

«Эволюция базальных инсулинов. Новая эра в терапии сахарного диабета. Инсулины четвертой генерации»

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика
ПИМУ, зав. эндокрин. отд ГБУЗ НО НОКБ им. Н. А. Семашко,
Занозина О. В.
11 октября 2018

Цель развития инсулинотерапии: достигнуть максимальной имитации эндогенной секреции инсулина клетками здоровой поджелудочной железы



НПХ – нейтральный протаминированный инсулин Хагедорна

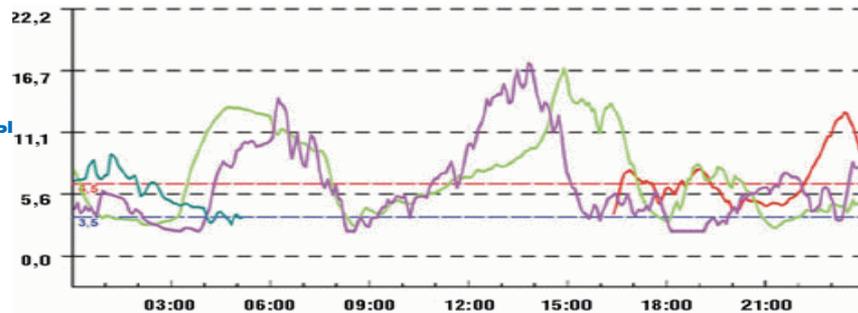
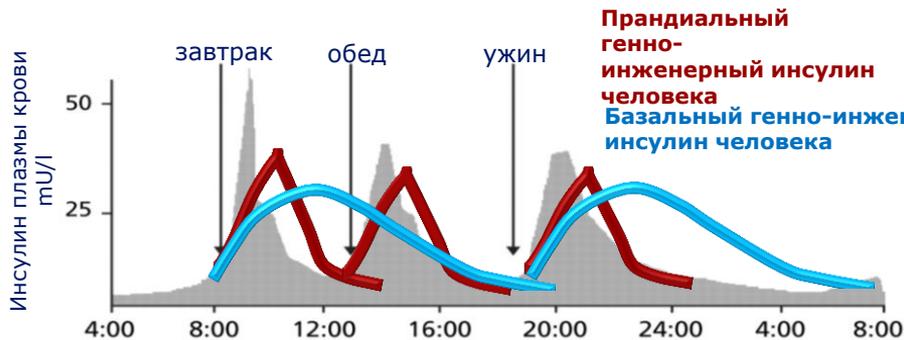
Adapted from Cahn *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:638–52



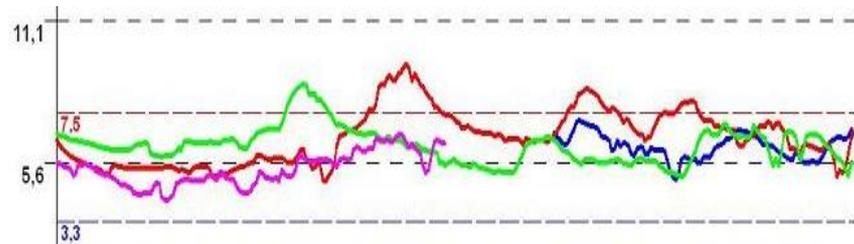
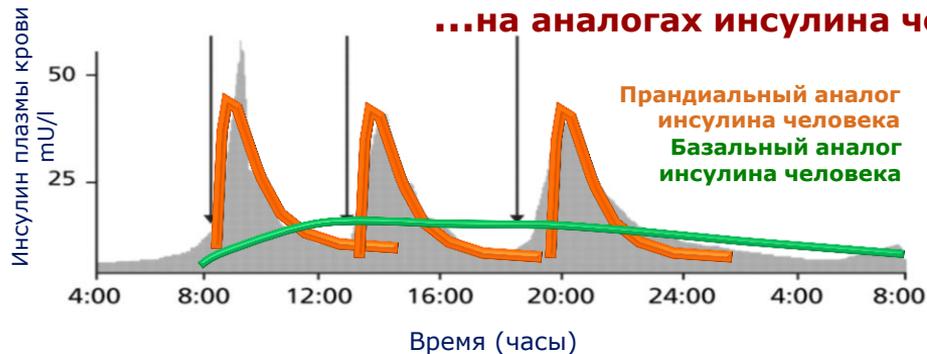
novo nordisk®

Зачем нужны аналоги инсулина?

