 до 11,8 ммоль/л (Δ 7,8 ммоль/л). Если при поступлении 33,3 (33,3 \pm 12,2)% лиц имели ГПН от 3,9 до 10,0 ммоль/л, то при выписке – 80 (80,4 \pm 10,30)% ($p = 0,012$).

При этом в данной группе за время лечения практически не изменилась доза базального инсулина (рис. 2). Исходно она составляла 19,5 [14,4; 27,0] Ед, 0,3 [0,21; 0,40] Ед/кг, в конце лечения – 18 [15; 28] Ед, 0,27 [0,24; 0,39] Ед/кг, суточная доза инсулина соответственно 40 [37,0; 54,5] Ед, 0,59 [0,53; 0,82] Ед/кг исходно и 40 [34; 58] Ед, 0,63 [0,6; 0,79] Ед/кг на момент выписки.

Анализ показателей углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа продемонстрировал, что уровень ГПН на фоне лечения инсулином гларгин 300 Ед/мл достоверно снизился – с 9,3 [6,3; 11,0] до 7,2 [6,2; 9,3] ммоль/л ($p = 0,018$) (рис. 1), ППГ уменьшилась с 10,7 [7,0; 14,5] до 8,6 [7,95; 11,70] ммоль/л ($p = 0,041$). Вариабельность гликемии натощак при поступлении ва-

рировалась от 2,4 до 15,5 ммоль/л (Δ 13,1 ммоль/л), а при выписке – от 4,1 до 10,9 ммоль/л (Δ 6,8 ммоль/л) соответственно. ГПН от 3,9 до 10,0 ммоль/л в начале лечения отмечена у 41 (40,9 \pm 7,4)% больных, в конце лечения – у 88 (88,4 \pm 4,7)% ($p = 0,001$).

Дозы базального инсулина и суточного инсулина также не изменились (рис. 2). При поступлении в стационар доза базального инсулина составляла 30 [20; 38] Ед, 0,34 [0,25; 0,42] Ед/кг, при выписке – 30 [20; 42] Ед, 0,34 [0,27; 0,47] Ед/кг. Суточная доза инсулина на старте терапии – 50 [34; 68] Ед, 0,57 [0,40; 0,84] Ед/кг, в конце – 47 [32; 62] Ед, 0,57 [0,37; 0,85] Ед/кг. Таким образом, перевод пациентов как с СД 1 типа, так и с СД 2 типа в условиях стационара на инсулин гларгин 300 Ед/мл способствовал снижению глюкозы плазмы натощак без изменения базальной и суточной доз инсулина.

Далее рассмотрим клинические случаи перевода больных на инсулин гларгин 300 Ед/мл с других базальных инсулинов.

Клинический случай 1. Пациентка Л., 67 лет, поступила в эндокринологическое отделение ГКБ № 52 с жалобами на нестабильные значения гликемии, жажду, сухость во рту, общую слабость.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает СД 2 типа в течение 11 лет. В дебюте заболевания принимала пероральные сахароснижающие препараты. В настоящее время пациентка находится на базис-болюсной инсулинотерапии в комбинации с метформинем. Получает инсулин аспарт в среднем по 8 Ед перед основными приемами пищи и инсулин гларгин 100 Ед/мл по 20 Ед один раз в сутки в 22.00. На фоне терапии уровень глюкозы натощак по данным самоконтроля варьировался от 4 до 12 ммоль/л, ППГ – от 8 до 13 ммоль/л.

Уровень HbA1c при поступлении – 9,8%.

