



Туджео СолоСтар – современные возможности повышения приверженности инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

И.В. Мисникова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

Для цитирования: Мисникова И.В. Туджео СолоСтар – современные возможности повышения приверженности инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 2. С. 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-2-18-22

У большого числа пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа инсулин является неотъемлемой частью терапии. Однако лишь 30% больных достигают индивидуальных целей лечения после его назначения. Известно, что эффективность лечения в немалой степени зависит от приверженности ему и постоянства применения препаратов.

Инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®) – новый аналог инсулина длительного действия, который обладает более ровным и продолжительным эффектом, ассоциируется с более низким риском гипогликемий и гибким режимом введения в отличие от предыдущей генерации препаратов инсулина аналогичного действия. Данные реальной клинической практики свидетельствуют, что терапия инсулином гларгин 300 ЕД/мл связана с меньшим риском отказа от таковой.

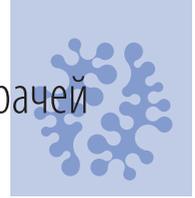
Фармакокинетические и фармакодинамические свойства инсулина гларгин 300 ЕД/мл обеспечивают новое качество лечения пациентов с СД, нуждающихся в длительном применении инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулин гларгин 300 ЕД/мл, эффективность инсулинотерапии, приверженность лечению

пациентов в возрасте 18 лет и старше, которым назначена сахароснижающая терапия, получают инсулин [1]. Во Франции инсулин назначен 25% из 3 млн больных СД [2].

Среди пациентов с СД 2 типа лишь 30% достигают индивидуальных целей лечения после инициации инсулинотерапии [3]. Приверженность лечению и постоянство применения препаратов инсулина являются важными факторами, которые влияют на его эффективность. В то же время имеются убедительные доказательства, что приверженность и постоянство инсулинотерапии остаются неоптимальными у большого числа пациентов с СД 2 типа (таблица) [4]. Инсулинотерапия считается более сложной, чем лечение препаратами неинсулинового ряда. Пациенты должны соблюдать технику проведения инъекций, вводить препарат в определенное время, в ряде случаев подбирать сами дозы инсулина или корректировать их с учетом гипогликемии. Итак, к основным компонентам

Инсулинотерапия является важной частью лечения большого числа пациентов с сахарным диабетом (СД). Все пациенты с СД 1 типа должны находиться на терапии инсулином пожизненно. При СД 2 типа инсулинотерапия является неотъемлемой частью сахароснижающей терапии для 20–30% пациентов и имеет свои особенности. В США около 33,5%



приверженности инсулинотерапии относятся:

- введение предписанных доз;
- соблюдение режима инъекций;
- введение прандиального инсулина при приеме пищи (коррекция дозы и соблюдение времени инъекции);
- соблюдение техники введения.

Как следствие, многие пациенты отказываются от проводимого лечения через несколько месяцев после его начала.

В то же время при соблюдении всех рекомендаций врача больным требуется меньшая доза инсулина, что было подтверждено в исследовании L.A. Donnelly и соавт. [5]. Так, у пациентов с приверженностью лечения $\geq 80\%$ среднесуточная доза инсулина составила $40,8 \pm 21,9$ ЕД, $< 80\%$ – $66,4 \pm 34,6$ ЕД [5]. Это можно объяснить тем, что при пропуске инъекций инсулина возникает гипергликемия, ухудшаются показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) и приходится увеличивать дозу препарата.

При интернет-опросе 1250 врачей из разных стран (Китая, Франции, Японии, Германии, Испании, Турции) три четверти отметили, что их типичный пациент не всегда следует рекомендациям по инсулинотерапии: в среднем четыре дня в месяц не соблюдает базальный режим, около шести дней в месяц нарушает болюсный режим [6].

Основными причинами снижения приверженности лечению инсулином названы большая занятость (19%), путешествия (16%), пропуск приема пищи (15%), стрессовые ситуации/эмоциональные проблемы (12%), необходимость делать инъекции при посторонних (10%).

