

Г.В. де Вальк, Нідерланди; М. Фехер, Велика Британія; Т.К. Хансен, Данія, та ін.

Новий аналіз дослідження ReFLeCT: переведення на інсулін деглюдек знижує ризик гіпоглікемії незалежно від застосованого визначення гіпоглікемії та характеристик пацієнтів

Гіпоглікемія – частий і потенційно серйозний побічний ефект інсулінотерапії при цукровому діабеті (ЦД) 1 та 2 типів. У рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) було продемонстровано зниження ризику гіпоглікемії при застосуванні інсуліну деглюдек – базального інсулінового аналога нового покоління – порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів. ReFLeCT – проспективне спостережне дослідження, в якому збиралися дані стосовно глікемії й інших клінічних параметрів у пацієнтів, які отримували інсулін деглюдек в умовах реальної клінічної практики. Раніше в цьому дослідженні було встановлено, що в дорослих із ЦД 1 та 2 типів переведення на деглюдек з інших базальних інсулінів супроводжується значно нижчою частотою гіпоглікемії.

У 2016 році Міжнародна дослідницька група з гіпоглікемії (IHSG) розробила нові визначення гіпоглікемії, котрі були схвалені Американською діабетологічною асоціацією (ADA) та Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD). У 2016 році IHSG, а у 2019-му – ADA оновили визначення гіпоглікемії з метою стандартизації, щоби краще порівнювати результати різних досліджень. Ці оновлені визначення було розроблено вже після того, як почали збирати дані в дослідженні ReFLeCT (2015 рік).

Основними клінічними факторами ризику гіпоглікемії є старший вік, фізичні навантаження, ниркова недостатність, зумовлені гіпоглікемією порушення автономної нервової системи, а також інтенсифікація цукрознижувальної терапії та ступінь глікемічного контролю. У багатьох РКД виключають з участі пацієнтів із цими факторами ризику, рекурентною чи нещодавньою тяжкою гіперглікемією та рівнями HbA1c <7,0; >9,5 або >10%. Отже, ці популяції хворих є недостатньо вивченими, попри досить високий ризик гіпоглікемії в певних категоріях пацієнтів (приміром, із рівнями HbA1c <6,5 або >9,0%). У дослідженні ReFLeCT застосовували дуже мало критеріїв включення та виключення, що дає можливість оцінити переваги інсуліну деглюдек у пацієнтів, яких зазвичай не включають до РКД через вихідний рівень HbA1c або високий ризик гіпоглікемії (на підставі тривалого анамнезу діабету чи нещодавньої гіпоглікемії).

Метою нового аналізу дослідження ReFLeCT було вивчити зміни кількості гіпоглікемічних подій при використанні оновлених критеріїв гіпоглікемії та ще раз оцінити первинну кінцеву точку в пацієнтів із різними вихідними характеристиками.

Матеріал і методи

Дослідження ReFLeCT складалося з 4-тижневого вступного періоду, коли пацієнти перебували на поточному базальному інсуліні, та 12-місячного періоду після переведення на інсулін деглюдек 100 або 200 Од/мл. У дослідженні взяли участь пацієнти віком ≥ 18 років із ЦД 1 чи 2 типу, котрих лікар вирішив перевести на інсулін деглюдек. Рішення щодо переведення на деглюдек приймалося в умовах реальної клінічної практики. Дослідження проводилося в 7 країнах: Данії, Італії, Нідерландах, Іспанії, Швеції, Швейцарії та Великій Британії.

Дані щодо гіпоглікемічних подій (час і дата, симптоми, чи була потреба в сторонній допомозі, значення глюкози в крові) реєструвалися самостійно пацієнтом у спеціальному щоденнику. Первинною кінцевою точкою була зміна загальної кількості гіпоглікемічних подій протягом 12-місячного періоду застосування інсуліну деглюдек порівняно зі вступним періодом.

Для аналізу використали оновлені визначення гіпоглікемії ADA:

- рівень 1 – глюкоза в крові від $\geq 3,0$ до $< 3,9$ ммоль/л (від ≥ 54 до < 70 мг/дл);
- рівень 2 – глюкоза в крові $< 3,0$ ммоль/л (< 54 мг/дл);
- рівень 3 (тяжка) – подія з тяжким когнітивним порушенням, яка потребує сторонньої допомоги.

