Монография

novo nordisk®

Левемир®

(инсулин детемир)

Предсказуемый результат день ото дня

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ 1

ОГРАНИЧЕНИЯ ТРАДИЦИОННЫХ БАЗАЛЬНЫХ ИНСУЛИНОВ 3

Физиологическая необходимость в заместительной инсулинотерапии 3
Возможности усовершенствования инсулинотерапии 5
Дополнительные ограничения традиционной базальной инсулинотерапии 6
Причины вариабельности действия препаратов 7

ИНСУЛИН ЛЕВЕМИР®: НОВЫЙ ПОДХОД К БАЗАЛЬНОМУ ИНСУЛИНУ

Разработка механизмов пролонгированного действия инсулиновых аналогов 9
Уникальная модель пролонгированного действия 11
Сохранение безопасных свойств 12
Фармакологический профиль инсулина детемир 14

УСПЕШНОЕ ДОСТИЖЕНИЕ ПРЕДСКАЗУЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИНСУЛИНА ЛЕВЕМИР® 17

Фармакокинетическая предсказуемость 17
Предсказуемость действия инсулина 18
Предсказуемая эффективность в клинической практике 20
Сведение к минимуму вариабельности гликемии в течение дня 24
Постоянство действия вне зависимости от возраста 25

СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ 28

Парадокс контроля и переносимости (толерантности) 28
Поддержание показателей контроля гликемии и снижение риска гипогликемии 29
Низкая вариабельность показателей гликемии натощак при терапии инсулином Левемир® сочетается с преимуществом в отношении риска развития гипогликемии 36

ПРОБЛЕМА УВЕЛИЧЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА 37

Увеличение массы тела на фоне инсулинотерапии 37
Механизмы, способствующие увеличению массы тела при инсулинотерапии 38
Левемир®: контроль при меньшей динамике увеличения массы тела 38

ЛЕВЕМИР® В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 44

Левемир® может гибко использоваться в качестве базального компонента при базис-болюсном режиме инсулинотерапии 44
Время вечернего введения препарата может изменяться для удовлетворения потребностей пациентов 48
Левемир® может дозироваться в соотношении единица к единице при переводе пациентов с других базальных инсулинов 50
Левемир® обладает стабильным фармакокинетическим профилем в различных возрастных группах 50
Левемир® обладает аналогичным фармакокинетическим профилем в различных этнических группах 51
Никогда не было каких-либо вопросов о безопасности в клинической практике при назначении инсулина Левемир® 51
Левемир® назначается в системах введения инсулина, удобных для пациентов 51

БИБЛИОГРАФИЯ 52

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА 59

Предисловие

При лечении сахарного диабета с использованием современных режимов экзогенной инсулинотерапии основной целью является воссоздание физиологического профиля и достижение хорошего контроля гликемии.

- Хороший контроль гликемии ограничивается риском развития гипогликемических состояний. Этот риск является следствием неадекватных временных профилей действия экзогенного болюсного и базального инсулинов.

- При применении традиционных базальных инсулинов есть два основных ограничения:

  - Фармакокинетический/динамический профили инсулинов обладают большой вариабельностью от инъекции к инъекции.

  - Фармакокинетический/динамический профили не плоские и постоянные, а имеют пики действия.

- Левемир® - инсулин детемир, ацилированный генно-инженерный анагог инсулина длительного действия, который в результате модификации связывается с человеческим альбумином. Он медленно всасывается из инъекционного депо и обладает пролонгированным действием. К механизмам, лежащим в основе пролонгации действия относятся самоассоциация в подкожно-жировом депо и связывание с альбумином, как в подкожно-жировой клетчатке, так и в циркуляции.

- По сравнению с нейтральным инсулином протамином Хагедорна (НПХ) инсулин Левемир® обладает более плоским фармакодинамическим профилем с большей длительностью действия. Нарушения функции почек или печени не оказывают клинически значимых влияний на фармакокинетический профиль инсулина Левемир®.

- Левемир® характеризуется значительно большей интраиндивидуальной предсказуемостью действия у пациентов по сравнению с инсулином НПХ или инсулином гларгин. Указанная предсказуемость действия обусловлена двумя факторами:

  - инсулин детемир остается в растворенном состоянии на всех этапах от его лекарственной формы и до связывания с инсулиновым рецептором;

  - буферным эффектом связывания с альбумином сыворотки крови.

- Левемир® обладает лучшим профилем гликемического контроля по сравнению с инсулином НПХ, при титрации препарата для достижения аналогичных гликемических целей. В клинических исследованиях достигались достоверно более низкие показатели гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) и показатели гликемии плазмы натощак, а также большая интраиндивидуальная предсказуемость уровней гликемии натощак по сравнению с инсулином НПХ.

  В сравнительных исследованиях препаратов, при лучшем или аналогичном контроле гликемии, терапия инсулином Левемир® сопровождалась меньшим риском гипогликемических состояний (особенно в ночное время) по сравнению с инсулином НПХ.

- В дополнение к этому, при проведении клинических исследований у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, терапия инсулином Левемир® стабильно сопровождалась меньшей динамикой увеличения массы тела в сравнении с инсулином НПХ.

- В базис-болюсном режиме сочетании аналогов инсулинов Левемир® и НовоРапид® отмечался лучший гликемический контроль и снижение риска ночных гипогликемии более чем наполовину (54%) по сравнению с базис-болюсным режимом терапии человеческими инсулинами.

- Левемир® хорошо переносится, и никогда не возникали специфические вопросы о безопасности препарата.

1 Ограничения традиционных базальных инсулинов

- При лечении сахарного диабета целью современных режимов экзогенной инсулинотерапии является имитация физиологического профиля.
- Хороший гликемический контроль ограничивается возможным риском развития гипогликемических состояний. Угроза развития гипогликемических состояний обусловлена неадекватными временными профилями действия экзогенных инсулинов.
- У традиционных базальных препаратов инсулина, таких как нейтральный инсулин протамин Хагедорна (НПХ), есть два основных ограничения:

  1. Фармакокинетический/динамический профили инсулинов обладают большой вариабельностью от инъекции к инъекции.

  2. Фармакокинетический/динамический профили не постоянные, и имеют пики действия.

Физиологическая необходимость в заместительной инсулинотерапии

В норме физиологическая концентрация глюкозы крови строго регулируется на уровне 4 -5 ммоль/л, ключевую роль в этом играют гормоны инсулин и глюкагон. В норме секреция инсулина определяется базальной секрецией, посредством которой модулируется продукция глюкозы печенью и периферическая утилизация глюкозы в ночное время и между приемами пищи. Базальный уровень секреции инсулина периодически пульсообразно возрастает в виде пиков секреции в ответ на прандиальные (и другие) стимулы (рис.1.1)[1]. В своей ранней фазе прандиальные пики секреции инсулина подавляют эндогенную продукцию глюкозы перед всасыванием потребленных углеводов[2]. Повышенный уровень постпрандиальной секреции инсулина далее поддерживается на необходимом уровне столь долгое время, сколь это необходимо для утилизации экзогенной глюкозы после ее всасывания. Такой профиль секреции инсулина способствует под-

