

Контроль гликемии- новые возможности. Быстродействующий инсулин аспарт.

Валеева Фарида Вадутовна

д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии
ФГБУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, главный
внештатный эндокринолог ПФО

08.10.2020

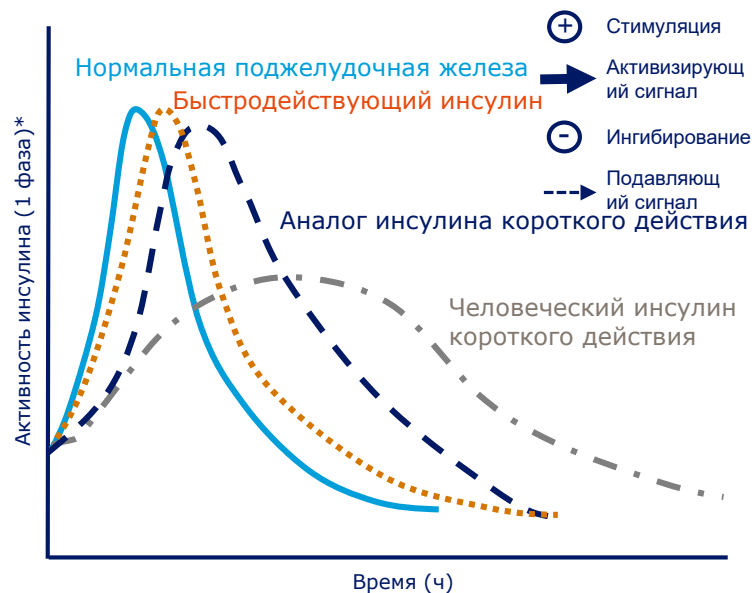


Презентация подготовлена при поддержке компании Ново Нордиск

Физиологический подход к терапии прандиальным инсулином



Постпрандиальное состояние



Быстродействующий инсулин:

- Лучше имитирует секрецию инсулина нормальной поджелудочной железы
- Обеспечивает раннюю супрессию ЭПГ
- Имеет улучшенный профиль для использования в помповой инсулинотерапии

ППГ это важный компонент Триады



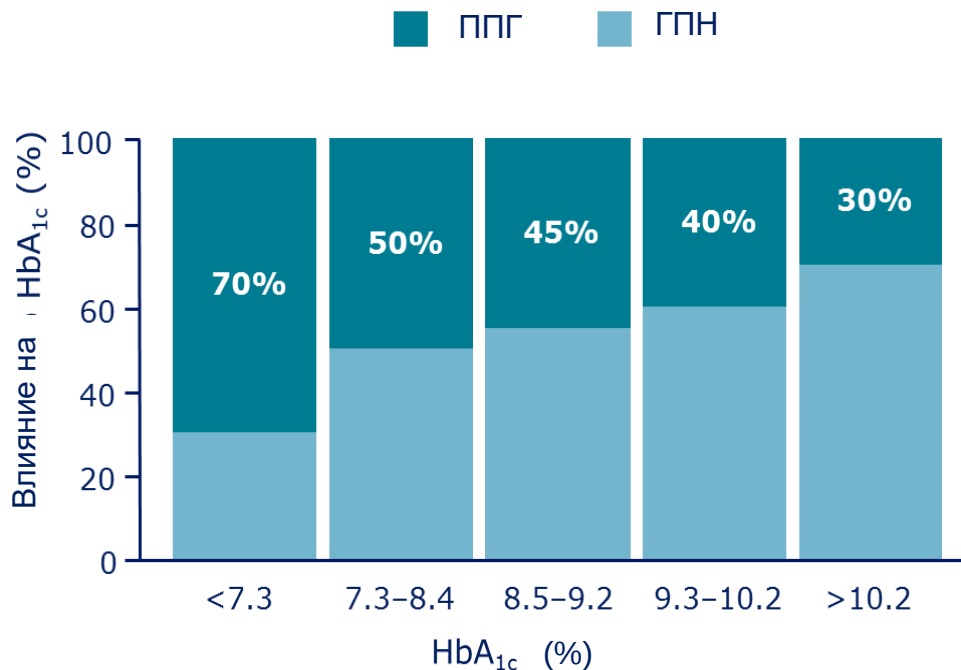
По рекомендации АДА
критериями для
диагностики диабета
являются HbA_{1c}, ППГ
и ГПН

АДА - Американская ассоциация диabetологов; ГПН – глюкоза плазмы натощак; ППГ – постпрандиальная гликемия *postprandial glucose*.

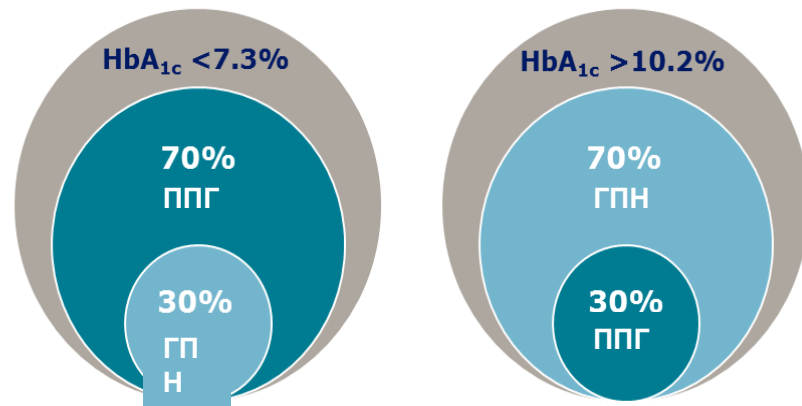
1. Monnier L, Colette C. *Diabetes Care*. 2009; 32(Suppl 2):S199–204. 2. Monnier L et al. *Diabetes Care*. 2003;26(3):881–5. 3. Ketema EB, Kibret KT. *Arch Public Health*. 2015;73:43.

4. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 diabetes 2012. <http://www.idf.org/guideline-type-2-diabetes>. Accessed April 2018.

Как ППГ, так и ГПН влияют на HbA1c



Влияние ППГ на HbA_{1c} у пациентов с повышенным HbA_{1c}¹⁻³



Результаты метаанализа:

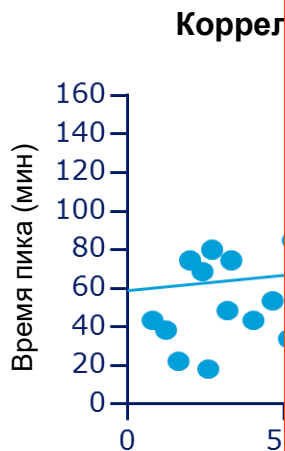
ППГ имеет более сильную связь с HbA_{1c} по сравнению с ГПН⁴

ГПН – глюкоза плазмы натощак; ППГ – послепрандиальная гликемия, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

1. Monnier L et al. *Diabetes Care* 2003;26:881–5; 2. Ketema EB and Kibret KT. *Arch Public Health* 2015;73:43. 3. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 diabetes 2012. <http://www.idf.org/guideline-type-2-diabetes>. April 2018. 4. Inzucchi SE et al. *Diabetes Care* 2015;38:140–9.

Пик ППГ у пациентов на инсулине приходится на период менее 2х часов

69 профилей CGM, полученных в амбулаторных условиях, у 75 пациентов с диабетом
Измеряемые параметры: пик ППГ, время достижения пика ППГ и показатели увеличения и уменьшения этих параметров



“последние данные говорят о том, что уровень гликемии через 1 час после ГТТ является более значимым предиктором риска развития диабета, чем через 2 часа, а также независимым фактором развития ССЗ”

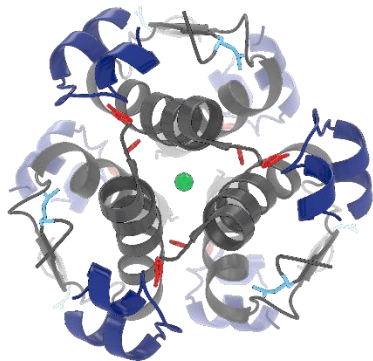
наиболее
мерения пика
ляет около 1
ле начала
и, хотя
п широкая
ьная
ость’

CGM – непрерывный мониторинг глюкозы (continuous glucose monitoring); ППГ – поспрандиальная гликемия.

