

Для людей, живущих с сахарным диабетом\*\*

# Ультра современный ИНСУЛИН<sup>1,2</sup>

Для уверенности  
в будущем уже сегодня<sup>3-5</sup>



**Стабильный контроль гликемии**  
24 часа в сутки и дольше<sup>7,8</sup>



**Более низкий риск гипогликемии**  
в сравнении с инсулином  
гларгин 100 Ед/мл<sup>6, 8, 9</sup>



**Уверенность в длительной  
кардиоваскулярной безопасности<sup>8, 9</sup>**

**БАЗАЛЬНЫЙ ИНСУЛИН  
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**

**ОТ СОЗДАТЕЛЕЙ  
ИНСУЛИНА ЛАНТУС®**

инсулин гларгин 100 Ед/мл

\* В Украине зарегистрирован как Тожео СолаСтар (Toujeo® SoloStar®).  
\*\* Лечение сахарного диабета у взрослых.  
1. Инструкция для медицинского использования препарата, утверждена приказом МОЗ Украины № 724 від 04.11.2015, зі змінами від 21.09.2016, наказ МОЗ України № 989.  
2. Toujeo SoloStar зарегистрирован FDA25 февраля 2015 года и EMA 29 апреля 2015 года.  
3. Yki-Jarvinen H, et al. (Poster #946) presented at EASD, Vienna.

September 15-19 2014. Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/19180>. Date accessed: April 2015.  
4. Ritzel R, et al. Diabetes Care 2015; 38(4): 637-643.  
5. Bergstralh R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.  
Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18574>. Date accessed: April 2015.  
6. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

7. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015; 38(4): 637-643.  
8. Ritzel R, et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.  
Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18908>. Date accessed: April 2015.  
9. Genstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

Информация о препарате Тожео СолаСтар (Toujeo® SoloStar®). Регистрационное свидетельство в Украине № UA/14720/01/01 (Тожео СолаСтар), приказ МЗ Украины № 724 от 04.11.2015, с изменениями от 21.09.2016, приказ МЗ Украины № 989.

**Состав\*\*\*.** Действующее вещество: инсулин гларгин; 1 мл раствора содержит инсулина гларгина 10,91 мг, что эквивалентно 300 Ед, инсулина гларгина; 1 шприц-ручка содержит 1,5 мл раствора для инъекций, что эквивалентно 450 Ед, инсулина гларгина. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Противодиабетические препараты. Инсулины и аналоги длительного действия для инъекций. Код АТХ А10А Е04. **Фармакологические свойства\*\*\*.** Инсулин гларгин разработан как аналог инсулина человека, имеющего низкую растворимость в нейтральной среде. Инсулин гларгин полностью растворим в кислой среде (рН 4) раствора препарата. После введения в подкожные ткани кислый раствор нейтрализуется, что приводит к возникновению преципитата, из которого постоянно высвобождается небольшое количество инсулина гларгина. Самым важным действием инсулина, в том числе инсулина гларгина, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают уровень глюкозы в крови за счет стимуляции его потребления периферическими тканями, в частности скелетными мышцами и жировой тканью, а также угнетения образования глюкозы в печени. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и протеолиз, одновременно усиливая синтез белка. **Показания.** Лечение сахарного диабета у взрослых. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата. **Способ применения и дозы\*\*\*.** Препарат Тожео СолаСтар является базальным препаратом инсулина для введения один раз в сутки, но желательно каждый день в одно и то же время. Схему введения препарата (дозу и время введения) следует подбирать в соответствии с индивидуальным ответом больного на лечение. При необходимости пациенты могут вводить препарат Тожео СолаСтар в интервале до 3 часов до или после их обычного времени введения препарата. **Побочное действие\*\*\*.** Гипогликемия, как правило, является наиболее частой побочной реакцией, которая наблюдается при инсулинотерапии. Она возникает, когда доза введенного инсулина превышает потребность в нем. Метаболические и алиментарные расстройства — очень часто (1/10); гипогликемия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей — часто (1/100—<1/10); липогипертрофия; нечасто липоатрофия. Нарушения общего состояния и реакции в месте введения — часто (1/100—<1/10); реакции в месте инъекционного введения препарата; редко (1/10 000—<1/1000): отек. **Упаковка\*\*\*.** № 1, № 3; по 1,5 мл в картридже, встроенном в одноразовую шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручек в картонной коробке. Игла в упаковку не включены. **Категория отпуска.** По рецепту.

\*\*\* Информация подана сокращенно. С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению препарата, утвержденной приказом МЗ Украины № 724 от 04.11.2015, с изменениями от 21.09.2016, приказ МЗ Украины № 989. Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений, врачей и фармацевтических работников, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Материал предназначен исключительно для специалистов здравоохранения. Перед использованием препарата обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ООО «Санofi-Авентис Украина»: Киев, 01033, ул. Ужгородская, 48-50 А, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01. [www.sanofi.ua](http://www.sanofi.ua)



**Тожео**

инсулин гларгин 300 Ед/мл

ПРЕОДОЛЕВАЯ БАРЬЕРЫ КОНТРОЛЯ<sup>®</sup>

С.Л. Скорикова

Медицинский центр «ОН Клиник», Харьков

# Возможности современной инсулинотерапии в достижении наилучших терапевтических результатов у больных сахарным диабетом

В статье приведены данные об основных проблемах ведения больных сахарным диабетом. Представлены клинические случаи, описывающие затруднения при применении инсулинотерапии, с которыми сталкиваются пациенты с сахарным диабетом, и пути их преодоления. Показано, что подбор препаратов и доз инсулина необходимо осуществлять индивидуализированно, с учетом длительности действия, риска побочных эффектов, удобства применения. Продемонстрированы возможности коррекции и оптимизации проводимой инсулинотерапии с целью обеспечения целевых показателей гликемического контроля, удобства применения для пациента, минимизации риска осложнений, а значит, повышения комплаенса и в конечном итоге — достижения лучших терапевтических результатов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулин, инсулин гларгин, аналоги инсулина длительного действия, инсулинотерапия.