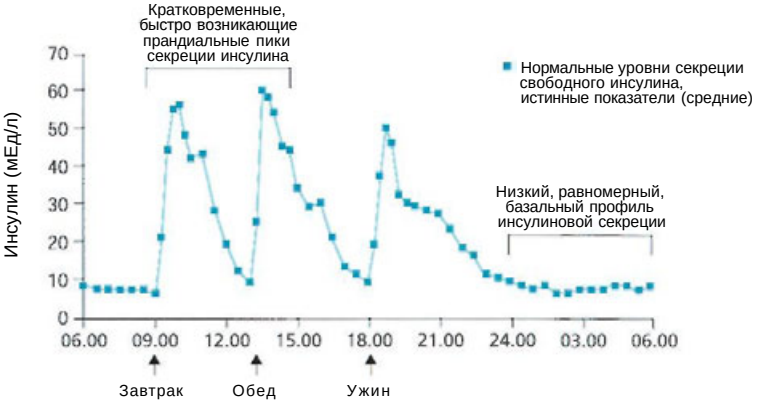


Рисунок 1.1. Физиологический профиль инсулинапредставлен двумя составляющими: низким, равномерным уровнем базальной секреции инсулина на который накладываются короткие пики повышенной секреции инсулина в ответ на прандиальную стимуляцию. Адаптировано из источника 1

держанию эугликемии в течение всего времени с минимальными и короткими пиками в интервалах после приема пищи (постпрандиальные интервалы)[3].

При сахарном диабете 1 типа аутоиммунная деструкция бета-клеток поджелудочной железы приводит к быстрой утрате естественной секреции инсулина. При сахарном диабете 2 типа прогрессирующая дисфункция бета-клеток приводит к формированию секреторного профиля инсулина, который постепенно нарушается и в итоге значительно отличается от нормального физиологического профиля; прандиальная ответная секреция инсулина задерживается и ослабевает, в то время как базальная секреция инсулина первоначально возрастает, а впоследствии также снижается[4]. В двух вышеуказанных случаях развивается гипергликемия и при отсутствии терапии при сахарном диабете 1 типа смерть от кетоацидоза неизбежна.

Появление и внедрение экзогенной инсулинотерапии привело к значительному увеличению продолжительности жизни при сахарном диабете 1 типа, а также к тому, что эффективная лекарственная, или инсулинотерапия позволяет контролировать гипергликемию при сахарном диабете 2 типа.

Несмотря на проводимое лечение у большинства пациентов с сахарным диабетом превалирует гипергликемия.

Важность улучшения контроля гликемии при сахарном диабете была продемонстрирована в ряде широкомасштабных исследований, результаты которых показали, что строгий контроль гликемии снижает частоту и прогрессирование осложнений сахарного диабета (Рис.1.2). Более того, не было выявлено пороговых значений гликемического контроля, ниже которых улучшение контроля не приводило бы к дальнейшему снижению частоты осложнений сахарного диабета по данным основных исследований с оценкой клинических исходов[5 7].

Желательным для всех пациентов является достижение показателей гликемии как можно ближе к эугликемическим.

Тем не менее, пациенты с сахарным диабетом крайне редко осознают цели достижения хорошего или практически нормального метаболического контроля; пациенты, находящиеся на инсулинотерапии, часто боятся гипогликемических состояний, которые развиваются

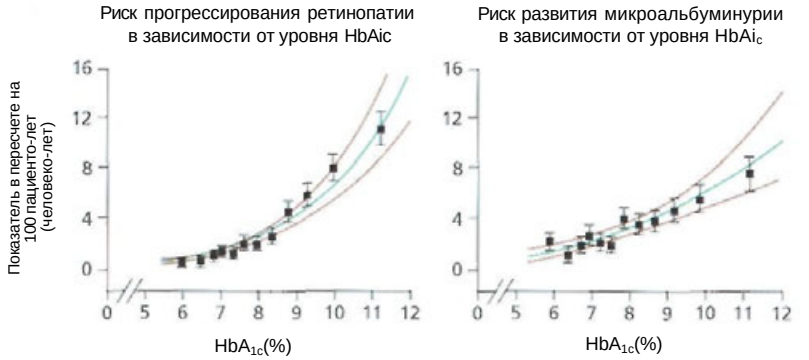


Рисунок 1.2. Данные Исследования по контролю и осложнениям сахарного диабета Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Результаты исследования показывают, что снижение уровня HbA1 с сопровождается пропорциональным снижением риска развития осложнений[5]. Коричневыми линиями показаны 95% доверительные интервалы

в результате всасывания инсулина, превышающего физиологическую потребность, - обычно в тех временных точках, когда снижается всасывание углеводов из потребляемой пищи. Неудивительно, что чем лучше средние показатели контроля гликемии (это определяется уровнем фракции A_{1c} гликированного гемоглобина [HbA_{1c}]), тем выше риск развития эпизодов гипогликемических состояний[5]. Одной из основных целей лечения больных сахарным диабетом является создание наиболее близкого к физиологическому профиля секреции инсулина. Это побудило к созданию многих научных проектов, целью которых был поиск лекарственной формы экзогенного инсулина с улучшенными фармакологическими характеристиками.

Возможности усовершенствования инсулинотерапии

После выделения и внедрения инсулина в 1920-х годах Бантингом, Бестом, Маклеодом и Коллипом было сделано несколько попыток улучшения препаратов инсулинов для подкожного введения. Инсулин стал коммерчески доступным препаратом для лечения сахарного диабета в 1923 году, но скоро стало понятно, что сахароснижающий эффект плохо очищенного инсулина после подкожного введения был слишком коротким, что приводило к недостаточному контролю гликемии. Первые фармацевтические модификации по удлинению действия лекарственных форм инсулина включали в себя добавление протамина и больших количеств цинка. В 1936 году в клиническую практику был внедрен протамин цинк инсулин[8] и в 1946 году Nordisk Gentofte был разработан инсулин НПХ (нейтральный протамин Хагедорна)[9].

Длительное действие инсулина НПХ обусловлено образованием кристаллических комплексов протамина сульфата и человеческого инсулина.

Кристаллические комплексы протамин сульфата и человеческого инсулина приводят к образованию преципитата в месте инъекции, который медленно растворяется, медленно всасывается и обладает пролонгированным действием. Цинк также нашел свое место в лекарственных формах инсулинов длительного действия, таких как группа инсулинов Ленте. Цинк нужен для образования стабильных гексамеров инсулина; избыток цинка замедляет диссоциацию гексамеров и поэтому замедляет всасывание мономеров инсулина в систему кровотока.

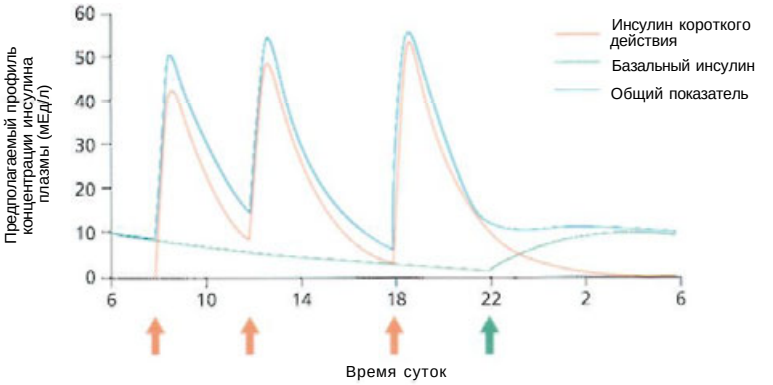


Рисунок 1.3. Базис-болюсная терапия. В теории, комбинации инсулинов быстрого и пролонгированного действия могут использоваться для воспроизведения нормального физиологического профиля инсулина

Режимы инсулинотерапии на основе человеческих инсулинов неадекватно имитируют физиологический профиль инсулина.