*Пациенты не проходили отбор

Daenen S et al. *Diabetes Metab* 2010;36:165–9.

Разработан на основе инсулина аспарт



Лечение сахарного диабета 1 и 2 типа



ППИИ в помповых системах



Внутривенное введение



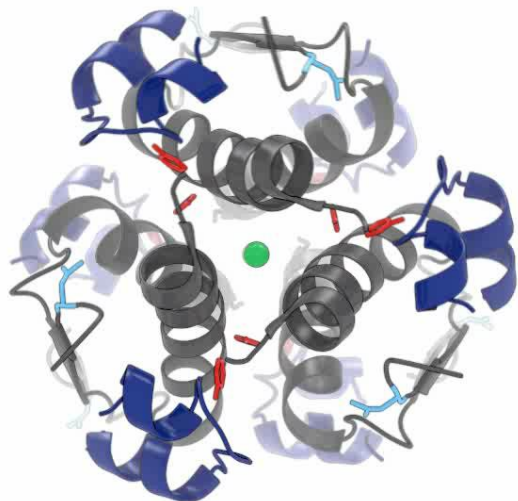
Беременность и период грудного вскармливания



Пациенты пожилого возраста

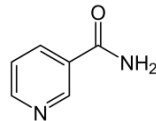
Изменение лекарственной формы

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт является новой лекарственной формой инсулина аспарт.



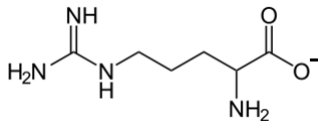
Инсулин аспарт

Никотинамид: модификатор всасывания

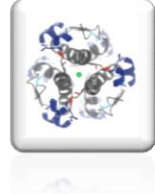


Витамин В3

L-аргинин: добавлен для стабильности

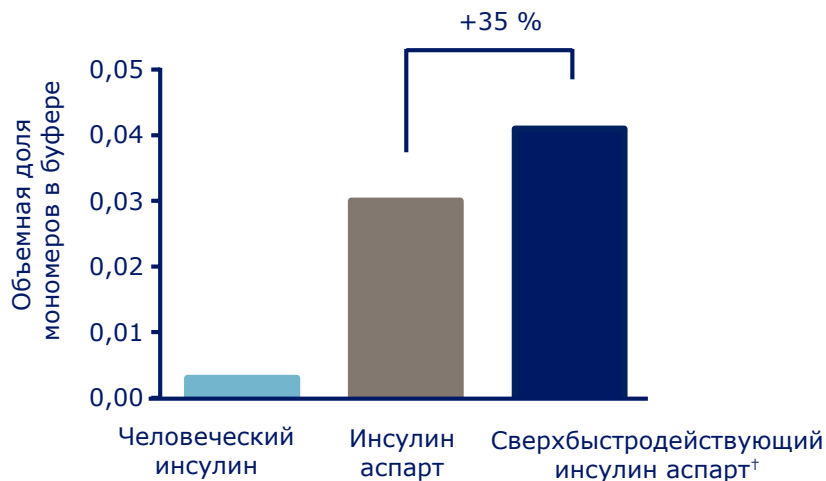


Природная
аминокислота

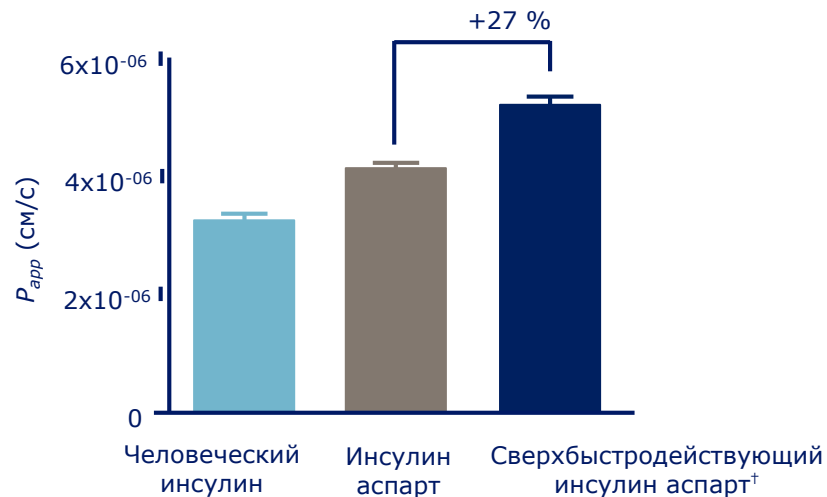


Никотинамид увеличивает фракцию мономера и скорость абсорбции инсулина аспарт

Фракция мономера



Скорость проникновения через монослой клеток эндотелия



†Концентрация никотинамида, имитирующая подкожную среду после инъекции HDMEC, клетки микрососудистого эндотелия кожи человека

МД: диссоциация гексамеров инсулина, увеличивающая фракцию мономеров в ранние сроки после инъекции

Человеческий инсулин



Инсулин аспарт



**Быстродействующий
инсулин аспарт**



Схематическое представление
Б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; МД, механизм действия

Обзор исследований ФК/ФД с применением быстродействующего инсулина аспарт

Номер клинического исследования	Популяция/цель		Метод	
NCT02035371	CD1T	Дети, подростки и взрослые	Тест толерантности к пище	Дизайн: Рандомизированные, двойные слепые, перекрестные исследования, за исключением 3921, 3949 (открытые)
NCT01924637		Взрослые, МВС		
NCT02131246		После приема пищи по сравнению с введением во время приема пищи		
NCT01682902		Пользователи ППИИ		
NCT01992588		Пользователи ППИИ	Эугликемический клэмп-тест	Препарат сравнения: Инсулин аспарт во всех исследованиях, за исключением 3949 (быстродействующий инсулин аспарт)
NCT01618188		Взрослые; выбор лекарственной формы		
NCT02003677		Пожилые и молодые взрослые		
NCT02033239		Три дозы и вариабельность		
NCT01934712		Жители Японии		
NCT02089451	Здоровые участники	Места инъекций		
NCT02933853	CD2T	Взрослые. МВС и пользователи ППИИ		Объединенные анализы : Взрослые с CD1T, доза 0,2 ЕД/кг ФК: 6 исследований ФД: 3 исследования с клэмп-тестом

ППИИ, продолжительная подкожная инфузия инсулина; б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; МВС, многократное введение за сутки; ФД, фармакодинамика, ФК, фармакокинетика; CD1T, сахарный диабет 1 типа; CD2T, сахарный диабет 2 типа

ФК и ФД свойства быстродействующего инсулина аспарт у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