## Сахарный диабет — современные представления о менеджменте заболевания

Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных и вместе с тем тяжелых хронических заболеваний современности, требующее модификации образа жизни пациента и проведения обязательной пожизненной непрерывной терапии, направленной на достижение гликемического контроля и включающей многофакторные стратегии снижения риска осложнений (American Diabetes Association, 2017). По мнению экспертов Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association — ADA), Ювенильной федерации по исследованию сахарного диабета (Juvenile Diabetes Research Foundation — JDRF), Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes — EASD) и Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists — AACE), как генетические причины, так и различные факторы окружающей среды могут приводить к прогрессирующей потере массы и/или функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что клинически манифестирует гипергликемией. Наличие последней подвергает больных риску развития осложнений, хотя показатели их прогрессирования могут отличаться при разных формах СД (Skyler J.S. et al., 2017).

В последние годы отмечено устойчивое увеличение доли пациентов с СД (получавших лечение в том числе статинами), достигших рекомендованного уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), артериального давления и холестерина липопротеидов низкой плотности. Так, согласно данным Национального обследования состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey — NHANES), средний уровень HbA1c среди больных СД снизился с 7,6% (60 ммоль/моль) в 1999–2002 гг. до 7,2% (55 ммоль/моль) в 2007–2010 гг., что сопровождалось улучшением сердечно-сосудистых исходов и способствовало значительному уменьшению количества и выраженности микрососудистых осложнений. При этом пациенты молодого возраста были менее склонны к достижению целей лечения, чем больные старшего возраста. Тем не менее 33–49% пациентов по-прежнему не достигают целевых уровней гликемического контроля, артериального давления или холестерина и лишь 14% отвечают им по всем трем показателям, а также избегают курения (Ali M.K. et al., 2013). Некоторые категории больных СД (лица молодого возраста, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, имеющие финансовые или другие

социальные ограничения) нередко испытывают значительные трудности в достижении контроля над заболеванием (Kerr E.A. et al., 2007; TRIAD Study Group, 2010; Fernandez A. et al., 2011).

Стоит отметить, в последние десятилетия, благодаря научнотехническим разработкам в области медицины и биологии, удалось достичь колоссального прогресса в лечении больных СД. Открытие инсулина в 1922 г. стало величайшим достижением XX ст., давшим возможность управления этим заболеванием. Впоследствии был осуществлен полный химический синтез гормона, а чуть позже появился генно-инженерный человеческий инсулин, ставший первым запатентованным препаратом, синтезированным с помощью технологии рекомбинантной ДНК. На сегодняшний день все современные препараты инсулина относятся к классу лекарственных средств, производимых с помощью биотехнологий (Климонтов В.В., Мякина Н.Е., 2015). При этом необходимо понимать, что существует разница не только между лекарственными препаратами, произведенными с помощью биотехнологий, и обычными лекарственными средствами, полученными путем химического синтеза, но и между их воспроизведенными копиями — генериками и биосимилярами (Бездетко Н.В., 2016).

Эти различия закреплены уже в самой терминологии:

- оригинальный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который впервые в мире зарегистрирован на основании полной документации, касающейся его эффективности, безопасности и качества (полного регистрационного досье);
- генерик — лекарственный препарат, имеющий тот же самый количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, чья взаимозаменяемость с последним доказана соответствующими исследованиями;
- биосимиляр (*англ.* biological drug — биологический препарат, similar — схожий) — воспроизведенное при помощи биотехнологий лекарственное средство, схожее с оригинальным биотехнологическим лекарственным препаратом и представленное на регистрацию по истечении срока действия патента последнего (World Health Organization, 2009; Министерство охраны здоров'я України, 2013; 2015; European Medicines Agency, 2015).

В настоящее время проблема создания и оценки эффективности биосимиляров особенно актуальна для аналогов человеческого инсулина. Так, сравнение фармакокинетических харак-

теристик препаратов рекомбинантного инсулина человека различных производителей показало, что разные препараты инсулина с одинаковым международным непатентованным наименованием демонстрируют значительные различия по времени начала, пику и продолжительности действия, а также составу дополнительных ингредиентов. Все это отражается на эффективности инсулинотерапии (Климонтов В.В., Мякина Н.Е., 2015).

## Оптимизация инсулинотерапии у больных СД с учетом рисков

Больные СД 1-го типа нуждаются в обязательной пожизненной инсулинотерапии, что, безусловно, отражается на качестве их жизни и диктует необходимость максимальной оптимизации в подборе доз и режима введения препарата. Программа инсулинотерапии у больных СД призвана повторить физиологический профиль секреции инсулина, подразумевающий постоянное базальное выделение гормона и увеличенную прандиальную его секрецию, контролирующую колебания уровня глюкозы в крови, связанные с приемом пищи.