В условиях стационара пациентка была переведена с инсулина гларгин 100 Ед/мл на инсулин гларгин

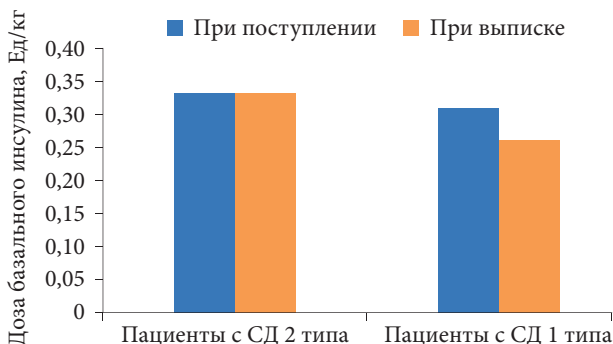


Рис. 2. Динамика дозы базального инсулина при применении гларгина 300 Ед/мл

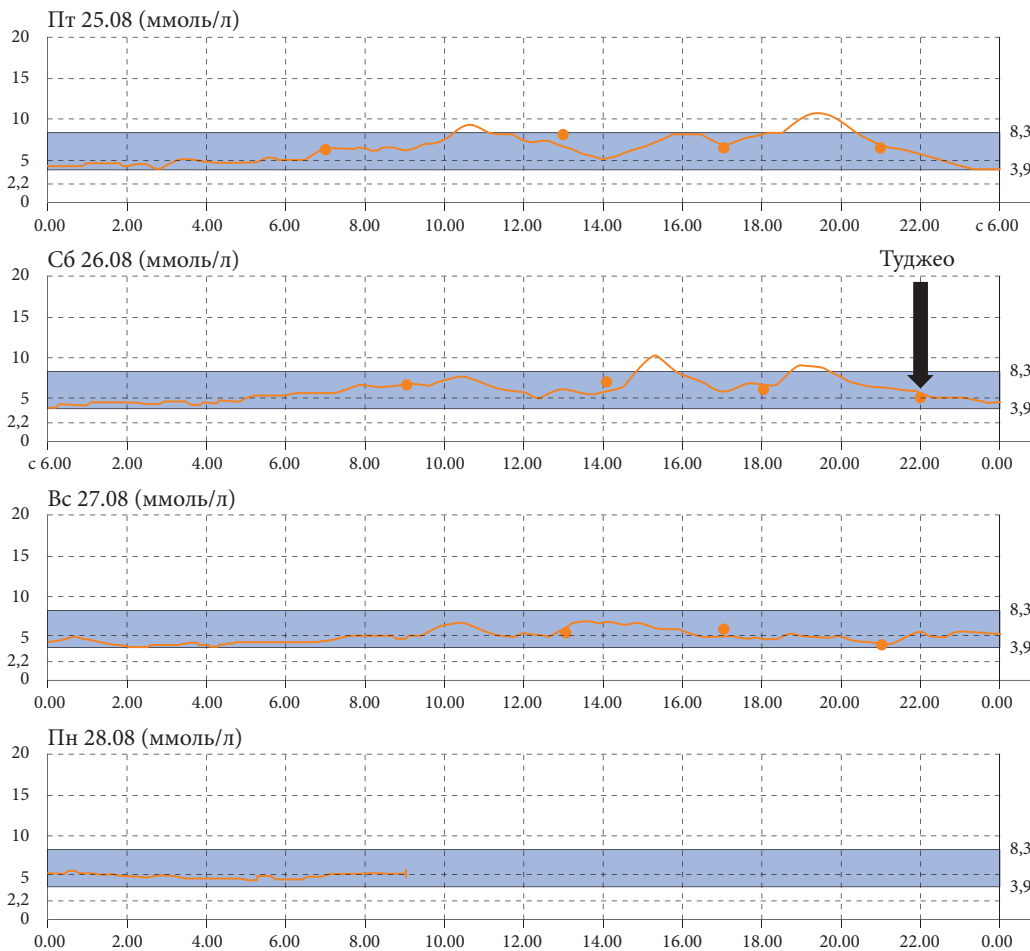


Рис. 3. Результаты НМГ пациентки Л.