Результати й обговорення

Первинна точка дослідження ReFLeCT продемонструвала, що переведення на деглюдек з інших базальних інсулінів супроводжується значним зниженням

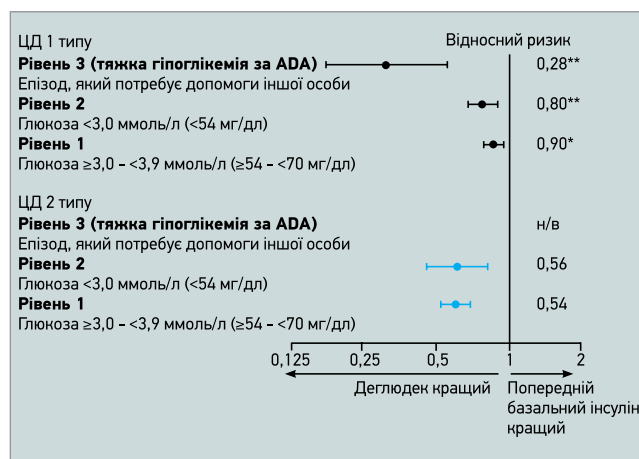


Рис. 1. Частота гіпоглікемії відповідно до оновлених визначень у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів

Примітки: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;
н/в – не визначали через низьку кількість подій.

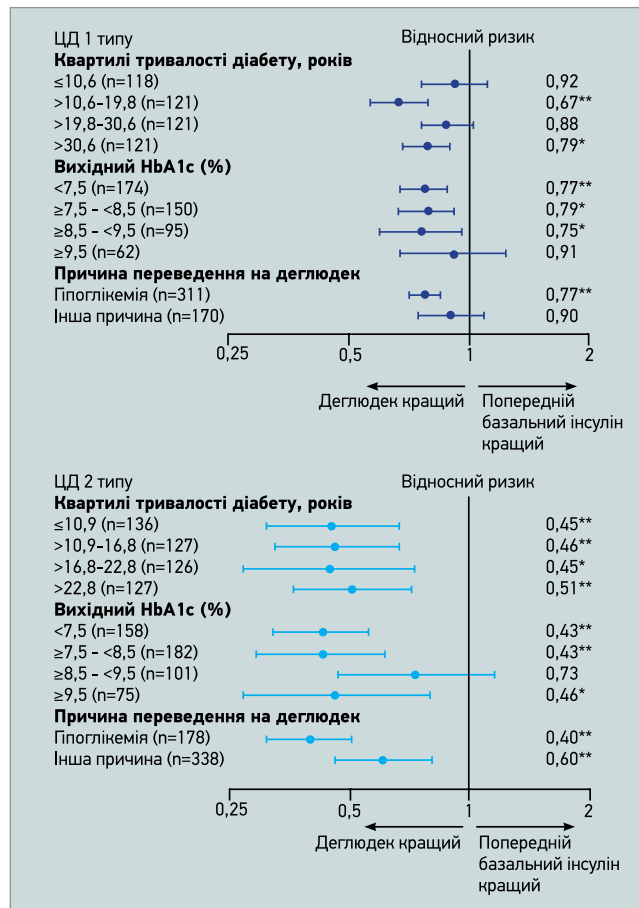


Рис. 2. Загальна частота гіпоглікемії в пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів

Примітки: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

частоти гіпоглікемії у дорослих із ЦД 1 типу (відносний ризик (ВР) 0,80) і ЦД 2 типу (ВР 0,46). Також після переведення на деглюдек у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів значно знизився середній рівень HbA1c. Слід зазначити, що найчастіше застосовуваним базальним інсуліном до переведення на деглюдек був інсулін гларгін (63,8 та 59,1% у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів відповідно).

Згідно з оновленими визначеннями гіпоглікемії ADA, протягом 12-місячного застосування інсуліну деглюдек у пацієнтів із ЦД 1 типу знизилася частота гіпоглікемії рівня 1 (ВР 0,90), рівня 2 (ВР 0,80) та рівня 3 (ВР 0,28); так само в пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігали зниження частоти гіпоглікемії рівня 1 (ВР 0,56) і рівня 2 (ВР 0,56) (рис. 1). Кількість епізодів гіпоглікемії рівня 3 у пацієнтів із ЦД 2 типу була надто малою, тому ВР не розраховували.

Щодо аналізу залежно від характеристик пацієнтів, то після переведення на інсулін деглюдек у хворих на ЦД 1 типу частота гіпоглікемії знизилася на 8-60%, причому в більшості підгруп хворих ця різниця була статистично значущою (рис. 2). У пацієнтів із ЦД 2 типу частота гіпоглікемії знизилася ще більше (на 27-60%) зі статистичною значущістю в усіх підгрупах незалежно від вихідного рівня HbA1c, причини переведення на деглюдек і тривалості діабету (крім пацієнтів із вихідним HbA1c у діапазоні від $\geq 8,5$ до $< 9,5$).

Отже, новий аналіз дослідження ReFLeCT показав, що переведення на інсулін деглюдек з інших базальних інсулінів в умовах реальної клінічної практики супроводжується значно нижчою частотою гіпоглікемії в пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів незалежно від застосованого визначення гіпоглікемії, вихідного глікемічного контролю, тривалості діабету та причин зміни базального інсуліну. Ці результати узгоджуються з даними первинного аналізу ReFLeCT щодо зниження частоти гіпоглікемії після переведення на інсулін деглюдек.