Огромным недостатком всех существующих препаратов инсулина является возможность развития гипогликемии, поэтому особый акцент при выборе терапии делается на преимуществах назначаемого лекарственного средства в отношении риска этого угрожающего жизни состояния. Основываясь на рекомендациях Международной исследовательской группы по гипогликемии (International Hypoglycaemia Study Group), клинически значимая гипогликемия определяется как уровень глюкозы <54 мг/дл (3,0 ммоль/л), а предупреждающим сигналом (glucose alert value) считается ≤70 мг/дл (3,9 ммоль/л) (табл. 1).

**Таблица 1.** Классификация гипогликемии (International Hypoglycaemia Study Group, 2017)

Уровень	Критерий	Пояснение
Предупреждающий сигнал (уровень 1)	≤70 мг/дл (3,9 ммоль/л)	Гипогликемия достаточно низка для того, чтобы купировать ее быстродействующим углеводом и провести коррекцию дозы антигипергликемической терапии
Клинически значимая гипогликемия (уровень 2)	<54 мг/дл (3,0 ммоль/л)	Достаточно низкий уровень, указывающий на серьезную, клинически значимую гипогликемию
Тяжелая гипогликемия (уровень 3)	Нет специфического порога уровня глюкозы	Гипогликемия, ассоциируемая с тяжелой когнитивной недостаточностью; больному необходима посторонняя помощь для ее купирования

Результатом усилий, направленных на улучшение базального инсулинового обеспечения (повышение стабильности и увеличение длительности действия базального инсулина), стала разработка длительно действующих растворимых аналогов инсулина (Полторак В.В. и соавт., 2003). Так, если с 1950-х годов для лечения пациентов с СД 1-го типа в основном применяли нейтральный протамин Хагедорна (НПХ) и инсулин ленте, то в 2000-х годах стали доступны аналоги с более длительным действием, а также более стабильным профилем фармакокинетики/фармакодинамики. Полученные на сегодняшний день доказательства свидетельствуют о том, что инсулин длительного действия более эффективен и безопасен по сравнению с инсулином НПХ и ленте (Vardi M. et al., 2008; Monami M. et al., 2009). Последний Кокрановский систематический обзор и метаанализ исследований, в которых применяли аналоги инсулина длительного действия (гларгин и детемир) и среднего действия (НПХ), продемонстрировал преимущества первых в отношении гликемического контроля и безопасности. Они в меньшей мере способствовали развитию тяжелой гипогликемии и увеличению массы тела (Ticco A.C. et al., 2014). Последняя проблема также чрезвычайно актуальна для больных СД, особенно 2-го типа (изначально имеющих избыточную массу тела или ожирение), и в большинстве случаев отрицательно сказывается на комплаенсе. Нейтралитет препарата в отношении увеличения массы тела является огромным преимуществом для таких пациентов.

К настоящему времени прошли оценку такие новые формы аналогов базального инсулина длительного действия, как деглюдек, пеглизпро и гларгин, обладающие незначительной вариабельностью действия, обеспечивающие пролонгированную

концентрацию инсулина и реже вызывающие гипогликемию. В частности инсулин гларгин характеризуется оптимальными показателями абсорбции, плоским пролонгированным профилем фармакокинетики, что позволяет вводить препарат один раз в сутки. Удобство применения — одно из бесспорных преимуществ инсулина гларгин, а применение в дозе 300 Ед./мл, представленной в препарате Тожео СолоСтар, позволяет доставлять то же его количество, что и инсулина гларгин 100 Ед./мл (оригинальный препарат Лантус®), но в 1/3 объема (Sutton G. et al., 2014). В исследовании R.H. Vecker и соавторов (2015) показано, что инсулин гларгин 300 Ед./мл у больных СД 1-го типа обеспечивает более гладкие и пролонгированные фармакокинетические и фармакодинамические профили по сравнению со 100 Ед./мл.

Совокупность данных о действии инсулина гларгин 300 Ед./мл намного более всесторонняя, чем для других новых аналогов инсулина. Гипотеза о том, что инсулин гларгин 300 Ед./мл может быть более полезным, чем инсулин гларгин 100 Ед./мл, в качестве замещения базального инсулина при СД 1-го и 2-го типа путем достижения близкой к норме ночной гликемии с меньшим риском возникновения гипогликемии, проверена в серии исследований EDITION, охвативших >3500 лиц с неконтролируемым СД 1-го и 2-го типа. Клинические исследования фазы 3а верифицировали сопоставимый потенциал инсулина гларгин в дозе 300 и 100 Ед./мл в снижении уровня HbA1c. В то же время в контексте приверженности пациентов режиму терапии первый имел преимущества, будучи эффективным при введении один раз в сутки. Большая длительность его действия обеспечивает большую гибкость интервалов между инъекциями, что создает преимущества для пациентов, не имеющих возможности вводить базальный инсулин в одно и то же время ежедневно. При этом инъекции можно выполнять как утром, так и вечером, а также со сдвигом 24±3 ч (гибкий режим инсулинотерапии) при сохранении схожего гликемического контроля. Кроме того, во всех исследованиях EDITION инсулин гларгин 300 Ед./мл продемонстрировал нейтралитет относительно увеличения массы тела, что является дополнительным важным преимуществом. Более подробно результаты этих исследований представлены в лекции В.В. Полторак и соавторов (2016).