300 Ед/мл в дозе 18 Ед. Последний применялся один раз в сутки в 22.00. Причиной перевода послужила высокая вариабельность показателей гликемии натощак по результатам самоконтроля. На рисунке 3 представлены данные НМГ. Поскольку для достижения равновесной концентрации препарата требуется не менее четырех дней, предполагалось, что на второй-третий день возможно повышение гликемии. Однако у пациентки с первого дня назначения инсулина гларгин 300 Ед/мл уровень глюкозы находился в пределах 4,0–8,3 ммоль/л. Вероятно, что при переводе с инсулина гларгин 100 Ед/мл на инсулин гларгин 300 Ед/мл не всегда требуется время для достижения равновесной концентрации с учетом фармакокинетики гларгина 100 Ед/мл.

Клинический случай 2. Пациент И., 23 года, поступил в эндокринологическое отделение ГКБ № 52 с жалобами на нестабильные показатели гликемии, частые гипогликемические состояния (один-два раза в месяц), общую слабость. Из анамнеза известно, что у пациент страдает СД 1 типа в течение пяти лет, получает базис-болюсную инсулинотерапию: инсулин Актрапид по 8 Ед перед основными приемами пищи, инсулин НПХ 12 Ед утром и 12 Ед в 22.00. Гликемия в течение суток по данным самоконтроля варьируется от 3,2 до 18 ммоль/л. Имеются осложнения СД: диабетическая непролиферативная ретинопатия и сенсорная нейропатия нижних конечностей. Уровень HbA1c при поступлении составлял 10,2%.

В условиях стационара пациент был переведен с инсулина НПХ на инсулин гларгин 300 Ед/мл в дозе 16 Ед. Режим применения – один раз в сутки в 22.00. Доза при переводе была снижена в связи с риском гипогликемических состояний. Результаты НМГ свидетельствуют (рис. 4), что, несмотря на снижение дозы, показатели гликемии сохранялись достаточно стабильными, без гипогликемических сдвигов и пред-

полагаемого повышения гликемии в связи с достижением равновесной концентрации, что, вероятно, связано с передозировкой инсулина НПХ при поступлении.

Обсуждение результатов

Достоверное снижение гликемии натощак при переводе пациентов на инсулин гларгин 300 Ед/мл с других базальных инсулинов подтверждает эффективность такой терапии, что соответствует опубликованным международным данным реальной клинической практики [11, 16, 17]. Важным для пациентов и врачей фактором, не влияющим отрицательно на эффективность нового препарата, стала возможность гибкого режима введения (в пределах трех часов до или трех часов после обычного

для больного СД времени проведения инъекции), на что указано в инструкции по применению Туджео СолоСтар® [15].

На наш взгляд, улучшение контроля углеводного обмена обусловлено снижением вариабельности гликемии при применении Туджео СолоСтар®. Безусловно, оптимальный контроль гликемии влияет на долгосрочный прогноз [18]. Так, Y. Hirakawa и соавт. [19] доказали прямую связь между вариабельностью гликемии натощак и макро- и микрососудистыми событиями ($p = 0,005$ и $p < 0,001$ соответственно), а увеличение вариабельности HbA1c ассоциировалось с увеличением риска сосудистых событий ($p = 0,01$) и смерти ($p < 0,001$). M. Mugge и соавт. [20] установили, что вариабельность ГПН ассоциирует-