Серьезной проблемой, препятствующей эффективности инсулинотерапии, у пациентов с СД 2 типа является приостановка или прекращение введения инсулина. Причиной этого могут быть страх развития гипогликемических состояний, сложные схемы введения инсулина и отсутствие достаточного эффекта от проводимого лечения.

Около трети пациентов, начавших терапию инсулином, прекращают ее в течение 12 месяцев. Подтверждением этому служат результаты, полученные в ретроспективном исследовании, проведенном во Франции. Для анализа были использованы данные национальной базы страховых компаний по выписке препаратов Échantillon Généraliste de Bénéficiaires [7]. В ней содержится информация трех крупных медицинских страховых фондов в отношении лиц, которым были сделаны медицинские назначения. Ее данные обновляются каждые три месяца. Сначала отобрали пациентов, которым инсулин был назначен с 2011 по 2013 г. Затем были выбраны пациенты

с СД 2 типа, которым была назначена только инсулинотерапия. Стабильность инсулинотерапии оценивалась по отсутствию факта ее прекращения через шесть и 12 месяцев после старта [8]. Терапию инсулином спустя год после инициации прекратила на шесть месяцев и более почти одна треть пациентов. Постоянство в применении инсулина было выше у больных, начавших лечение с инъекций базального инсулина, и ниже у тех, кто начал его с других режимов введения инсулина.

Эффективные стратегии для повышения приверженности лечению:

- обучение пациентов;
- выбор индивидуального режима терапии;
- назначение препаратов инсулина с минимальным риском побочных эффектов (гипогликемии);
- назначение простых схем инсулинотерапии (при наличии возможности);
- обеспечение обратной связи с пациентами;
- обеспечение поддержки;
- сотрудничество с другими специалистами;
- контроль приверженности.

Как было отмечено выше, инсулинотерапия при СД 2 типа имеет свои особенности. Прежде всего это связано с тем, что такие пациенты обычно более старшего возраста. Переход на инсулин для них непростое решение, так

Причины снижения приверженности лечению у пациентов с СД

Факторы	Описание
Особенности пациента	Молодой возраст, женский пол, курение, импульсивность, принадлежность к этническому меньшинству
Социально-экономические факторы	Низкий социально-экономический статус, недостаток финансовых ресурсов, возрастание стоимости лечения, низкий уровень образования, недостаточная поддержка со стороны близких
Особенности заболевания и сопутствующая патология	Наличие депрессии или других хронических заболеваний, меньшая длительность сахарного диабета, меньшее количество его осложнений
Организация медицинской помощи	Большое расстояние до ближайшей аптеки, большие перерывы в медицинском наблюдении
Особенности терапии	Одновременный прием большого количества разных препаратов, побочные эффекты, небольшой опыт приема лекарств

Эндокринология



как это требует дополнительных знаний и умений как в отношении техники введения инъекций, так и в отношении схем титрации доз. При СД 2 типа оптимальной схемой на старте, как правило, является введение только базального инсулина. Однако даже при использовании инсулина длительного действия в режиме одной или двух инъекций в день у пациентов может возникнуть ряд проблем, способных снизить эффективность и приверженность терапии. В первую очередь это повышение риска гипогликемических реакций, что может быть связано как с неправильно подобранной дозой инсулина, так и с нестабильным профилем его действия, а именно с наличием пика активности инсулина продленного действия. Еще одной проблемой при однократном суточном введении базального инсулина может быть длительность его действия – менее 24 часов. Это способно привести к гипергликемическому пику за несколько часов перед следующей инъекцией. В результате вариабельность гликемии в течение суток может усилиться. Гипогликемии и гипергликемические пики – мощные факторы, препятствующие приверженности и стабильности инсулинотерапии.

Выбирая препарат продленного действия для проведения инсулинотерапии, следует учитывать характеристики инсулина, способствующие или, наоборот, мешающие выполнять рекомендации врача и, следовательно, влияющие на гликемический контроль в долгосрочной перспективе.

Современные требования к базальным инсулинам:

- стабильный (беспиковый) фармакодинамический профиль;
- низкий риск гипогликемии;
- длительность действия – 24 часа;
- низкая индивидуальная вариабельность действия.

