



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный
Медицинский Университет им. И.М. Сеченова

Сахарный диабет: как инновации меняют подходы в клинической практике

Калашникова Марина Федоровна

д.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1

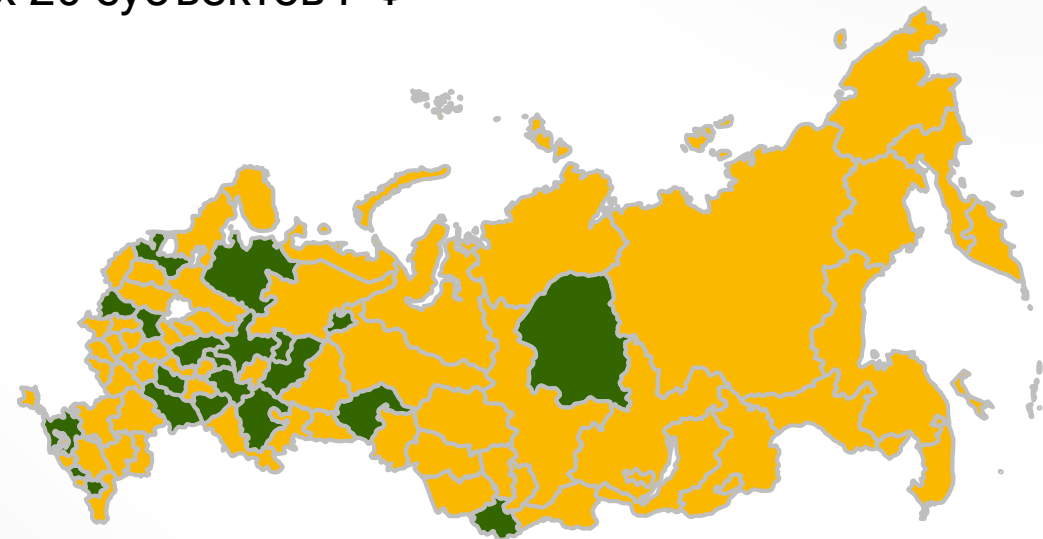
Презентация подготовлена при поддержке компании Ново Нордиск

ФОРСАЙТ-СД2

Многоцентровое (по типу поперечного среза) наблюдательное эпидемиологическое исследование:
«Фармакоэпидемиологические и клинико-экономические аспекты совершенствования организации медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации» (ФОРСАЙТ-СД2),

- включено 2014 пациентов из 45 городов, представляющих 20 субъектов РФ

Показатель	Города по численности населения (n=2014)				
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
Численность населения	> 5 млн.	> 1 млн.	> 500 тыс.	> 100 тыс.	< 100 тыс.
Количество пациентов, n (%)	400 (20,5)	354 (18,1)	335 (16,6)	564 (28,8)	420 (21,5)

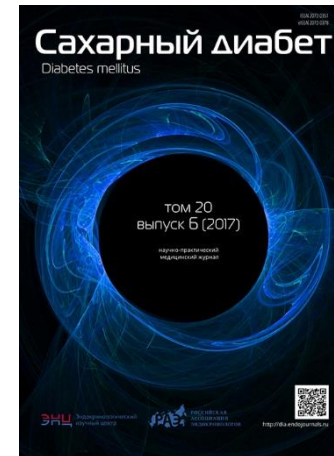
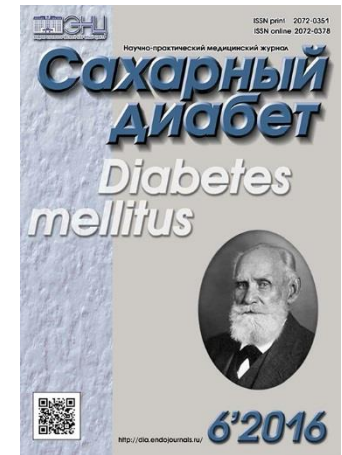


Минимальный объем выборки рассчитывали по формуле:
$$n \geq \frac{p(1-p)z^2}{e^2} / \left(1 + \left(\frac{p(1-p)z^2}{e^2 N} \right) \right) = 384$$

где n – размер выборки; p – частота изучаемого признака в популяции (50%); z – значение нормированного отклонения, определяемого для уровня доверительности 95% (1,96); e – допустимая ошибка выборки (5%), N – размер генеральной совокупности (140 000 000)

Исследование «ФОРСАЙТ-СД2»

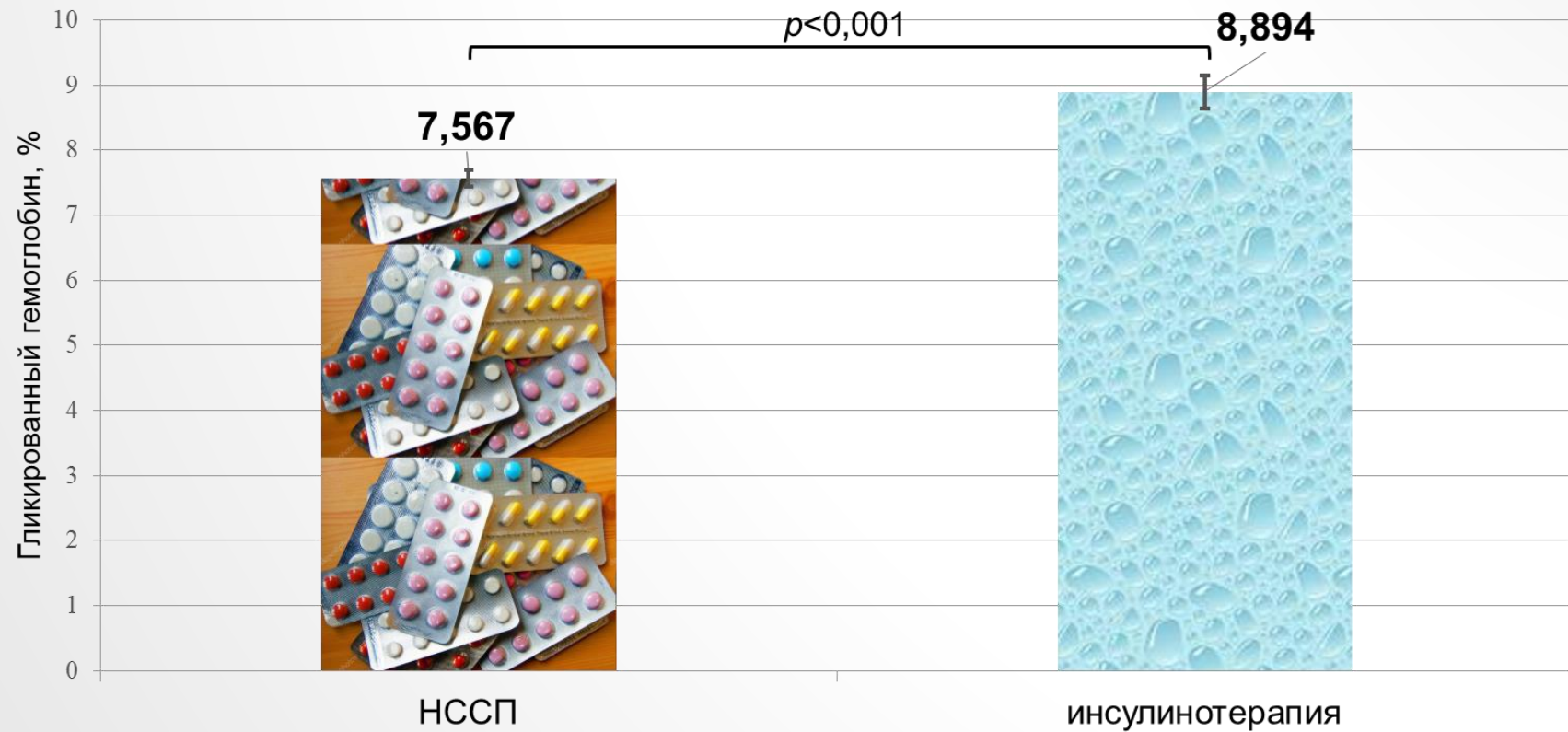
- У 36% больных СД2 отмечался неадекватный гликемический контроль ($HbA1c > 8\%$), средний уровень $HbA1c$ $7,9 \pm 1,9\%$
- Отмечена высокая частота осложнений СД2 (ретинопатия - 41,9%, нефропатия - 16%, нейропатия - 34,4%, синдром диабетической стопы - 13,7%, остеоартропатия - 6,8%) и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца - 27,3%, хроническая сердечная недостаточность - 16,3%, перенесенный инфаркт миокарда - 10,2%, инсульт - 7%).
- Более половины пациентов с СД2 с длительным стажем заболевания имели от 2 до 5 осложнений СД и сопутствующих заболеваний



Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Рафальский В.В., Калашников В.Ю., Колбин А.С., Языкова Д.Р., Иваненко Л.Р. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2 // Сахарный диабет. — 2016. — Т.19. — №6. — С. 443-456.

Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е., Кантемирова М.А., Закиев В.Д., Фадеев В.В. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 403-419.

СРЕДНИЙ УРОВЕНЬ HBA1C У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ НЕИНСУЛИНОВЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ И ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ



PDD для ИКД – 14 Ед
PDD для базального инсулина – 22 Ед

Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте

Изменение образа жизни является основой терапии СД 2 типа и должно продолжаться на всем протяжении заболевания.
Обучение и мотивация пациента должны начинаться немедленно и сопровождать лечение на всем протяжении заболевания.

Выбрать индивидуальный целевой уровень HbA1c

HbA1c целевой или
превышает целевой уровень < 1.0 %

Монотерапия Метформин (приоритет)

При непереносимости или противопоказаниях другой препарат
с учетом персонализации выбора

≤ 6 мес

Достигнуты снижение
HbA1c ≥ 0.5% или
индивидуальная цель ?

да

Продолжить
монотерапию

≤ 6 мес

Достигнута
индивидуальная
цель ?

да

Продолжить
монотерапию

нет

Комбинация
2 препаратов

нет

Комбинация
2 препаратов

≤ 6 мес

Достигнута
индивидуальная
цель ?

да

Комбинация
2 препаратов

да

Комбинация 3 препаратов
(включая инсулин)

≤ 6 мес

Достигнута
индивидуальная
цель ?

да

Комбинация
3 препаратов

нет

Инсулин
±
другие препараты

Достигнуты снижение
HbA1c ≥ 1.0% или
индивидуальная цель ?

нет

≤ 6 мес

Комбинация 2 препаратов (метформин основа)

Альтернатива: Комбинация с инсулином

HbA1c превышает целевой уровень на
1.0-2.5 %

HbA1c превышает целевой уровень
> 2.5 %

Инсулин ± другие препараты

Альтернатива: Комбинация 2 или 3 препаратов
(при отсутствии симптомов декомпенсации)

≤ 6 мес

Достигнуты снижение
HbA1c ≥ 1.5% или
индивидуальная цель ?

да

Комбинация
2 или 3 препаратов

≤ 6 мес

Достигнута
индивидуальная
цель ?

нет

Продолжить
прежнюю
терапию

да

Интенсификация
инсулинотерапии

≤ 6 мес

Достигнута
индивидуальная
цель ?

да

Продолжить
инсулино-
терапию

нет

Дальнейшая
интенсификация
инсулинотерапии

Пациенты с СД 2 и АССЗ или высокого/очень высокого риска
Не получали ранее сахароснижающую терапию

Монотерапия
иНГЛТ-2 или аГПП-1

+

Если HbA1c > ЦУ

Добавить метформин

Если HbA1c > ЦУ

- Добавить аГПП-1 или иНГЛТ-2 с сердечно-сосудистыми преимуществами
- иДПП-4 если не добавлены аГПП-1
- **Базальный инсулин с низким риском гипогликемий**
- ТЗД (но не при НК)
- СМ