Изначально инсулин получали из поджелудочных желез животных. По мере появления современных технологий очищения с последующими этапами высокой очистки в 1970 годах были разработаны высокоочищенные монокомпонентные инсулины. Установление последовательности гена инсулина и разработка рекомбинантной ДНК-технологии в 1980-х годах дали возможность получения рекомбинантного человеческого инсулина.

Инъекция растворимого человеческого инсулина перед приемом пищи с его относительно быстрым всасыванием может сочетаться с назначением инсулинов длительного действия, таких как инсулин НПХ. Таким образом, базис-болюсный режим многократных инъекций инсулина стал одной из ранних попыток имитации физиологического профиля инсулина (Рис.1.3).

Однако режимы инсулинотерапии с использованием человеческих инсулинов плохо воссоздают физиологический профиль. Введение растворимого человеческого инсулина не приводит к быстрому увеличению уровня инсулина плазмы, которое характерно для здоровых лиц. В дополнение к этому, человеческие инсулины средней продолжительности и длительного действия не позволяют достичь низкого, постоянного, базального уровня инсулина плазмы по прошествии времени, что также характерно для здоровых людей.

Разработка рекомбинантной ДНК-технологии в 1980-х и 1990-х годах позволила произвести направленную модификацию структуры белка. Впервые это было использовано для разработки быстродействующих аналогов человеческого инсулина, таких как инсулин аспарт (НовоРапид®), который может назначаться в виде болюсной инъекции непосредственно перед приемом пищи, а не за 30 минут до еды, как рекомендуют при назначении растворимого человеческого инсулина. По сравнению с человеческим инсулином, этот препарат лучше имитирует прандиальный инсулиновый ответ, как в нормальных физиологических условиях, и это, в свою очередь, приводит к улучшению постпрандиального контроля гликемии[10,4]. Это имеет большое значение, так как данные эпидемиологических исследований показывают, что постпрандиальное повышение уровня гликемии может быть независимым фактором риска развития макроангиопатий[15-17].

Клинической проблемой при лечении сахарного диабета является обеспечение такой дозой базального инсулина, которая позволяет достичь оптимального гликемического контроля в течение ночи без развития ночных гипогликемии.

Хотя быстродействующие аналоги инсулина улучшили показатели постпрандиального контроля гликемии, основной проблемой, которая сохраняется, является отсутствие надежного, базального препарата инсулина. Клинической проблемой является обеспечение дозой базального инсулина, которая позволяет достичь оптимального гликемического контроля в течение ночи и в ранние утренние часы в состоянии натощак, но без развития ночных гипогликемии.

Дополнительные ограничения традиционной базальной инсулинотерапии

Лекарственные формы человеческих инсулинов средней продолжительности действия и длительного действия, такие как инсулин НПХ, широко используются в клинической практике в качестве базальных инсулинов, но все они имеют определенные ограничения в применении. Например, после подкожного введения в соответствии со средними значениями профиля НПХ препарат начинает действовать примерно через 1 час, пик действия препарата составляет примерно 4 часа, с последующим постепенным сни-

жением. Общая длительность действия составляет примерно 13 часов[18]. Такой пик действия весьма неудобен для пациента, особенно в ночное время, когда это может способствовать риску развития ночной гипогликемии. Другим ограничением, при подкожном введении человеческого инсулина НПХ, является повседневная вариабельность профиля абсорбции препарата[19]. Это приводит к непредсказуемым фармакодинамическим профилям препарата при каждой инъекции, что, возможно, приводит к развитию гипо- или гипергликемии.

Профиль абсорбции инсулина НПХ характеризуется высокой вариабельностью день ото дня.

В то время как недостатки среднего профиля инсулина НПХ хорошо известны, проблема вариабельности часто остается не обозначенной, хотя данные исследований показывают, что она и является основной клинической проблемой.Вариабельность означает, что ответное снижение уровня гликемии от одной инъекции к другой является непредсказуемым. Пациенты не могут быть уверены в том, будет ли у них гипогликемия или хорошие показатели гликемии натощак. Таким образом, желательно создание инсулина с низкой вариабельностью действия и, соответственно, с хорошей предсказуемостью результатов. Результаты 12-дневного исследования у шести пациентов с сахарным диабетом 1 типа, которым вводили монокомпонентный инсулин НПХ с радиоактивной меткой, показали, что общая суточная абсорбция варьировала от 19% до 104% от введенной дозы препарата[20]. В другом исследовании при введении инсулина НПХ (0,2 Ед/кг) отмечалась значимая интраиндивидуальная вариабельность абсорбции, коэффициенты вариации для C_{max} и T_{max} составили 43,6% и 68,1%, соответственно[21].

Вариабельность абсорбции инсулина не обязательно отражает вариабельность его действия. Тем не менее, было показано, что пиковый эффект и среднее сахароснижающее действие инсулина НПХ (как и его фармакокинетический профиль) широко вариабельны по данным исследования с использованием эугликемических клэмпов. В этом исследовании 18 пациентам с сахарным диабетом 1 типа назначали инсулин НПХ в дозе 0,4 Ед/кг подкожно при 4 раздельных визитах к врачу[22]. Значительная вариабельность фармакодинамических профилей была очевидна от инъекции к инъекции, в то время как интраиндивидуальная вариабельность (коэффициент вариации) фармакокинетических конечных значений C_{max} и ППК (площадь под кривой) составили 24% и 28%, соответственно.

При недавнем создании аналога базального инсулина, инсулина гларгина, во главу угла ставилась не эта проблема, и вариабельность действия остается основной проблемой[22,23]. При эугликемических клэмпах интраиндивидуальная вариабельность фармакокинетических конечных показателей Стах и ППК инсулина для инсулина гларгин составили 34% и 33% соответственно[22], что отражает вариабельность фармакодинамического профиля препарата.

Фармакодинамический профиль инсулина гларгин также характеризуется вариабельностью действия препарата[22].

Причины вариабельности действия препаратов

Многие факторы могут влиять на абсорбцию инсулина и, соответственно, на его вариабельность. Некоторые из этих причин связаны с фармакологическими свойствами инсулина, как такового, в то время как другие факторы связаны с факторами на уровне места инъекции препарата. Свойства инсулина, влияющие на вариабельность, включают дозу препарата, концентрацию, введенный объем препарата и физическое состояние инсулина, а именно: вводится ли он в виде раствора, образует ли преципитаты в подкожно-жировой клетчатке или вводится в виде суспензии.

Инсулины, образующие преципитаты в месте инъекционного депо, могут иметь более вариабельную абсорбцию, чем инсулины, образующие жидкостное депо.

В последнем случае было показано, что завершенность ресуспензирования до инъекции является особенно важным источником вариабельности". Также предполагалось, что инсулины, образующие преципитаты в месте инъекционного депо, могут иметь большую вариабельность действия, чем инсулины, образующие жидкостное депо[24]. Таким образом, есть предпосылки для разработки инсулинов с улучшенными фармакологическими свойствами для снижения вариабельности их действия.

Факторы, относящиеся к месту инъекции препарата, которые могут влиять на вариабельность, включают область и глубину инъекции, наличие липодистрофии и, что имеет большое значение, местный кровоток. Последний фактор подвержен изменениям и на него влияет физическая активность, температура, гипогликемия и кетоацидоз.