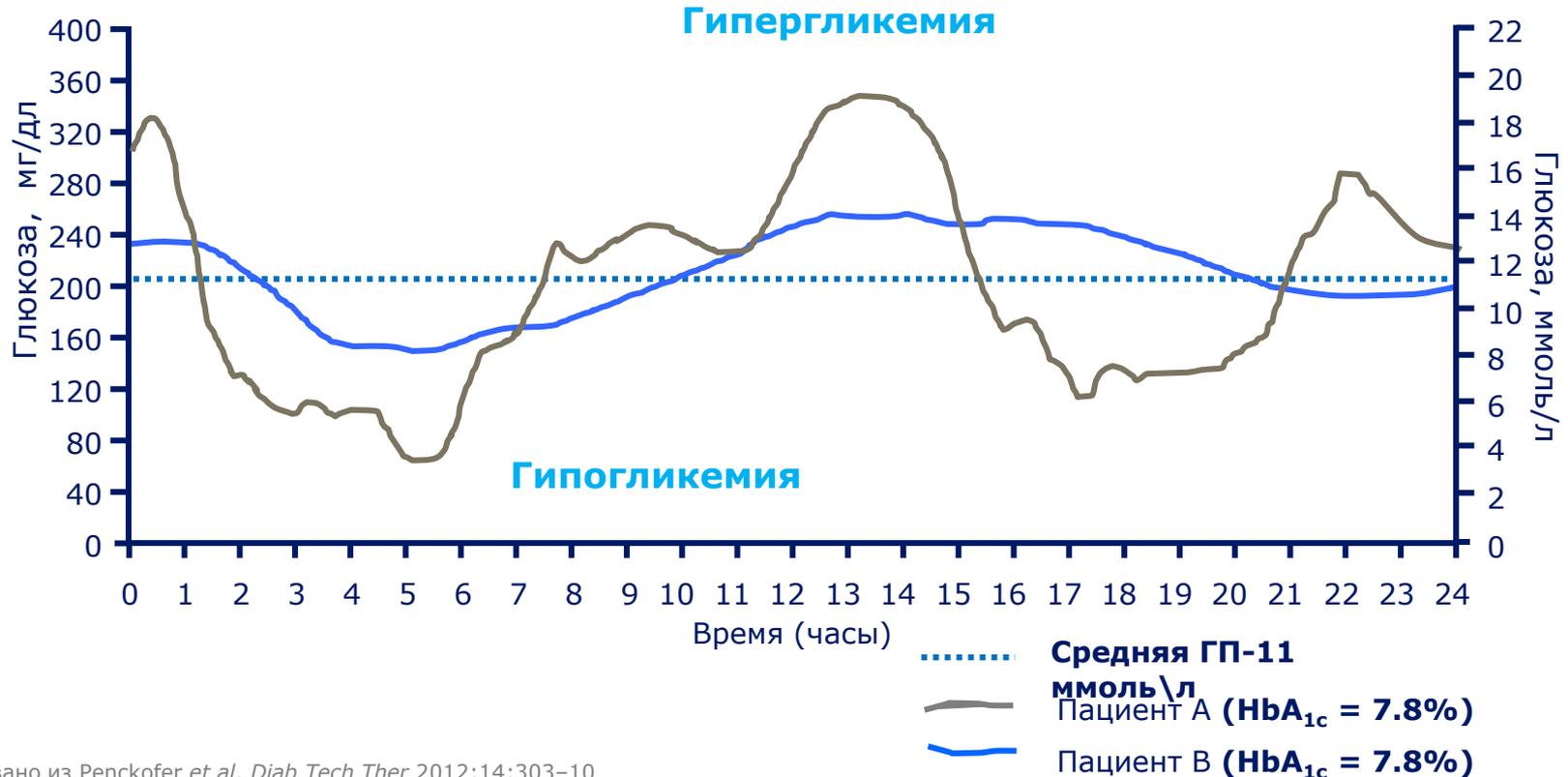
...на генно-инженерных инсулинах



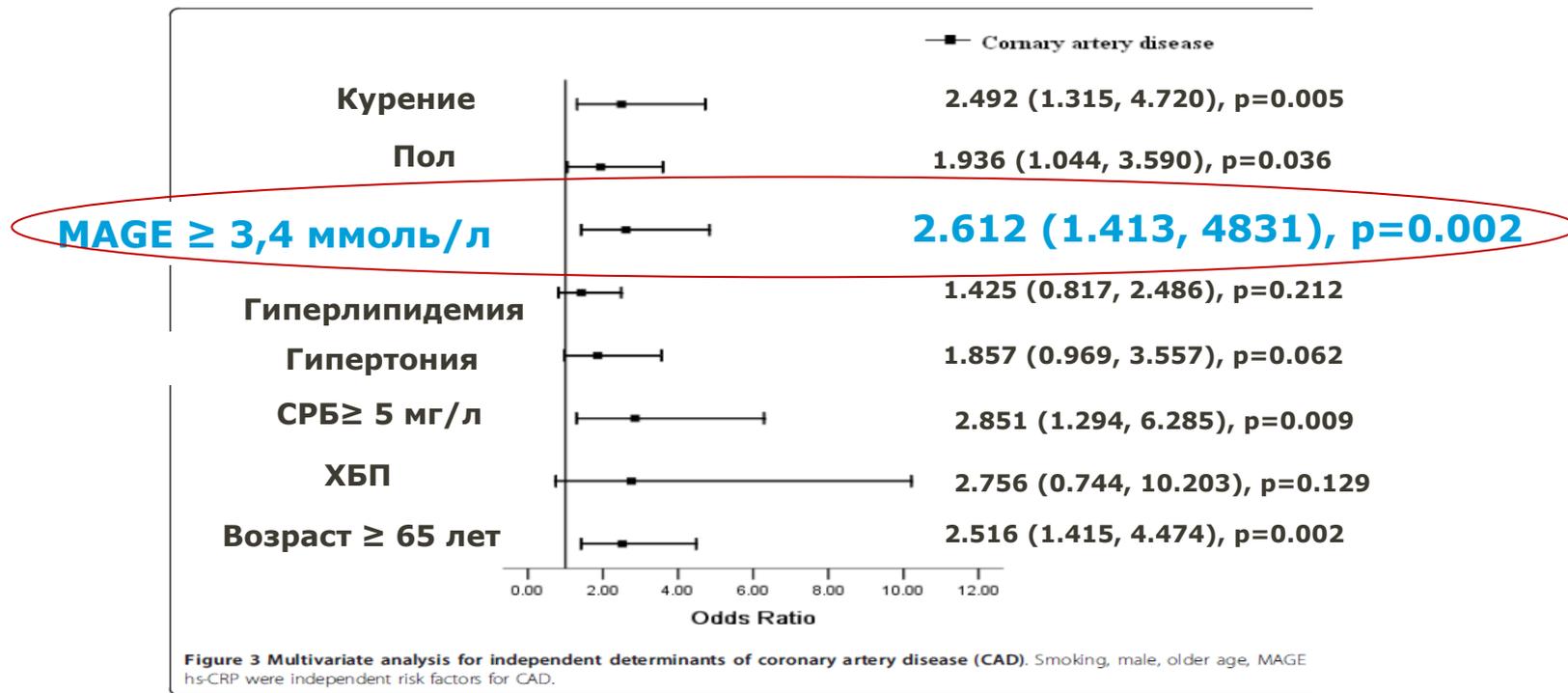
...на аналогах инсулина человека



HbA_{1c} не отражает вариабельность

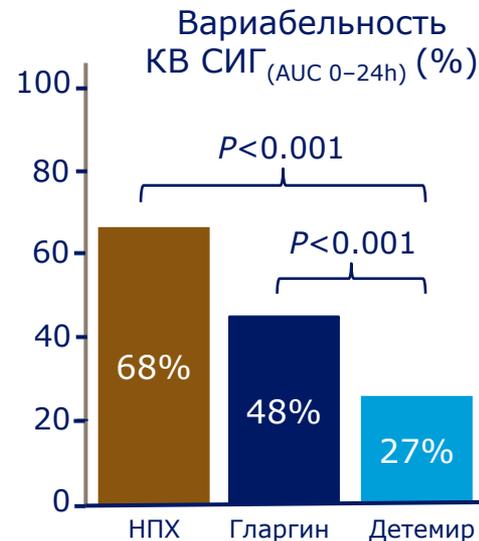
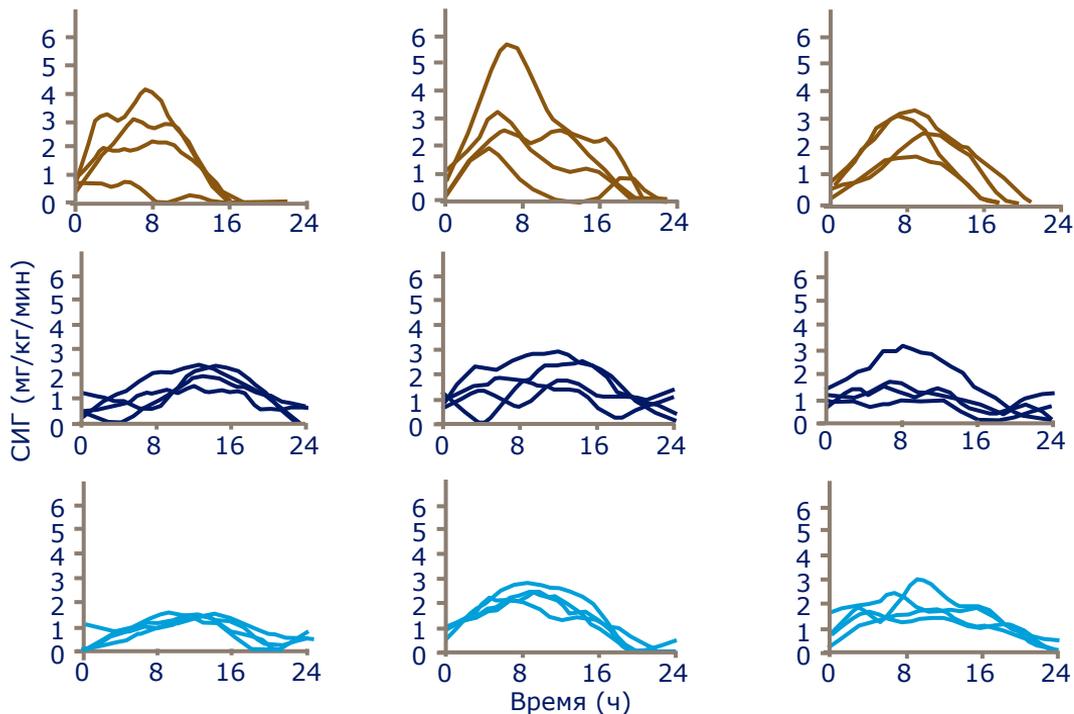


Вариабельность гликемии при СД 2 типа ассоциирована с сердечно-сосудистыми осложнениями



Вариабельность действия инсулина как причина вариабельности гликемии

24 ч кривые СИГ (мг/кг/мин) у 9 пациентов с СД 1 типа на базальных инсулинах в дозе 4ЕД/кг



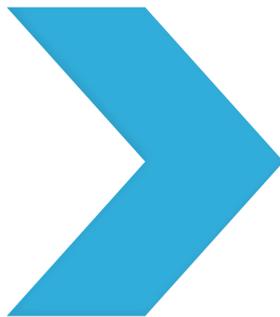
Цели разработки нового базального инсулина