Монотерапия метформином

Если HbA1c > ЦУ

иДПП-4

аГПП-1

иНГЛТ-2

ТЗД

Если HbA1c > ЦУ

иНГЛТ-2
или
ТЗД

иНГЛТ-2
или
ТЗД

аГПП-1/
иДПП-4/
ТЗД

иНГЛТ-2/
иДПП-4/
аГПП-1

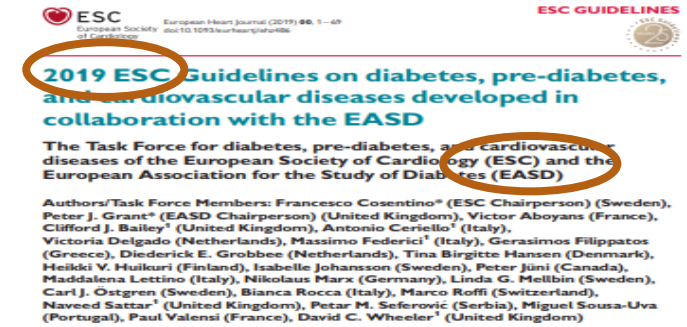
Если HbA1c > ЦУ

Добавить другие препараты из списка выше

Если HbA1c > ЦУ

ПСМ или **базальный инсулин с низким риском гипогликемий**

Гликемический контроль при СД



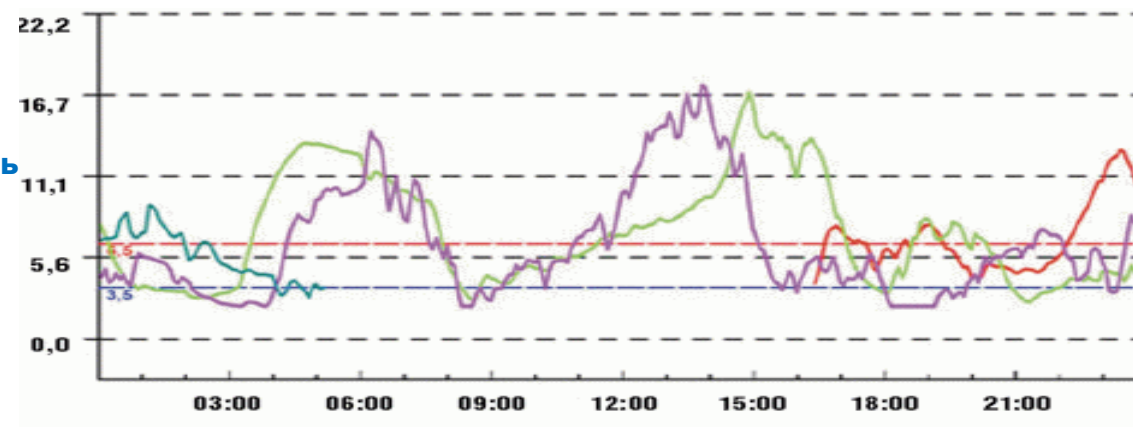
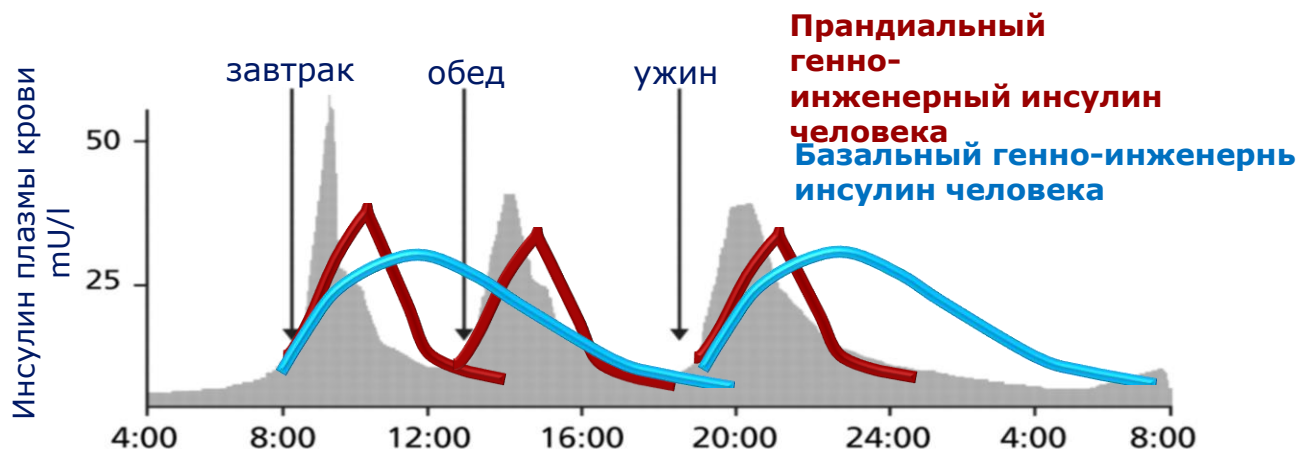
Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендован тщательный контроль уровня глюкозы для достижения оптимального уровня HbA1c примерно <7.0% с целью снижения риска развития микрососудистых осложнений	I	A
ЦУ HbA1c подбирается индивидуально в зависимости от длительности СД, сопутствующей патологии и возраста больного	I	C
Избегать гипогликемии	I	C
Для достижения оптимального гипогликемического контроля рекомендовано самостоятельное измерение уровня глюкозы пациентом	IIa	A
Уровень HbA1c<7.0% снижает риск развития макрососудистых осложнений	IIa	C

Эволюция препаратов инсулина: от генно-инженерных до аналогов

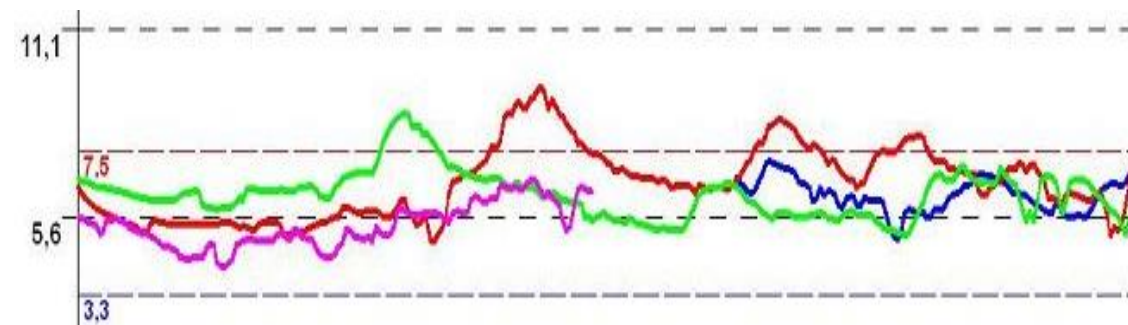
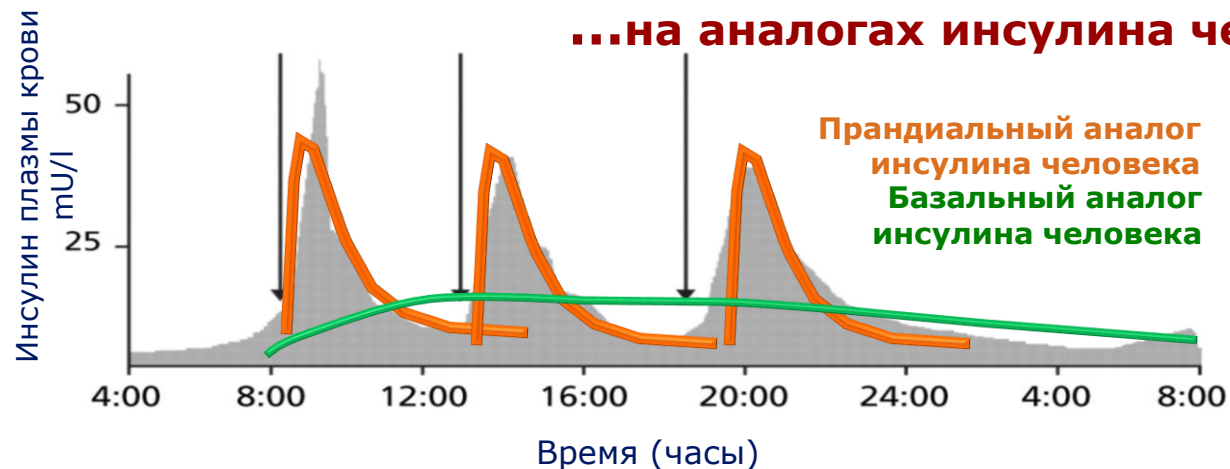


Зачем нужны аналоги инсулина?

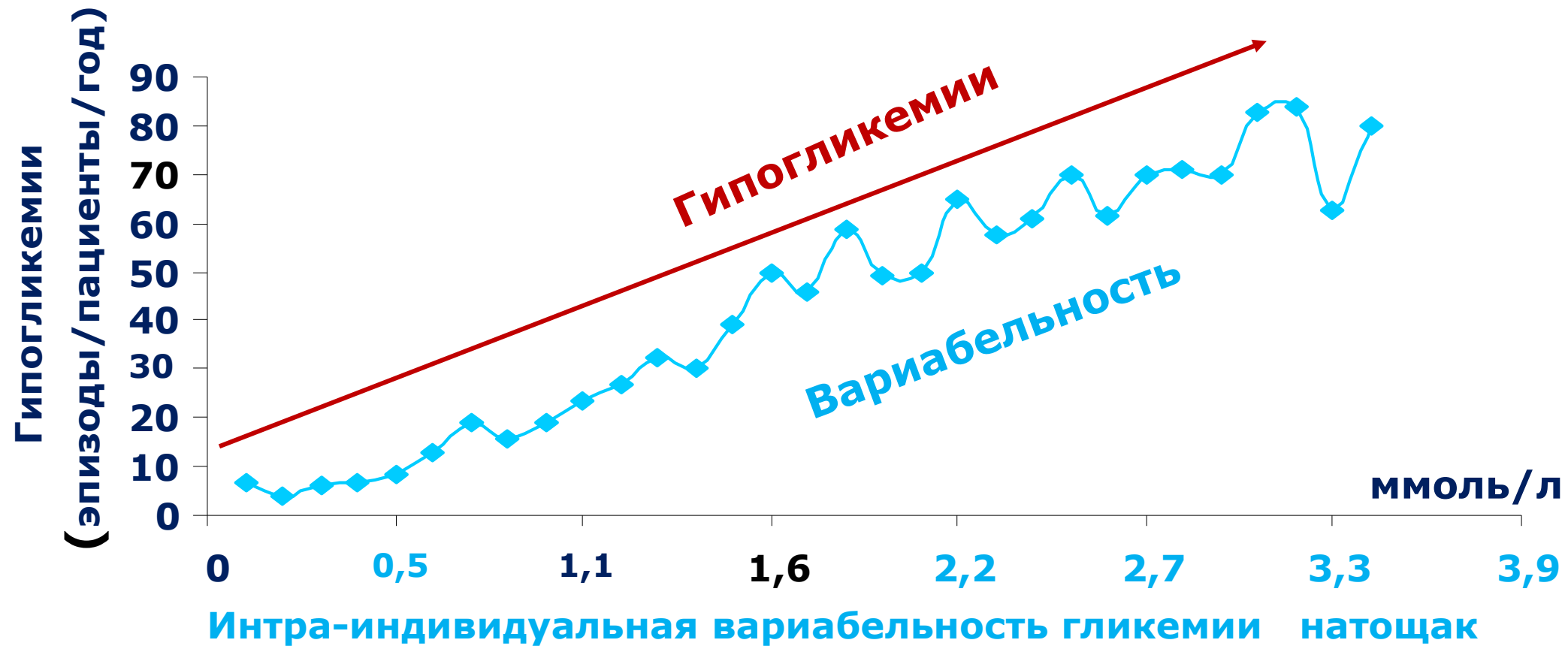
...на генно-инженерных инсулинах



...на аналогах инсулина человека



Вариабельность гликемии и частота гипогликемий



Последствия гипогликемии



Контроль сахарного диабета

- Целевые показатели гликемии не достигнуты



Качество жизни

- Снижение качества жизни
- Страх
- Ограничение социальной активности



Социально-экономические

- Потеря рабочего времени

Вариабельность при СД 2 типа ассоциирована с сердечно-сосудистыми осложнениями

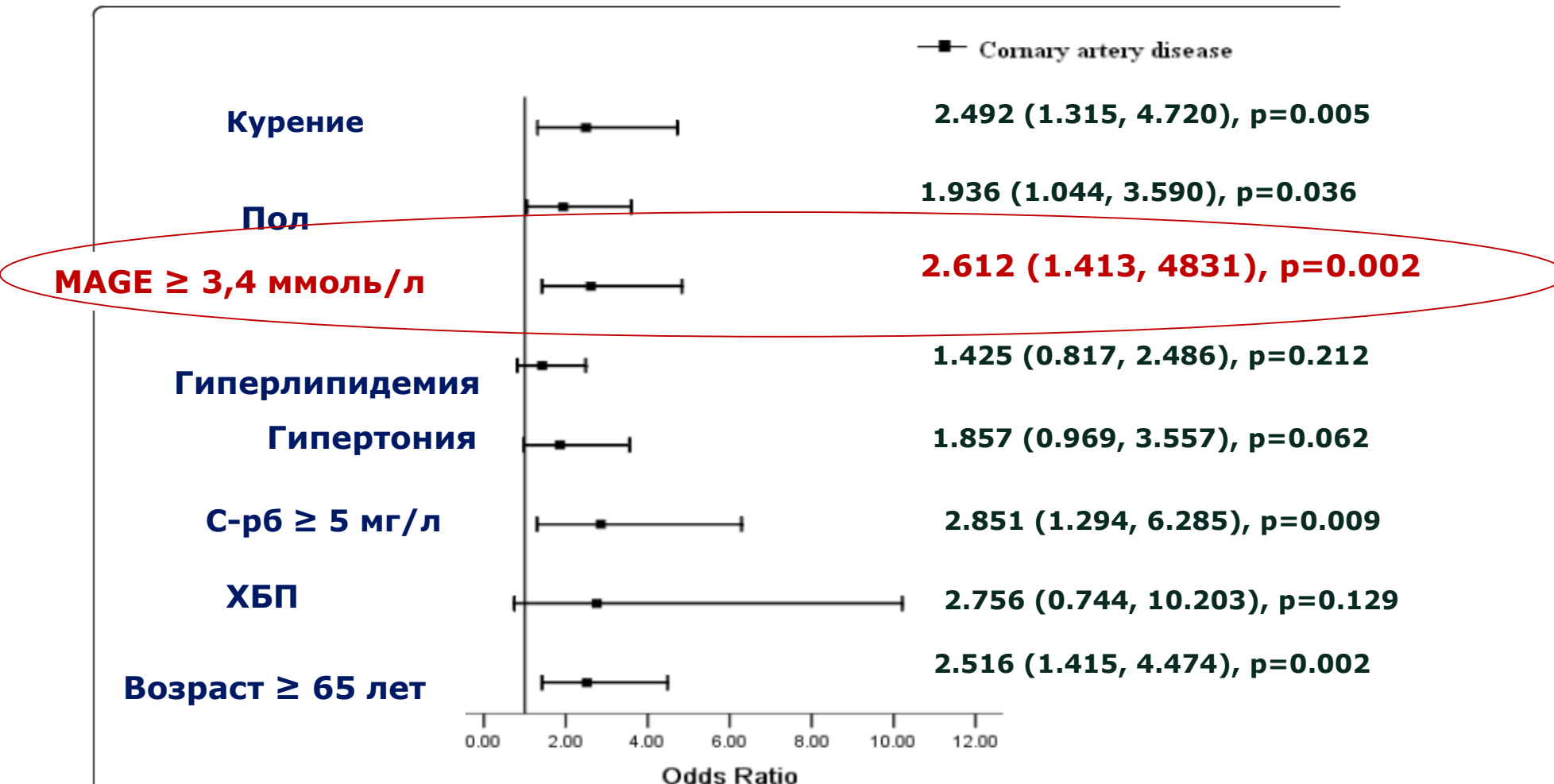


Figure 3 Multivariate analysis for independent determinants of coronary artery disease (CAD). Smoking, male, older age, MAGE hs-CRP were independent risk factors for CAD.