Суммируя вышеизложенное, можно отметить, что многие факторы влияют на инъекции инсулина, так при введении одинаковых доз одному и тому же пациенту, профили действия инсулина могут непредсказуемо различаться между собой. В то время как внедряются различные препараты экзогенного инсулина, целью которых является более точное воссоздание постпрандиального физиологического профиля, сохраняется необходимость в создании базального инсулина с высокой степенью предсказуемости действия и плавным, пролонгированным фармакодинамическим профилем.

2 Инсулин Левемир®: новый подход к базальному инсулину

- Левемир® - ацилированный аналог инсулина, модифицированного генно-инженерным способом и обладающий способностью связываться с человеческим альбумином.
- Медленная абсорбция из инъекционного депо обусловлена самоассоциацией инсулина и связыванием с альбумином в подкожно-жировой клетчатке. Эти факторы являются основными причинами пролонгированного действия инсулина Левемир®.
- В сравнении с инсулином НПХ, Левемир® обладает плоским фармакодинамическим профилем, большей длительностью действия и характеризуется большей интраиндивидуальной предсказуемостью действия,
- Нарушения функции почек или печени не оказывают клинически значимых влияний на фармакокинетический профиль инсулина Левемир®.

Разработка механизмов пролонгированного действия инсулиновых аналогов

Относительно быстрая и вариабельная абсорбция человеческого инсулина при подкожном введении, как обсуждалось в предыдущем разделе, привела к попыткам создания аналогов человеческого инсулина с модифицированными фармакокинетическими свойствами, более приемлемых для использования, чем экзогенные базальные инсулины. Эти попытки получили новый рост и развитие после внедрения в клиническую практику рекомбинантной ДНК-технологии в 1980-х, годах которая позволила осуществлять более легкую модификацию молекулярной структуры инсулина. Основным принципом была модификация участков, не связанных с рецепторным взаимодействием, таким образом, что фармакокинетические свойства могли изменяться без отрицательного влияния на гормональную активность. К концу XX

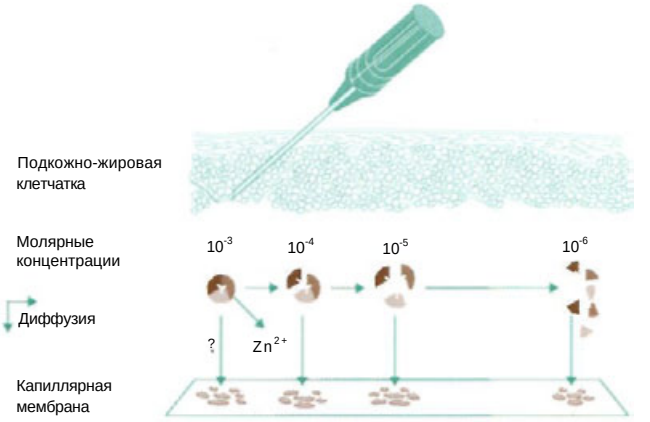


Рисунок 2.1. Абсорбция инсулина определяется состоянием само-ассоциации. Гексамеры с высоким уровнем константы диссоциации быстрее диссоциируют при высоких концентрациях и, соответственно, быстро всасываются. Низкий уровень константы диссоциации способствует повышению стабильности гексамеров и вследствие этого всасывание замедляется

века были разработаны быстродействующие аналоги инсулина, инсулин аспарти инсулин лизпро, которые получили широкое распространение в клинической практике в качестве препрандиальных болюсных инсулинов. У этих аналогов участки молекулы, связанные с процессом самоассоциации были модифицированы таким образом, что гексамеры и димеры лучше диссоциируют при высоких концентрациях (Рис.2.1.).

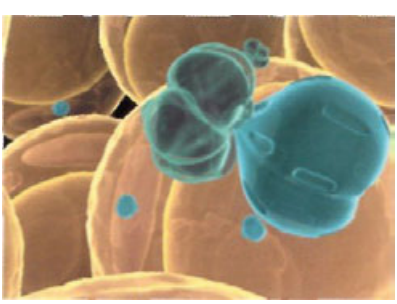
Только недавно был достигнут успех в создании аналогов инсулина с длительным периодом абсорбции, когда в клинической практике появились инсулин глэргин и Левемир®. До этого единственными коммерчески доступными препаратами инсулина с длительным периодом действия после инъекции, были инсулины, к которым добавляли протамин и/или цинк с образованием суспензий с отсроченным периодом растворения и всасывания. Тем не менее, как уже отмечалось ранее, такие препараты протамин цинк инсулина длительного действия были далеки от идеальных препаратов для заместительной базальной инсулинотерапии.

Две стратегии генно-инженерной модификации структуры инсулина доказали свой успех. Первый принцип основывался на смещении изоэлектрической точки молекулы инсулина в нейтральную pH, снижая растворимость молекулы инсулина в физиологических условиях. Принцип введения в кислой среде в виде раствора с образованием преципитатов в нейтральной среде подкожно-жировой клетчатки использовался для инсулина гларгин (Gly^{A21} Arg^{B3} Arg^{B32} человеческий инсулин), в котором два аргининовых остатка добавили к С-концу В-цепи, при этом изоэлектрическая точка сместилась с pH 5,4 к значению б,7[18,26-29].

Связывание с альбумином позволяет создавать аналоги препаратов, которые остаются жидкими растворимыми после инъекции[24].

Более новая стратегия заключается в присоединении жирных кислот, которые позволяют молекуле инсулина связываться с альбумином[30-32]. Эта стратегия позволила создать аналог инсулина, который остается растворимым после инъекции, что устраняет потенциальный источник вариабельности[24]. Ацилирование молекулы инсулина с жирными кислотами приводит к связыванию с альбумином (Рис.2.2.) и также усиливает самоассоциацию гексамеров инсулина.

Механизм длительного действия инсулина Лееемир® обусловлен присоединением жирной кислоты (миристиновой кислоты) к В-цепи инсулина.



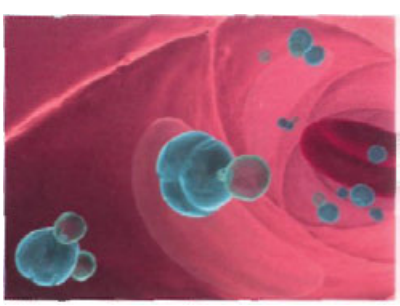


Рисунок 2.2. Схематические изображения ацилированного аналога инсулина, связанного с альбумином. Слева: гексамер, связанный с альбумином в инъекционном депо в жировой ткани. Справа: мономеры, связанные с альбумином в кровотоке

Левемир® содержит инсулин детемир [Lys^{B29}(N-тетрадеканоил)дез(B30)человеческий инсулин], который представляет собой первый клинически доступный ацилированный аналог человеческого инсулина. Аминокислота треонин отсутствует в положении B30 цепи человеческого инсулина и жирнокислотная цепь с 14 атомами углерода (тетрадеканоевая или миристиновая кислота) присоединена к лизину в положении B29 (Рис.2.3.).

При высоких концентрациях в присутствии цинка (как в лекарственной форме), инсулин детемир, как и человеческий инсулин, представлен в виде гексамеров. К каждому мономеру присоединена боковая цепочка миристиновой кислоты и в гексамерной структуре цепочки располагаются у полюсов комплекса (Рис.2.4.).