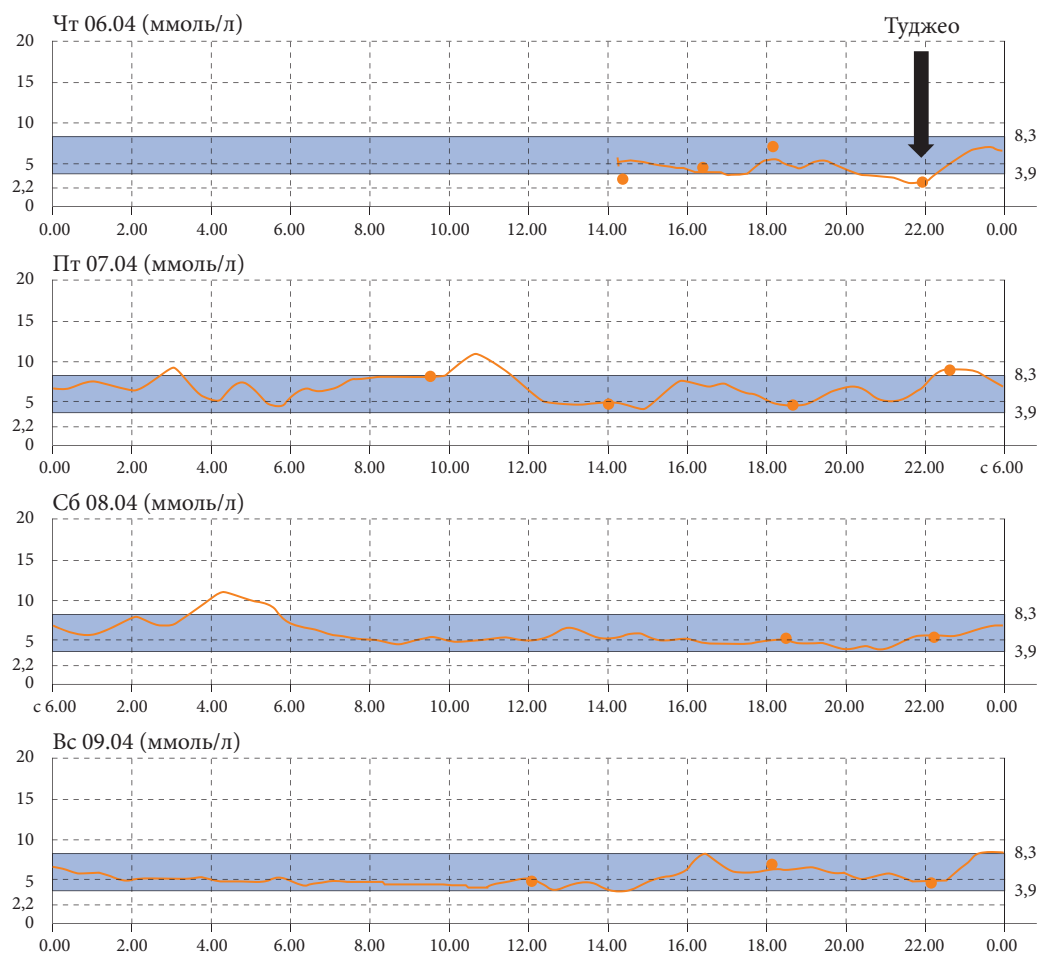


Рис. 4. Результаты НМГ пациента И.



ся с риском смерти от сердечно-сосудистых причин ($p = 0,007$), независимо от наличия других факторов риска. При этом у пациентов с наибольшей вариабельностью гликемии риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний был в 2,4 раза выше.

Как отмечалось ранее, в российской практике любое увеличение дозы препарата является сложным вопросом как для врачей, так и для пациентов. Согласно инструкции по медицинскому применению Туджео СолоСтар® при переходе с инсулина гларгин 100 Ед/мл расчет дозы может быть проведен 1:1, но для достижения целевого диапазона концентрации глюкозы может потребоваться более высокая доза препарата. При переводе пациентов с двукратного введения базальных инсулинов на однократное рекомендуемая доза инсулина гларгин 300 Ед/мл составляет 80% от общей суточной дозы ранее применявшегося инсулина [15].

Результаты клинических исследований в рамках программы EDITION свидетельствуют о необходимости увеличения в дальнейшем дозы базального инсулина на 10–17% [15] для достижения контроля СД согласно критериям, утвержденным в протоколе исследований. Данные

реальной клинической практики указывают на возможность как повышения (исследование TOP-2) [18], так и снижения дозы Туджео СолоСтар® [10] при переводе с инсулина гларгин 100 Ед/мл и других базальных инсулинов. Приведенные данные еще раз доказывают необходимость тщательного медицинского наблюдения при переводе пациентов с одного препарата на другой и титрации дозы в каждом конкретном случае. Полученные нами результаты продемонстрировали достоверное снижение ГПН без изменения дозы инсулина при назначении Туджео СолоСтар®.