Гипогликемия и риск когнитивных нарушений у пациентов СД 2 типа

Table 2. Frequency of Hypoglycemic Episodes by Dementia Status				
	No. (%)		Age-Adjusted Incidence Rates per 10 000 Person-Years (95% CI)	Excess Attributable Risk per Year, % (95% CI) ^a
	Dementia (n = 1822)	Nondementia (n = 14 845)		
Any hypoglycemia				
No	1572 (10.34)	13 630 (89.66)	327.60 (311.02-343.18)	
Yes	250 (16.95)	1215 (83.05) ^b	566.82 (496.52-637.48)	2.39 (1.72-3.01)
No. of hypoglycemic episodes				
0	1572 (10.34)	13 630 (89.66)	327.60 (311.02-343.18)	
1	150 (14.84)	852 (85.16)	491.73 (412.60-570.80)	1.64 (0.91-2.36)
2	57 (22.26)	201 (77.74)	761.75 (561.24-962.27)	4.34 (2.36-6.32)
3 or more	43 (20.40)	162 (79.60) ^b	755.46 (526.46-984.46)	4.28 (2.10-6.44)

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aAttributable risk calculated as difference between rate in group and rate in reference group (0 hypoglycemic events).

^bP values were less than .001 and were calculated using the χ^2 test.

Абсолютный риск развития деменции увеличивается на 2,4% ежегодно, даже после одного эпизода любой гипогликемии

Причины вариабельности гликемии при СД

Независимое физиологическое влияние

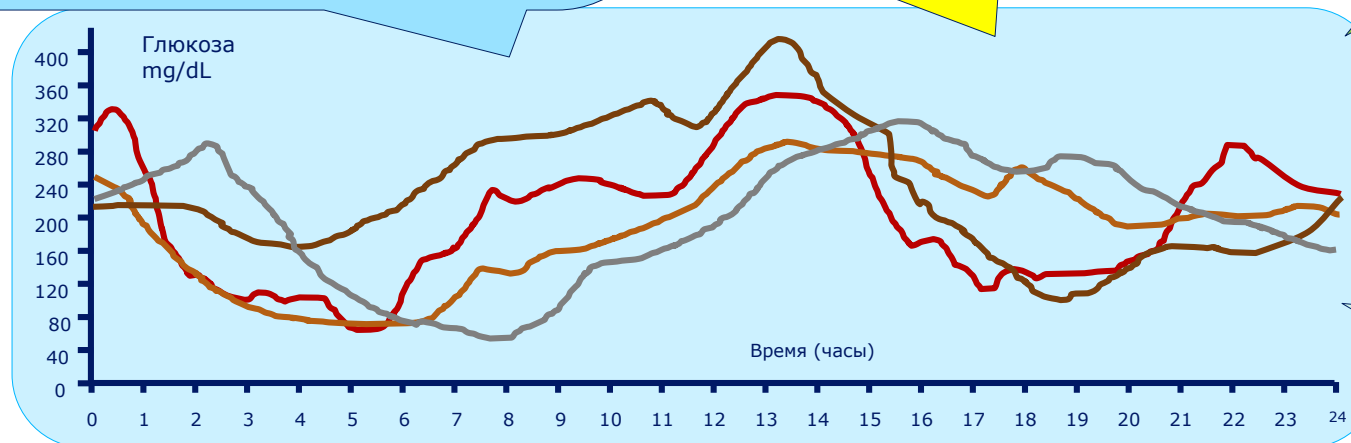
- Эндогенный инсулин
- Пища (время и состав)
- Функция почек и печени
- Контр регуляторный ответ
- Инсулинорезистентность
- Автономная нейропатия
- Физические упражнения
- Болезни
- Возраст
- Жировая ткань

Влияние на абсорбцию инсулина

- Кровоток/депо
- Жировая ткань
- Место инъекции

Фармакологическое влияние Свойства инсулина

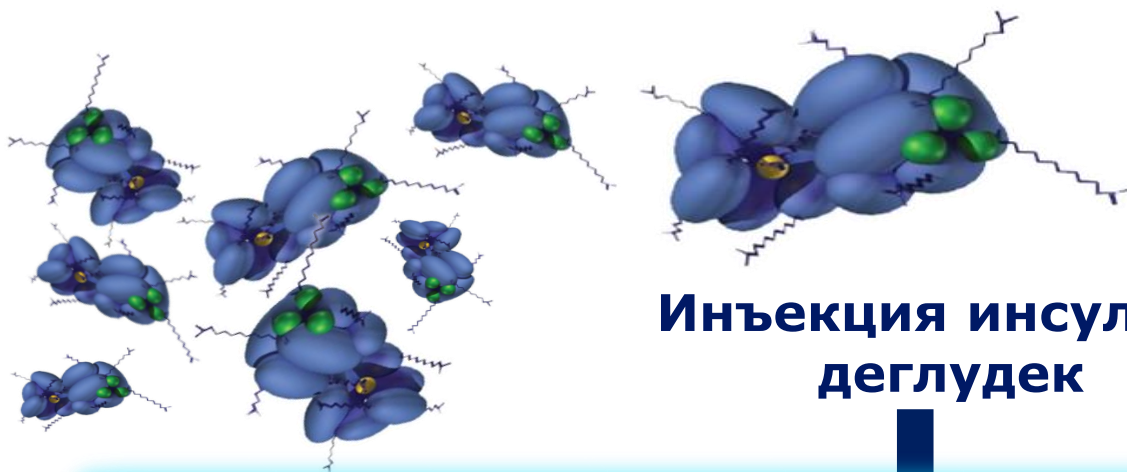
- ФК/ФД
- Предсказуемость действия
- Растворимость
- Дозы
- Концентрация
- Само-ассоциация молекул
- Связь с альбумином



Фармакологическое влияние Назначение

- Необходимость ресуспендирования
- Глубина инъекции
- Дозы
- Приверженность к лечению
- Знания

Инсулин деглудек: что происходит после инъекции



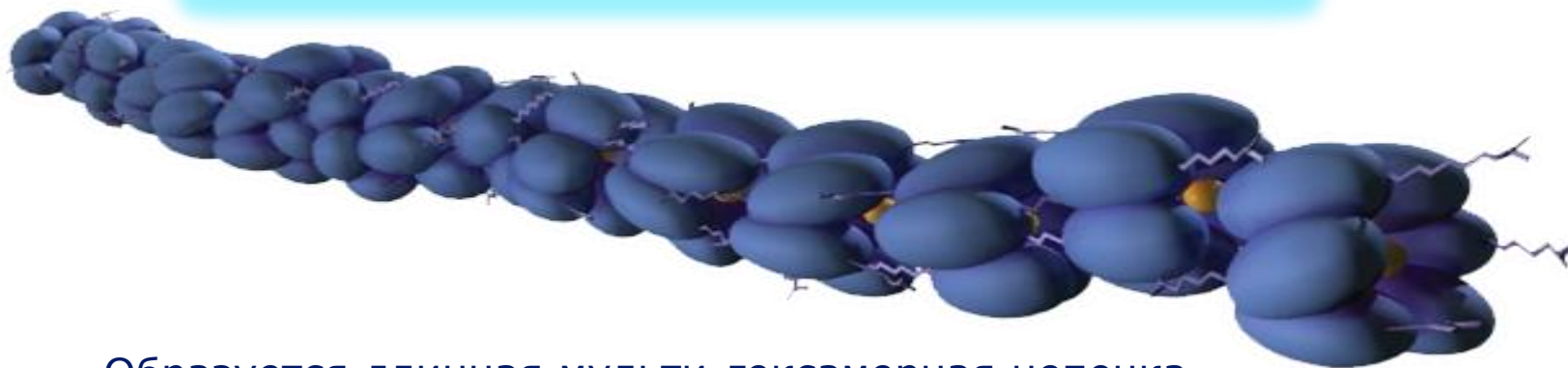
**Инъекция инсулина
деглудек**

**Сверхдлительное действие
непрерывное и стабильное
высвобождение**



[● Фенол; ● Zn^{2+}]

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

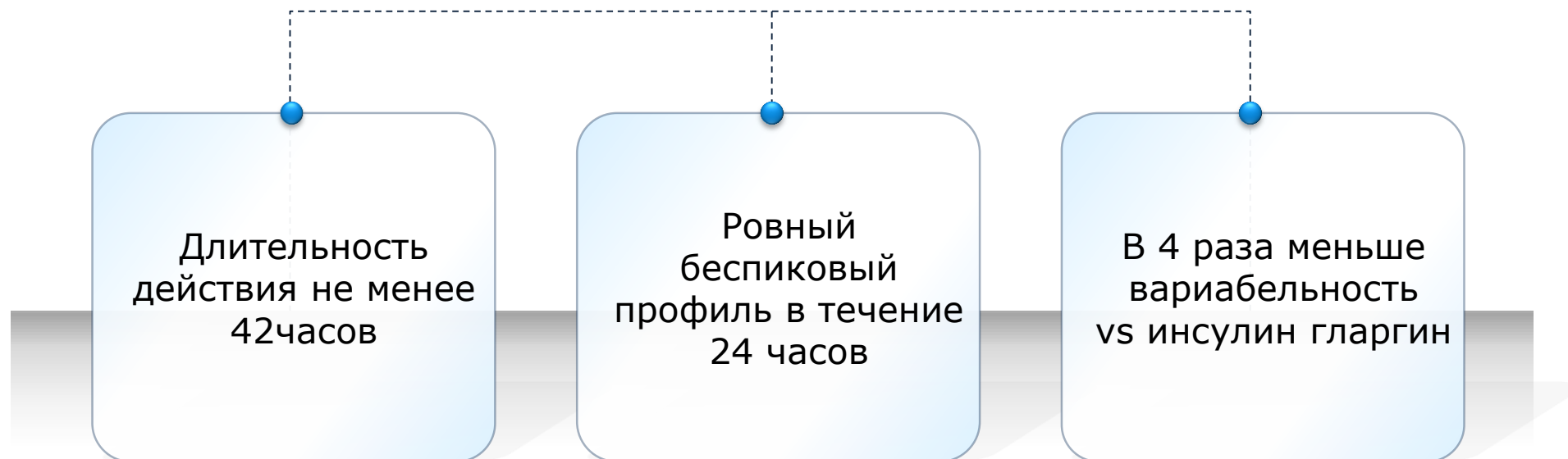
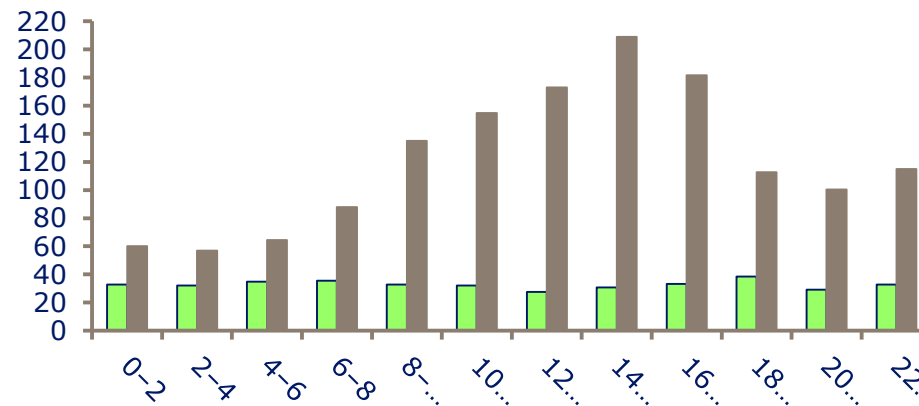


Образуется длинная мульти-гексамерная цепочка

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

Заключение ФК/ФД исследований

Инсулин деглудек обеспечивает:



Kurtzhals P, Heise T, Strauss HM, Böttcher SG, Granhall C, Haahr H, Jonassen I. Multi-hexamer formation is the underlying mechanism behind the ultra-long glucose-lowering effect of insulin degludec. *Diabetes*. 2011;60(suppl 1):LB12 (Abstract 42-LB); Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(9):859-864.