Контроль гликемии

Применение 1 раз в день

**Низкий риск
гипогликемии**

**Возможность гибкого
режима введения**



**Сахароснижающая
эффективность**

Ровный профиль действия

Низкая вариабельность

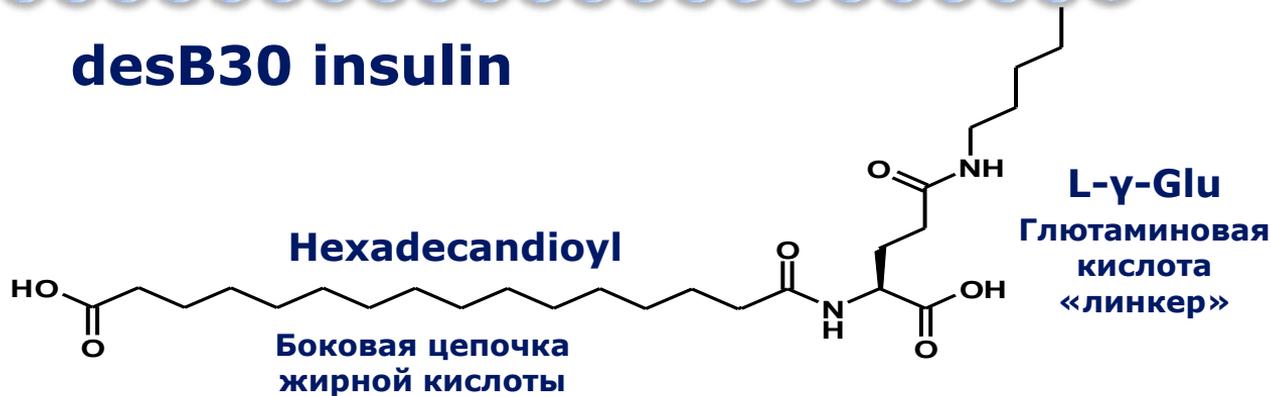
**Большая продолжительность
действия**

Инновационная молекула инсулина деглудек

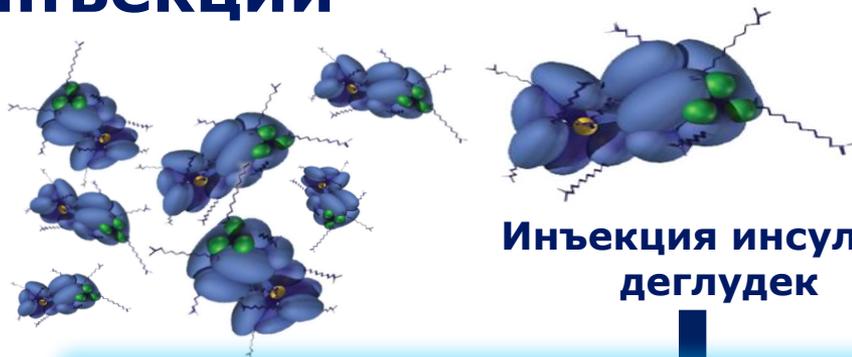
Des(B30) LysB29(γ -Glu N ϵ -hexadecandioyl) человеческий инсулин



desB30 insulin



Инсулин деглудек: что происходит после инъекции



Инъекция инсулина деглудек

**Сверхдлительное действие
непрерывное и стабильное
всасывание**



[● Фенол; ● Zn^{2+}]

**Фенол из растворителя
быстро дифундирует, и
молекулы деглудек
связываются через
одиночные боковые
контакты**

- Последовательность аминокислот
- Тип жирной кислоты и линкера
- Стабилизаторы (Zn, фенол)

**Образуется длинная мульти-
гексамерная цепочка**

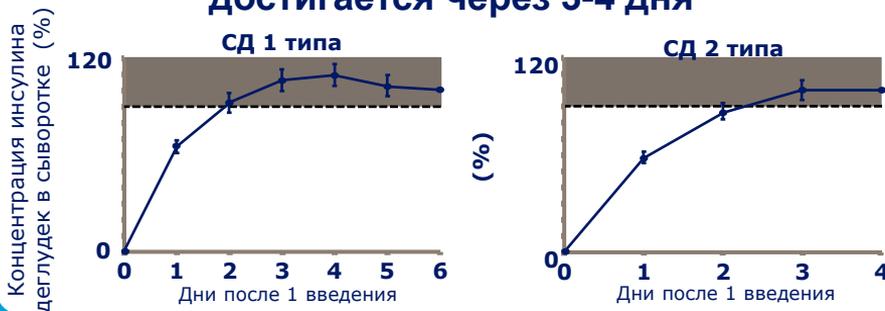
Инсулин деглудек: плоский стабильный постоянный эффект-потенциал для снижения риска гипогликемий и гибкого дозирования

В среднем период полужизни инсулина деглудек составляет 25.4 часа по сравнению с 12.1 часами у инсулина гларгин

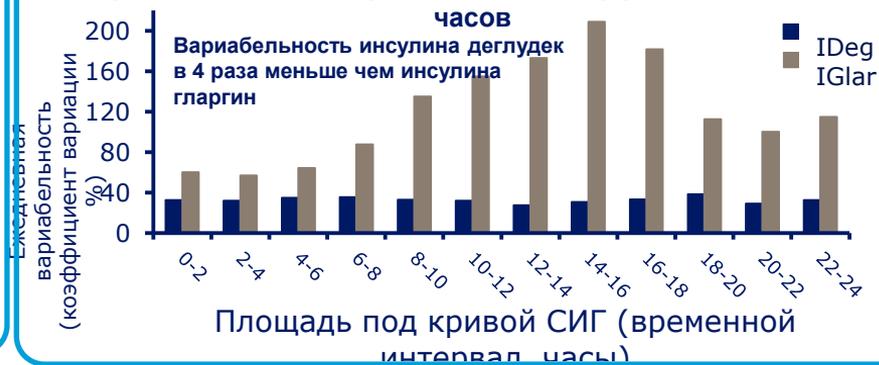
Плоский профиль действия ИДег по достижении равновесного состояния



Стабильная концентрация инсулина деглудек достигается через 3-4 дня



Вариабельность сахароснижающего эффекта в течение 24 часов



Преимущества ФК- и ФД-профилей инсулина деглудек: Заключение

В устойчивом состоянии:

- Инсулин деглудек имеет **плоский и стабильный профиль** сахароснижающего действия, **равномерно распределенный в течение 24 часов**¹
- Инсулин деглудек имеет **сверхдлительное действие, более 42 часов**²
- Сверхдлительное действие и непрерывное и стабильное всасывание инсулина деглудек в кровоток **позволяет гибко изменять время введения**²
- **Вариабельность** сахароснижающего эффекта инсулина деглудек в **4 раза меньше, чем у инсулина гларгин**³
- **Низкая ежедневная вариабельность** позволяет титровать инсулин до достижения **более жесткого целевого уровня ГПН**³
- **Низкая ежедневная вариабельность** способствует **снижению риска гипогликемий**³

1. Heise et al. *Diabetes Obesity & Metab* 2012; 14(10):944-950

2. Kurtzhals et al. *Diabetologia* 2011;54(Suppl. 1):S426; *Diabetes* 2011;60(Suppl. 1A):LB12

3. Heise et al. *Diabetes Obesity Metab* 2012;14(9):859-864

Гипогликемия – один из основных вызовов инсулинотерапии сахарного диабета

Определение гипогликемии



Мероприятия по купированию гипогликемии у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, следует начинать при уровне глюкозы плазмы $< 3,9$ ммоль/л.

Биохимическое определение гипогликемии:

Гипогликемия – уровень глюкозы плазмы $< 2,8$ ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой или $< 2,2$ ммоль/л, независимо от симптомов*.

* Единого определения гипогликемии не существует.



Классификация гипогликемий при сахарном диабете

Тяжелая

Требуется помощь другого лица. С потерей сознания или без. Независимо от уровня глюкозы крови.

Симптоматическая

Типичные симптомы, низкий уровень глюкозы крови. Не требуется помощь другого лица.

Бессимптомная

Нет типичных симптомов, но уровень глюкозы крови низкий.