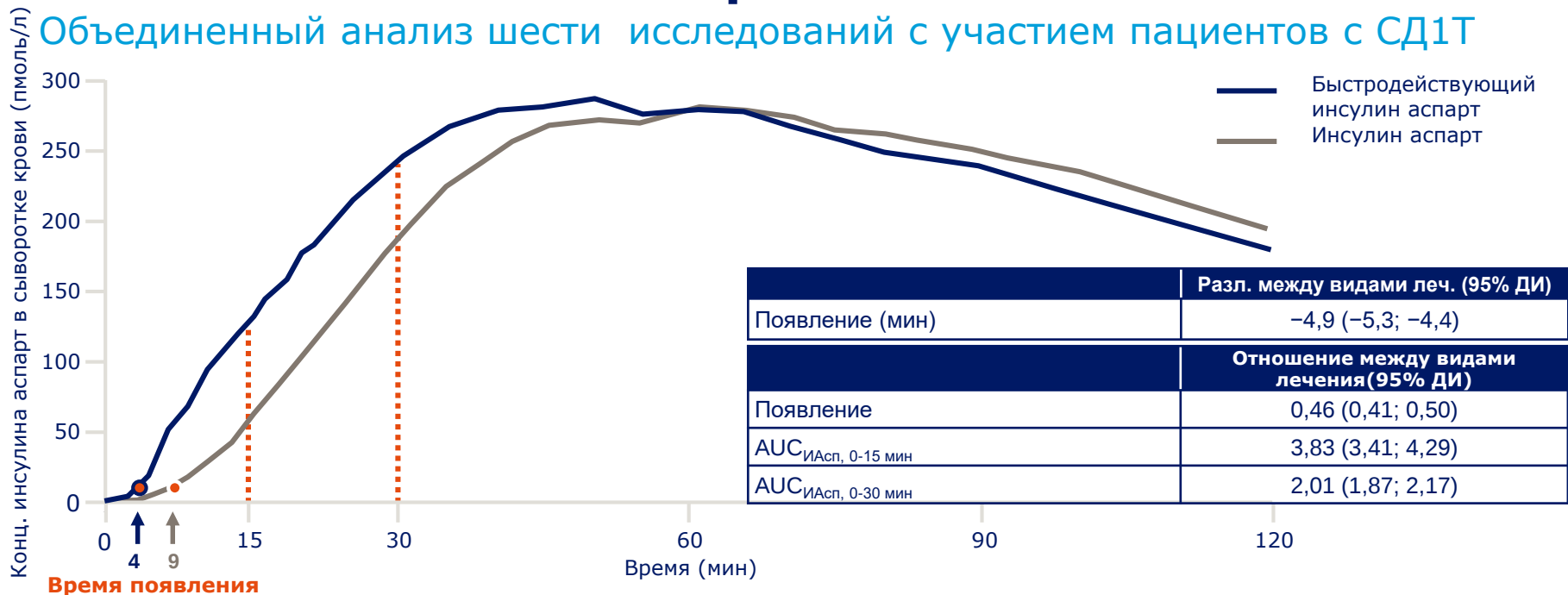
NN1218-4265



Б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; ФД, фармакодинамика; ФК, фармакокинетика

ФК – начало экспозиции

Объединенный анализ шести исследований с участием пациентов с СД1Т



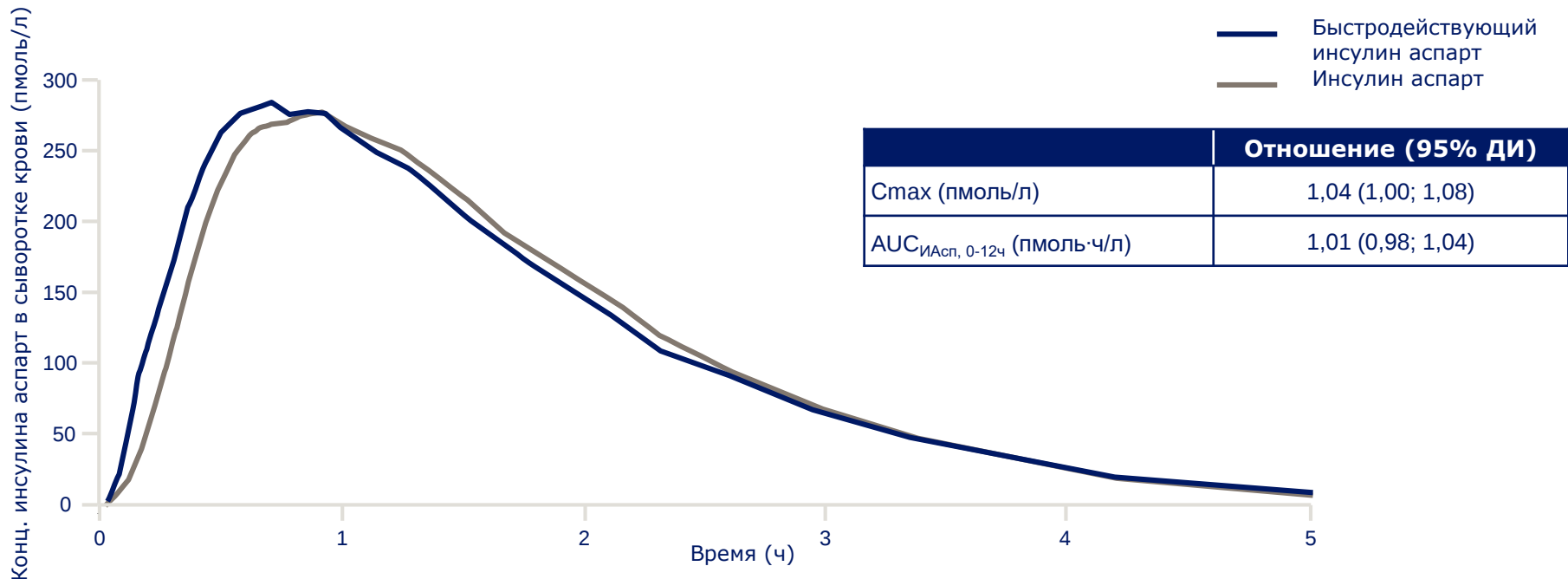
В два раза более быстрое появление в кровотоке

В два раза более высокая экспозиция инсулина в течение первых 30 мин

AUC, площадь под кривой; ДИ, доверительный интервал; б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; ИАсп, инсулин аспарт; ФК, фармакокинетика

ФК – общая и максимальная экспозиция

Объединенный анализ шести исследований с участием пациентов с СД1Т



Аналогичная общая и максимальная экспозиция

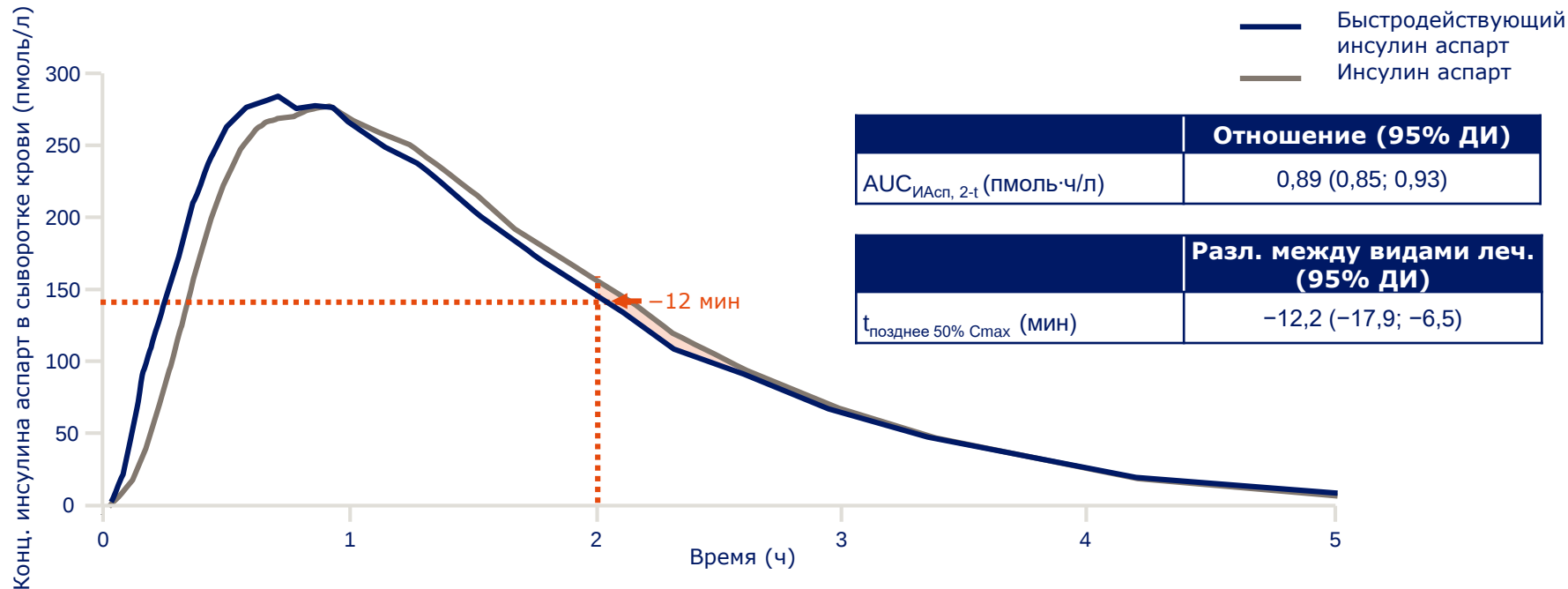
Соотношение C_{max} $p=0,085$

AUC , площадь под кривой; ДИ, доверительный интервал; C_{max} , максимальная концентрация; б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; ИАсп, инсулин аспарт; ФК, фармакокинетика