Пирамида доказательств

Высокая
достоверность



Низкая
достоверность



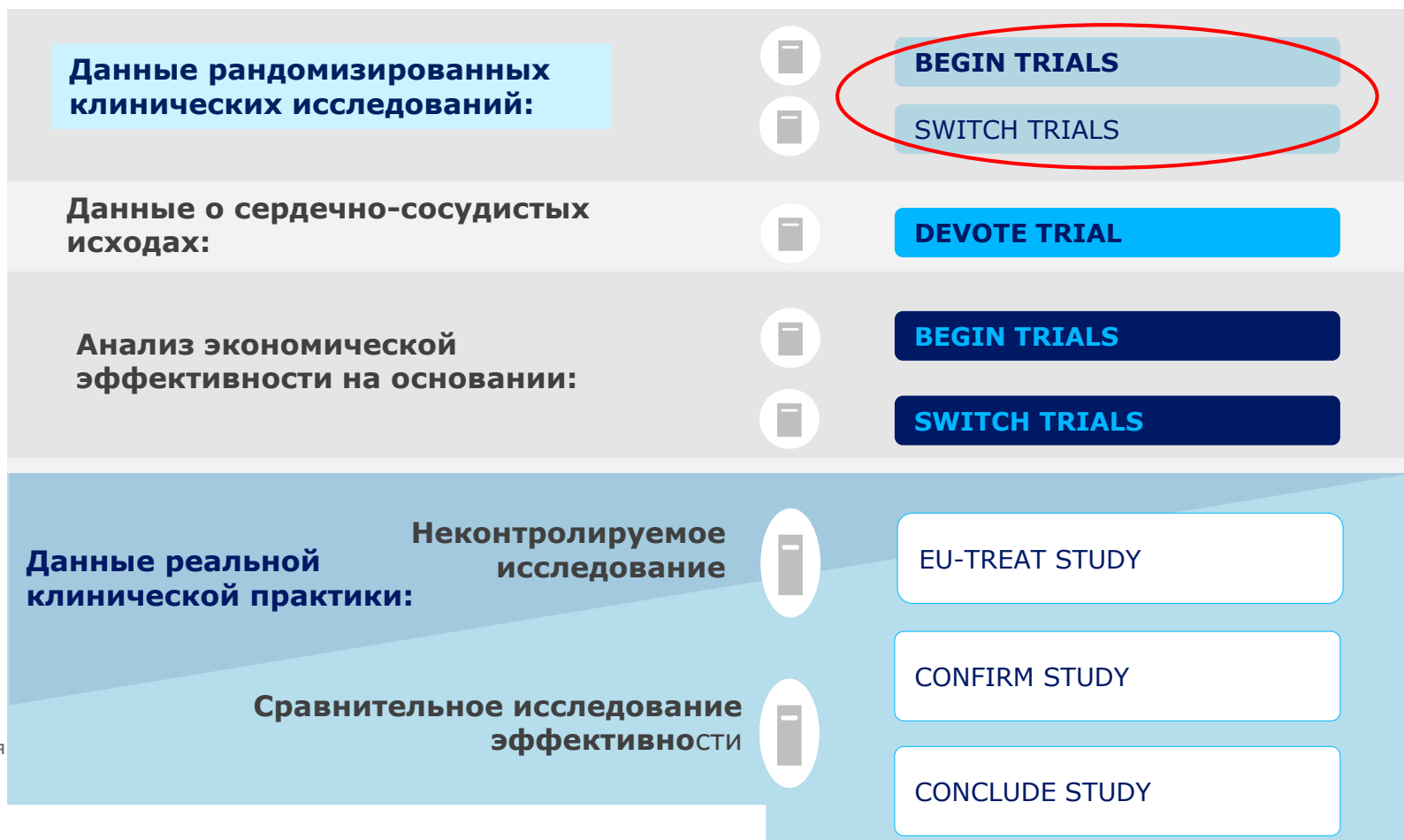
РКИ, рандомизированные контролируемые клинические исследования

*Overview of epidemiologic study designs (Chapter 6): From *Essentials of Epidemiology in Public Health* by Ann Aschengrau, Sc.D. and George R. Seage, III, Sc.D. Published by Jones and Bartlett (2003): 135–162, https://books.google.ca/books?id=QelGjoKOWTAC&pg=PA135&source=gbs_toc_r&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false; <http://guides.mcclibrary.duke.edu/c.php?g=158201&p=1036068>

Данные реальной клинической практики дополняют базу данных инсулина деглудек



СС, сердечно-сосудистая; РКИ, рандомизированные клинические исследования



Международное клиническое исследование BEGIN™ по изучению эффективности и безопасности применения инсулина деглудек



40 стран
>11,000 пациентов

Заключение по программе исследований инсулина деглудек BEGIN™ 3 фаза

	Гликемический контроль Гипогликемии			
	НbA _{1c} «не хуже»	Снижение ГПН	Всего	Ночные
ONCE LONG 3579 Basal Start MET ± DPP-4 vs insulin glargine	✓	✓	-18%	-36%
LOW VOLUME 3672 Basal Start MET ± DPP-4 vs insulin glargine	✓	✓	-14%	-36%
FLEX TYPE 2 3668 Basal-only MET ± SU/DPP-4 vs insulin glargine	✓	✓	+3%	-23%
BASAL-BOLUS TYPE 2 3582 Basal-bolus MET ± TZD vs insulin glargine	✓	✓	-18%	-25%
ONCE LONG-ASIA 3586 Basal Start OADs vs insulin glargine	✓	✓	-18%	-38%
BASAL-BOLUS TYPE 1 LONG 3583 Basal-bolus vs insulin glargine	✓		+7%	-25%
FLEX TYPE 1 3770 Basal-bolus vs insulin glargine	✓		+3%	-40%

Statistically significant difference

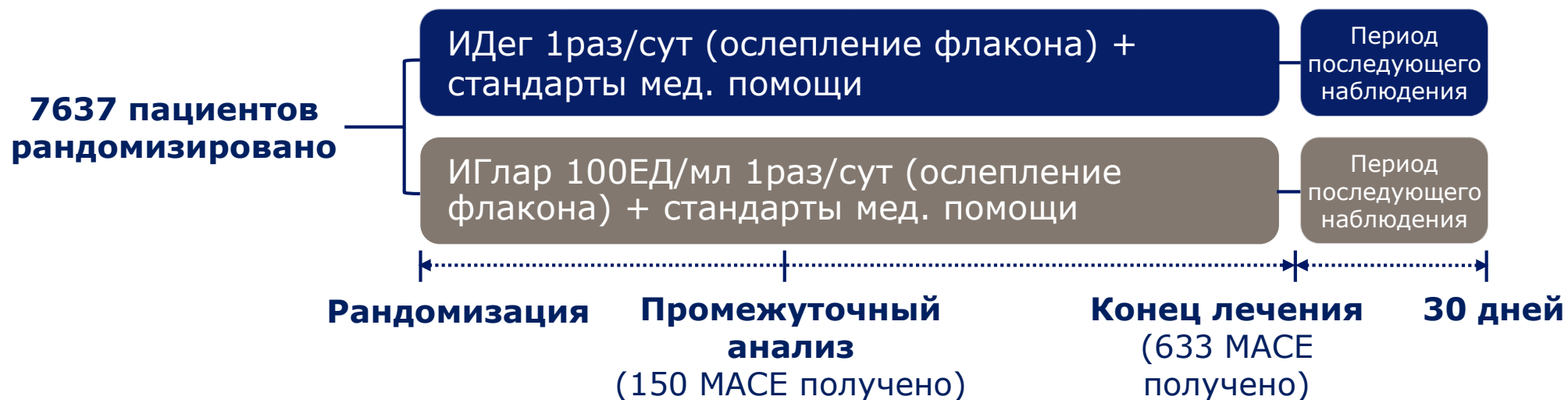
Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Ocampo Francisco AM, Pei H, Bode B. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9825):1489-1497; Data on file NN1250-3770. Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Denmark. Please contact Novo Nordisk for additional information; Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, Endahl L, Mathieu C. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN™ Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464-2471; Data on file NN1250-3672. Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Denmark. Please contact Novo Nordisk for additional information; Meneghini L, Atkin SL, Bain S, Gough S, Raz I, Blonde L, Begtrup K, Johansen T, Birkeland KI. Flexible once-daily dosing of insulin degludec does not compromise glycemic control or safety compared to insulin glargine given once daily at the same time each day in people with type 2 diabetes. Abstract presented at: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association: 24-28 June 2011: San Diego.

DEVOTE

Degludec Cardiovascular Outcomes Trial

*Сравнение сердечно-сосудистой безопасности
инсулина деглудек и инсулина гларгин 100
у пациентов с СД 2 типа с высоким риском
сердечно-сосудистых событий*

DEVOTE: дизайн исследования



Первичная конечная точка	Время от рандомизации до появления первого эпизода MACE: сердечно-сосудистой смерти ^{*†} , нефатального инфаркта миокарда [*] или нефатального инсульта [*]
Вторичные конечные точки	- Количество подтвержденных тяжелых эпизодов гипогликемии^{*‡} - Частота эпизодов тяжелой ночной гипогликемии^{*‡}

^{*} Подтвержденные внешним экспертным комитетом; [†] Сердечно-сосудистая смерть включает неопределенную причину смерти; [‡] Тяжелая гипогликемия - эпизод, требующий помощи третьего лица для активного введения углеводов, глюкагона или принятия других корректирующих действий. Концентрации ГК могут быть недоступны во время события, но неврологическое восстановление после возвращения ГК в норму считается достаточным доказательством того, что событие было вызвано низкой концентрацией ГК

ГК, глюкоза крови; MACE, тяжелые нежелательные сердечно-сосудистые события

Алгоритм титрации «лечение до цели»

Протокол титрации для целей гликемии (4,0–5,0 ммоль/л)

Альтернативный протокол титрации для целей гликемии (5,1–7,0 ммоль/л)

Альтернативный алгоритм титрации не был указан в протоколе СИГК, самостоятельно измеренный уровень глюкозы в крови

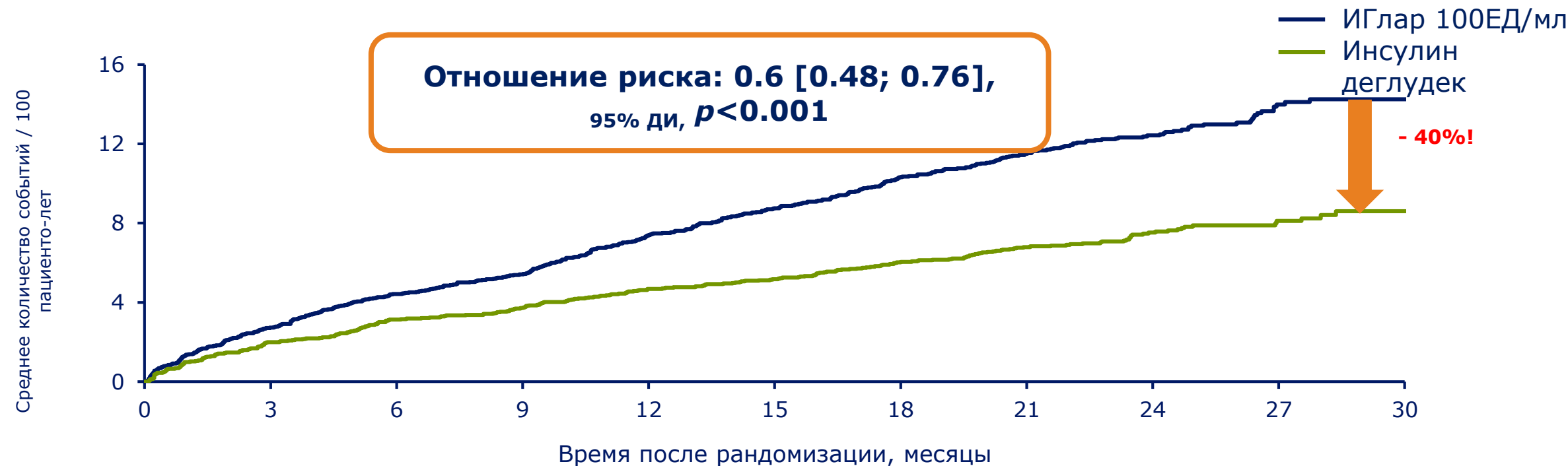
Самое низкое из трех измерений для СИГК до завтрака один раз в неделю	Титрация базального инсулина
ммоль/л	ЕД
<4.0	-2
4.0–5.0	0
5.1–7.0	+2
>7.0	+4
Самое низкое из трех измерений для СИГК до завтрака один раз в неделю	Титрация базального инсулина
ммоль/л	ЕД
<5.0	-2
5.1–7.0	0
>7.0	+2

Выводы по сердечно-сосудистым исходам

- **Инсулин деглудек обладает схожей безопасностью по сравнению с ИГлар 100ЕД/мл**, что было подтверждено при оценке времени до первого события 3-компонентного MACE
- Оцениваемое **отношение рисков составило 0.91** [0.78; 1.06]_{95% ди}
- **Отношение рисков сохранялось в:**
 - 3-х компонентном MACE
 - Отдельных компонентах MACE: нефатальный инсульт, нефатальный ИМ, СС смерть*
 - Смерть от всех причин