Ложная

Типичные симптомы гипогликемии, уровень глюкозы крови выше 3.9 ммоль/л

Возможно симптоматическая

Типичные симптомы гипогликемии, измерение глюкозы крови не проводилось



Очень часто гипогликемии проходят бессимптомно

- Согласно данным CGM-мониторинга, бессимптомные гипогликемии характерны для пациентов на инсулинотерапии
 - 63% пациентов при СД 1 типа и 47% при СД 2 типа имели бессимптомные гипогликемии по данным CGM (n=70)¹

Большинство (74%) произошло в ночное время

- 83% эпизодов гипогликемии по данным CGM не были распознаны пациентами с СД 2 типа (n=31)²

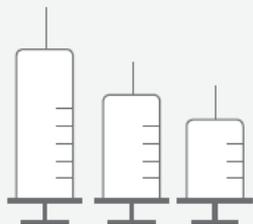
54% эпизодов гипогликемии были ночными, ни один из которых не был распознан

Последствия гипогликемии

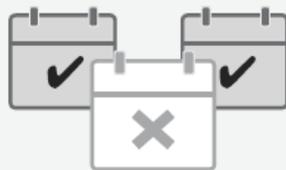


Гипогликемия оказывает серьезное влияние на пациентов и их поведение

Действия пациентов с **СД 1** типа в ответ на перенесенную гипогликемию
(Дополнительный анализ результатов исследования HAT)



47% пациентов с СД 1 типа снижают дозу инсулина



13% пациентов с СД 1 типа пропускают инъекцию



18% пациентов с СД 1 типа избегают физической нагрузки



В среднем **2** рабочих дня пропускают пациенты с СД 1 типа в течение 1 месяца

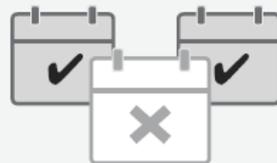
Новые данные!

Гипогликемия оказывает серьезное влияние на пациентов и их поведение

Действия пациентов с **СД 2** типа в ответ на перенесенную гипогликемию
(Дополнительный анализ результатов исследования HAT)



37% пациентов с СД 2 типа снижают дозу инсулина



12% пациентов с СД 2 типа пропускают инъекцию



22% пациентов с СД 2 типа избегают физической нагрузки



В среднем **1,8** рабочих дня пропускают пациенты с СД 2 типа в течение 1 месяца

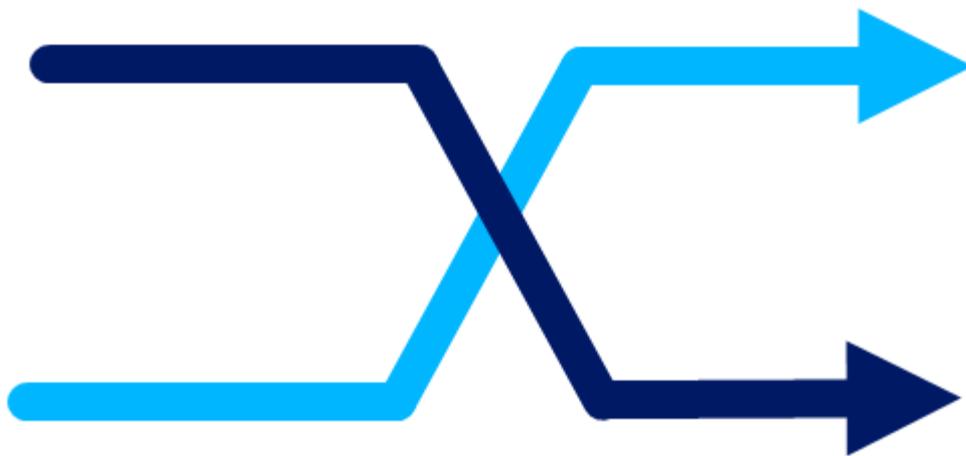
Новые
данные!

Снижение риска всех гипогликемий на терапии инсулином Тресибя® последовательно доказано в клинических исследованиях



1. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377:723-732. 2. Rodbard HW, et al. on behalf of the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *DIABETIC Medicine* 2013;30(11):1298-304. 3. Bode BW, et al. on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *DIABETIC Medicine* 2013;30(11):1293-297. 4. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318:33-44. 5. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318:45-56. 6. Siegmund T, et al. *Diabetes Obes Metab* 2017; DOI 10.1111/dom.13149.





Исследование SWITCH 1 и 2

Больные с СД 1 и 2 типа с высоким
риском развития гипогликемий,
включая тяжелые гипогликемии.

Clinical trial.gov identifier: NCT02034513

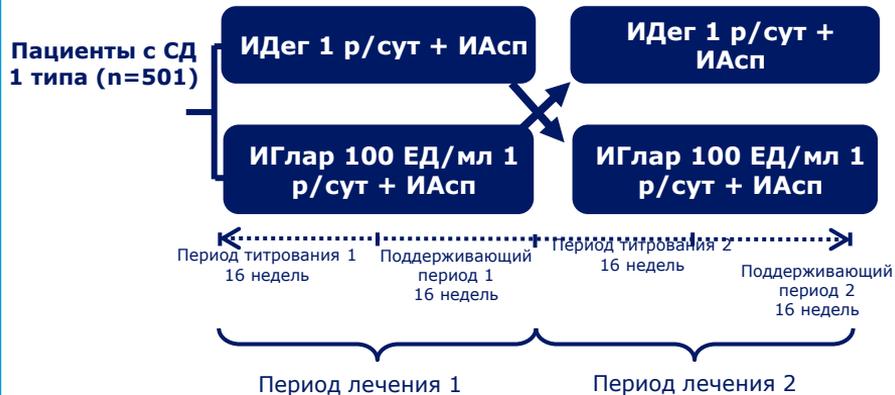
Clinical trial.gov identifier: NCT02030600

Lane *et al.* Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions, 10–14 June 2016, New Orleans, LA, USA

Wysham *et al.* Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions, 10–14 June 2016, New Orleans, LA, USA