Необходимо помнить, что инсулин (как и любой другой биологический препарат) может вызывать реакцию со стороны иммунной системы — от выработки антител, не снижающих эффективность терапии, до полной нейтрализации и инактивации инсулина антителами. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency — EMA) предписывает тщательно изучать иммуногенность биопрепаратов, однако в настоящее время иммуногенные свойства большинства биосимиляров изучены недостаточно. Также необходимо дальнейшее изучение пролиферативного и онкогенного потенциала инсулиновых аналогов. По данным метаанализа 29 рандомизированных клинических исследований фаз II–IV, включавших в общей сложности 10 880 больных СД 1-го и 2-го типа, из которых 5657 получали гларгин, известно, что терапия этим аналогом инсулина не ассоциирована с повышением частоты злокачественных новообразований. В исследовании ORIGIN, наиболее масштабном по количеству участников и длительности наблюдения, также не выявили каких-либо изменений в частоте развития рака и смерти от онкологических заболеваний у лиц с дисгликемией, получавших инсулин гларгин (Климонтов В.В., Мякина Н.Е., 2015).

Ниже приведено несколько показательных случаев из практики, отражающих особенности рационального выбора инсулинотерапии и ее оптимизации у пациентов с СД в зависимости от конкретной клинической ситуации.

### Клинический случай № 1

Пациентка Ф., 55 лет. Индекс массы тела (ИМТ) — 24 кг/м<sup>2</sup>. Болеет СД с 1964 г., находится на инсулинотерапии со времени установления диагноза. Течение заболевания лабильное, с частыми гипогликемиями в разное время суток, не связанными с физической нагрузкой и режимом питания. Уровень гликемии рутинно определяет 1–2 раза в сутки и дополнительно при гипогликемических состояниях. Глюкоза в крови — 2–18 ммоль/л. Большая сознательно, ввиду опасения развития гипогликемиче-

ских состояний, поддерживает уровень гликемии не ниже 8 ммоль/л.

Пациентка применяла различные виды инсулина, с 2001 г. получает терапию препаратами Актрапид® НМ и Протафан® НМ. Дозу вышеуказанных инсулинов неоднократно изменяли, в настоящее время получает Актрапид® НМ по 8 МЕ перед едой 3 раза в сутки и Протафан® НМ по 14 МЕ утром и вечером (52 МЕ/сут, 0,85 МЕ/кг массы тела). В связи с лабильным течением заболевания неоднократно предлагалась коррекция вида инсулинотерапии, но пациентка отказывалась.

В сентябре 2016 г. прошла курс планового лечения, от смены вида инсулинотерапии отказалась.

В течение последних 4 мес отмечено прогрессирующее снижение остроты зрения, рецидивирующий гемофтальм, проходила курсы лазерокоагуляции, консервативную терапию. Однако в связи с частыми гипогликемиями терапия оказалась малоэффективна. Обратилась с целью коррекции вида инсулинотерапии.

При поступлении (20.10.2016 г.) уровень HbA1c — 9,2%, глюкозы в крови — 10,7–3,4–12,3 ммоль/л.

В описываемом случае основной проблемой являлась выраженная лабильность гликемии в течение суток, сопровождающаяся гипогликемическими состояниями, результатом которых стал гемофтальм. Кроме того, у пациентки развилась боязнь гипогликемических состояний, в связи с чем она сознательно повышала целевой уровень глюкозы в крови до 10 ммоль/л, что, в свою очередь, приводило к прогрессированию осложнений.

Проведена коррекция вида инсулинотерапии: с 21.10.2016 г. больная начала вводить препарат Эпайдра® по 6 МЕ перед едой, Тожео СолоСтар — 20 МЕ вечером.

Основной инсулинотерапии Эпайдра® + Тожео СолоСтар, несомненно, является инсулин длительного действия. Поэтому подбор схемы введения инсулина был начат именно с него. Оценить эффективность дозы Тожео СолоСтар несложно: достаточно достичь постоянного уровня гликемии в ночное время. В данном случае на фоне введения 20 МЕ Тожео СолоСтар отмечали снижение гликемии в ночное время: в 23:00 уровень глюкозы в крови составлял 10,5, в 03:00 — 8,1, в 06:00 — 6,3 ммоль/л. Помимо этого, отмечено определенное снижение гликемии перед приемами пищи. Такой гликемический профиль свидетельствует об избыточной дозе инсулина длительного действия, поэтому дозу Тожео СолоСтар снизили до 18 МЕ. После достижения эугликемии в ночное время следующим шагом была титрация дозы инсулина короткого действия. В этом случае значительно облегчили работу высокая мотивированность пациентки и ее обученность.

Этапы титрования дозы инсулина представлены в табл. 2.

На фоне проведенного лечения отмечена стабилизация и субкомпенсация углеводного обмена, значительное улучшение общего самочувствия и работоспособности пациентки, уменьшение

суточной дозы инсулина с 52 до 40 МЕ. Больная получает терапию препаратом Эпайдра® 8 МЕ утром и днем, 6 МЕ вечером, Тожео СолоСтар — 18 МЕ вечером. Отмечает единичные гипогликемии, связанные с физической нагрузкой, улучшилось распознавание гипогликемий.