На основании накопленного опыта считаем, что схема титрации дозы крайне важна для эффективного использования препарата. В рамках программы исследований EDITION 3 титрация осуществлялась по 2 Ед каждые три дня [21]. В то же время канадские исследователи доказали сопоставимую эффективность и хорошую переносимость другой схемы титрации Туджео СолоСтар® у пациентов с СД 2 типа: по 1 Ед ежедневно до достижения целевых значений гликемии [22]. Учитывая короткий срок пребывания пациентов в стационаре (семь – десять дней) и уверенность врачей в точном

ежедневном многократном контроле уровня глюкозы, алгоритм ежедневной титрации, особенно при выраженной декомпенсации СД, можно рассматривать как более предпочтительный для госпитальных учреждений.

Заключение

Перевод с других базальных инсулинов на инсулин гларгин 300 Ед/мл позволяет снизить ГПН без изменения дозы базального инсулина у всей когорты пациентов за относительно короткий период пребывания в стационаре. Эффективность инсулина гларгин 300 ЕД/мл отмечается уже после первого дня введения.

Вариабельность гликемии и сопровождающие ее гипогликемии у пациентов, получающих инсулин, как правило, выше, чем у пациентов, принимающих пероральные сахароснижающие препараты. Именно поэтому перевод больных СД на аналоги инсулинов с более медленным высвобождением и стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой, такие как инсулин гларгин 300 Ед/мл, позволяет безопасно и эффективно достигать целевых показателей гликемии как в амбулаторной практике, так и при оказании специализированной помощи в условиях стационара. 🌐

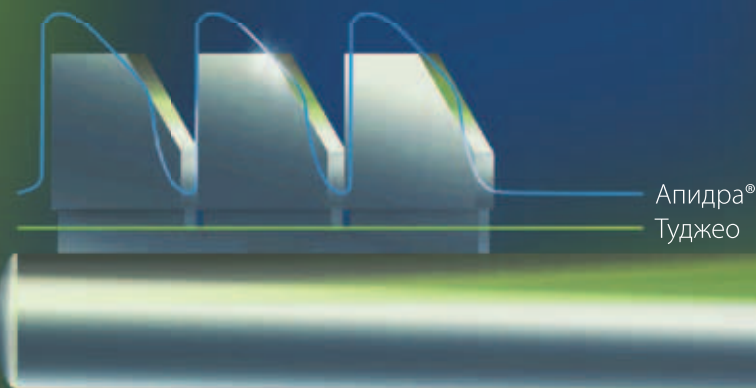
Литература

1. IDF Diabetes Atlas, 8th ed., 2017.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-й вып. 2017.
3. *Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M.* Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study // *Diabet. Med.* 2012. Vol. 29. № 5. P. 682–689.
4. *Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemer M. et al.* New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 10. P. 2755–2762.
5. *Yki-Järvinen H., Bergenstal R., Ziemer M. et al.* New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 12. P. 3235–3243.
6. *Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al.* 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 (EDITION 3) // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 4. P. 386–394.
7. *Terauchi 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 antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2) // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. № 4. P. 366–374.
8. *Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al.* New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4) // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 12. P. 2217–2225.