Дизайн исследования

SWITCH 1

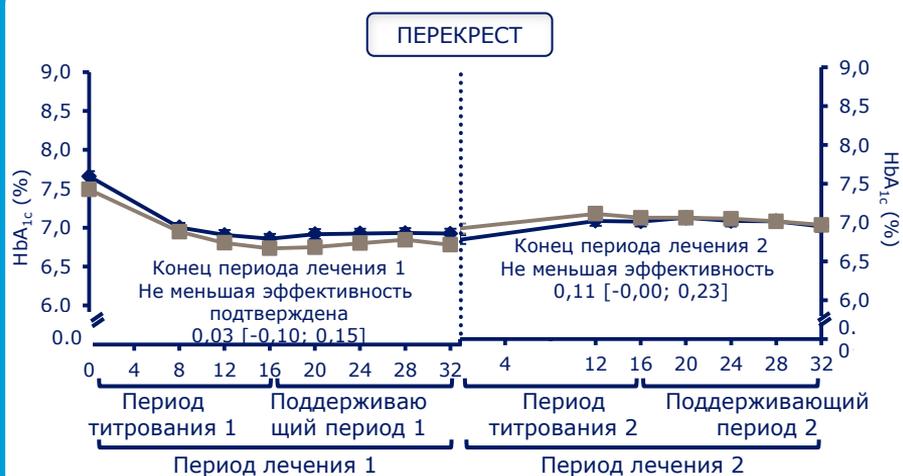


SWITCH 2

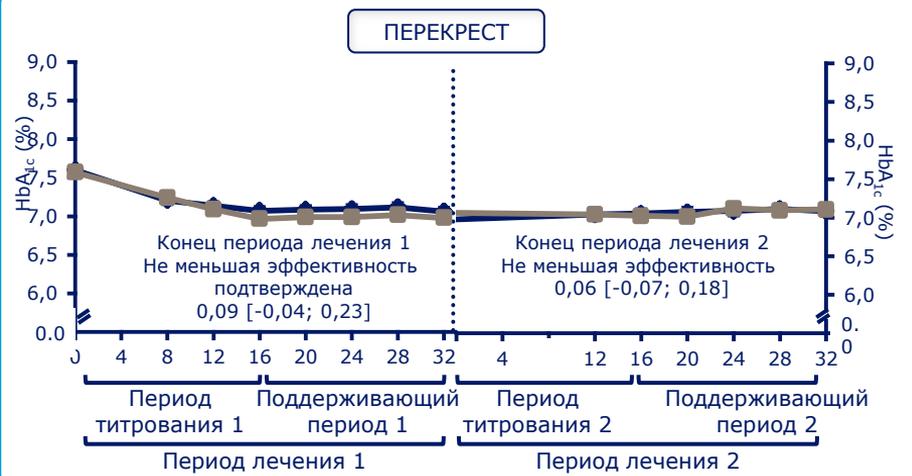


HbA_{1c} с течением времени

SWITCH 1



SWITCH 2



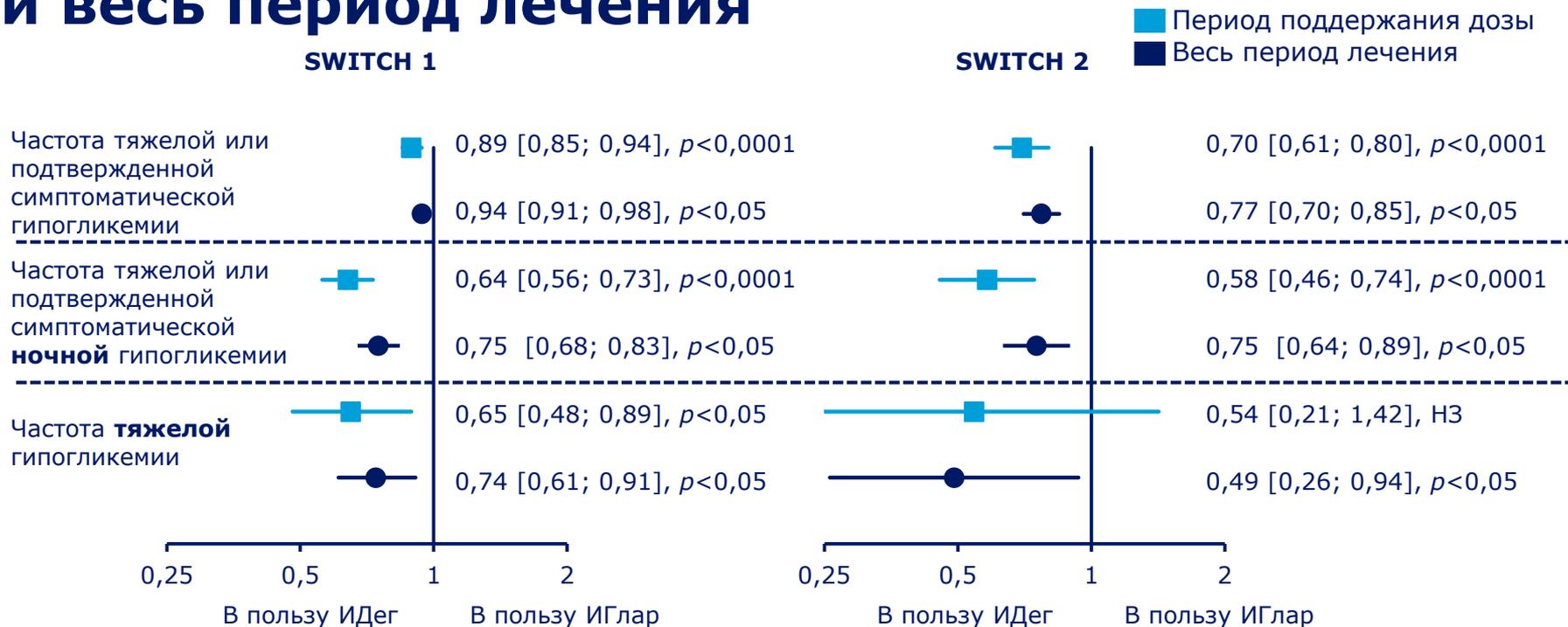
■ Идиг 1 ■ Иглар 100 ЕД
р/сут 1 р/сут

Среднее значение \pm COШ

FAS; наблюдавшиеся данные; ИДег, инсулин деглудек; ИГлар, инсулин гларгин; 1 р/сут, один раз в сутки

Wysham et al. Diabetes 2016;65(Suppl. 1A):LB24; Lane et al. Diabetes 2016;65(Suppl. 1A):LB23

Гипогликемия – период поддержания дозы и весь период лечения



Расчетное отношение рисков [95% ДИ]

ГК, уровень глюкозы в крови; ДИ, доверительный интервал; ИДег, инсулин деглудек, ИГлар, инсулин гларгин
 Wysham et al. *Diabetes* 2016;65(Suppl. 1A):LB24; Lane et al. *Diabetes* 2016;65(Suppl. 1A):LB23

Резюме

SWITCH 2



- Контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа
- Значимое снижение всех подтвержденных и ночных гипогликемий (весь период и период поддержания дозы)
- Значимое снижение тяжелых гипогликемий за весь период наблюдения

SWITCH 1



- Контроль гликемии у пациентов с СД 1 типа
- Значимое снижение всех подтвержденных, ночных и тяжелых гипогликемий (весь период и период поддержания дозы)

**Реальная клиническая практика:
опыт применения инсулина
Тресиба® у пациентов с СД 1 и 2 типа,
результаты исследования EU-TREAT**

Исследование EU-TREAT: European TResiba Audit Европейский аудит Тресибя®¹



Европейское многоцентровое, ретроспективное, наблюдательное исследование эффективности инсулина деглудек после перевода с базального инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 или 2 типа



[†]Или другой базальный инсулин, если лечение инсулином Тресибя® прекращено

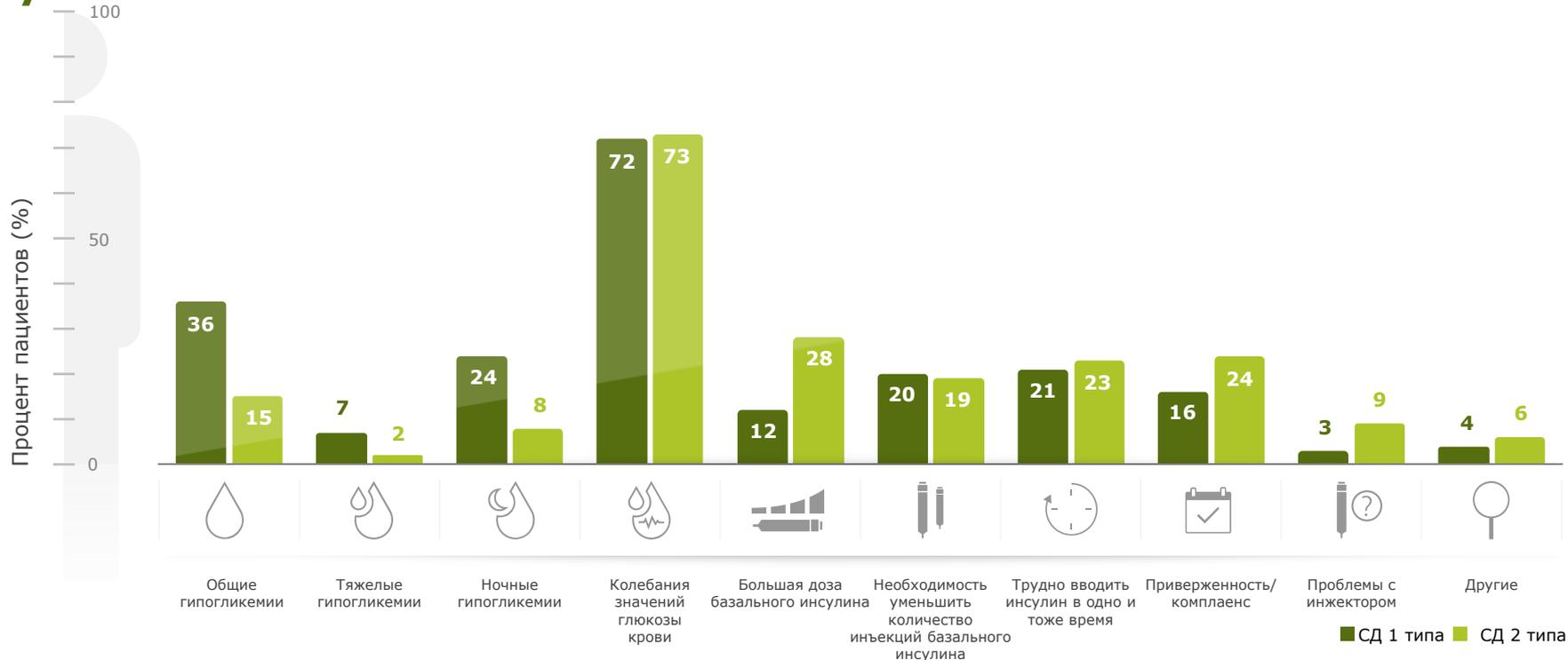


Критерии включения¹

- Взрослые пациенты с СД 1 типа или СД 2 типа, получающие терапию инсулином
- Получали терапию базальным инсулином (± болюсный инсулин) в течение ≥ 6 месяцев до перевода на ИДег
- Переведены на ИДег (± болюсный инсулин) с любого базального инсулина ≥ 6 месяцев до начала анализа данных наблюдения