Уникальная модель пролонгированного действия

Точный механизм, лежащий в основе пролонгированного действия инсулина детемир, изучался в серии сравнительных биохимических и фармакологических экспериментов с вовлечением различных других экспериментальных аналогов инсулина, различавшихся по параметрам самоассоциации и/или способности к образованию соединений с альбумином[33]. Данные исследований показывают, что самоассоциация инсулина и связывание с альбумином определяют способность к пролонгированию абсорбции инсулина детемир из депо в подкожно-жировой клетчатке в месте инъекции.

Исследования с использованием хроматографии показали, что после инъекции ассоциация молекул инсулина детемир увеличилась из состояния гексамеров в равновесное состояние гексамер-дигексамер, таким образом, что комплексы молекул большие и объемные и очень медленно проникают в капилляры[33]. Считается, что дигексамеры образуются посредством контактов между боковыми цепочками жирных кислот. Такая задержка в подкожно-жировом депо позволяет формировать обратимые связи с альбумином, и эта связь с альбумином также способствует пролонгированию действия, так как молекула альбумина слишком велика для того, чтобы пересечь капиллярную стен-

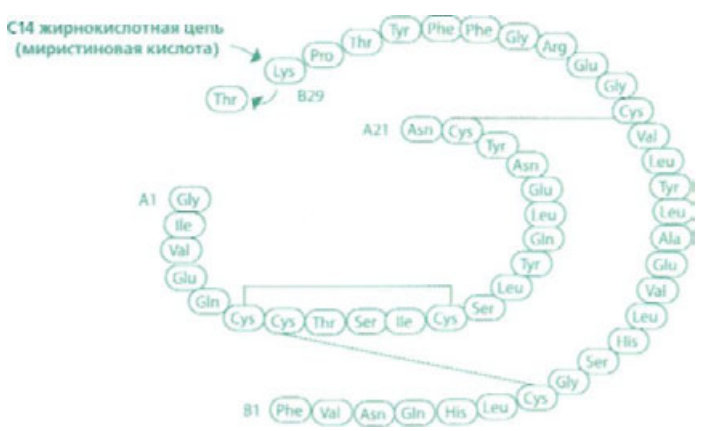


Рисунок 2.3. Инсулин детемир является аналогом человеческого инсулина, в котором отсутствует треонин в положении B30 и лизин в положении B29 ацилирован с миристиновой кислотой

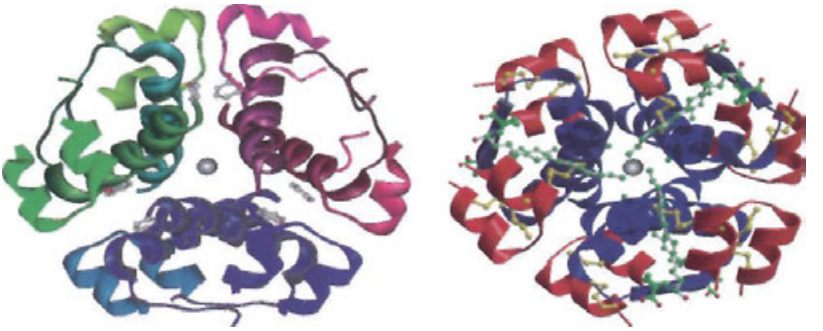


Рисунок 2.4. Гексамерная структура человеческого инсулина (слева) и инсулина детемир (справа). На диаграмме представлены полярные варианты гексамеров, показано положение цепочек миристиновой кислоты (зеленым цветом), а также ионы цинка и феноловые консерванты (серым цветом), которые также есть в рецептурной форме инсулина Левемир®

ку. После абсорбции в систему кровотока молекулы инсулина детемир быстро диссоциируют с образованием мономеров.

Также исследовался возможный эффект связывания с альбумином в кровотоке и его влияние на пролонгирование действия препарата[33]. В циркуляции также отмечается определенное пролонгирование действия препарата, но оно играет меньшую роль в среднем пролонгировании действия инсулина детемир, чем удлинение действия посредством связывания препарата с альбумином в депо.

Когда инсулин детемир из системы циркуляции поступает в интерстициальную жидкость, возможно, он может повторно обратимо связываться с внутритканевым альбумином. Значительно большее сродство инсулина детемир к инсулиновому рецептору, чем к альбумину, с учетом высокой концентрации инсулиновых рецепторов в тканях-мишенях, означает, что альбумино-зависимое пролонгирование действия в тканях-мишенях может не приниматься во внимание[34].

Сохранение безопасных свойств человеческого инсулина

Оригинальная структура и механизм пролонгированного действия инсулина детемир являются новым принципом базальной заместительной инсулинотерапии. Тем не менее, когда модифицируются природные гормоны, важно убедиться в том, что новые аналоги обладают приемлемым профилем безопасности. В случае инсулина детемир, учитывались два ключевых фактора:

1. Модификация структуры молекулы инсулина не должна приводить к каким-либо нежелательным гормональным эффектам.

2. Связывание с альбумином при распределении препарата не должно приводить к развитию нежелательных фармакологических или физиологических взаимодействий.

Был описан профиль взаимодействия инсулина детемир с рецепторами[35]. Это имеет большое значение, так как изменения структуры молекулы инсулина, в сравнении с молекулой человеческого инсулина, могут влиять на рецепторные взаимодействия неожиданным образом[36]. Более длительное связывание с инсулиновым рецептором или повышенное сродство к рецепторам инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) увеличивает митогенный потенциал аналогов инсулина[35]. Ранее разрабатывавшийся аналог (X10) имел два вышеуказанных побочных действия и ассоциировался с канцерогенезом у

	Сродство к инсулиновым рецепторам	Метаболи-ческий потенциал	Сродство к рецепторам ИФР-1	Сродство ИФР-ИР/ИР	Митогенный потенциал (клетки человеч. остеосаркомы Saos/B10)
Человеческий инсулин	100	100	100	1	100
B10Asp	205 ± 20	207 ± 14	587 ±50	2,9	975 ±173
Инсулин лизпро	84 ± 6	82 ± 3	156 ±16	0,9	66 ±10
Инсулин аспарт	92 ± 6	101 ± 2	8 1 ± 9	1,9	58 ± 22
Инсулин гларгин	86 ±3	60 ± 3	641 ±51	7,5	783 ±13
Инсулин детемир	~18-46	~27	16 ±1	0,9	~11

Таблица 1. Сродство к инсулиновым рецепторам (ИР), метаболический потенциал и потенциал митогенности аналогов инсулина при сравнении с человеческим инсулином in vitro. Данные из литературного источника 35

крыс женского пола Spraque-Dawley[37,38]. Из-за возможного влияния ИФР-1 на прогрессирование ретинопатии и отрицательное влияние при некоторых видах рака вопросы безопасности активно обсуждались для аналогов инсулина с непропорциональным повышением сродства к рецепторам ИФР-1.

В случае инсулина детемир соотношение сродства к инсулиновым рецепторам и сродства к рецепторам ИФР-1 не снижено в сравнении с человеческим инсулином (Таблица 1)[35].

Соотношение сродства к инсулиновому рецептору к сродству к рецепторам ИФР-1 инсулина детемир не изменено по сравнению с таковым у человеческого инсулина[35].