Туджео + Апидра®

Ключ к новым горизонтам управления сахарным диабетом



Апидра®
Туджео

Физиологическая комбинация*
для уверенного управления сахарным диабетом¹⁻⁶

Реклама



* Под физиологической комбинацией подразумевается совместное назначение пациенту инсулинов Туджео и Апидра®, фармакокинетические профили которых схожи с базальной и прандиальной составляющими физиологической секреции инсулина в организме человека^{5, 6, 8}.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АПИДРА® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007048/09. Торговое название препарата: Апидра® СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин глужин. Лекарственная форма и состав: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. 1 мл раствора содержит инсулин глужин 100 МЕ (3,49 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного, бесцветного стекла. Картридж смонтирован в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®, 5 x 3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше шести лет. Способ применения и дозы: препарат Апидра® СолоСтар® следует вводить незадолго (за 0–15 минут) до приема пищи или вскоре после него. Апидра® СолоСтар® должен использоваться в схемах лечения, включающих в себя или инсулин средней продолжительности действия или длительно действующий инсулин или аналог инсулина длительного действия. Кроме этого, препарат Апидра® СолоСтар® может использоваться в сочетании с пероральными гипогликемическими средствами. Режим дозирования Апидра® СолоСтар® подбирается индивидуально. Апидра® СолоСтар® вводится или путем подкожной инъекции или путем непрерывной инфузии в подкожно-жировую клетчатку с помощью помповой системы. Препарат Апидра® СолоСтар® не должен смешиваться ни с каким другим препаратом, кроме человеческого инсулина – изофана. При использовании Апидра® СолоСтар® с помповой системой для инфузии инсулина его нельзя смешивать с другими лекарственными средствами. Противопоказания: гиперчувствительность к инсулину глужину или к какому-либо из компонентов препарата. Гипогликемия. Особые указания: перевод пациента на новый тип инсулина или инсулин другого производителя должен осуществляться под строгим медицинским наблюдением. Кроме того, может потребоваться коррекция сопутствующей пероральной гипогликемической терапии. Использование неадекватных доз инсулина или прекращение лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза – состояний, которые являются потенциально опасными для жизни. Беременность и кормление грудью: отсутствует достаточное количество информации по использованию инсулина глужина у беременных женщин. Назначение препарата Апидра® СолоСтар® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. Побочные действия: гипогликемия, наиболее частый нежелательный эффект инсулинотерапии, может возникать в случае применения слишком высоких доз инсулина, превышающих потребность в нем. Во время лечения инсулином могут возникать местные реакции гиперчувствительности (гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции). Эти реакции обычно являются преходящими, и в норме при продолжении лечения они исчезают. Несчастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Перезидировка: отсутствуют специальные данные относительно перезидировки инсулина глужина. Однако при его перезидировке возможно развитие гипогликемии. Эпизоды легкой гипогликемии могут быть купированы с помощью приема глюкозы или продуктов, содержащих сахар. Эпизоды тяжелой гипогликемии, во время которых пациент теряет сознание, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением 0,5–1 мг глюкагона, которое производится лицом, получившим соответствующие инструкции, или внутривенным введением декстрозы (глюкозы) медицинским работником. Если пациент не реагирует на введение глюкагона в течение 10–15 минут, необходимо также вводить декстрозу внутривенно. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство, аналог инсулина короткого действия. Код АТХ: А10АВ06. Срок годности: 2 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТУДЖЕО СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K12), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео СолоСтар® – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг (соответствует 0,09 мг цинка), глицерол (85%) – 20 мг, натрия гидроксид – до pH 4,0, хлористоводородная кислота – до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. Показания к применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы. Препарат Туджео СолоСтар® следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедра, чередуя места инъекции. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео СолоСтар® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео СолоСтар® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 18 лет. Особые указания. У пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССЛ, ингибиторы АПФ, салцилаты, дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропранолол, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут усилить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики; глюкагон, изоэтинил, производные фенотиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протеаз и тилкильные нейролептики. При применении глютагона в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. Беременность и период грудного вскармливания. Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео СолоСтар® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео СолоСтар® при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие несчастные, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Перезидировка: перезидировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни тяжелой гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: А10АВ04. Срок годности: 2,5 года.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Апидра® СолоСтар®. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар®. 3. Riddle M. C. et al. Diabetes Care. 2014; 37: 2755–2762. 4. Home P. B. et al. Diabetes Care. 2015; 38 (12): 2217–2225. 5. Bolli G. V. et al. Diabetologia, 1999; 42: 1151–1167. 6. Becker R. H. et al. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2005; 13: 435–443. 7. Dreyer M. et al. Horm. Metab. Res. 2005; 37: 702–707. 8. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2005; 38: 637–643.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru. Для специалистов здравоохранения. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