Причины перевода на инсулин Тресиба® с других базальных инсулинов¹



1. Siegmund T, et al. *Diabetes Obes Metab* 2017; DOI 10.1111/dom.13149

EU-TREAT: изменение HbA_{1c} относительно исходного уровня



Для пациентов с СД 1 типа HbA_{1c} снизился на **0,2%** (p < 0,001) от исходного уровня (HbA_{1c} 8%) за 6 и 12 месяцев¹

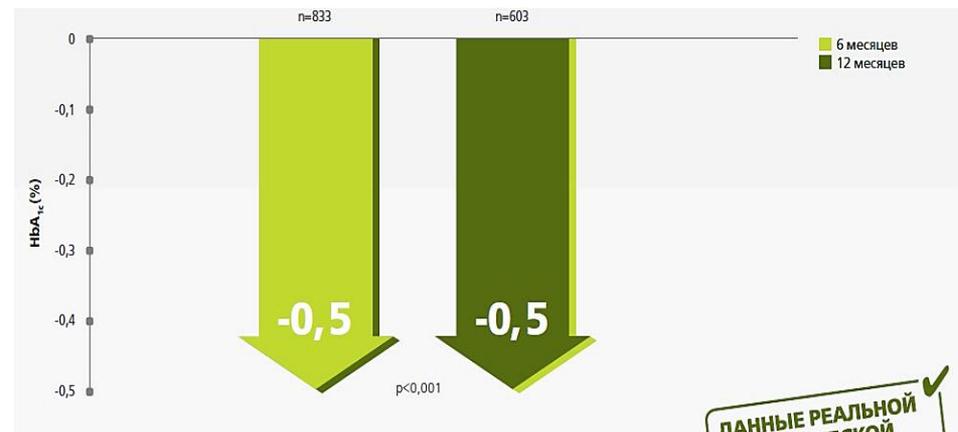
Для пациентов с СД 2 типа HbA_{1c} снизился на **0,5%** (p < 0,001) от исходного уровня (HbA_{1c} 8%) за 6 и 12 месяцев¹

n, количество пациентов с данными по обеим временным точкам

Данные представлены как средние значения МНК. Многомерная модель ANCOVA с контролем в отношении: страны (в соответствующих случаях), типа сахарного диабета (в соответствующих случаях), возраста, ИМТ, пола, длительности диабета, длительности инсулинотерапии и вида базальных инъекций



Новые данные!



сцез

ДААННЫЕ РЕАЛЬНОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКИ



EU-TREAT: изменение ГПН относительно исходного уровня

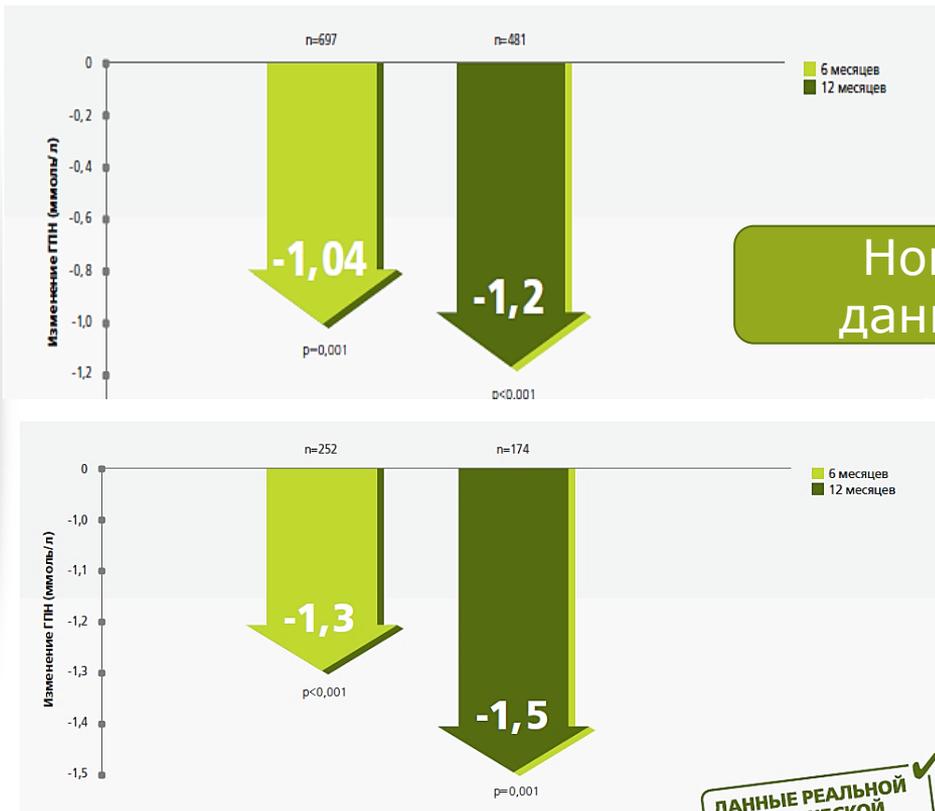


Для пациентов с СД 1 типа ГПН снизилась на **1,2 ммоль/л** ($p < 0,001$) от исходного уровня за 12 месяцев¹

Для пациентов с СД 2 типа ГПН снизилась на **1,5 ммоль/л** ($p < 0,001$) от исходного уровня за 12 месяцев¹

n, количество пациентов с данными по обеим временным точкам

Данные представлены как средние значения МНК. Многомерная модель ANCOVA с контролем в отношении: страны (в соответствующих случаях), типа сахарного диабета (в соответствующих случаях), возраста, ИМТ, пола, длительности диабета, длительности инсулинотерапии и вида базальных инъекций



Новые данные!

ДАНИЕ РЕАЛЬНОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКИ



EU-TREAT: расчетные изменения средних суточных доз инсулина



Общая суточная доза инсулина была значительно снижена после перевода на инсулин Тресиба® с других базальных инсулинов¹

СД 1 типа



Новые данные!

СД 2 типа



1. Siegmund T, et al. *Diabetes Obes Metab* 2017; DOI 10.1111/dom.13149



EU-TREAT: снижение риска гипогликемий после перевода на Тресиба®



СД 1 типа



Новые
данные!

СД 2 типа



CONFIRM

Clinical Outcome assessment of the effectiveness of Insulin degludec in Real-life Medical practice
Клинический результат оценки эффективности инсулина деглудек в реальной клинической практике

Сравнительное исследование эффективности инсулина деглудек и инсулина гларгин 300ЕД/мл у 4056
инсулин-наивных пациентов с СД 2 типа

США, ретроспективное исследование в реальной клинической практике у отдельных пациентов,
сравнительная эффективность инсулина деглудек и инсулина гларгин 300ЕД/мл у 4056 инсулин наивных пациентов с СД 2 типа



Цель:

Изучить сравнительную эффективность инсулина деглудек и инсулина гларгин 300ЕД/мл на основании локальной клинической практики у пациентов с СД 2 типа, начавших терапию базальным инсулином (инсулин наивные)



Данные реальной клинической практики

Исследование CONFIRM было основано на анализе крупнейшей базы данных электронных медицинских записей США*

Ретроспективное исследование в реальной клинической практике

Представляет ~15% популяции США

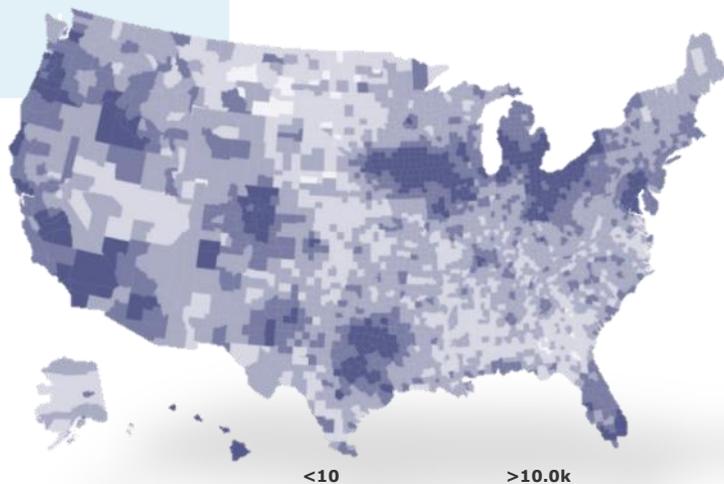
Приближено к реальному времени

50m+ уникальных пациентов

360 клиник

330,000 специалистов, обеспечивающих медицинское обслуживание

39 интегрированных сетей



Континуум по уходу

Амбулаторные требования
Первичная помощь
Специализированные центры
Врачебные ассоциации