Новые аналоги инсулина длительного действия обладают более ровным и продолжительным

профилем действия, более низким риском развития гипогликемии и более гибким режимом введения по сравнению с препаратами инсулина продленного действия предыдущей генерации.

Молекула инсулина гларгин 300 ЕД/мл (Гуджео СолоСтар®) по строению идентична молекуле инсулина гларгин 100 ЕД/мл. Однако гларгин 300 ЕД/мл содержит такое же количество инсулина, что и гларгин 100 ЕД/мл, в одной трети объема. Увеличение концентрации с 100 до 300 ЕД/мл обуславливает более медленное высвобождение гларгина из депо при введении в подкожно-жировую клетчатку. Это можно объяснить более равномерным высвобождением из преципитата инсулина гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, так как более концентрированная форма препарата обеспечивает большую плотность депо. Поэтому антигипергликемическое действие инсулина гларгин 300 ЕД/мл составляет 36 часов и более.

В исследованиях EDITION 1 и 2 у пациентов с СД 2 типа, которые до включения в исследование получали инсулинотерапию (≥ 42 ЕД/сут) не менее года, на фоне инсулина гларгин 300 ЕД/мл отмечена меньшая частота гипогликемических эпизодов, чем при использовании инсулина гларгин 100 ЕД/мл, при аналогичных значениях гликированного гемоглобина [9, 10]. У больных СД 2 типа лечение инсулином гларгин 300 ЕД/мл было связано со снижением частоты развития ночной гипогликемии на 25% по сравнению с терапией инсулином гларгин 100 ЕД/мл.

В ряде клинических исследований наблюдались различия в динамике массы тела на фоне терапии инсулинами гларгин 300 и 100 ЕД/мл. Так, в исследованиях EDITION 2 и 4 прибавка в весе к 6-му и 12-му месяцу в первом случае и к 6-му месяцу во втором была статистически ниже в группе инсулина гларгин

300 ЕД/мл. Наиболее вероятным объяснением таких различий, несмотря на сходный гликемический контроль, является более низкий риск гипогликемий на фоне терапии инсулином гларгин 300 ЕД/мл и, следовательно, меньшее число эпизодов повышения аппетита после гипогликемических реакций.

В клинической практике, как правило, не достигается оптимальный гликемический контроль [11, 12], что может быть связано с неадекватным подбором дозы инсулина. Меньшее количество гипогликемий в течение первых 12 недель после старта терапии (период наиболее интенсивного подбора дозы) представляется особенно важным, поскольку может способствовать формированию доверия пациентов и надлежащего изменения дозы базального инсулина в связи с меньшим страхом гипогликемий [13, 14].

Исследование BRIGNT – первое рандомизированное клиническое сравнительное исследование эффективности и безопасности инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек 100 ЕД/мл. Кроме того, это единственное исследование, которое достигло первичной конечной точки [15]. Цель исследования – продемонстрировать не меньшую эффективность и безопасность в отношении снижения уровня HbA_{1c} и частоты гипогликемии у пациентов с не контролируемым сахароснижающими пероральными препаратами СД 2 типа. В качестве первичной конечной точки выбрано снижение показателя HbA_{1c} от исходного. Инсулин гларгин 300 ЕД/мл и инсулин деглудек 100 ЕД/мл к концу наблюдения (через 24 недели) продемонстрировали сопоставимый эффект в снижении уровня HbA_{1c} – на 1,6%. При этом в период подбора дозы (в течение первых 12 недель) терапия инсулином гларгин 300 ЕД/мл ассоциировалась с меньшей частотой развития гипогликемий, чем применение инсулина деглудек 100 ЕД/мл. Так, в течение пери-



ода интенсивного подбора дозы частота развития подтвержденной гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л) в любое время суток была на 43% ниже, а ночной (с 00.00 до 05.59) гипогликемии (3,9 ммоль/л и менее) на 35% у получавших инсулин гларгин 300 ЕД/мл. Во время поддерживающего лечения (с 13-й по 24-ю неделю) и всего периода исследования (24 недели) показатели встречаемости гипогликемии ($\leq 3,9$ ммоль/л и $< 3,0$ ммоль/л) в группах были сопоставимы [15]. Таким образом, согласно результатам исследования BRIGHT, оба аналога инсулина длительного действия второго поколения обеспечивали сопоставимое снижение уровня HbA1c. Гликемический контроль был достигнут при низкой частоте гипогликемий в обеих группах лечения. Однако в период титрации дозы более низкая годовая частота подтвержденной гипогликемии в любое время суток и ночное время наблюдалась в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл [15].