В действительности, сродство к рецептору ИФР-1 инсулина детемир меньше такового у человеческого инсулина. Инсулин детемир диссоциируете инсулинового рецептора в два раза быстрее, чем человеческий инсулин. Эти свойства находят отражение в митогенном потенциале инсулина детемир при исследованиях на человеческих клеточных линиях рака (Таблица 1).

Фактор связывания с альбумином также интенсивно исследовался, и была подтверждена безопасность стратегии по пролонгированию эффекта препарата[39]. Даже с теоретической точки зрения сложно ждать проблем от этого взаимодействия. В терапевтических дозах, максимальная концентрация детемира в крови более чем в 60 000 раз ниже концентрации альбумина. Есть, по крайней мере, восемь мест связывания жирных кислот на молекуле альбумина, и при нормальных физиологических условиях число молекул альбумина превышает число циркулирующих молекул жирных кислот. Следовательно, преобладающее большинство мест связывания с жирными кислотами на молекулах альбумина будет свободно для связывания с инсулином детемир, который в терапевтических до-

Концентрация в плазме ЧАС	-600 x 10^{-6} M
Места связывания СЖК/молекулы ЧАС	по крайней мере 8
Концентрация СЖК в плазме	-300 x 10^{-6} M
Инсулин детемир, конкурирующее связывание в терапевтических дозах	<0,01x10^{-6}M

Таблица 2. Сравнительная концентрация человеческого альбумина сыворотки (ЧАС), свободных жирных кислот (СЖК) и инсулина детемир в терапевтических дозах. Инсулин детемир занимает только небольшую часть доступных мест связывания альбумина

зах будет занимать только часть из этих доступных мест связывания (Таблица 2).

Возможность инсулина детемира конкурировать за места связывания с другими препаратами, связывающимися с альбумином, напрямую исследовалась in vitro[39]. При уровнях концентрации препарат: альбумин <1, не выявлялось подобных взаимодействий между инсулином детемир и любым из опытных препаратов, таких как производные свободных жирных кислот, фенилбутазон, варфарин, ибупрофен, диазепам, препараты сульфонилмочевины толбутамид и глибенкламид, ацетилсалициловая кислота и валпроат. Более того, связывание с белками in vitro инсулина детемир в плазме кроеи здоровых добровольцев при концентрации инсулина детемир 600 пМ исследовали с использованием равновесного диализа в присутствии варфарина, фуросемида, толбутамида, диазепама, глибенкламида, никардипина, репаглинида, ацетилсалициловой кислоты и валпроевой кислоты при 37°С. Ни у одного из исследуемых препаратов не было выявлено статистически достоверного влияния на связывание с белками in vitro инсулина детемир в плазме (р от 0,12 до 0,81) (данные из файла)[40].

В тестах in vitro не было выявлено лекарственных взаимодействий между инсулином детемир и другими препаратами, обладающими способностью связываться с альбумином.

Фармакологический профиль инсулина детемир

Фармакокинетический и фармакодинамический профили инсулина детемир оценивались в серии экспериментов. Объединенные данные показывают, что инсулин детемир обладает более пролонгированным и ровным временным профилем действия и большей меж- и интра-индивидуальной предсказуемостью, чем инсулин НПХ[41].

Сахароснижающая активность инсулина детемир у здоровых добровольцев оценивалась в ходе гликемических клэмпов и сравнивалась с плацебо и инсулином НПХ. В этом исследовании использовали лекарственные формы 6 нмоль/мл двух инсулинов. Результаты исследования показали, что оба инсулина обладают сахароснижающим действием по сравнению с плацебо, но площадь под кривой скорости инфузии глюкозы ($ППК_{СИГ}$) при проведении клэмпов была меньше после введения инсулина детемир в сравнении с инсулином НПХ; относительная ППК для скорости инфузии глюкозы ($ППК_{СИГ}$) составила примерно 24%. Из-за этого относительно низкого потенциала 1 Ед инсулина Левемир® определена как 24 нмоль инсулина детемир, и лекарственная форма инсулина Левемир® представляет собой препарат с концентрацией 100 Ед/мл активного вещества (т.е. концентрация 2400 нмоль/мл). Таким образом, 1 Ед инсулина Левемир® обладает общей сахароснижающей активностью эквивалентной 1МЕ (6 нмоль) инсулина НПХ. Это означает, что можно достичь аналогичных общих метаболических эффектов при аналогичных объемах инъекций и можно осуществлять пересчет дозы единица на единицу.

Инсулин детемир обладает более длительным действием и более плоским временным профилем действия, чем инсулин НПХ[42].

Дозозависимый сахароснижающий эффект инсулина детемир был наглядно продемонстрирован в рандомизированном, двойном слепом, перекрестном исследовании с 6 периодами у 12 пациентов с сахарным диабетом 1 типа[42]. В этом исследовании сравнивали инсулин детемир в различных дозах с инсулином НПХ в дозе 0,3 МЕ/кг. Исследование проводили с использованием 24-часового изогликемического (130 мг% = 7,7 ммоль/л) клэмпового метода, при котором каждая доза инсулина вводилась в виде одной подкожной инъекции, после которой параметры пациента мониторировались в течение 24 часов. Начало действия оценивалось по времени, когда инфузия инсулина для поддержания показателей гликемии пациента на заданном

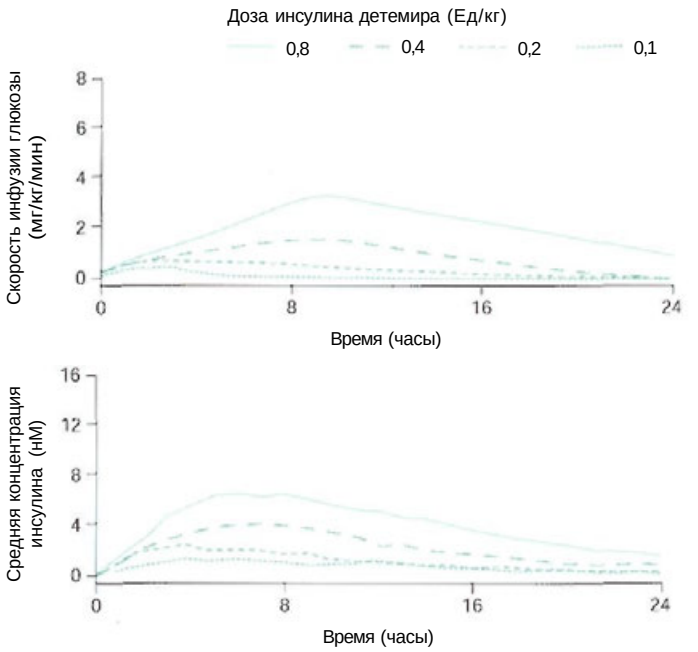


Рисунок 2.5. Средние показатели инсулина крови и плавный пик инфузии глюкозы после инъекции различных доз инсулина детемир при изогликемическом клампе у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Показана четкая дозозависимая взаимосвязь. Данные адаптированы из литературного источника 42

уровне должна была быть снижена на 50%. Длительность действия инсулина определялась по времени, прошедшему между этой временной точкой и временем, когда уровень глюкозы плазмы превышал 8,3 ммоль/л (200 мг%), если это происходило до 24 часов. Результаты исследования показали линейную взаимосвязь дозы и фармакокинетического и фармакодинамического ответа. (Рис.2.5)[42]. Было подсчитано на основании данных кривых инфузии глюкозы в течение 24 часов, что 0,29 Ед инсулина детемир обладают средним метаболическим эффектом, эквивалентным дозе 0,31 инсулина НПХ. Однако, данные по определению скорости инфузии глюкозы для доз детемира 0,2 и 0,4 Ед четко показывали, что он действует дольше и имеет более гладкий и плоский профиль в сравнении с инсулином НПХ (Рис. 2.6.).