Heise et al. Clin Pharmacokinet 2017;56:551–9

ФК – поздняя экспозиция

Объединенный анализ шести исследований с участием пациентов с СД1Т



Соотношение C_{max} $p=0,085$

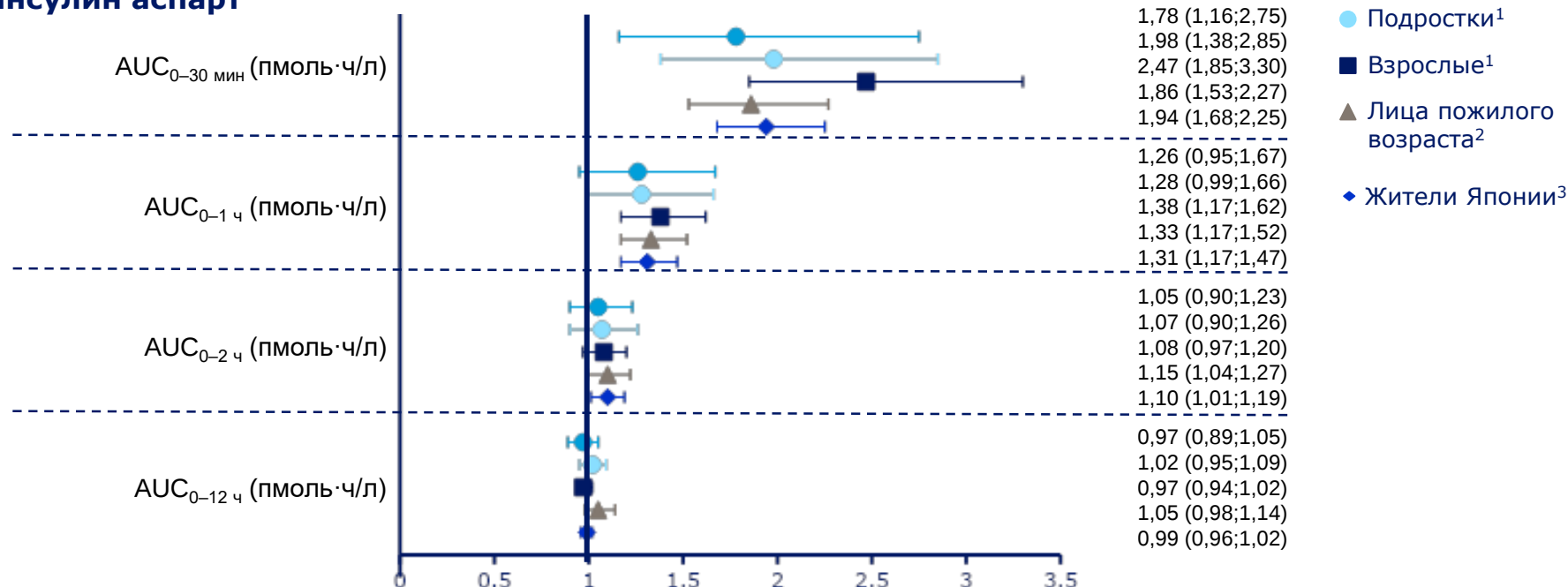
AUC, площадь под кривой; ДИ, доверительный интервал; C_{max} , максимальная концентрация; б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; ИАсп, инсулин аспарт; ФК, фармакокинетика

Экспозиция инсулина в особых группах пациентов с СД1Т

Более ранняя экспозиция инсулина наблюдается при применении быстродействующего инсулина аспарт по сравнению с инсулином аспарт

Быстродействующий инсулин аспарт/
инсулин аспарт

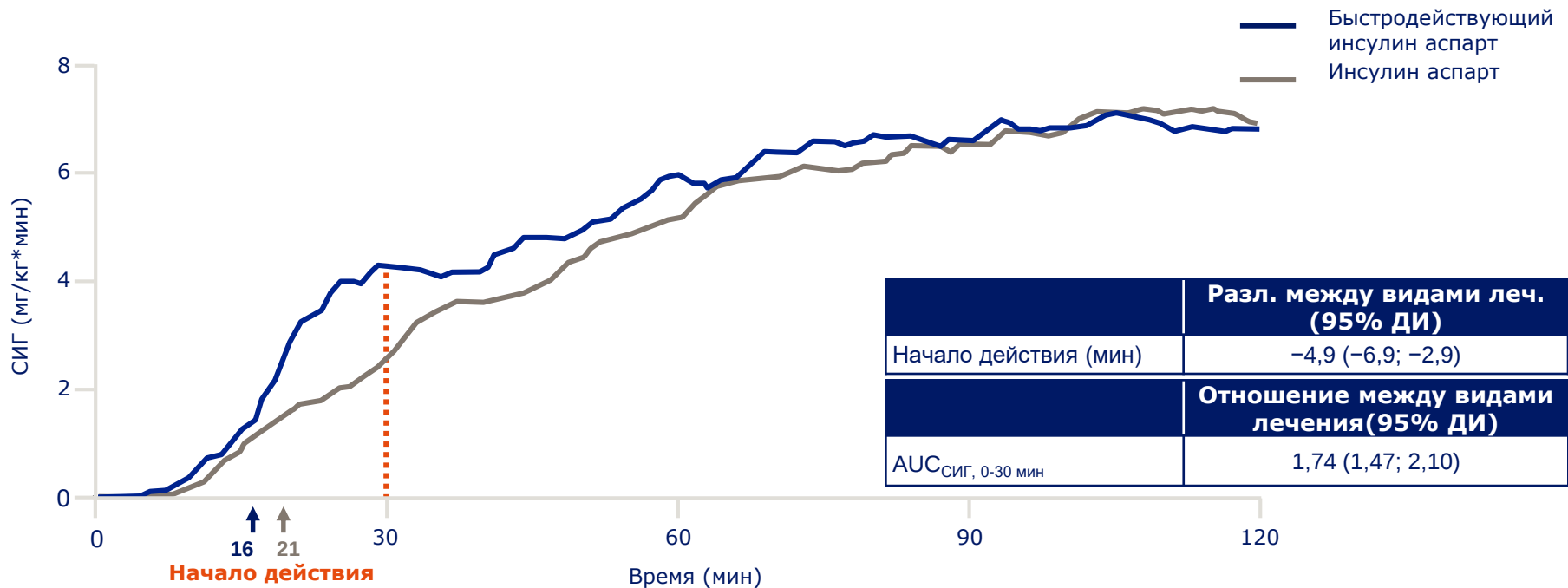
Отношение (95 % ДИ)



AUC, площадь под кривой; ДИ, доверительный интервал; б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; СД1Т, сахарный диабет 1 типа
1. Danne et al. *Diabetes* 2015;64(Suppl. 1):976-P; 2. Heise et al. *Diabet Obes Metab* 2015;17:682-8; 3. Shiramoto et al. *Diabetes* 2015;64(Suppl. 1):983-P