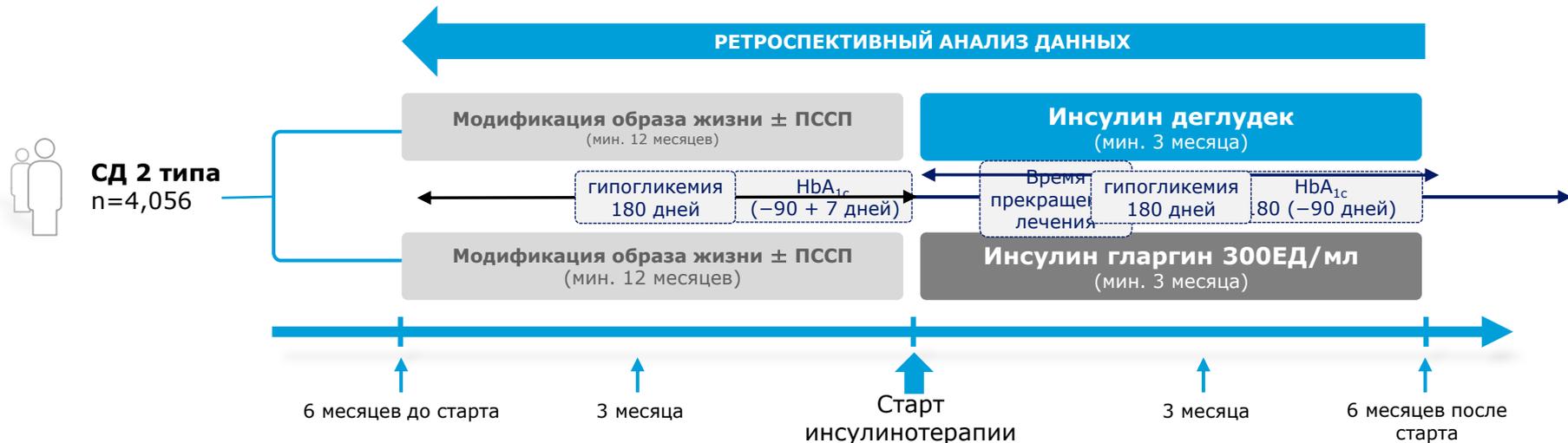
Стационарные требования
Госпитализированный больной
Скорая медицинская помощь
Хирургические

Требования после госпитализации
Долгосрочное наблюдение
Реабилитация
Наблюдение на дому

* с медианой времени наблюдения 10 лет



Дизайн исследования и конечные точки



Первичная конечная точка:

- Изменение HbA_{1c} относительно исходного уровня за 6 месяцев после старта инсулинотерапии

Вторичная конечная точка:

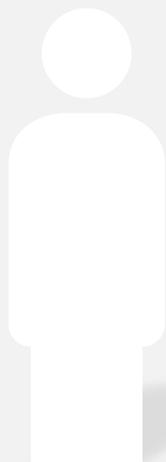
- Частота всех гипогликемических эпизодов относительно исходного уровня за 6 месяцев после старта инсулинотерапии
- Доля пациентов с ≥ 1 гипогликемическим эпизодом относительно исходного уровня за 6 месяцев после старта инсулинотерапии
- Риск отмены терапии или перевода на другой базальный инсулин



novo nordisk®

Исходные характеристики

Когорты были симметричны



	Инсулин дегludeк n=2,028	ИГлар 300ЕД/мл n=2,028
Возраст, годы	57.5 (13.8)	57.6 (13.0)
Пол (%) , (мужчины/женщины)	52/48	52/48
ИМТ, кг/м²	34.0 (8.4)	34.7 (8.4)
Индекс коморбидности Чарльсона	2.2 (2.1)	2.2 (2.2)
Известная продолжительность СД 2 типа, лет	4.8 (4.0)	4.8 (4.0)
Используемые неинсулиновые сахароснижающие препараты	1.1 (1.2)	1.1 (1.2)
Неинсулиновая сахароснижающая терапия, (%)		
Метформин	44.8	44.7
Препараты СМ	24.9	23.5
иДПП-4	19.3	19.0
иНГЛТ-2	14.3	14.7
аГПП-1	11.2	11.2
Другие	7.2	7.3
Клинические характеристики		
HbA _{1c} , %	9.6 (2.2)	9.5 (2.1)
Пациенты с эпизодами гипогликемии, %	6.7	5.6
Эпизоды гипогликемии, пациенто-лет наблюдения	0.3 (1.3)	0.2 (1.9)

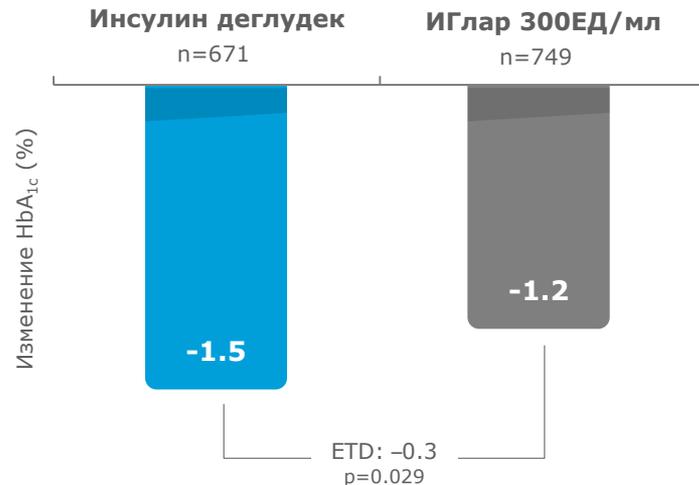


Результаты

По сравнению с ИГлар 300ЕД/мл,
инсулин деглудек обеспечивает большее снижение HbA_{1c} от исходного уровня за 6 месяцев после старта инсулинотерапии



Инсулин деглудек обеспечивал большее снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с ИГлар 300ЕД/мл (ETD **-0.3%**, $p=0.029$)



Значения HbA_{1c} оценивались с использованием повторного ковариационного анализа (например, ANCOVA) с лечением как фактора, исходно по сравнению с последующим наблюдением и субъекта в качестве случайного эффекта. Результаты представлены как средства с соответствующими ETD и p-value

ETD, расчетная разница в лечении;

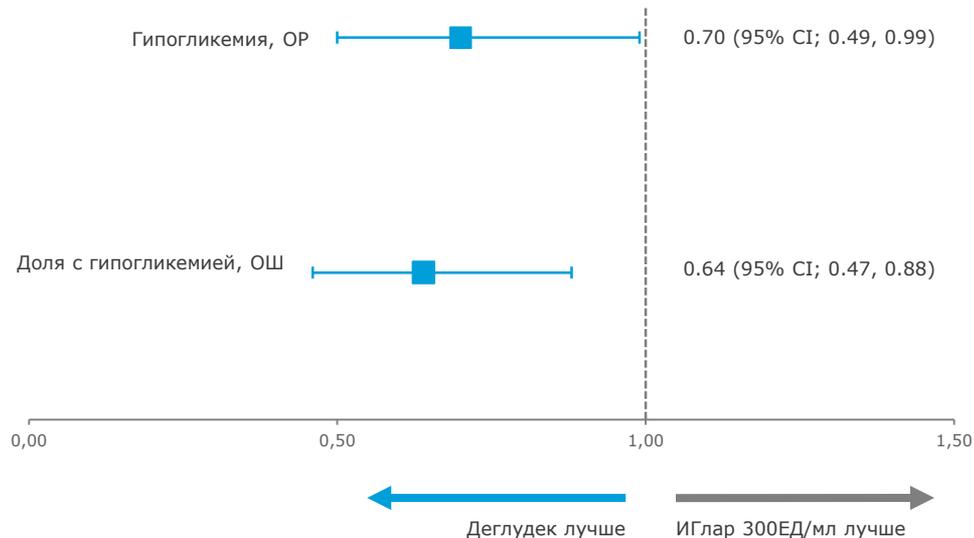


По сравнению с ИГлар 300ЕД/мл, инсулин деглудек обеспечивает большее снижение риска гипогликемии за 6 месяцев после старта инсулинотерапии