Спустя 6 мес пациентка активно жалоб не предъявляет. Гликемия 6–9 ммоль/л в течение суток. Стала лучше распознавать начало гипогликемических состояний, перестала их бояться. Гипогликемия 1–2 раза в месяц, связанная с физической активностью. Отмечена стабилизация офтальмологической симптоматики. Уровень HbA1c — 7,8%.

### Клинический случай № 2

Пациент Л., 56 лет. ИМТ — 26 кг/м<sup>2</sup>.

Болеет СД в течение 8 лет. Длительно получал Янумет (50 мг ситаглиптина/1000 мг метформина гидрохлорида) по 1 таблетке 2 раза в сутки. Диету соблюдал эпизодически. Последний курс стационарного лечения в условиях эндокринологического отделения — в 2012 г.

В январе 2016 г. перенес инфаркт миокарда. В постинфарктный период назначен препарат Амарил® М СР по 1 таблетке 2 раза в сутки. Уровень глюкозы в крови — 10–18 ммоль/л.

Обратился в августе 2016 г. с целью коррекции антигипергликемической терапии перед предстоящей командировкой.

При обращении (24.08.2016 г.) уровень HbA1c 13,1%, глюкозы в крови — 12,2–15,2–14,7–14,5–14,2–10,1 ммоль/л. Липидограмма (13.04.2016 г.): общий холестерин — 4,2 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 0,98 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 2,66 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности — 0,56 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 3,29, микроальбуминурия — 276,25 мг/сут, скорость клубочковой фильтрации — 72 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Учитывая отказ больного от госпитализации на момент обращения, проведена коррекция антигипергликемической терапии: Амарил® М СР по 1 таблетке утром и вечером, Форсига — 10 мг днем, Янумет (50 мг ситаглиптина/500 мг метформина гидрохлорида) — утром и вечером. Уровень глюкозы в крови в течение суток — 8–12 ммоль/л. Больной уехал в командировку.

03.10.2016 г. обратился с жалобами на выраженную общую слабость, снижение работоспособности, склонность к депрессивным состояниям, обусловленную учащенным мочеиспусканием (в ночное время до 3–4 раз), сухость во рту, склонность к запорам.

Клинический анализ мочи (03.10.2016 г.): глюкозурия — 222,0 ммоль/л, белок — 0,045 г/л, эпителий плоский — много, пузырный — 1–2 в поле зрения, лейкоциты — 10–15 в поле зрения, эритроциты неизмененные — 3–5 в поле зрения, измененные — 1–2 в поле зрения.

Уровень HbA1c (03.10.2016 г.) — 12,6%.

Учитывая стойкую декомпенсацию углеводного обмена, выраженность осложнений СД и сопутствующую патологию, значи-

Таблица 2. Этапы титрования дозы инсулина у пациентки Ф.

Дата	Перед завтраком	Через 2 ч после завтрака	Перед обедом	Через 2 ч после обеда	Перед ужином	Через 2 ч после ужина	23:00	03:00
	Эпайдра® 6 МЕ		Эпайдра® 6 МЕ		Эпайдра® 6 МЕ	Тожео СолоСтар 20 МЕ		
22.10.2016 г.	10,7 ммоль/л	14,2 ммоль/л	9,8 ммоль/л	15,3 ммоль/л	12,4 ммоль/л	12,5 ммоль/л	10,5 ммоль/л	8,1 ммоль/л
	Эпайдра® 8 МЕ		Эпайдра® 8 МЕ		Эпайдра® 6 МЕ	Тожео СолоСтар 18 МЕ		
23.10.2016 г.	6,3 ммоль/л							
24.10.2016 г.	8,1 ммоль/л	10,8 ммоль/л	8,0 ммоль/л	9,9 ммоль/л	6,3 ммоль/л	9,4 ммоль/л	9,1 ммоль/л	7,9 ммоль/л
26.10.2016 г.	6,1 ммоль/л	8,8 ммоль/л	6,3 ммоль/л	9,1 ммоль/л	7,2 ммоль/л	8,7 ммоль/л	7,7 ммоль/л	7,9 ммоль/л

Таблица 3. Этапы титрования дозы инсулина у пациента Л.

Дата	Перед завтраком	Через 2 ч после завтрака	Перед обедом	Через 2 ч после обеда	Перед ужином	Через 2 ч после ужина	23:00	03:00
	Амарил® М СР 1 таблетка				Амарил® М СР 1 таблетка	Тожео СолоСтар 12 МЕ		
07.10.2016 г.	10,6 ммоль/л	11,5 ммоль/л	12,4 ммоль/л	16,5 ммоль/л	17,8 ммоль/л	11,9 ммоль/л	12,8 ммоль/л	16,5 ммоль/л
	Амарил® М СР 1 таблетка				Амарил® М СР 1 таблетка	Тожео СолоСтар 16 МЕ		
10.10.2016 г.	9,1 ммоль/л	10,7 ммоль/л	11,0 ммоль/л	14,7 ммоль/л	11,0 ммоль/л	10,9 ммоль/л	11,1 ммоль/л	13,2 ммоль/л
	Амарил® М СР 1 таблетка		Амарил® М 1 таблетка			Тожео СолоСтар 24 МЕ		
12.10.2016 г.	6,4 ммоль/л	9,1 ммоль/л	7,1 ммоль/л	8,7 ммоль/л	7,4 ммоль/л	9,3 ммоль/л	8,2 ммоль/л	7,6 ммоль/л