*СС смерть включала в себя смерть от всех причин

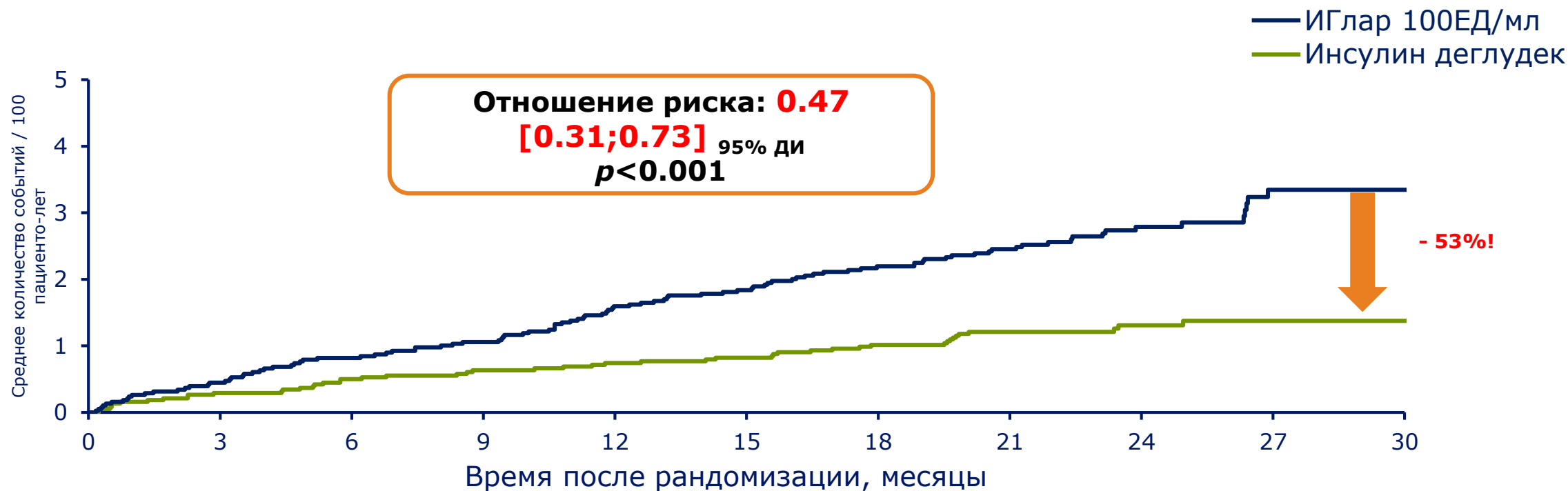
Тяжелая гипогликемия



	Инсулин деглудек (N=3818)		ИГлар 100ЕД/мл (N=3819)	
	Е	R	Е	R
подтвержденные эпизоды	280	3.70	472	6.25

Е, количество эпизодов; R, эпизоды на 100 пациенто-лет наблюдения;
Полный анализ данных; Среднее количество подтвержденных тяжелых гипогликемических эпизодов. Число событий анализируется с использованием отрицательной биномиальной регрессионной модели с использованием лог-ссылки и логарифма времени наблюдения (100 лет
Steven P. Marso et al, The New England Journal of medicine, 2017/DOI:10.1056/NEJMoa1615692

Тяжелая ночная гипогликемия



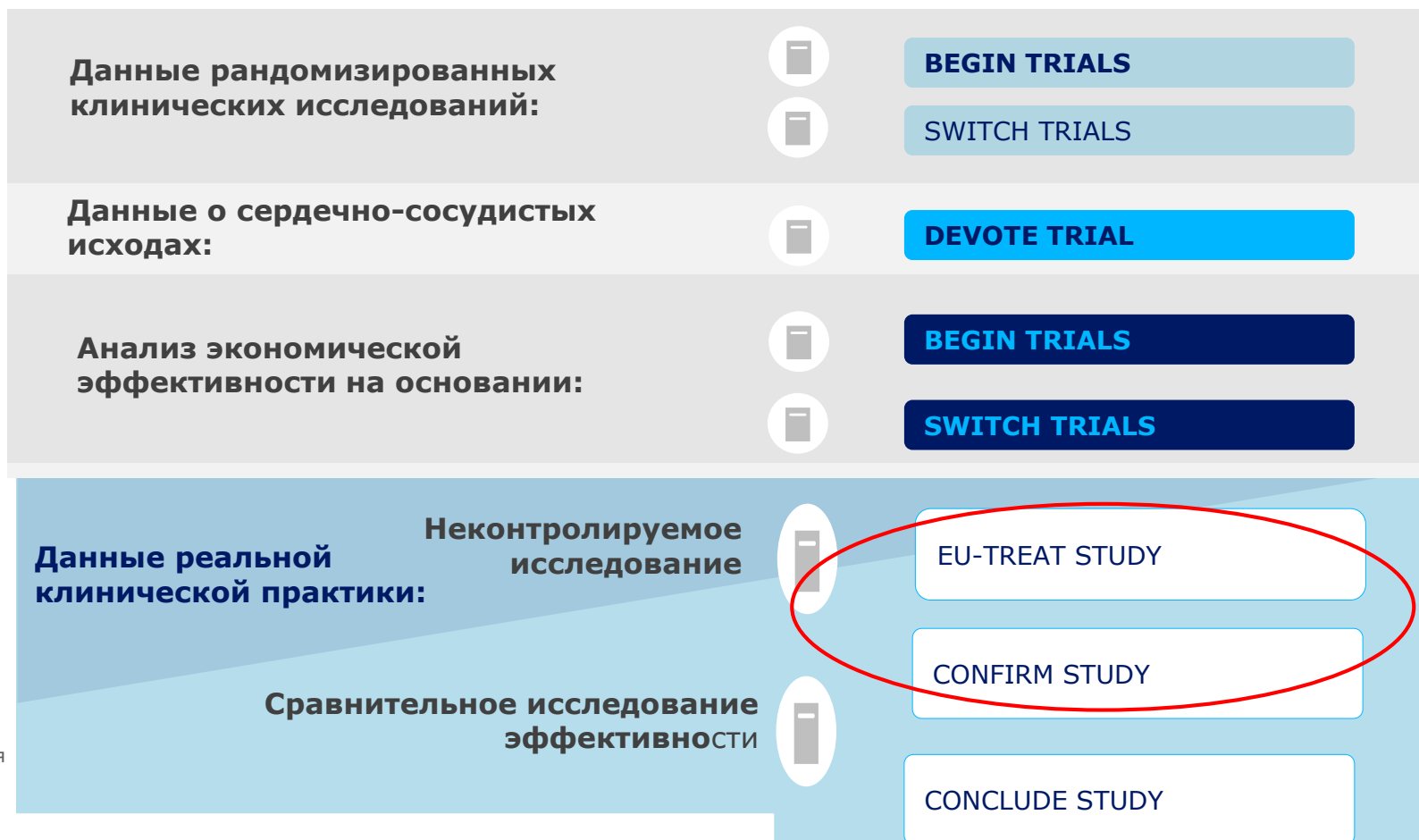
	Инсулин деглудек (N=3818)				ИГлар 100ЕД/мл (N=3819)			
	N	%	E	R	N	%	E	R
подтвержденные эпизоды	37	1.0	48	0.64	73	1.9	106	1.39

Полный анализ данных; Ночная гипогликемия: подтвержденный ВЭК тяжелый гипогликемический эпизод с сообщенным исследователем началом между 00:01 и 05: 59. Число эпизодов анализируется с использованием отрицательной биномиальной регрессионной модели с использованием лог-ссылки и логарифма времени наблюдения (100 лет) в качестве смещения, E, количество эпизодов; R, эпизоды на 100 пациенто-лет наблюдения;

Данные реальной клинической практики дополняют базу данных инсулина деглудек



СС, сердечно-сосудистая; РКИ, рандомизированные клинические исследования



EU-TREAT:

European TRESiba AudiT

Европейский аудит инсулина деглудек



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

Многонациональное наблюдательное исследование
оценки эффективности инсулина деглудек,
его фактического использования
и влияния на ресурсы здравоохранения
в рутинной медицинской практике у больных с СД¹

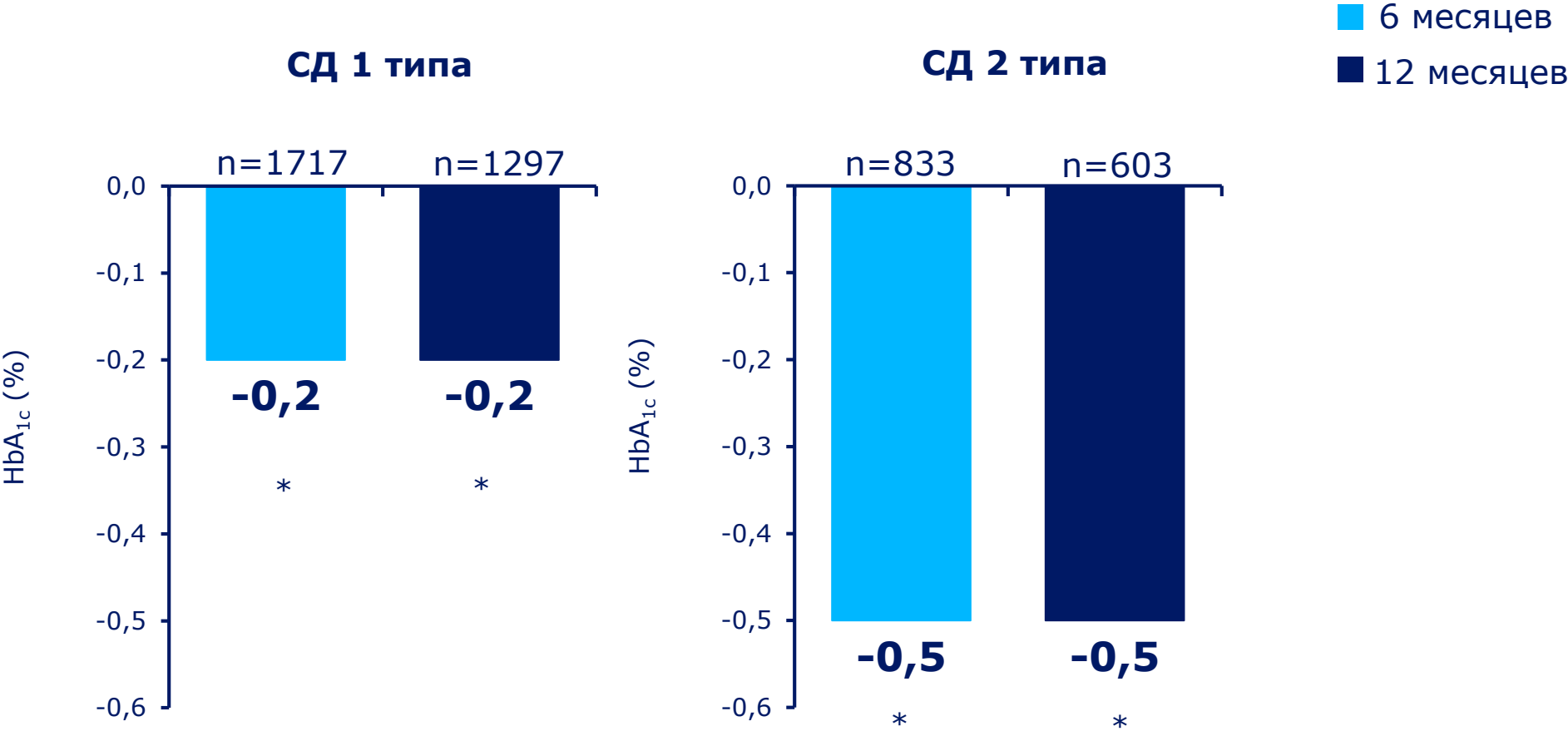
Участники: 2550 пациентов с СД 1 или 2 типа, которые перешли на инсулин деглудек¹

EU-TREAT: цели

В популяции больных с СД 1 и 2 типа, переведенных с базального ($\pm$ болюсного) инсулина на ИДег ($\pm$ болюс), оценивалось:

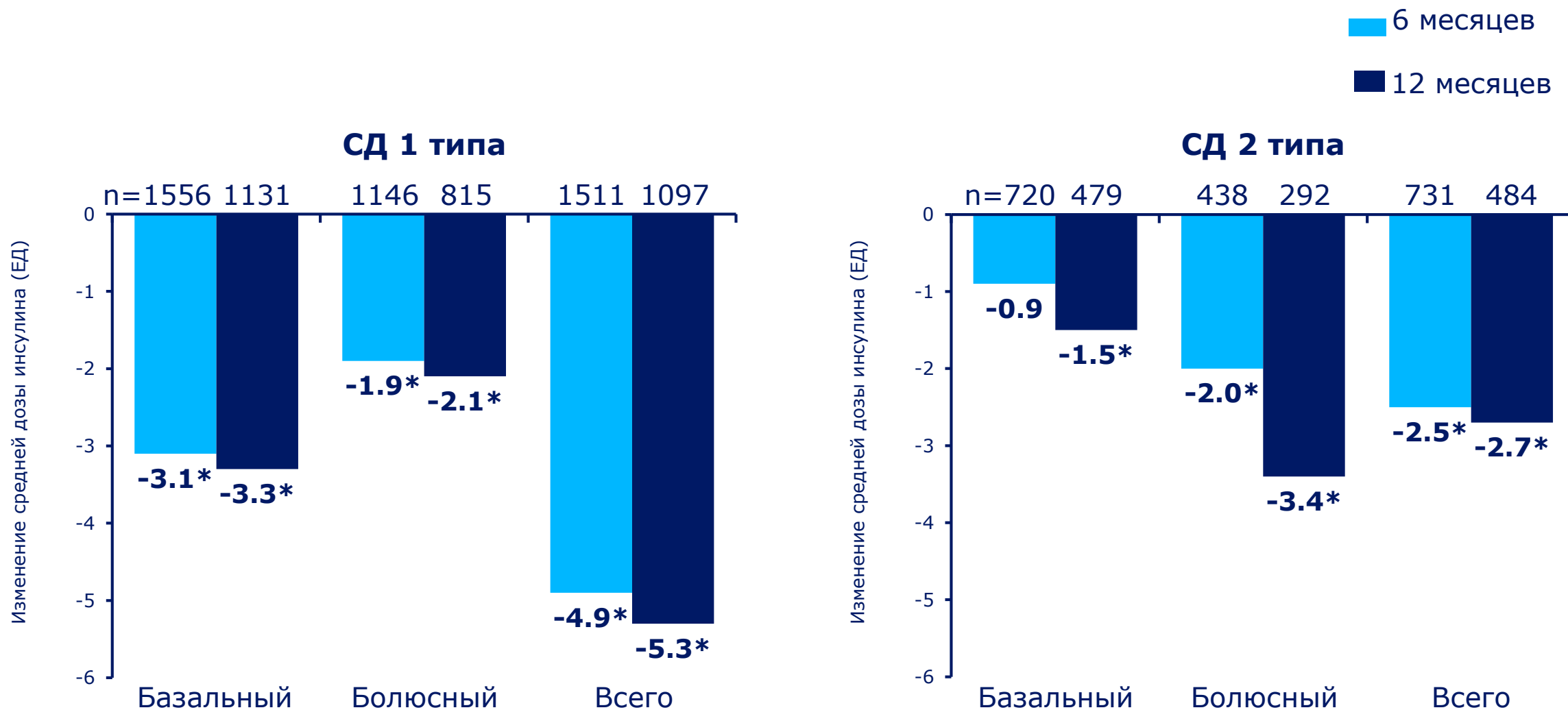
- **Гликемический контроль** через 6 и 12 месяцев лечения ИДег
- **Суточная доза инсулина** (базальная, болюсная и общая)
- **Возникновение эпизодов гипогликемии**

Изменение HbA_{1c} относительно исходного уровня



* $p < 0,001$. 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
СД1, сахарный диабет 1 типа; СД2, сахарный диабет 2 типа
. Siegmund *et al. Diabetes* 2017;66

Расчетные изменения средних суточных доз инсулина

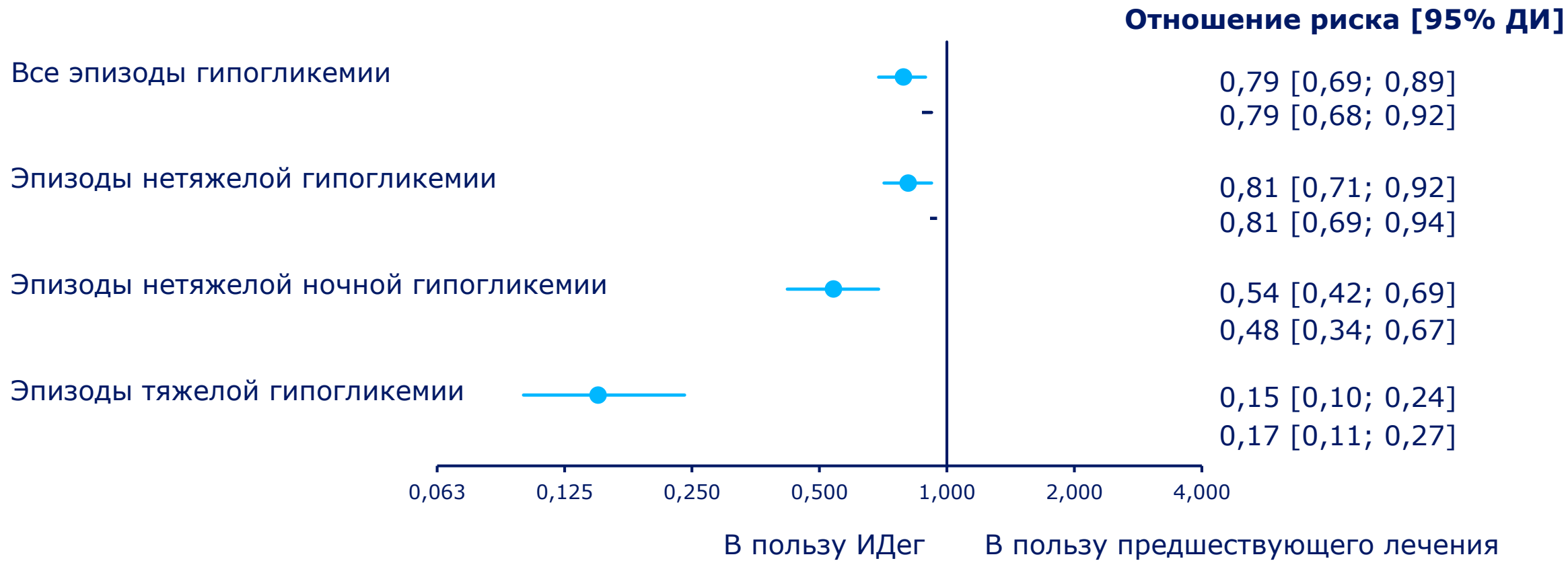


*Значимое снижение по сравнению с исходным уровнем
СД1, сахарный диабет 1 типа; СД2, сахарный диабет 2 типа
. Siegmund et al. Diabetes 2017;66

Гипогликемия

СД 1 типа

■ 6 месяцев
■ 12 месяцев



Отношения рисков основаны на отрицательной биномиальной регрессии 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
ДИ, доверительный интервал; ИДег, инсулин деглудек; СД1, сахарный диабет 1 типа
. Siegmund *et al. Diabetes* 2017;66

СД 1 типа: гипогликемии



СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ГИПОГЛИКЕМИЙ
В ЦЕЛОМ

НА **21%**

$p < 0,001$

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ЛЕГКИХ
ГИПОГЛИКЕМИЙ

НА **19%**

$p = 0,001$

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ЛЕГКИХ НОЧНЫХ
ГИПОГЛИКЕМИЙ

НА **46%**

$p < 0,001$

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ
ГИПОГЛИКЕМИЙ

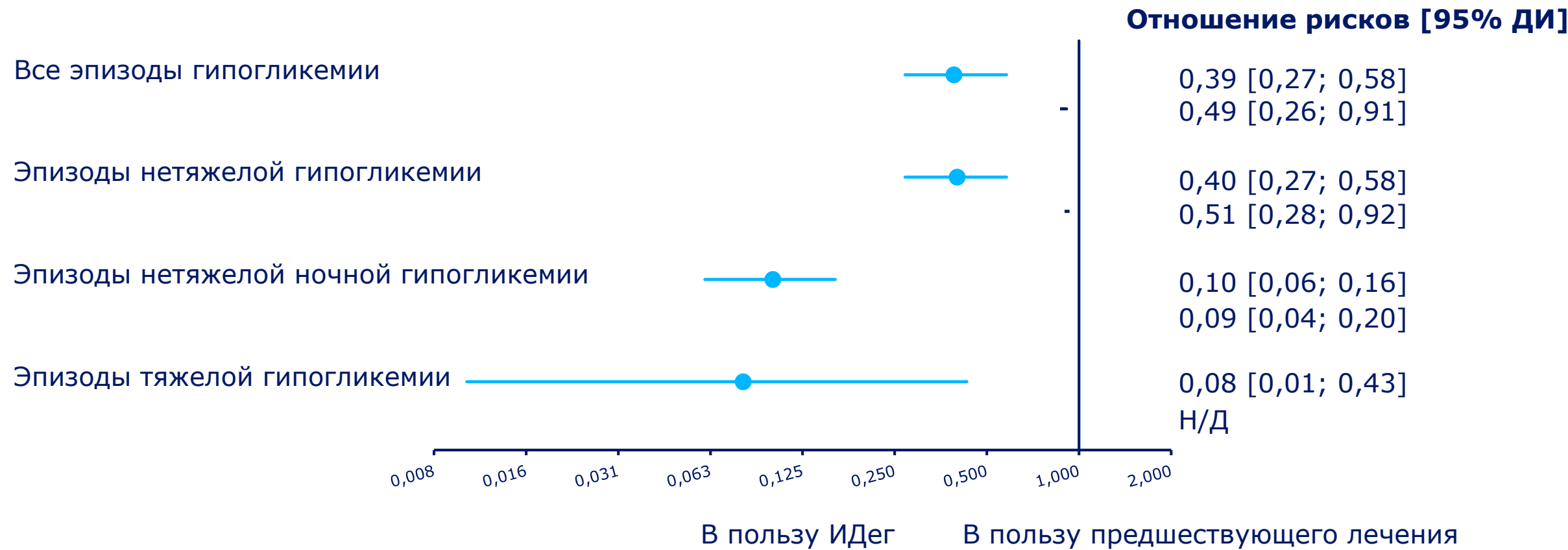
НА **85%**

$p < 0,001$

Гипогликемия

СД 2 типа

■ 6 месяцев
■ 12 месяцев



Н/Д, оценки нельзя предоставить вследствие недостаточного кол-ва
Отношения рисков основаны на отрицательной биномиальной регрессии 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
ДИ, доверительный интервал; ИДег, инсулин деглудек; СД2, сахарный диабет 2 типа
. Siegmund *et al. Diabetes* 2017;66

СД 2 типа: гипогликемии



СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ГИПОГЛИКЕМИЙ
В ЦЕЛОМ

НА **61%**

$p < 0,001$

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ЛЕГКИХ
ГИПОГЛИКЕМИЙ

НА **60%**

$p < 0,001$

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ЛЕГКИХ НОЧНЫХ
ГИПОГЛИКЕМИЙ

НА **90%**

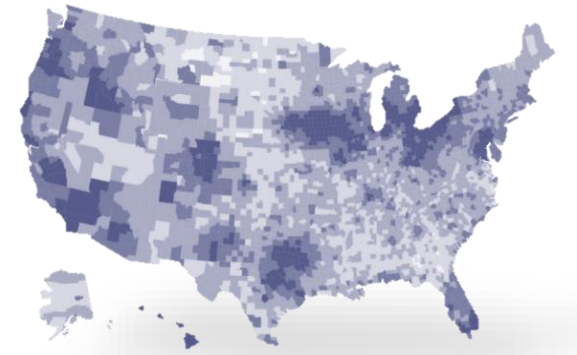
$p < 0,001$

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ
ГИПОГЛИКЕМИЙ

НА **92%**

$p < 0,001$

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 300 ЕД/мл у 4056 пациентов с СД 2 типа, начавших терапию базальным инсулином (инсулин наивные)

Tibaldi J, Haldrup S, Sandberg V, *et al.* Clinical Outcome Assessment of the Effectiveness of Insulin Degludec (Degludec) in Real-life Medical Practice (CONFIRM): A Comparative Effectiveness Study of Degludec and Insulin Glargine 300U/mL (Glargine U300) in 4,056 Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes (T2D) Oral/poster presentation. 78th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Orlando, Florida, US. June 2018.

Проведение выборки

Исключены

- Назначение более одного типа инсулина на момент старта инсулинотерапии
- Младше 18 лет
- Не указан пол
- Предшествующая терапия любым базальным или прандиальным инсулином
- Нет исходного измерения HbA1c
- Регистрация беременности в период перевода

Снижение влияния вмешивающихся факторов

Для контроля вмешивающихся факторов при оценке эффектов лечения, в отсутствие рандомизации, отбор подобного по вероятности используется для достижения сопоставимости двух групп с точки зрения наблюдаемых ковариат

В исследование были включены только пациенты при старте инсулинотерапии. Включение всех пациентов с СД затрудняет контроль за потенциальными помехами, поскольку эти факторы часто влияют на лечение

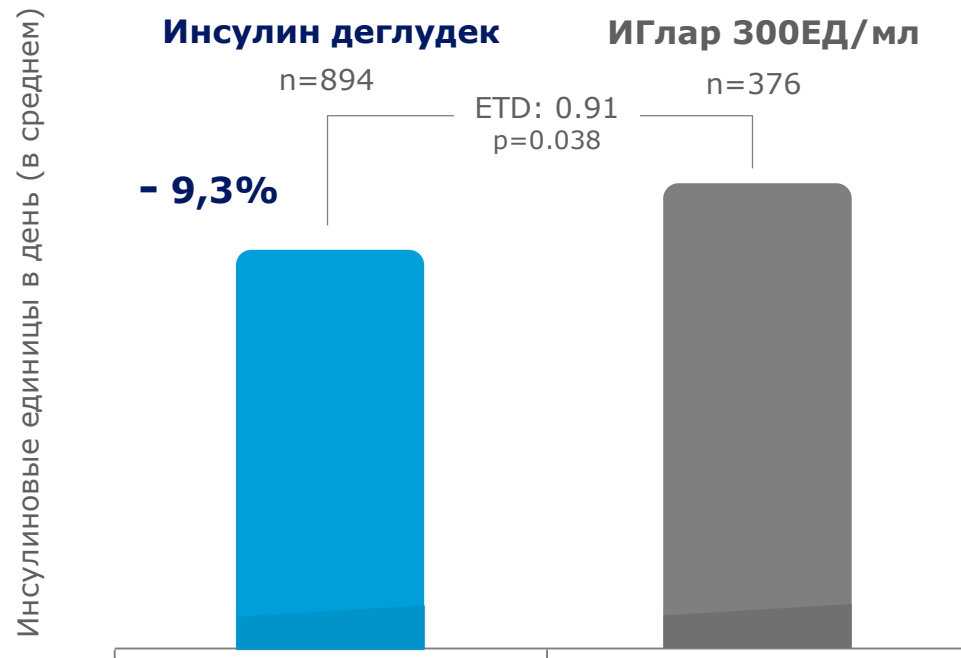


Суточная доза базального инсулина значительно ниже на инсулине деглудек vs ИГлар 300ЕД/мл к 6-му месяцу