На 30% ниже риск всех гипогликемий на терапии инсулином деглудек vs ИГлар 300ЕД/мл

Доля пациентов с ≥ 1 эпизодом гипогликемии была **значительно** ниже на терапии инсулином деглудек vs ИГлар 300ЕД/мл



Отношение рисков эпизодов гипогликемии оценивали с помощью модели повторной отрицательной биномиальной регрессии. Вероятность наличия ≥ 1 гипогликемического события оценивалась с использованием повторной логистической регрессии. Устойчивые стандартные ошибки были использованы для корректировки потенциальной зависимости между повторными измерениями у отдельных лиц

ОР: отношение рисков; ОШ: отношение шансов

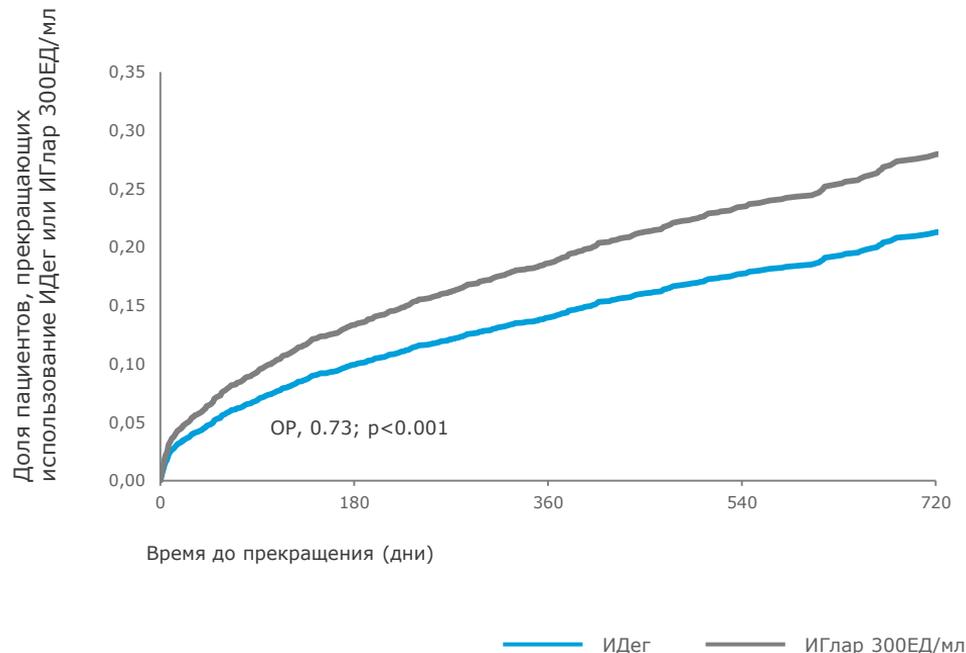


novo nordisk®

По сравнению с ИГлар 300ЕД/мл, инсулин деглудек обеспечивает меньший риск отмены или перевода на другой базальный инсулин



У пациентов на терапии инсулином деглудек риск отмены или перевода на другой базальный инсулин был **на 27% ниже** vs ИГлар 300ЕД/мл (ОР: 0.73, $p < 0.001$)



Время экспозиции (преживания) сравнивали при помощи модели пропорциональных рисков Кокса, с переходом к последующей обработке, как событие и в конце периода наблюдения, и цензурирования. Результаты представлены в виде модели на основе кривой выживаемости и отношения рисков

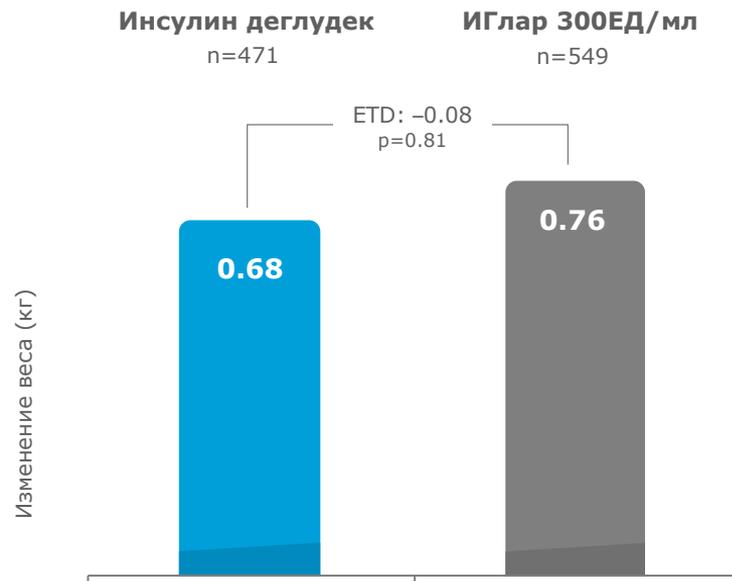
ОР, отношение рисков

Изменение веса относительно исходного к 6-му месяцу терапии было сходно для инсулина деглудек и ИГлар 300ЕД/мл



Не было статистически достоверной разницы изменения массы тела на терапии инсулином деглудек vs ИГлар 300ЕД/мл к 6 месяцу терапии

Значения веса оценивались с использованием повторного ковариационного анализа (например, ANCOVA) с лечением как фактора, исходно по сравнению с последующим наблюдением и субъекта в качестве случайного эффекта. Результаты представлены как средства с соответствующими LSM, ETD и p-value



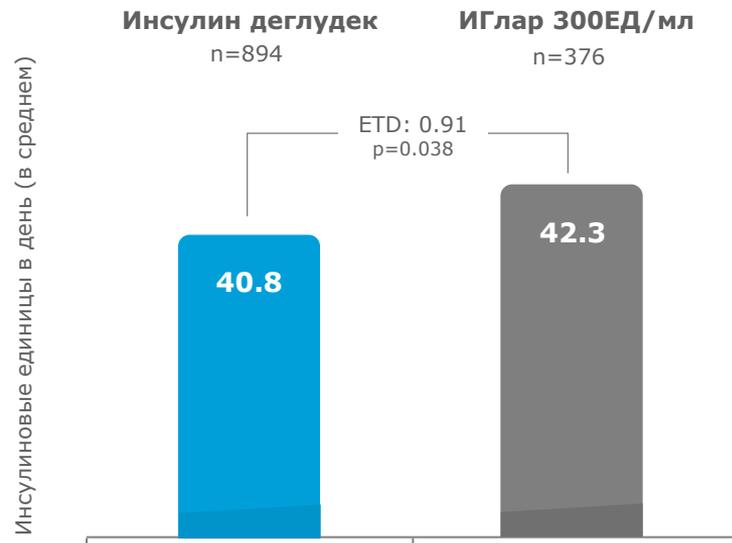
LSM, наименьших квадратов среднего, ETD, расчетная разница в лечении

Суточная доза базального инсулина значительно ниже на инсулине деглудек vs ИГлар 300ЕД/мл к 6-му месяцу



К концу исследования доза инсулина деглудек была **на 9,3%** ниже vs ИГлар 300ЕД/мл ($p = 0,038$)

Дозы инсулина определяли по последнему доступному назначению в течение 180 дней после первого назначения базального инсулина. Отношение дозы анализировали с использованием логарифмически преобразованной дозы и повторного ковариационного анализа



ETD, расчетная разница в лечении



Выводы

Инсулин
дегludeк

VS

Реальная клиническая
практика

ИГлар 300ЕД/мл

Общее количество пациентов: **4,056**

HbA_{1c} ETD: **-0.3%**

Дегludeк лучше

Гипогликемия: **на 30% ниже**

Дегludeк лучше

Риск отмены или перевода
на другой базальный инсулин : **на 27% ниже**

Дегludeк лучше



На сегодняшний день исследование CONFIRM это самое большое сравнительное исследование эффективности инсулина дегludeк vs ИГлар 300ЕД/мл (n = 4056, 2028 связанных пар)
Результаты CONFIRM: улучшение гликемического контроля при более низких дозах инсулина, низкий риск развития гипогликемии и низкий риск прекращения терапии на инсулине дегludeк vs ИГлар 300ЕД/мл

ETD, расчетная разница в лечении; ОР, соотношение рисков;