ФД – ранний сахароснижающий эффект

Объединенный анализ трех исследований с участием пациентов с СД1Т



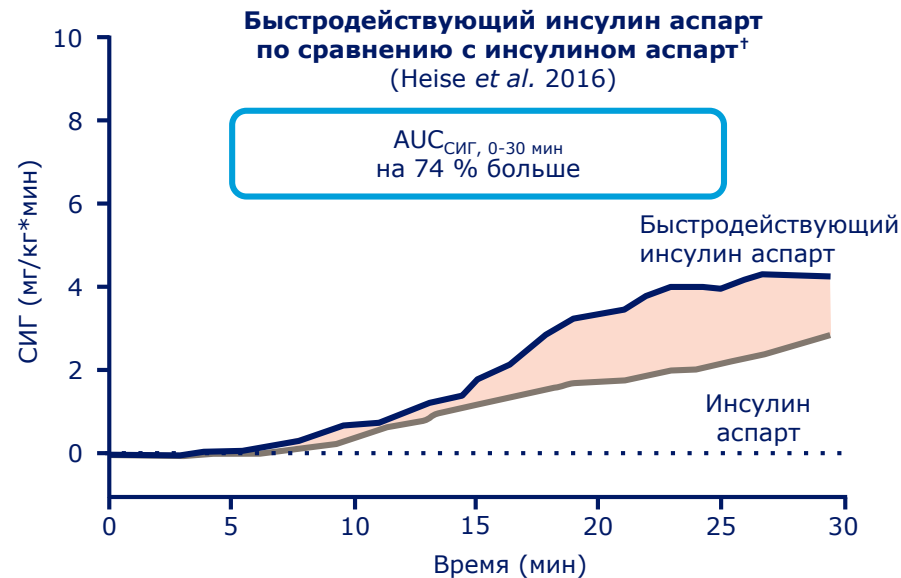
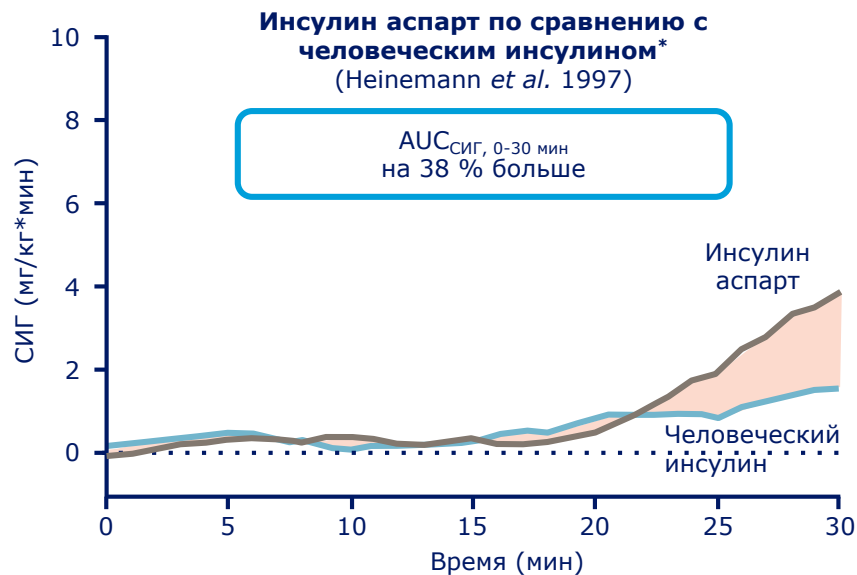
На >74 % более выраженное действие инсулина в течение первых 30 мин

AUC, площадь под кривой; ДИ, доверительный интервал; б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; СИГ, скорость инфузии глюкозы; ФД, фармакодинамика

Heise et al. Clin Pharmacokinet 2017;56:551–9

Ранний сахароснижающий эффект

Непрямое сравнение в перекрестном исследовании: аналогичное улучшение при применении быстродействующего инсулина аспарт и при применении инсулина аспарт по сравнению с человеческим инсулином



*У здоровых добровольцев. †У пациентов с сахарным диабетом 1 типа

AUC, площадь под кривой; ДИ, доверительный интервал; б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; СИГ, скорость инфузии глюкозы

Взято с изменениями из Heinemann et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:140–4; Heise et al. *Diabetes* 2016;65(Suppl. 1):A239

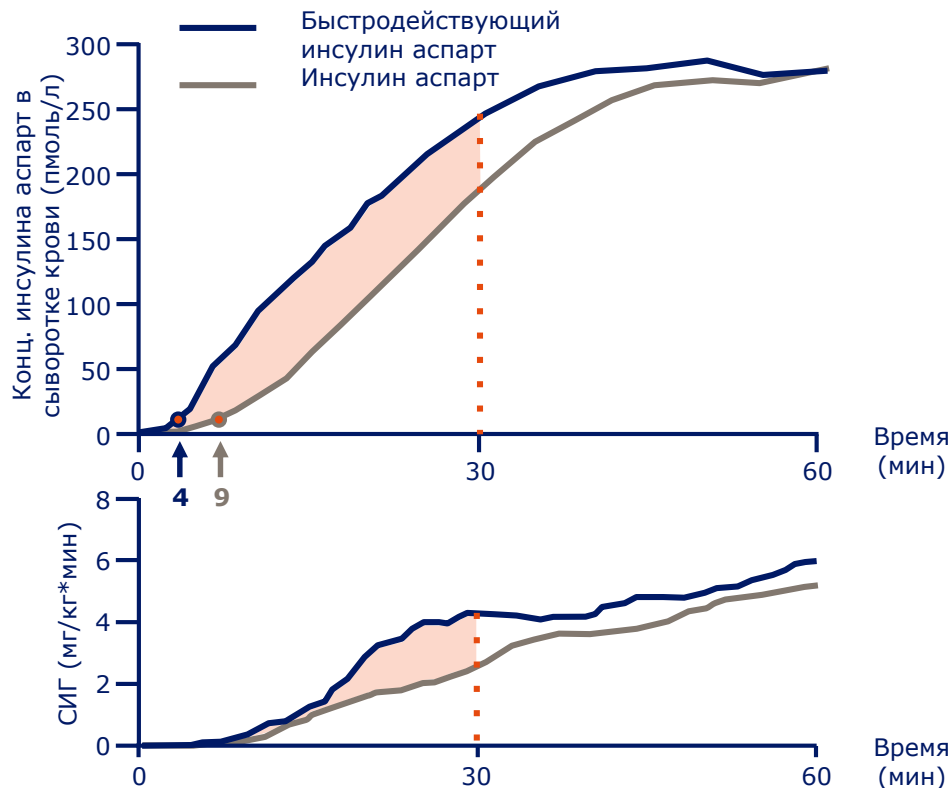
Что мы знаем о быстродействующем инсулине аспарт, вводимом путем п/к инъекции (ФК/ФД) при СД1Т?

По сравнению с инсулином аспарт быстродействующий инсулин аспарт обладает:

В два раза более быстрое появление в кровотоке

В два раза более высокая экспозиция инсулина в течение первых 30 мин

На 74 % более выраженное действие инсулина в течение первых 30 мин



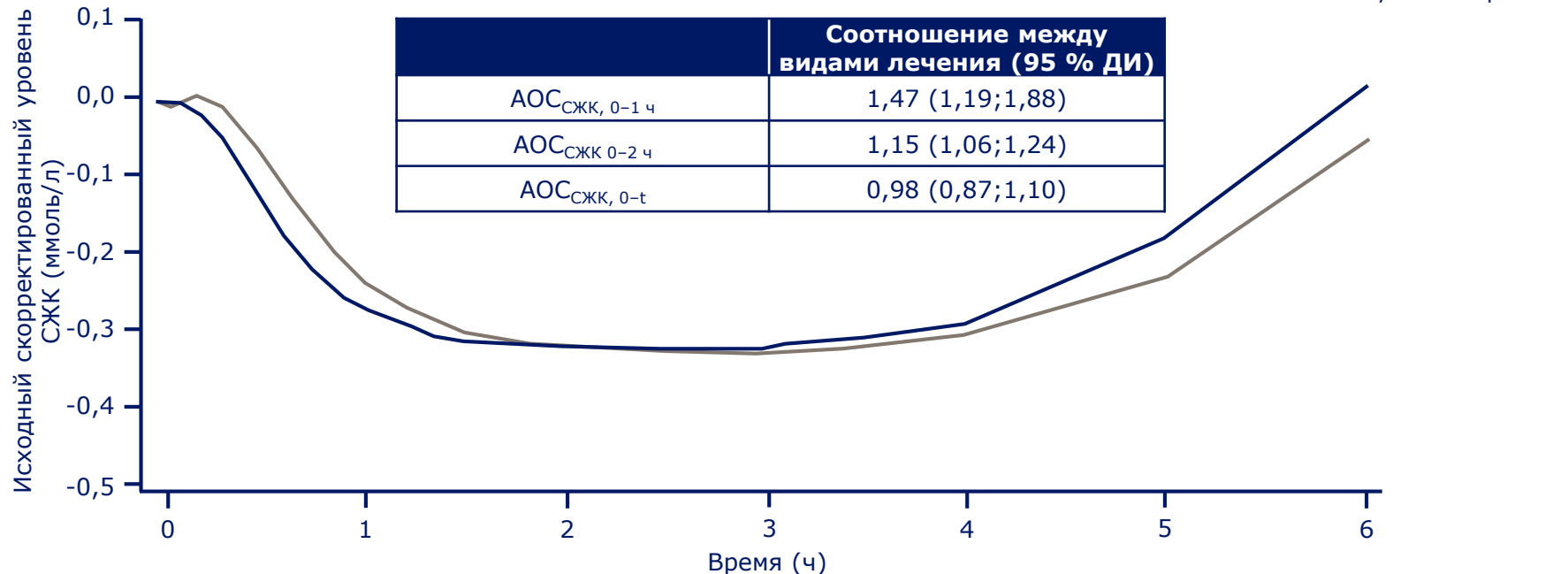


ФК и ФД свойства быстродействующего инсулина аспарт у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