**Таблиця 4.** Етапи титрування дози інсуліну у пацієнтки Ч.

Дата	Перед завтраком	Через 2 ч після завтрака	Перед обідом	Через 2 ч після обіда	Перед ужином	Через 2 ч після ужина	23:00	03:00
09.09.2017 г.	Амарил® М СР 1 таблетка				Амарил® М СР 1 таблетка	Тожео СолоСтар 14 МЕ		
	8,1 ммоль/л	9,4 ммоль/л	10,1 ммоль/л	9,1 ммоль/л	9,8 ммоль/л	10,1 ммоль/л	8,7 ммоль/л	10,3 ммоль/л
11.09.2017 г.	Амарил® М СР 1 таблетка Тожео СолоСтар 16 МЕ				Амарил® М СР 1 таблетка			
	6,4 ммоль/л	7,7 ммоль/л	6,7 ммоль/л	5,6 ммоль/л	8,9 ммоль/л	7,3 ммоль/л	8,2 ммоль/л	7,8 ммоль/л

тельные побочные эффекты при применении отдельных антигипергликемических препаратов (учащенное мочеиспускание, лабораторные изменения в моче — протеинурия, лейкоцитурия), 05.10.2016 г. больному проведена коррекция схемы антигипергликемической терапии: Амарил® М СР по 1 таблетке утром и вечером, Фармасулин Н НР — 12 МЕ вечером.

Уровень глюкозы в крови в 23:00 — 14,6, 03:00 — 4,3 (больной съел 2 чайные ложки меда), 06:00 — 16,7 ммоль/л.

Утром пациент категорически отказывался от введения инсулина. Проведена разъяснительная беседа о необходимости инсулинотерапии и видах базального инсулина, результатом которой стал «согласованный консенсус пациента и врача»: Амарил® М СР — по 1 таблетке утром и вечером, Тожео СолоСтар — 12 МЕ вечером.

При обсуждении схемы инсулинотерапии акцент делали на однократность введения и отсутствие пика действия инсулина.

Этапы титрования дозы инсулина представлены в **табл. 3**.

На фоне проведенного лечения отмечена субкомпенсация углеводного обмена, значительное улучшение общего самочувствия, повышение качества жизни больного. Пациент получает терапию: Амарил® М СР — по 1 таблетке утром и днем, Тожео СолоСтар — 24 МЕ вечером. При применении указанной схемы терапии удалось достичь стабилизации гликемии в течение суток на уровне целевых значений для данного пациента с учетом инфаркта миокарда в анамнезе, минимизации риска развития гипогликемии и, как следствие, повторного инфаркта миокарда. Однократное введение инсулина в вечернее время на фоне применения пероральной терапии способствовало значительному повышению приверженности пациента лечению и повышению качества жизни.

### Клинический случай № 3

Пациентка Ч., 65 лет. ИМТ — 30 кг/м<sup>2</sup>.

Болеет СД с 2005 г. Длительно получала метформин в дозе до 2000 мг/сут. В 2016 г. после перенесенного ишемического инсульта в связи со стойкой декомпенсацией углеводного обмена переведена на инсулинотерапию. Назначен препарат Хумалог® Микс 25 в суточной дозе 34 МЕ. В дальнейшем добавлен метформин — по 850 мг утром и вечером. На фоне вышеуказанной терапии: гликемия 8–18 ммоль/л, постоянное ощущение голода, увеличение массы тела за последний год на 10 кг, выраженное онемение нижних конечностей. Из-за снижения памяти после перенесенного инсульта больная иногда забывает об инъекциях инсулина вечером.

Обратилась с целью коррекции терапии, лечения осложнений.

При поступлении (06.09.2017 г.) уровень HbA1c 11,2%, глюкозы в крови — 9,1–6,5–11,4 ммоль/л.

В описываемом случае основной проблемой, помимо стойкой декомпенсации углеводного обмена, являлись ощущение голода и увеличение массы тела.

При обсуждении схемы лечения поставлены такие цели:

- максимально простая схема, учитывающая когнитивные нарушения вследствие перенесенного ишемического инсульта;
- исключение увеличения массы тела, по возможности — ее уменьшение;
- уменьшение ощущения голода.

Для реализации этих целей принято решение исключить из схемы терапии инсулин ультракороткого действия, заменив его препаратом сульфонилмочевины с минимальным риском гипогликемии и увеличения массы тела, базисный инсулин вводить в виде ультрадлительного, вводимого 1 раз в сутки. Поэтому стартовая схема лечения включила препарат Амарил® М СР

по 1 таблетке во время завтрака и ужина, Тожео СолоСтар — 14 МЕ в 21:00.

На фоне вышеуказанной терапии больная практически сразу отметила значительное улучшение общего самочувствия, попросила перенести инъекцию инсулина на утро, поскольку опасалась забыть о введении инсулина вечером.

Этапы титрования дозы инсулина представлены в **табл. 4**.

На фоне проведенного лечения отмечена стабилизация и субкомпенсация углеводного обмена, значительное улучшение общего самочувствия больной, снижение суточной дозы инсулина с 34 до 16 МЕ, значительное уменьшение выраженности ощущения голода. Схема терапии таким образом упрощена.

Вышеприведенные клинические случаи демонстрируют возможности коррекции и оптимизации проводимой инсулинотерапии для обеспечения целевых показателей гликемического контроля, удобства применения для пациента, минимизации риска осложнений, а значит, повышения комплаенса и в конечном итоге — достижения лучших терапевтических результатов.