Другой интересной находкой данного исследования было выявление большей интериндивидуальной предсказуемости действия препарата детемир в сравнении с инсулином НПХ, что с клинической точки зрения предполагает достижение лучших показателей гликемического контроля. Это становится очевидным, когда сравнивается 95%-й доверительный интервал (ДИ) для длительности действия и максимума скорости инфузии глюкозы для инсулина НПХ по сравнению с аналогичными показателями для инсулина детемир в пределах доз 0,2-0,4 Ед (Рис.2.6).

Фармакокинетический профиль инсулина детемир также исследовался у лиц без сахарного диабета, но с различными степенями нарушения функции почек и печени[43]. У пациентов с нарушениями функции почек не

отмечалось значимых различий любого из оцениваемых фармакокинетических параметров (ППК, C_{max}, $t_{1/2}$, среднее время удержания и клиренса) эти параметры также не коррелировали с клиренсом креатинина.

Нарушения функции почек или печени не оказывают клинически значимых влияний на фармакокинетический профиль инсулина детемир[43].

Более того, при гемодиализе были отмечены минимальные потери препарата при исследовании концентрации препарата в артериальной и венозной крови. У пациентов с нарушениями функции печени, не было выявлено различий в C_{max}, $t_{1/2}$, среднем времени удержания при сравнении со здоровыми обследуемыми. Однако было отмечено минимальное, но статистически значимое снижение показателей ППК у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и клиренс коррелировал с нарастанием недостаточности. Тем не менее полученные результаты показывают, что ни нарушения функции почек, ни нарушения функции печени не оказывали клинически значимых влияний на фармакокинетический профиль инсулина Левемир®. Пациентам с сахарным диабетом и сопутствующей патологией почек или печени нужно, как и другим пациентам, титровать Левемир®, учитывая их индивидуальную фармакологическую ответную реакцию.

Этнические различия в группах пациентов не влияли на дозы инсулина Левемир®. В фармакологическом исследовании, где сравнивались три различные дозы (0,19, 0,38, 0,75 МЕ/кг) инсулина Левемир® у 15 японцев и 15 представителей белой расы было показано, что фармакокинетический профиль, профиль безопасности и переносимости были аналогичны в двух группах лечения"". В исследовании был также продемонстрирован дозозависимый эффект инсулина Левемир®, который был аналогичен в двух обследованных группах. В двойном слепом перекрестном, исследовании с использованием изогликемических клэмпов у 48 пациентов с сахарным диабетом 2 типа не было выявлено различий фармакокинетики и фармакодинамики между афроамериканцами, испанцами или латиноамериканцами и белой расой, что свидетельствует об аналогичных рекомендациях по дозированию инсулина Левемир® в различных этнических группах[45].

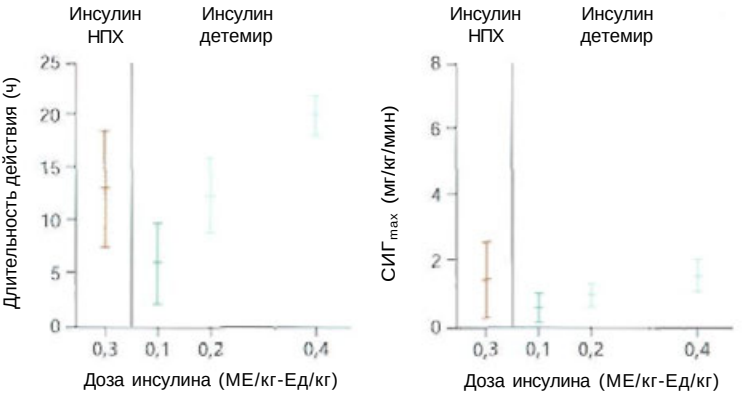


Рисунок 2.6. Средние показатели и 95%-е доверительные интервалы для длительности действия и максимума скорости инфузии глюкозы после инъекции инсулина детемир и инсулина НПХ при изогликемическом клэмпе у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Меньшие уровни доверительных интервалов показывают большую интериндивидуальную стабильность фармакодинамического профиля инсулина детемир по сравнению с инсулином НПХ. Данные из литературного источника 42

3 Успешное достижение предсказуемых результатов контроля сахарного диабета при назначении инсулина Левемир®

- Левемир® характеризуется значительно большей интраиндивидуальной фармакодинамической предсказуемостью действия по сравнению с инсулином НПХ или инсулином гларгин.
- Эта предсказуемость, по-видимому, обусловлена тем, что лекарственна; форма инсулина Левемир® представляет собой прозрачный раствор, после инъекции которого не образуется преципитата в месте введения.
- Самоассоциация влияет на механизм пролонгированной абсорбции инсулина Левемир® и в совокупности с буферным эффектом альбумина сыворотки приводит к длительному и предсказуемому всасыванию препарата в систему кровотока.
- В клинической практике это характеризуется большей интраиндивидуальной предсказуемостью такого параметра, как уровень гликемии натощак, при сравнении с инсулином НПХ.
- Большая предсказуемость действия может лежать в основе снижения риска гипогликемии, демонстрируемого на фоне терапии инсулином Левемир® в сравнении с НПХ
- Левемир® также обладает более предсказуемым фармакологическим профилем, как у конкретных пациентов, так и в различных возрастных группах.

Фармакокинетическая предсказуемость

Как отмечалось ранее, непредсказуемая вариабельность скорости абсорбции и действия инсулина от инъекции к инъекции предположительно является основной причиной гипогликемических состояний и, соответственно, барьером для достижения строгого контроля гликемии. Ночные гипогликемии, в частности, являются основной причиной страхов пациентов и их семей, и этот страх часто ограничивает достижение целей контроля гликемии натощак, которые ставятся перед пациентами[46-48].

Есть несколько причин для того, чтобы ожидать снижения такой вариабельности действия при назначении инсулина Левемир®. В отличие от традиционных препаратов для базальной инсулинотерапии, Левемир® представлен в виде прозрачного раствора, готового к введению и не требующего ресуспензирования перед инъекцией. Это означает, что можно быть уверенным в определенной концентрации инсулина в каждой инъекции и также в том, что назначаемая доза является только функцией объема. Во-вторых, в противоположность другим базальным инсулинам, при введении инсулина Левемир® образуется жидкостное депо препарата, при этом не отмечается преципитации. Ранее предполагалось, что скорость абсорбции из жидкостного депо в меньшей степени предрасположена к вариабельности[24].