SARU.GLU.17.04.0095

SANOFI DIABETES



9. Matsuhisa M., Koyama M., Cheng X. et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1) // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. № 4. P. 375–383.
10. Tong L., Wang H., Gupta S. et al. Effect of switching to insulin glargine 300 U/mL on clinical outcomes in patients with type 2 diabetes: a medical chart-review study in the US // 14th Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease (WCIRDC), 2016. Poster presentation // www.kantarhealth.com.
11. Hongwei W., Shaloo G., Liyue T. et al. Effect of insulin glargine 300 units/ml and glargine 100 units/ml on clinical outcomes among insulin-naive patients with type 2 diabetes: a medical chart review study in the US // www.kantarhealth.com.
12. Meneghini L., Zhou F.L., Bosnyak Z. et al. Hypoglycemia risk associated with basal insulin use in type 2 diabetes (T2DM): the LIGHTNING study // WCIRDC, 2017. Abstr. ATTD8-0420/ online.liebertpub.com/doi/full/10.1089/dia.2018.2525.abstracts.
13. Becker R.H., Nowotny I., Teichert L. et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 3. P. 261–267.
14. Bergenstal R.M., Bailey T.S., Rodbard D. et al. Comparison of insulin glargine 300 units/ mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 4. P. 554–560.
15. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар® // grls.rosminzdrav.ru.
16. Zhou F.L., Ye F., Gupta V. et al. Lower risk of hypoglycemia after switch to insulin glargine 300 U/ML (Gla-300) vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes (T2D) on basal insulin in real-world clinical settings (DELIVER 2 study) // www.endocrine.org/meetings/endo-annual-meetings/abstract-details?ID=33277.
17. Suefert, ADA-2017. Poster session 1023-P // ada.scientificposters.com.
18. Yang F., Ye J., Pomerantz K., Stewart M. Potential modification of the UKPDS risk engine and evaluation of macrovascular event rates in controlled clinical trials // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013. Vol. 6. P. 247–256.
19. Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S. et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 2359–2365.
20. Muggeo M., Verlato G., Bonora E. et al. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study // *Circulation.* 1997. Vol. 96. № 6. P. 1750–1754.
21. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. 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. Vol. 38. № 1. P. 140–149.
22. Aronson R., Goldenberg R., Boras D. et al. The Canadian hypoglycemia assessment tool program: insights into rates and implications of hypoglycemia from an observational study // *Can. J. Diabetes.* 2018. Vol. 42. № 1. P. 11–17.

Experience of Insulin Glargine 300 in Patients with Diabetes Mellitus in a Hospital

A.M. Mkrtumyan¹, T.N. Markova^{1,2}, A.R. Daniyelyan¹, A.V. Gorshkova¹, A.V. Pechenkina¹, T.S. Kozlova¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² City Clinical Hospital № 52, Moscow

Contact person: Ashot Musayelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

The appearance of insulin glargine 300 U/ml (Toujeo®) opens up new possibilities in the management of glycemia in diabetes mellitus. This insulin has a longer and more evenly distributed profile of glucose-lowering activity in comparison with insulin glargine 100 U/ml, suggests the possibility of a flexible scheme of insulin administration and titration once every 3 days by forming an insulin depot in the subcutaneous tissue and reaching an equilibrium concentration on day 4. The purpose of this study was to assess the effectiveness of insulin glargin 300 U/ml in comparison with other basal insulins in patients with type 1 and 2 diabetes in the provision of specialized care in a city hospital.

The study reliably revealed a decrease in the fasting glucose level in the entire cohort of patients for a relatively short period of inpatient stay, without changing the dose of basal insulin when transferred from other insulins to insulin glargin 300 U/ml.

It was demonstrated on the clinical examples using continuous glucose monitoring the effectiveness of the drug from the first day of insulin administration. Given the short stay of the patient in the hospital (7–10 days) and the doctor's confidence in the precise daily monitoring of the glucose level, the algorithm for daily titration, especially with severe de-symptomatology, is more preferable for hospital facilities.

Key words: diabetes mellitus, variability, insulin glargine