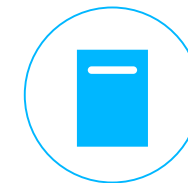
К концу исследования **доза инсулина деглудек** была **на 9,3%** ниже vs ИГлар 300ЕД/мл ($p = 0,038$)

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



Общее количество пациентов: **4,056**

Инсулин
дегludeк

VS

Реальная клиническая
практика

ИГлар 300ЕД/мл

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

Результаты CONFIRM:

- улучшение гликемического контроля при более низких дозах инсулина,
- более низкий риск развития гипогликемии,
- более низкий риск прекращения терапии на инсулине дегludeк vs ИГлар 300ЕД/мл

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

Перевод на инсулин деглудек при СД 1 типа

- С базального инсулина в базис-болюсной терапии при введении инсулина 1 раз в день
при $HbA_{1c} > 8\%$ - перевод 1:1 (ЕД)
- Для пациентов на базальной терапии 2 раза в день или
при $HbA_{1c} < 8\%$ требуется индивидуальное дозирование

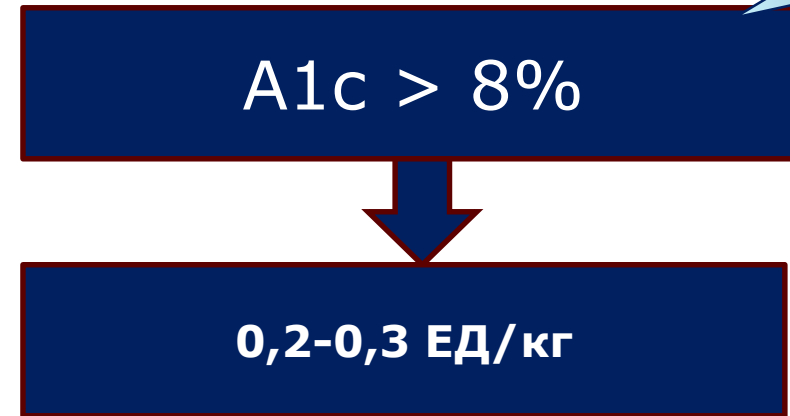
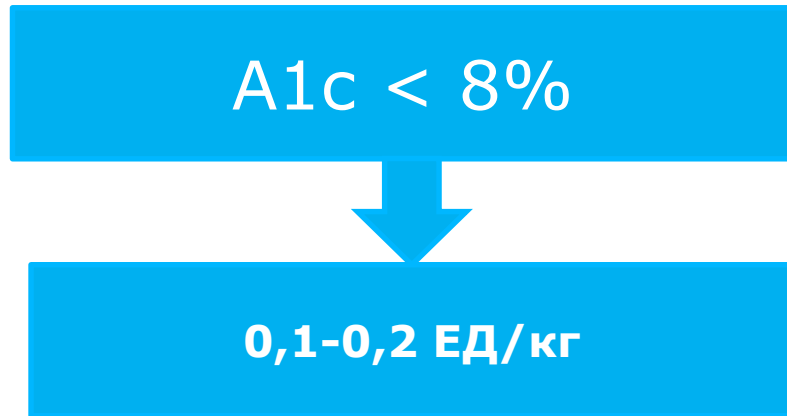


- **уменьшение дозы на 20-40%**
для уменьшения
риска гипогликемий!

Старт с инсулина деглудек при СД 2 типа

Можно ли стартовать с больших доз?

1-2 раза в
неделю



Титрация дозы каждые **7 дней** до достижения цели гликемии

- Гликемия натощак > 10,0 ммоль/л - добавление 4 ЕД
- Гликемия натощак 7,8-10,0 ммоль/л – добавление 2 ЕД
- Гликемия натощак 5,6- 7,7 ммоль/л – добавление 1 ЕД

При гипогликемии уменьшение дозы на:

- ГП < 3,9 ммоль/л: на 10-20% от суточной дозы
- ГП < 2,2 ммоль/л: на 20-40% от суточной дозы

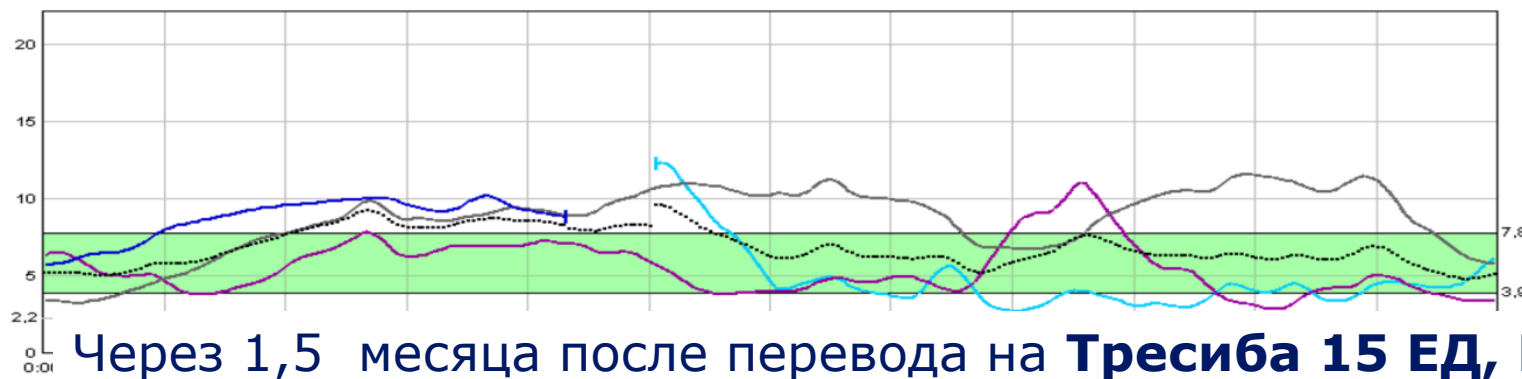
Клинический случай 1

Пациент К., 47 лет

Сахарный диабет 1 типа. Стаж заболевания - 16 лет. **ИМТ=21 кг/м²**

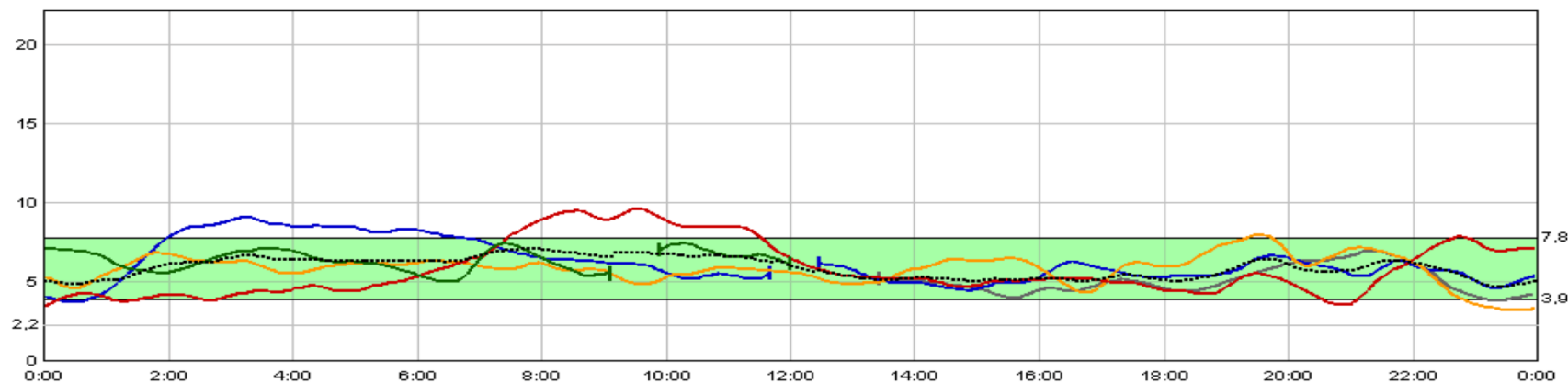
Инсулинотерапия: **Гларгин 18 ЕД в 22.00, Новорапид** п/з 2ЕД:1 ХЕ, п/о 2 ЕД:1ХЕ, п/у 1,5 ЕД:1ХЕ.

HbA1c 5,5 – 6,1 %, гликемия при самоконтроле **2,8 – 15 ммоль/л**. За последний год - 2 эпизода тяжелых гипогликемий с потерей сознания



Средний уровень
 $6,8 \pm 2,6$ ммоль/л,
гипогликемии 15%
времени
исследования

Через 1,5 месяца после перевода на **Тресиба 15 ЕД, Новорапид** п/з 1,5ЕД:1ХЕ, п/о 1 ЕД:1ХЕ, п/у 1 ЕД:1ХЕ



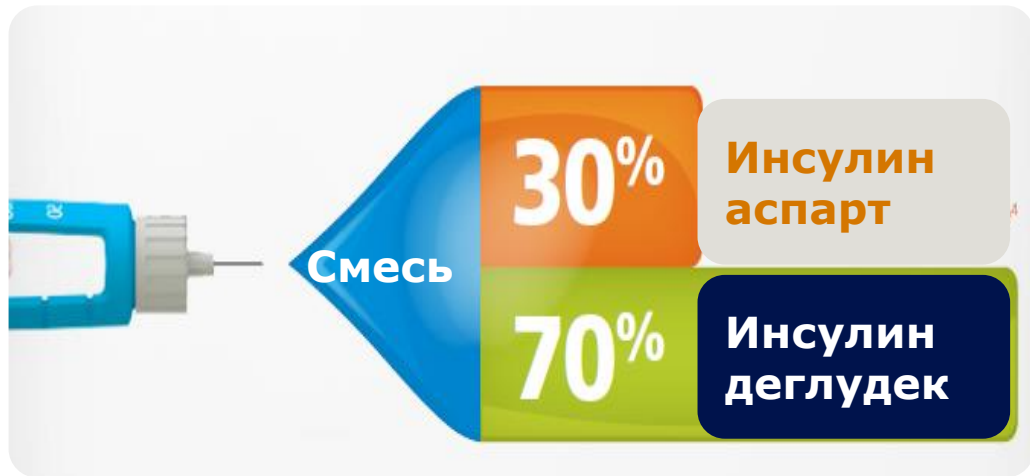
Средний уровень
 $5,9 \pm 1,3$ ммоль/л,
гипогликемии до 4%
времени
исследования

Клинический случай 2



- Пациент П, **56 лет**, с диагнозом **СД 2 типа**
- **Жалобы:** на боли в ногах, снижение зрения, отмечает периодическую слабость, дрожь в руках, потливость, нарушение зрения (расплывчатость контуров) – купирует сладким соком
- Работает **таксистом**, диету не соблюдает; ИМТ=34кг/м²
- Принимает **метформин** по 850 мг x 2 раза в день и **глимепирид 4 мг**
- **НвА1с – 8,7%**
- Гликемия натощак до 9,5 ммоль/л, постпрандиальная до 13 ммоль/л
- _____
- Переведен на инсулин **Тресиба 26 Ед** в сутки в сочетании с **метформин 2500 мг в сутки, ситаглиптин 100 мг в день**
- **НвА1с через 4 мес – 7,4%** , эпизоды гипогликемии не беспокоят

Райзодег® это уникальный препарат...