Полученные данные требуют повышенного внимания к пациентам в период инициации инсулинотерапии и активного подбора дозы. От этого во многом зависит долгосрочный успех гликемического контроля и, как следствие, качество жизни больных.

Инсулин гларгин 300 ЕД/мл не биоэквивалентен инсулину гларгин 100 ЕД/мл. Коррекция дозы необходима при переводе пациентов с инсулина гларгин 100 ЕД/мл или других базальных инсулинов на инсулин гларгин 300 ЕД/мл или наоборот. Важно отметить, что может потребоваться несколько большая (на 10–15%) доза инсулина гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл. Инсулин гларгин 300 ЕД/мл создает более компактное депо в подкожно-жировой клетчатке, поэтому активное вещество более подвержено эффекту инактивации ферментами тканевых пептидаз, что обуславли-

вает несколько меньшую биодоступность инсулина гларгин 300 ЕД/мл в отличие от инсулина гларгин 100 ЕД/мл.

Что эти результаты дают для реальной клинической практики? Не секрет, что многие пациенты на инсулинотерапии не в полной мере удовлетворены результатами лечения. Основная проблема – колебания гликемии и гипогликемические состояния. Наличие гипогликемий ограничивает возможность подбора дозы вводимого инсулина, даже при неудовлетворительной гликемии. Именно ночные гипогликемии вызывают наибольшую тревогу пациентов с СД и заставляют их самостоятельно, без разрешения врача снижать дозу инсулина, а в ряде случаев даже прекращать лечение. Инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®) позволяет эффективно подбирать дозу до эффективной без дополнительного риска гипогликемий.

Еще одним преимуществом инсулина гларгин 300 ЕД/мл является гибкий график введения. При необходимости пациенты могут вводить инсулин с интервалом до трех часов до или после обычного времени его введения. Это позволяет более свободно планировать распорядок дня. Кроме того, при пропуске процедуры в запасе есть три часа, чтобы сделать инъекцию. Несомненно, это вносит свой вклад в повышение приверженности инсулинотерапии.

Данные реальной клинической практики свидетельствуют, что терапия инсулином гларгин 300 ЕД/мл ассоциируется с меньшим риском отказа от таковой. В США проведено ретроспективное исследование стабильности терапии инсулином гларгин 300 ЕД/мл и другими базальными инсулинами в реальной клинической практике [16]. Для анализа использовали базу данных Optum® Clinformatics™. Период наблюдения – с октября 2014 г. по июнь 2016 г. У взрослых пациентов с СД 2 типа, исходно

получавших базальный инсулин и переведенных на инсулин гларгин 300 ЕД/мл ($n = 1204$) или другие базальные инсулины ($n = 616$) (гларгин 100 ЕД/мл (42,1%), детемир (57,6%), деглудек (0,3%)), в течение трех месяцев и более были проанализированы постоянство применения базального инсулина и частота гипогликемических реакций. К прекращению лечения предрасполагали такие исходные характеристики, как женский пол, более высокий уровень HbA1c и большая частота гипогликемий, депрессия. С меньшим риском приостановки введения базального инсулина ассоциировались прием агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 или производных сульфонилмочевины, коморбидные состояния (за исключением депрессии и заболеваний печени легкой степени). Прекратили введение инсулина 20,4% получавших инсулин гларгин 300 ЕД/мл и 36,4% на терапии другими базальными инсулинами. Относительный риск отказа от инсулина был на 34% ниже у перешедших на инсулин гларгин 300 ЕД/мл, чем у перешедших на другие базальные инсулины. При этом риск развития эпизодов гипогликемии после перевода на инсулин гларгин 300 ЕД/мл к третьему месяцу был ниже на 44%, к шестому – на 42% по сравнению с таковым после перевода на другие базальные инсулины.