Раніше в рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях SWITCH-1 (пацієнти з ЦД 1 типу та HbA1c ≤ 10 %) та SWITCH-2 (хворі на ЦД 2 типу з HbA1c $\leq 9,5$ %) спостерігалася значно нижча частота симптомної гіпоглікемії (глюкоза в крові $< 3,1$ ммоль/л, або тяжка гіпоглікемія) після переведення на деглюдек з інсуліну гларгін. Утім, оскільки в РКД часто виключають пацієнтів із певними характеристиками, представлений аналіз дослідження ReFLeCT є репрезентативним стосовно ширшої популяції хворих і свідчить, що пацієнти з високим ризиком гіпоглікемії також отримують користь від деглюдеку незалежно від тривалості діабету, низьких або високих вихідних рівнів HbA1c чи поєднання гіпоглікемії, котрі мотивують до переведення на базальний інсулін нового покоління. Зниження частоти гіпоглікемії після переведення на деглюдек має велику клінічну значущість і вказує на доцільність застосування інсуліну деглюдек у широкій популяції хворих на діабет.

Ключові моменти

Гіпоглікемія – поширена та небезпечна проблема в пацієнтів із діабетом, які отримують інсулін. Гіпоглікемія може заважати досягненню глікемічних цілей, асоціюється з підвищеною захворюваністю та віддаленими ускладненнями.

У проспективному дослідженні ReFLeCT пацієнти з ЦД 1 та 2 типів, яких перевели на інсулін деглюдек з інших базальних інсулінів, значно рідше відзначали гіпоглікемію протягом 12 міс.

Завданням нового аналізу дослідження ReFLeCT було встановити, чи зберігається цей ефект при використанні оновлених визначень гіпоглікемії ADA та у пацієнтів із різними вихідними характеристиками.

Продемонстровано, що при лікуванні інсуліном деглюдек гіпоглікемія розвивається значно рідше незалежно від застосованого визначення гіпоглікемії, тривалості діабету, вихідного рівня HbA1c і причини переведення на деглюдек.

Результати свідчать, що переведення на деглюдек з інших базальних інсулінів може забезпечити нижчу частоту гіпоглікемії в широкій популяції пацієнтів у реальної клінічній практиці.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

De Valk H.W., Feher M., Hansen T.K. et al. Switching to degludec is associated with reduced hypoglycaemia, irrespective of definition used or patient characteristics: secondary analysis of the ReFLeCT prospective, observational study. *Diabetes Ther.* 2020 Jul 14. Online ahead of print.

Переклад з англ. Олексій Терещенко



СТАРТ

ТРЕСІБА® БЕЗПЕКА МАЄ ЗНАЧЕННЯ

ПОДБАЙ ПРО БЕЗПЕКУ ЗІ СТАРТУ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ

* згідно рекомендацій ADA 2019¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA® FLEXTOUCH®):***

Реєстраційне посвідчення № UA/14264/01/01, Наказ МОЗ України №577 від 27.02.2020
Склад: діюча речовина: інсулін деглудек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглудек, вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглудек). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл розчину, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглудек; **допоміжні речовини:** гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій тривалої дії. **Код АТХ** A10A E06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглудек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Тресіба® ФлексТач® – препарат базального інсуліну ультрадлинної дії для підшкірного введення один раз на добу протягом дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з болюсним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів їжі. Дозування препарату Тресіба® ФлексТач®

визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекоменується оптимізувати контроль над глікемією шляхом корекції дози базального інсуліну залежно від рівня глюкози в плазмі натще. Шприц-ручка препарату Тресіба® ФлексТач® 100 ОД/мл дає змогу вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. **Гнучкість у виборі часу введення препарату.** У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення – один раз на добу. **Побічні реакції.** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. Побічні реакції класифіковано за частотою та класами систем органів згідно з MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). **З боку імунної системи:** рідко – реакції гіперчутливості, кропив'янка. **З боку харчування та обміну речовин:** дуже часто – гіпоглікемія. **З боку шкіри і підшкірної клітковини:** нечасто – ліподистрофія, генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій; часто – реакції в місці введення; нечасто – периферичний набряк. **Термін придатності:** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °С (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігайте шприц-ручку з надгнітним ковпачком. Шприц-ручку після першого використання зберігати при температурі не вище 30 °С. Можливе зберігання у холодильнику

при температурі 2-8 °С. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду:** 27.02.2020

Посилання:
1. Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019

* Ново Нордиск®
** Тресіба® - інсулін деглудек (технологія рДНК) для підшкірного введення
*** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.
Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

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



TRESIBA®**
insulin degludec [rDNA origin] injection