NN1218-4265

ФД – СЖК в сыворотке крови

Пациенты с СД2Т



Более выраженное подавление в течение первых 2 часов

Конечные показатели были проанализированы с использованием линейной смешанной модели с лечением и периодом в качестве фиксированных эффектов и пациентом в качестве случайного эффекта. Исходное значение использовали в качестве ковариаты. $AOC_{СЖК, 0-t}$ логарифмически преобразовывали для анализа. АОС, площадь над кривой; б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; СЖК, свободные жирные кислоты; СД2Т, сахарный диабет 2 типа; t, первый момент времени после минимальной концентрации СЖК, когда концентрация СЖК возвращается к исходному значению Ново Нордиск. Неопубликованные данные

Резюме

результатов по оценке ФК/ФД быстродействующего инсулина аспарт при СД2Т

Быстродействующий инсулин аспарт имел **более раннее начало и большую раннюю и максимальную экспозицию** инсулина, чем инсулин аспарт, с аналогичной общей экспозицией

Быстродействующий инсулин аспарт имел **более раннее начало действия и более выраженный ранний сахароснижающий эффект**, чем инсулин аспарт, с аналогичным общим и максимальным сахароснижающим эффектом

Быстродействующий инсулин аспарт вызывал **более выраженное подавление уровня СЖК** в течение первых 2 часов, чем инсулин аспарт, сохраняя при этом аналогичное общее подавление

Быстродействующий инсулин аспарт и инсулин аспарт хорошо переносились, и **не было никаких проблем со стороны безопасности**

Б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; СЖК, свободные жирные кислоты; ФД, фармакодинамика; ФК, фармакокинетика; СД2Т, сахарный диабет 2 типа



Программа onset IIIa фазы



Программа IIIa фазы для быстродействующего инсулина аспарт

Включенные
пациенты

Основная цель и
исследуемые виды лечения

Дизайн исследования и
рандомизированные пациенты

Исследование
onset 1 ^{1,2}
3852

СД1Т
базальный–
болюсный

Не меньшая эффективность в отношении уровня HbA_{1c}
быстродействующий инсулин аспарт (прандиальный и
постпрандиальный) по сравнению с инсулином аспарт,
все с инсулином детемир

n=1143
26 недель + 26 недель
дополнительного лечения
РКИ, частично двойное слепое

Исследование
onset 2 ³
3853

СД2Т
базальный + метформин
± другой ПССП

Не меньшая эффективность в отношении уровня HbA_{1c}
быстродействующий инсулин аспарт по сравнению с
инсулином аспарт, оба с инсулином гларгин 100 ЕД

n=689
26-недельное
РКИ, двойное слепое

Исследование
onset 3 ⁴
4049

СД2Т
базальный + метформин
± другой ПССП

Превосходство в отношении уровня HbA_{1c}
базальный–болюсный (быстродействующий инсулин
аспарт)
по сравнению с базальным (оба с предшествующим
базальным инсулином)

n=236
18-недельное
РКИ, открытое

Исследование
onset 4 ⁵
3931

СД1Т
ППИИ

Совместимость с ППИИ
быстродействующий инсулин аспарт по
сравнению с инсулином аспарт

n=37
6-недельное
РКИ, двойное слепое

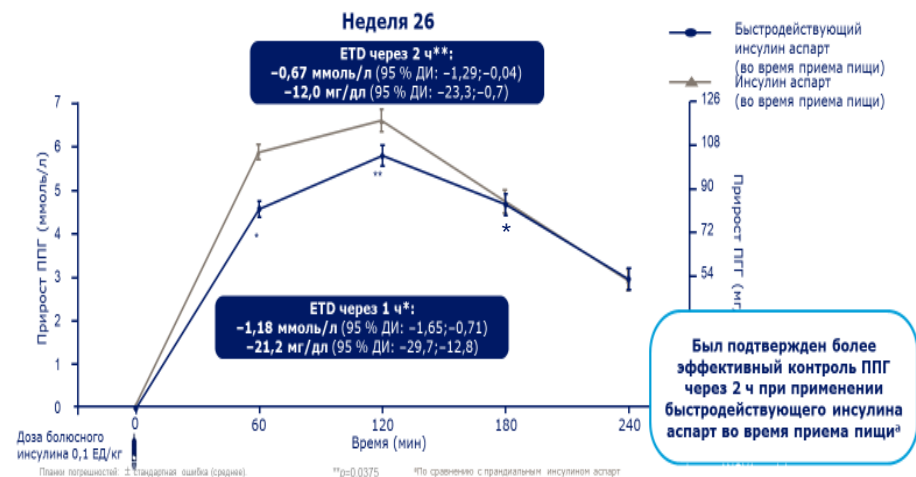
ППИИ, продолжительная подкожная инфузия инсулина; б/д инсулин аспарт, быстродействующий инсулин аспарт; ПССП, пероральный сахароснижающий препарат; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование; СД1Т, сахарный диабет 1 типа; СД2Т, сахарный диабет 2 типа

1. Russell-Jones *et al. Diabetes Care* 2017;40:943–50; 2. Mathieu *et al. Diabetes Obes Metab* 2018;20:1148–1155; 3. Bowering *et al. Diabetes Care* 2017;40:951–7; 4. Rodbard *et al. Diabetes Obes Metab* 2017;19:1389–96; 5. Zijlstra *et al. J Diabetes Sci Technol* 2018;12:145–51

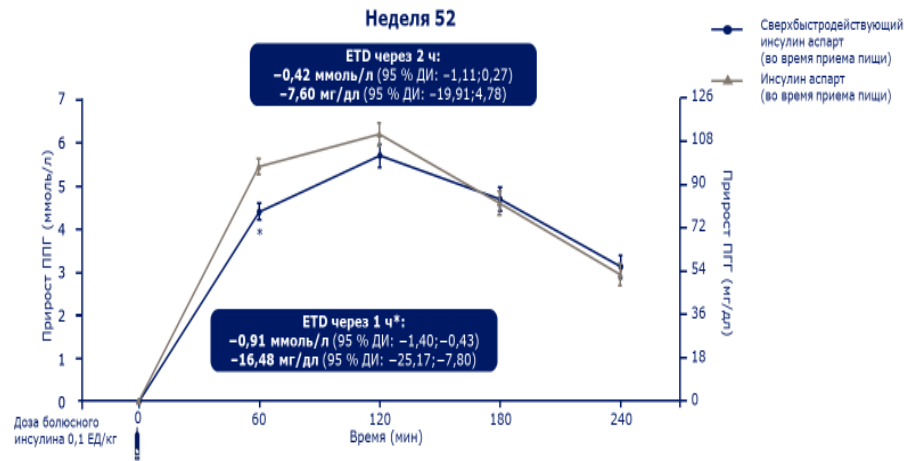
onset 1: (сверхбыстродействующий инсулин аспарт по сравнению с инсулином аспарт, в комбинации с инсулином детемир у взрослых с СД1)

Проба со стандартной пищевой нагрузкой: сверхбыстродействующий инсулин аспарт (во время приема пищи) по сравнению с инсулином аспарт (во время приема пищи)

onset 1: Прирост ППГ на 26 неделе



onset 1: Прирост ППГ на 52 неделе



Планки погрешностей: ± стандартная ошибка (среднее).