Таким образом, факторами, способствующими лучшей приверженности и стабильности лечения инсулином Туджео СолоСтар®, могут быть гибкость введения препарата по времени, минимальное количество инъекций в день – одна, более низкий риск развития гипогликемий и меньший риск набора массы тела.

Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препарата Туджео СолоСтар® обеспечивают новое качество лечения пациентов с СД, нуждающихся в длительной терапии инсулином. 🌐

эндокринология



Литература

1. National Diabetes Statistics Report: estimates of diabetes and its burden in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, 2014.
2. Mandereau-Bruno L., Denis P., Fagot-Campagna A., Fosse-Edorh S. Prevalence of people pharmacologically treated for diabetes and territorial variations in France in 2012 // Bull. Epidemiol. Hebd. 2014. Vol. 30–31. P. 493–499.
3. Russell-Jones D., Pouwer F., Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 3. P. 488–496.
4. García-Pérez L.E., Alvarez M., Dilla T. et al. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes // Diabetes Ther. 2013. Vol. 4. № 2. P. 175–194.
5. Donnelly L.A., Morris A.D., Evans J.M. DARTS/MEMO collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes // QJM. 2007. Vol. 100. № 6. P. 345–350.
6. 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.
7. Tuppin P., de Roquefeuil L., Weill A. et al. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample // Rev. Epidemiol. Sante Publique. 2010. Vol. 58. № 4. P. 286–290.
8. Roussel R., Charbonnel B., Behar M. et al. Persistence with insulin therapy in patients with type 2 diabetes in France: An Insurance Claims Study // Diabetes Ther. 2016. Vol. 7. № 3. P. 537–549.
9. 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.
10. 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.
11. Garber A.J. The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. Suppl. 5. P. 10–13.
12. Owens D.R., Traylor L., Dain M.P., Landgraf W. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014. Vol. 106. № 2. P. 264–274.
13. Cheng A.Y.Y., Rosenstock J., Ritzel R. et al. Similar Glycemic Control and Less or Comparable Hypoglycemia with Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) vs Degludec 100 U/mL (IDeg-100) in Insulin-Naïve T2DM on Antihyperglycemic Drugs ± GLP-1 RAs: The BRIGHT Randomized Study // Diabetes. 2018. Vol. 67. Suppl. 1. Abstr. OR-301.
14. Bolli G.B., Cheng A., Bosnyak Z. et al. Lower hypoglycemia rates with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. insulin degludec 100 U/mL (IDeg-100) in insulin-naïve adults with T2DM on oral antihyperglycemic therapy ± GLP-1RA – the bright randomized study // Diabetes. 2018. Vol. 67. Suppl. 1. Abstr. 1032-P.
15. Rosenstock J., Cheng A., Ritzel R. et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 10. P. 2147–2154.
16. Zhou F.L., Nicholls C., Xie L. et al. Hypoglycaemia and treatment patterns among insulin-treated patients with type 2 diabetes who switched to insulin glargine 300 units/mL versus other basal insulin in a real-world setting // Endocrinol. Diabetes Metab. 2019. Vol. 2. № 3. P. e00073.

Toujeo SoloStar – Modern Possibilities of Adherence Improvement to Insulin Therapy in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

I.V. Misnikova, MD, PhD, Prof.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Inna V. Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

In a large number of patients with type 2 diabetes mellitus (DM), insulin is an integral part of therapy. However, only 30% of patients achieve individual goals of treatment after its appointment. It is known that the effectiveness of treatment depends to a large extent on adherence to it and the constancy of the insulin drugs use.

Insulin glargine 300 U/ml (Toujeo SoloStar®) is a new analog of long-acting insulin, which has more even and long-lasting effect, is associated with a lower risk of hypoglycemia and flexible mode of administration in contrast to the previous generation of insulin preparations of similar action. Data from actual clinical practice indicate that glargine 300 U/ml insulin therapy is associated with a lower risk of rejection of insulin therapy. The pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of insulin glargine 300 U/ml provide new quality of treatment for patients with diabetes who need long-term insulin therapy.

Key words: diabetes mellitus type 2, glargine 300 U/ml, efficiency of insulin therapy, adherence to treatment