### Список использованной литературы

**Бездетко Н.В.** (2016) Биосимиляры аналогов инсулина: что необходимо знать клиницисту. Укр. мед. часопис, 1(111): 35–41 (<http://www.umj.com.ua/article/93252>).

**Климонтов В.В., Мякина Н.Е.** (2015) Биосимиляры аналогов инсулина: что мы должны о них знать. Эффект. фармакотер. эндокринолог., 1(7): [http://www.umed.ru/articles/biosimilyary\\_analogov\\_insulina\\_chto\\_my\\_dolzhy\\_o\\_nikh\\_znat.html](http://www.umed.ru/articles/biosimilyary_analogov_insulina_chto_my_dolzhy_o_nikh_znat.html).

**Міністерство охорони здоров'я України** (2013) Наказ МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 29.06.2003 р. № 358 «Про затвердження форми та опису реєстраційного посвідчення на лікарський засіб» (<http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0162-13>).

**Міністерство охорони здоров'я України** (2015) Наказ МОЗ від 23.07.2015 р. № 460 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу» ([http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20150723\\_0460.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20150723_0460.html)).

**Полторак В.В., Караченцев Ю.И., Горшунская М.Ю.** (2003) Инсулин гларгин (Лантус) — первый беспииковый базальный длительно действующий инсулин: фармакокинетика, фармакодинамика, перспективность клинического применения. Укр. мед. часопис, 2(34): 43–58 (<http://www.umj.com.ua/article/1217>).

**Полторак В.В., Соколова Л.К., Горшунская М.Ю.** (2016) Инсулин Тожео СолоСтар: основные свойства и новые возможности в достижении гликемического контроля. Укр. мед. часопис, 1(111): 43–48 (<http://www.umj.com.ua/article/93109>).

**Ali M.K., Bullard K.M., Saaddine J.B. et al.** (2013) Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. N. Engl. J. Med., 368(17): 1613–1624.

**American Diabetes Association** (2017) Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care, 40(Suppl. 1): 135.

**Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al.** (2015) New insulin glargine 300 Units · mL<sup>-1</sup> provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL<sup>-1</sup>. Diabetes Care, 38(4): 637–643.

**European Medicines Agency** (2015) Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA, London, 12 p.

**Fernandez A., Schillinger D., Warton E.M. et al.** (2011) Language barriers, physician-patient language concordance, and glycemic control among insured Latinos with diabetes: the Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). J. Gen. Intern. Med., 26(2): 170–176.

**International Hypoglycaemia Study Group** (2017) Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 40: 155–157.

**Kerr E. A., Heisler M., Krein S. L. et al.** (2007) Beyond comorbidity counts: how do comorbidity type and severity influence diabetes patients' treatment priorities and self-management? *J. Gen. Intern. Med.*, 22(12): 1635–1640.

**Monami M., Marchionni N., Mannucci E.** (2009) Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.*, 11: 372–378.

**Skyler J. S., Bakris G. L., Bonifacio E. et al.** (2017) Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2): 241–255.

**Sutton G., Minguet J., Ferrero C., Bramlage P.** (2014) U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol. Ther.*, 14(12): 1849–1860.

**TRIAD Study Group** (2010) Health systems, patients factors, and quality of care for diabetes: a synthesis of findings from the TRIAD study. *Diabetes Care*, 33(4): 940–947.

**Tricco A. C., Ashoor H. M., Antony J. et al.** (2014) Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 349: g5459.

**Vardi M., Jacobson E., Nini A., Bitterman H.** (2008) Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3: CD006297.

**World Health Organization** (2009) Guidelines on evaluation of similar bio-therapeutic products (SBPs). WHO, Geneva, 41 p.

## Можливості сучасної інсулінотерапії в досягненні найкращих терапевтичних результатів у хворих на цукровий діабет

С.Л. Скорикова

**Резюме.** У статті наведено дані про основні проблеми ведення хворих на цукровий діабет. Представлено клінічні випадки, в яких опісано складнощі при застосуванні інсулінотерапії, з якими стикаються пацієнти із цукровим діабетом, та шляхи їх подолання. Показано, що підбір препаратів і доз інсуліну необхідно здійснювати індивідуалізо-

вано, з урахуванням тривалості дії, ризику побічних ефектів, зручності застосування. Продемонстровано можливості корекції та оптимізації інсулінотерапії з метою забезпечення цільових показників глікемічного контролю, зручності застосування для пацієнта, мінімізації ризику ускладнень, а отже, підвищення комплаєнсу і в кінцевому підсумку — досягнення кращих терапевтичних результатів.

**Ключові слова:** цукровий діабет, інсулін, інсулін гларгін, аналоги інсуліну тривалої дії, інсулінотерапія.

## Possibilities of modern insulin therapy in achieving the best therapeutic results in patients with diabetes mellitus

S.L. Skorikova

**Summary.** The article presents data on the main problems of managing patients with diabetes mellitus. The clinical cases described the difficulties with of insulin therapy use, which patients with diabetes are facing, and the ways to overcome them are presented. It has been shown that selection of insulin and its doses should be individualized, taking into account the duration of action, the risk of side effects and the ease of use. The possibilities of correction and optimization of the insulin therapy have been demonstrated in order to provide target indicators of glycemic control, ease of use for the patient, minimization of the risk of complications and therefore — increase of compliance and ultimately achieve the best therapeutic results.