*p<0,0001; **p=0,0375

*По сравнению с прандиальным инсулином аспарт

Значения p являются двухсторонними. ETD представляет собой изменения ППГ относительно исходных оценок. Изменения относительно исходного уровня в приростах ППГ были проанализированы на основе модели ANOVA

ANOVA, дисперсионный анализ; ДИ, доверительный интервал; ETD, расчетное различие между видами лечения (сверхбыстродействующий инсулин аспарт - инсулин аспарт); ППГ, постприандиальный уровень глюкозы в плазме крови

onset 1: безопасность

В отношении общей частоты возникновения тяжелых или подтвержденных уровнем глюкозы крови (ГК) эпизодов гипогликемии статистически значимых различий между группами терапии не обнаружено после 52 недель

Общий профиль безопасности для сверхбыстродействующего инсулина аспарт и инсулина аспарт был сходным

onset 5: Прирост ППГ: исходном уровне и через 16 недель

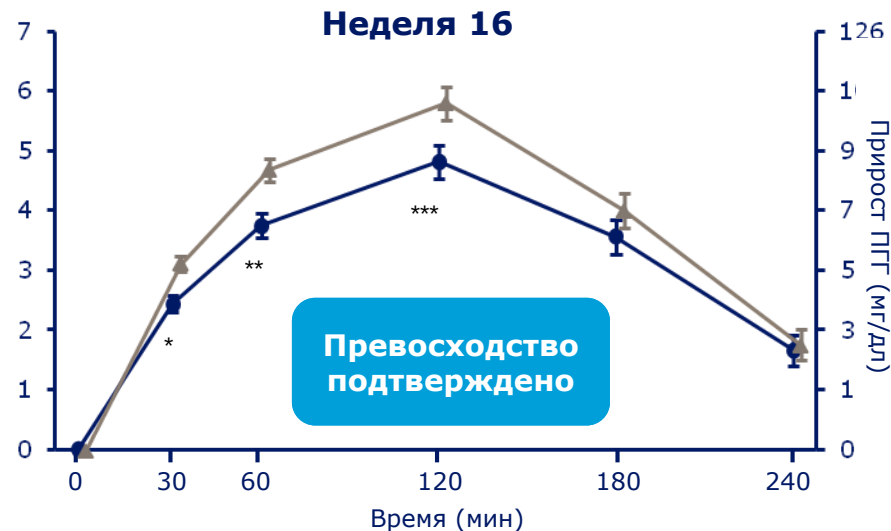
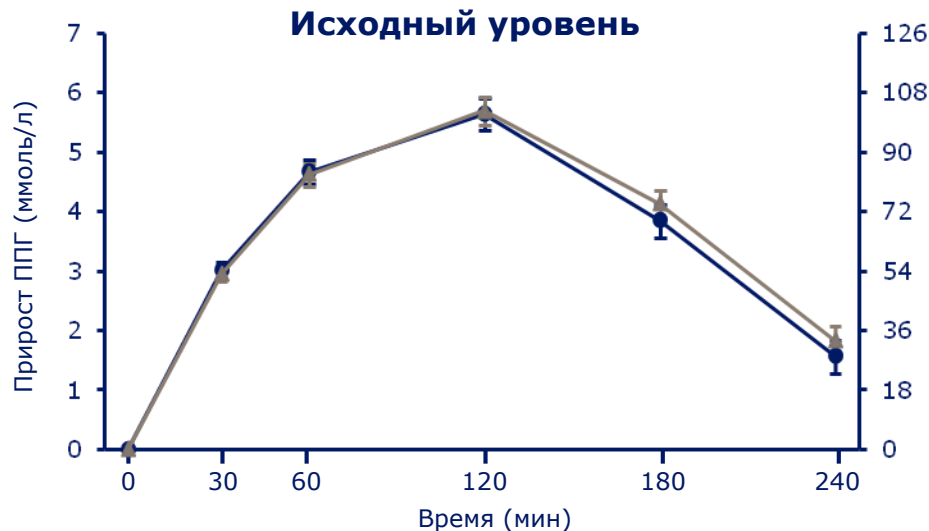
Тест со стандартной пищевой нагрузкой

—●— Сверхбыстродействующий
инсулин аспарт
—▲— Инсулин аспарт

ETD через 30 мин
(95 % ДИ):
-0,66 ммоль/л
(-1,00;-0,31)*

ETD через 1 час
(95 % ДИ):
-0,91 ммоль/л
(-1,43;-0,39)**

ETD через 2 часа
(95 % ДИ):
-0,90 ммоль/л
(-1,58;-0,22)***



* $p < 0.001$; ** $p = 0.001$; *** $p = 0.01$

Планки погрешностей: $\pm$ стандартная ошибка (среднее). Фактор конвертации между ммоль/л и мг/дл - 0,0555. Изменение относительно исходного уровня в ППГ и приросте ППГ анализируют с помощью модели множественных подстановок. ДИ, доверительный интервал; ETD, расчетное различие между видами лечения [сверхбыстродействующий инсулин аспарт (во время приема пищи) - инсулин аспарт (во время приема пищи)] для изменений ГП относительно исходного уровня; ГП, уровень глюкозы в плазме крови;

ППГ, постприанальный уровень глюкозы в плазме крови
Klonoff et al. Diabetes Obes Metab 2018; doi: 10.1111/dom.13610

Резюме

эффективность и безопасность в ППИИ

HbA_{1c}:

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт был **эффективным при ППИИ у пациентов с СД1**
Не меньшая эффективность инсулина аспарт была подтверждена в отношении изменения уровня HbA_{1c} относительно исходного значения

ППГ:

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт оказался **более эффективным** по сравнению с инсулином аспарт по параметру изменения **прироста ППГ через 1 и 2 часа после приема пищи** относительно исходного значения (тест со стандартной пищевой нагрузкой)

Гипогликемия:

Общая частота тяжелых или подтвержденных уровнем ГК эпизодов гипогликемии статистически **значимо не различалась** между видами лечения

Общая информация:

Не было каких-либо других очевидных проблем со стороны безопасности при применении сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с инсулином аспарт

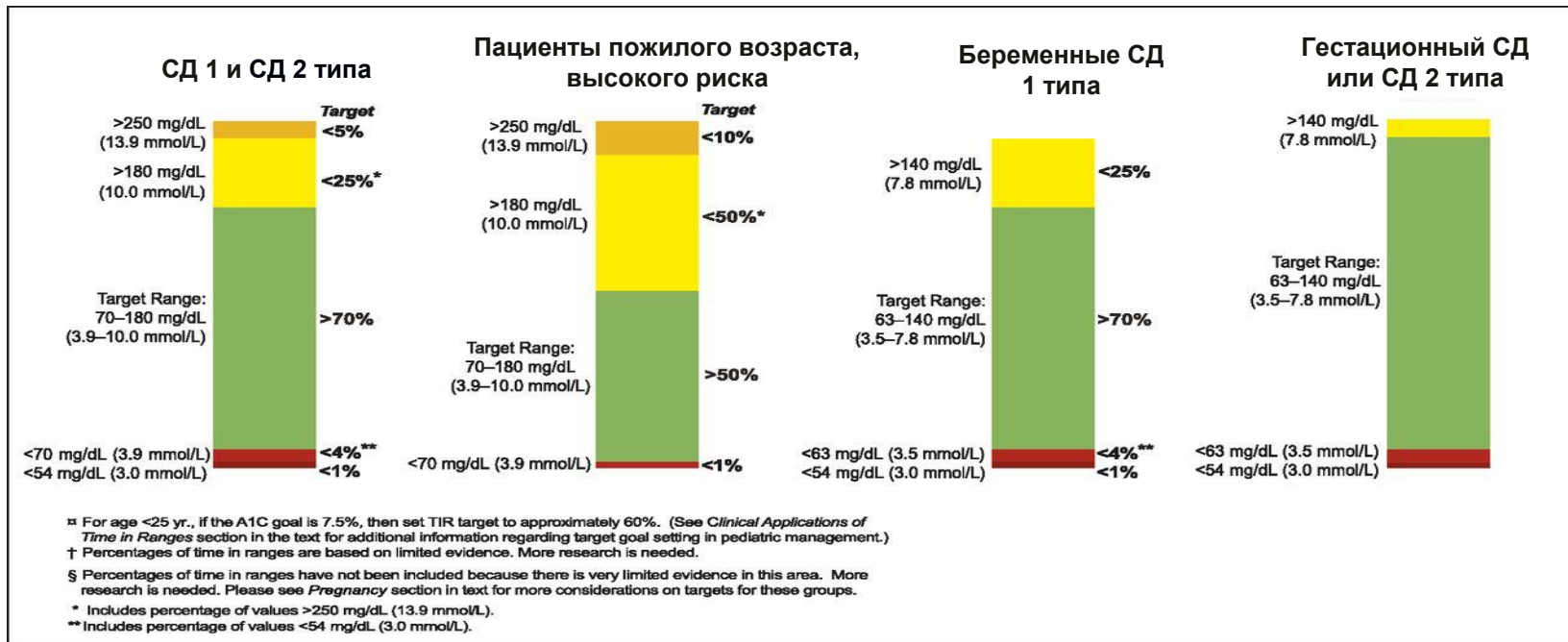
Международный консенсус по времени в целевом диапазоне опубликован в июне 2019 года