Первая комбинация базального инсулина сверхдлительного действия (деглудек) и ультракороткого инсулина (аспарт) в соотношении 70% и 30% в одном растворе

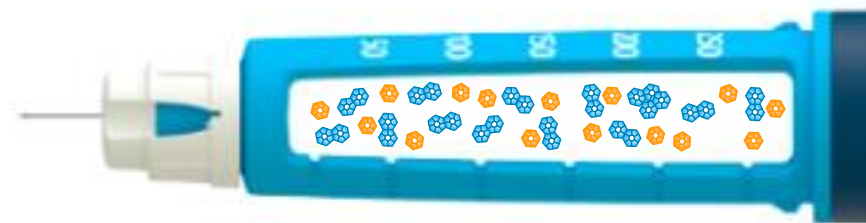


Не требует ресуспендирования

Комбинация инсулина ИДег и ИАсп возможна по причине стабильности дигексамеров в растворе

В лекарственной форме

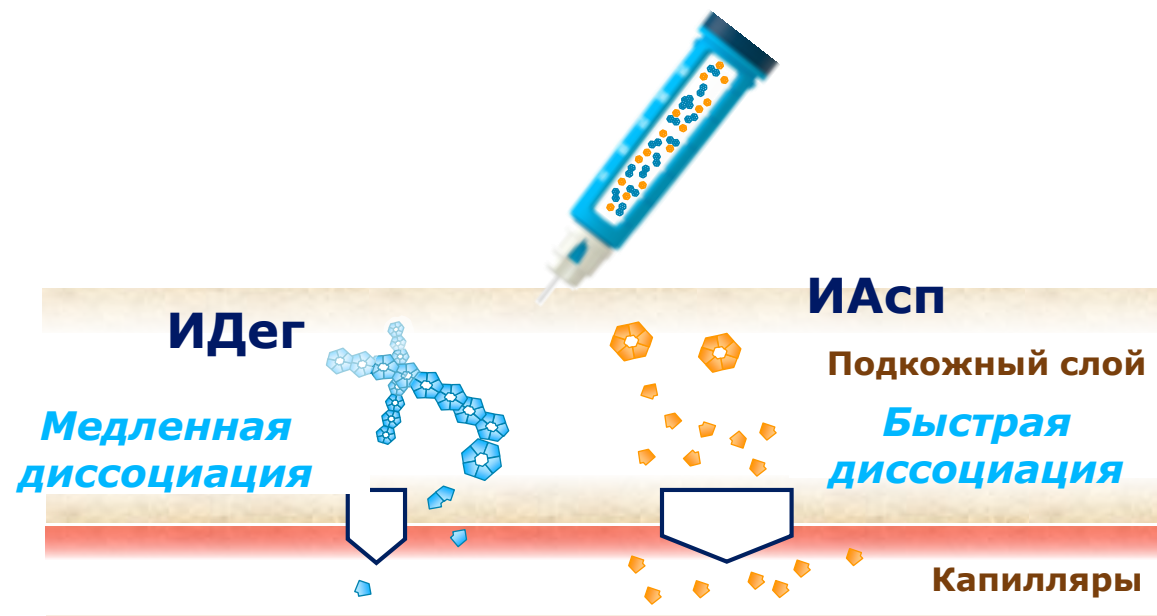
ИДегАсп = ИДег (70 %) + ИАсп (30 %),
находятся отдельно в одном растворе



Дигексамеры ИДег Гексамеры ИАсп



В подкожном депо



В чем преимущества инсулина Райзодег®?

- **Просто:** относительно простой режим инсулинотерапии¹
- **Эффективно:** адекватный контроль гликемии с достижением целевых значений гликемии и HbA1c у большей части пациентов*
- **Безопасно:** меньший риск гипогликемий по сравнению с другими готовыми смесями инсулинов (vs НовоМикс® 30)²
- **Удобно:** меньшее количество инъекций в сутки¹



Более высокая удовлетворенность пациентов лечением³

1. Cooper et al. Diabetologia. 2014 ; 57 (Suppl.1):S69. Abstract 147

2. Fulcher et al. Diabetes. 2014; 63 (Suppl.1):A225. Abstract 882-P

3. Vaag et al. Diabetologia. 2013; 56 (Suppl.1):S83. Abstract 187, Kaneko et al. Diabetes Research and Clinical Practice. 2015; 107:139-147

* Trial 4T , Controlled Clinical Trials number: 51125379

Возможность гибкого введения Райзодег® во время основных приемов пищи:^{1,4}

RU.RYZ.12.08.2015



Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
	13.00					Поздний завтрак
	Вылет в 17.00					11.00
18.00	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00

- В равновесном состоянии введение Райзодег® два раза в сутки обеспечивает такой же базальный сахароснижающий эффект, что и введение в эквивалентной общей суточной дозе
- Сахароснижающий эффект базального компонента в равновесном состоянии зависит от дозы, а не от частоты введения
- Если доза Райзодег® пропущена, пациент может ввести следующую дозу в этот же день со следующим основным приемом пищи, а затем вернуться к своему привычному режиму введения препарата
- Не следует вводить дополнительную дозу для компенсации пропущенной дозы без связи с приемом пищи

*<http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/rezultaty-zasedaniy-komissii-minzdrava-rossii-po-formirovaniyu-perechney-lekarstvennyh-preparatov>

**Соотношение может варьироваться

Дозирование ИДегАсп



- ИДегАсп назначается **1 или 2 раза в день с основными приемами пищи**
- ИДегАсп позволяет **гибкое использование во времени**
- Если инъекция ИДегАсп пропущена, пациент может сделать инъекцию со следующим приемом пищи в этот день и впоследствии возобновить обычный график инсулинотерапии
- **Минимальный интервал между 2-мя инъекциями – 4 часа**

Кому показана терапия инсулином Райзодег®?

Просто, эффективно, безопасно, удобно



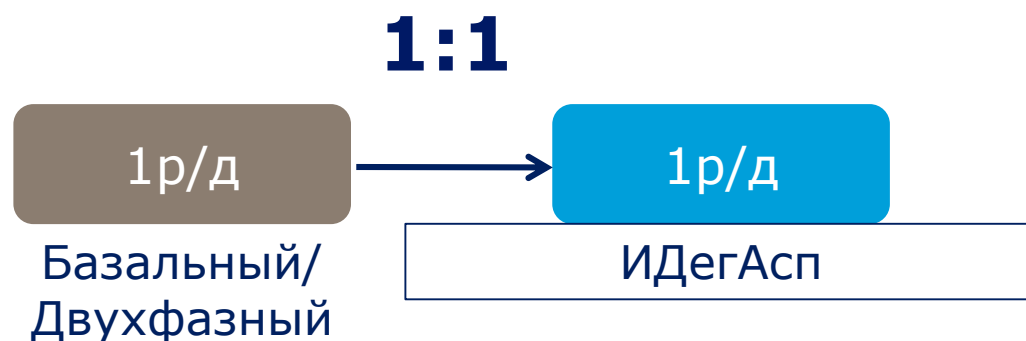
- **Старт с 1 (редко!) или 2-х инъекций в основные приемы пищи;**
- **Альтернатива базис-болюсной терапии**, для пациентов, у которых данный режим терапии по различным причинам **труден для выполнения** (большинство пациентов со 2 типом!);
- Альтернатива для **перевода пациентов с других микс-инсулинов;**
- А также :
 - **Пожилым пациентам;**
 - **Пациентам с низкой приверженностью лечению;**
 - **Пациентам, имеющим 1 основной прием пищи;**
 - **Пациентам, соблюдающим пост** (в христианстве, исламе, иудаизме)
 - Пациентам, которым прием других НССП противопоказан (СКФ<45 мл/мин/1,73м²)

Дозирование ИДегАсп:

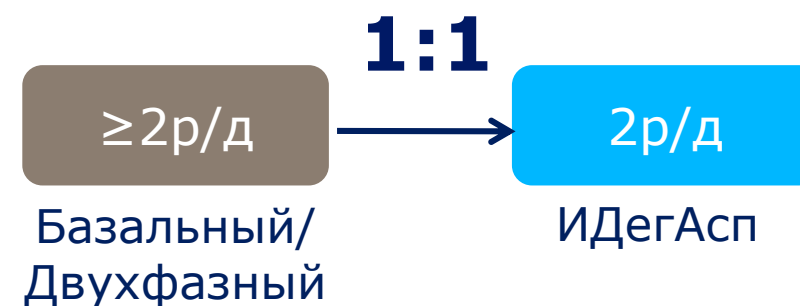
Старт инсулинотерапии при СД 2 типа

- **Общая суточная начальная доза для ИДегАсп – 10 ЕД,**
- **Далее проводится индивидуальная коррекция инсулинотерапии**

Дозирование ИДегАсп: Перевод с других инсулинов



Пациенты могут быть переведены на ИДегАсп с той же суточной дозой инсулина, которую они получали в предыдущий день



Пациенты могут быть переведены единица-на-единицу на ИДегАсп, при применении инсулина 2 р/д, **с той же суточной дозой базального инсулина, которую пациенты получали в предыдущий день**

Клинический случай 3.

- Пациентка М, **83 лет**, с диагнозом **СД 2 типа**
- Диабетическая микроангиопатия: **нефропатия, ХБП С36 А1.**
- Диабетическая нейропатия: дистальный тип, сенсорная, симметричная форма.
- **ИБС: стенокардия напряжения II ФК.** Гипертоническая болезнь II ст, 2 степени повышения АД, риск 4.
- **Атеросклероз артерий нижних конечностей. Баллонная ангиопластика ПБА и ПББА правой нижней конечности 13.03.2019 г.** Дислипидемия.
- **Индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина <8,0 %**
- **Жалобы:** на повышение **гликемии до 20 ммоль/л**, общую слабость, жажду, повышение АД до 160/90 мм рт.ст, головокружение

Из анамнеза:

- СД 2 типа с 54 лет (**длительность заболевания – 31 г.**)
- Назначалась различная сахароснижающая терапия, на этом фоне - гликемия в течение дня до 10,0 ммоль/л.
- В заболевании ориентирована недостаточно, гликемию измеряет нерегулярно, гипогликемические состояния отрицает, обучение в школе "для лиц с сахарным диабетом" не проходила.
- В настоящее время терапия: **Глюкованс 2,5/500 мг утром и вечером.**
- С 20.09.19. в связи **с повышением гликемии до 33 ммоль/л** к терапии **добавлен инсулин Левемир 12 ЕД в 8:00, 10 ЕД в 22:00.** На фоне терапии гликемия в течение дня от 10 до 18,0 ммоль/л.

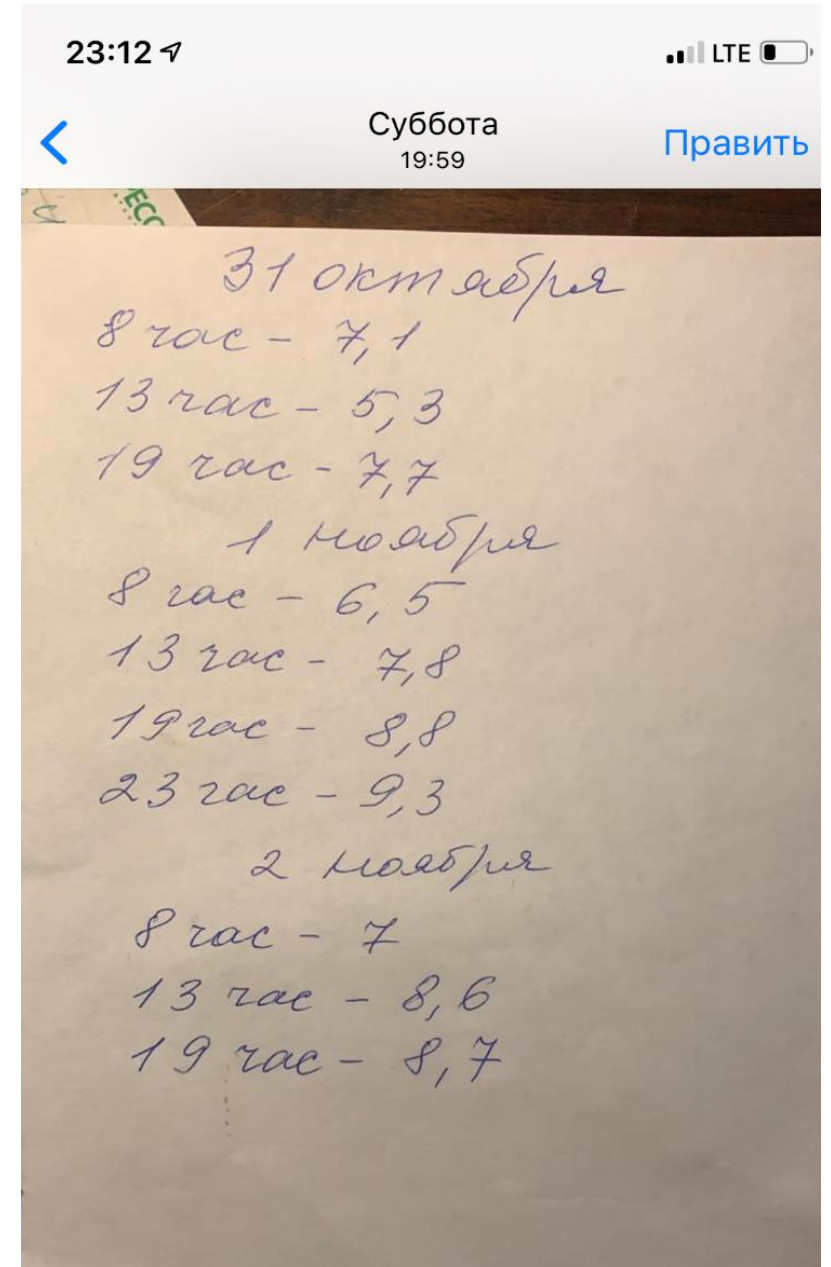
Данные лабораторных исследований

- Креатинин: 104.5 мкмоль/л (44-115);
- **СКФ по формуле MDRD: 36,71** мл/мин/1,73м².
- **ЛПНП: 4.77** ммоль/л (< 1,4)
- **НвА1с – 13,4%** (< 8%)
- Гликемия при поступлении: натощак – 15,0 ммоль/л, через 2 часа после обеда – 20,0 ммоль/л.
- Суточная альбуминурия: 16 мг/сутки (N 0-30)

Гликемия по дневнику пациента:

Лечение:

- Райзодег 16 Ед перед завтраком
и 16 Ед перед ужином





СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

кафедра эндокринологии N1
лечебного факультета

спасибо за внимание

Калашникова Марина Федоровна

marina_kalash@mail.ru

Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1.

+7 499 248 69 91 (регистратура клиники эндокринологии)