**Key words:** diabetes mellitus, insulin, insulin glargine, long-acting insulin analogues, insulin therapy.

### Адрес для переписки:

Скорикова Светлана Леонидовна  
61002, Харьков, ул. Я. Мудрого, 30а  
Медицинский центр «ОН Клиник Харьков»

Получено 02.01.2018  
SAUA.TJO.18.01.0016

### Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

**Тоже СолоСтар.** 1 мл інсуліну гларгіна 10,91 мг, що еквівалентно 300 Ед. інсуліну гларгіна; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Ед. інсуліну гларгіна. Показання: лікування СД у дорослих. **Лантус®.** 1 мл розчину для ін'єкцій містить 3,6378 мг інсуліну гларгіна, що еквівалентно 100 Ед. інсуліну гларгіна; 1 картридж містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що відповідає 300 Ед. інсуліну гларгіна; 1 флакон містить 10 мл розчину для ін'єкцій, що відповідає 1000 Ед. інсуліну гларгіна. Показання: лікування СД у дорослих, підлітків і дітей в віці від 2 років. Фармакологічна група. Протидіабетичні препарати. Інсуліни і аналоги тривалого дії для ін'єкцій. Фармакологічні властивості. Діючі речовини інсуліну гларгіна є аналогами людського інсуліну тривалого дії, виготовленими за допомогою технології рекомбінантних ДНК з використанням мікроорганізму-продуцента *Escherichia coli*. Найважливішим дією інсуліну, в тому числі гларгіна, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін і його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його вживання периферичними тканинами, в частині скелетними м'язами і жировою тканиною, а також угнетення утворення глюкози в печінці. **Актрапід® НМ.** 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 МЕ інсуліну людського біосинтетичного (виготовленого за допомогою технології рДНК в *Saccharomyces cerevisiae*); 1 флакон містить 10 мл, що еквівалентно 1000 МЕ; 1 МЕ дорівнює 0,035 мг безводного людського інсуліну. Фармакологічна група. Протидіабетичні препарати. Інсуліни і аналоги короткого дії. Показання: лікування дорослих СД, що потребують інсуліну як засобу для підтримки нормального рівня глюкози в крові. **Протафан® НМ.** 1 мл суспензії для ін'єкцій містить 100 МЕ (3,5 мг) інсуліну людського біосинтетичного (кристали ізофан-інсуліну), виготовленого за допомогою технології рДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; 1 флакон містить 10 мл, що еквівалентно 1000 МЕ; 1 МЕ відповідає 0,035 мг безводного людського інсуліну. Фармакологічна група. Протидіабетичні препарати. Інсуліни і аналоги середньої тривалості дії. Показання: лікування дорослих СД. **Хумалог® Микс 25.** 1 мл суспензії містить 100 Ед. інсуліну лізпро (25% інсуліну лізпро і 75% суспензії інсуліну лізпро протаміна). Фармакологічна група. Протидіабетичні препарати. Комбінації інсулінів короткої і середньої тривалості дії. Показання: лікування дорослих СД. **Эпайдра®.** 1 мл розчину містить інсуліну глюлізіну (продукта рекомбінантної ДНК-технології з використанням *Escherichia coli*) 100 Ед., що еквівалентно 3,49 мг; 1 картридж містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 300 Ед. інсуліну глюлізіну; 1 шприц-ручка СолоСтар® містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 300 Ед. інсуліну глюлізіну; 1 флакон містить 10 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 1000 Ед. інсуліну глюлізіну. Фармакологічна група. Протидіабетичні препарати. Інсуліни і аналоги швидкого дії. Показання: СД, коли необхідно застосувати інсулін дорослим, підліткам і дітям в віці  $\geq 6$  років. **Янумет.** 1 таблетка містить ситагліптіна фосфата моногідрата, що еквівалентно 50 мг ситагліптіна і 500 мг метформіну гідрохлориду. Фармакологічна група. Комбінація пероральних антигіперлікемічних препаратів. Показання: лікування дорослих пацієнтів з СД 2-го типу. **Амарил® М СР.** 1 таблетка містить глімепірида мікронізованого 2,0 мг і метформіну гідрохлориду 500,0 мг. Фармакологічна група. Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних антигіперлікемічних препаратів. Показання: як доповнення до дієти і фізичних вправ у дорослих інсулінонезалежних СД 2-го типу. **Форксига.** 1 таблетка містить 6,15 мг дапагліфлозину пропандіола моногідрата в перерахунок на дапагліфлозін 5 мг. Фармакологічна група. Пероральні антигіперлікемічні препарати. Препарати, застосовувані при СД. Другі препарати, що знижують рівень глюкози в крові, за винятком препаратів інсуліну. Показання: СД 2-го типу. **Фармасулін Н НР.** 1 мл суспензії містить інсуліну людського біосинтетичного (ДНК-рекомбінантного) 100 МЕ. Фармакологічна група. Протидіабетичні препарати. Інсулін і аналоги. Інсуліни і аналоги середньої тривалості дії. Показання: лікування дорослих СД, які потребують інсуліну для підтримки нормального рівня глюкози в крові. Побічні ефекти: гіпоглікемія (в тому числі, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу в ньому), ліпогіпертрофія, реакція в місці ін'єкційного введення препарату і др.

С повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкціях по медичному застосуванню.