«Мы пришли к выводу, что в клинической практике время нахождения в диапазонах (в пределах целевого диапазона, ниже диапазона, выше диапазона) является подходящим и полезным показателем в качестве клинической цели и результатов измерений, которые дополняют A1C, для широкого круга пациентов с сахарным диабетом и что целевые значения, указанные в этой статье, должны рассматриваться как неотъемлемый компонент анализа данных CGM и принятия повседневных терапевтических решений».

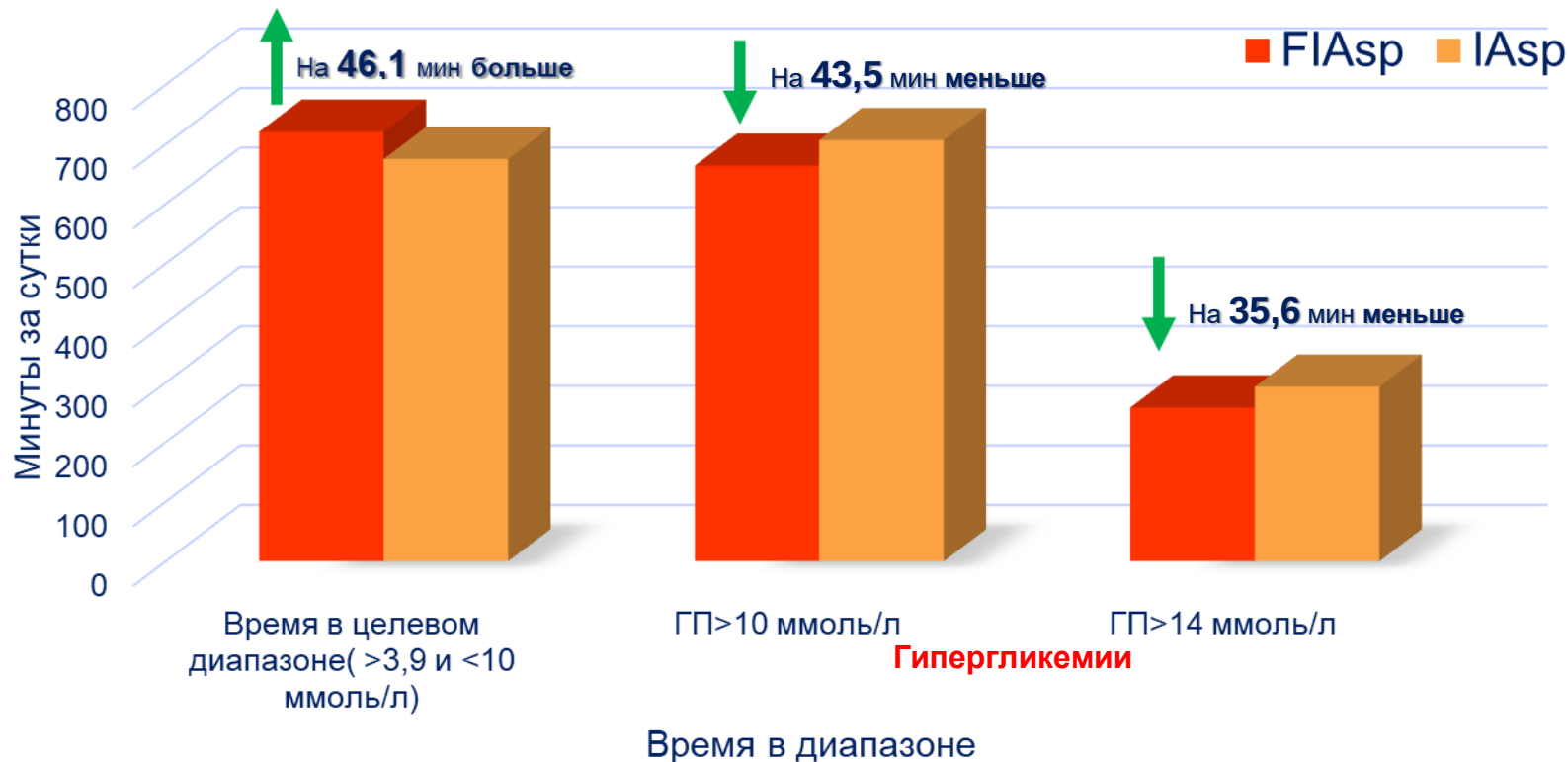
Этот международный консенсусный доклад был одобрен Американской ассоциацией диabetологов, Американской ассоциацией клинических эндокринологов, Американской ассоциацией инструкторов по сахарному диабету, Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета, Фондом европейских медицинских сестер, специализирующихся на помощи пациентам с сахарным диабетом, Международным обществом по сахарному диабету у детей и подростков, JDRF и Педиатрическим эндокринологическим обществом.

Цели лечения для разных категорий пациентов по данным CGM



Tadej Battelino et al. *Dia Care* 2019;42:1593-1603

**Значительное, статистически достоверное увеличение времени в целевом диапазоне
без увеличения времени в диапазоне гипогликемий и дозы инсулина**



Резюме

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт **позволяет улучшить контроль гликемии за счет влияния на постпрандиальную составляющую гликемии**, что получило подтверждение как в ходе исследований по фармакокинетике и фармакодинамике и по данным рандомизированных клинических исследований и анализа реальной клинической практики, в том числе с применением флеш-мониторинга

При этом безопасность сверхбыстродействующего инсулина аспарт Как с точки зрения вероятности гипогликемических эпизодов, так и **общая безопасность сопоставима** с инсулином аспарт В некоторых исследованиях зарегистрирована небольшое количественное превышение случаев кожных реакций в местах инъекций по сравнению с инсулином аспарт

Режим дозирования Фиасп®

Перевод с других препаратов инсулина

Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода с других препаратов инсулина, применяемых в непосредственной связи с приёмом пищи, и в первые недели назначения нового препарата.

Перевод с препарата инсулина, применяемого во время еды, может осуществляться единица на единицу. Из-за быстрого начала действия инсулина препарат Фиасп® следует вводить в начале приёма пищи либо сразу после еды (в пределах 20 минут от начала приёма пищи).

Перевод пациента на препарат Фиасп® с другого типа или препарата инсулина другого вида или другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При переводе может потребоваться коррекция дозы.

Возможно, потребуется коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (дозы и времени введения препаратов инсулина средней продолжительности или длительного действия, или других одновременно применяемых гипогликемических препаратов).



Время пришло

...для нового сверхбыстродействующего
прандиального инсулина
с улучшенным профилем действия*

Фиасп®

**единственный
сверхбыстродействующий
инсулин аспарт:¹⁻³**

- » Лучший контроль гликемии^{4-6*}
- » Без увеличения риска всех гипогликемий^{4-6*}
- » Гибкий график введения^{7**}

Содержит вспомогательный
компонент никотинамид[‡]



Благодарю за внимание!