Два фактора, которые могут обеспечивать предсказуемость действия инсулина Левемир®:

1. *Жидкий раствор не требует ресуспензирования.*

2. *Инъекционное депо представлено в виде жидкости, и препарат не преципитирует.*

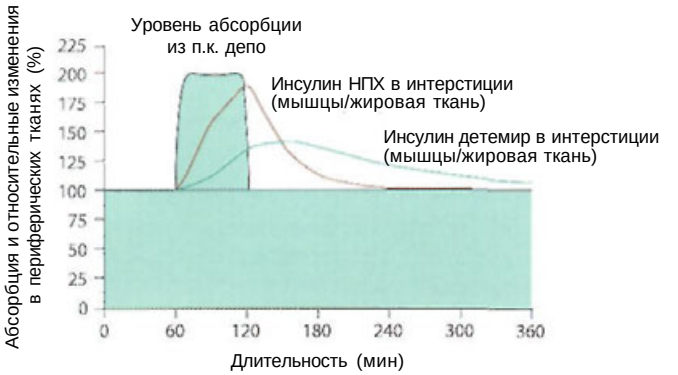


Рисунок 3.1. Связывание инсулина детемир с альбумином сыворотки оказывает буферный эффект, препятствующий быстрому возрастанию скорости абсорбции на уровне тканей-мишеней. На рисунке показаны подсчитанные уровни появления в тканях инсулина детемир и человеческого (НПХ) инсулина после неожиданного удвоения скорости всасывания.
Профиль поступления человеческого инсулина после дополнительного всасывания (коричневый) в интерстиции отражает в некоторой степени изменения скорости абсорбции, но профиль инсулина детемир в значительной степени более сглажен. Это предопределяет, что неожиданное увеличение скорости всасывания инсулина детемир не способствует резкому росту риска развития острых эпизодов гипогликемии 8 противоположность инсулину НПХ.[8]

Уникальная способность инсулина детемир к связыванию с альбумином также может влиять на большую предсказуемость фармакодинамического эффекта. Это связано с тем, что альбумин сыворотки обеспечивает буферный эффект, посредством чего изменения в скорости всасывания не вызывают немедленного усиления фармакодинамического ответа. Данные фармакокинетических исследований у собак дали возможность произвести подсчеты эффектов резких изменений скорости абсорбции[49]. Было показано, что резкое повышение скорости всасывания будет нивелироваться буферным эффектом связывания инсулина детемир с альбумином в циркуляции (Рис.3.1). В противоположность этому, повышенная абсорбция неацилированного инсулина приводит к практически параллельному росту фармакодинамического эффекта.

Первые подтверждения теоретических преимуществ лучшей предсказуемости действия в исследованиях in vivo были получены после первых фармакологических исследований у 15 здоровых мужчин-добровольцев[50]. Проводилось двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование с шестью периодами наблюдения с подсчетом средних фармакокинетических профилей для инсулина детемир и инсулина НПХ. Каждому обследуемому назначалось по три инъекции каждого инсулина, было возможным сравнение интраиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров и действие инсулина детемир было более стабильным от инъекции к инъекции с вдвое меньшей вариабельностью эффекта. Коэффициенты вариации для $ППК_{0-24ч}$ составили 13% и 26% для инсулина детемир и инсулина НПХ, соответственно ($p<0.001$), в то время как для C_{max} коэффициенты вариации составили 20% и 37% соответственно ($p=0,001$).

Предсказуемость действия инсулина

Большая предсказуемость действия инсулина детемир была хорошо показана в рандомизированном контролируемом, с парал-

лелычыми группами, двойном слепом сравнительном исследовании у 34 пациентов с сахарным диабетом 1 типа[22].

Инсулин детемир ассоциировался с большей предсказуемостью фармакодинамического ответа при сравнении с альтернативными базальными инсулинами по данным как фармакологических, так и клинических исследований.

В этом исследовании пациентам назначалось по четыре инъекции инсулинов детемир, НПХ и гларгин в дозе 0,4 Ед/кг. Каждая инъекция назначалась в особый день исследования при одинаковых условиях проведения изогликемического клэмпа. Была продемонстрирована значительно более выраженная стабильность фармакодинамического ответа между инъекциями у пациентов, получавших инсулин детемир, в сравнении с пациентами, получавшими альтернативный инсулин. Продемонстрированная стабильность отражалась в более низких коэффициентах вариабельности различных фармакокинетических и фармакодинамических конечных параметров (Таблица 3).

Преимущества предсказуемости действия инсулина детемир в этом исследовании также могут быть проиллюстрированы с использованием 95%-х интервалов предсказуемости, подсчитанных при вычитании/прибавлении предполагаемых интраиндивидуальных стандартных отклонений (СО) умноженных на коэффициент 1,96 из средних значений способа наименьших квадратов (Рисунок 3.2). На основании этих подсчетов можно сказать, что частота возникновения у пациента сахароснижающего эффекта на 50% ниже обычного среднего сахароснижающего эффекта при использовании их базального инсулина (группа риска выраженной гипергликемии) с назначением любого из этих трех препаратов инсулина в режиме 1-й инъекции, составит около 2 раз в год при лечении инсулином детемир, 57 раз в год при лечении инсулином НПХ и 27 раз в год при назначении инсулина гларгин. Таким же образом у пациента может отмечаться эффект, превышающий максимальный средний (риск развития гипогликемии), примерно один раз в *2* года при назначении инсулина детемир, 24 раза в год при назначении инсулина НПХ и десять раз в год при лечении инсулином гларгин. Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что относительное чрезмерное и, наоборот, недостаточное сахароснижающее действие вследствие эффекта вариабельности у инсулина детемир будет крайне редко отмечаться в сравнении с инсулином НПХ.

Низкая интраиндивидуальная вариабельность действия была подтверждена в другом подобном фармакодинамическом исследовании по анализу зависимости дозо-ответной реакции у 12 пациентов с сахарным диабетом 1 типа[51]. Интраиндивидуальная вариабельность, определяемая ковариантным методом была ниже для инсулина детемир, по сравнению с инсулином НПХ с учетом $ППК_{СИГ}$ и $Мах_{СИГ}$ (0,54 против 1,95, где p=0,03 и 0,13 против 1,65, где p=0,0001, соответственно).

В дальнейшем были получены схожие фармакокинетические и фармакодинамические эффекты инсулина детемир у пациентов с сахарным диабетом 2 типа[52]. В двойном слепом перекрестном с 4 периодами, исследовании с использованием эукликемических клэмпов (130 мг%=7,2 ммоль/л) 15 пациентам с сахарным диабетом 2 типа назначали две дозы из четырех от 0,2, 0,4, 0,8 и 1,6 Ед/кг инсулина детемир и две дозы из четырех от 0,2, 0,4, 0,8 и 1,6 МЕд/кг инсулина НПХ. Линейный дозозависимый эффект отмечался по показателям $ППК_{СИГ}$ для инсулина детемир. Как показано с учетом 95% доверительных интервалов, не было выявлено значимых различий между инсулином детемир и инсулином НПХ с учетом $ППК_{Ш}$ (Рисунок 3.3). Более низкая интраиндивидуальная вариабельность (ковариантный анализ) была отмечена у инсулина детемир по сравнению с инсулином НПХ для параметров $ППК_{СИГ}$ (0,67 против 0,93) и Мах (СИГ)(0,43 против 0,82), хотя различия не были значимыми (p=0,53 и p=0,22, соответственно).

	Инсулин детемир КВ(%)	Инсулин НПХ КВ(%)	Инсулин гларгин КВ(%)
Инсулин ППК$_{(0\text{-}12ч)}$ (нмоль/л)	15	26	34
Инсулин ППК$_{(0\text{-}\infty)}$ (нмоль/л)	14	28	33
C_{max}(пмоль/л)	18	24	34
СИГППК$_{(0\text{-}12ч)}$(мг/кг)	27	59*	46*
СИГППК$_{(0\text{-}24ч)}$(мг/кг)	27	68*	48*
СИГ$_{max}$ (мг/кг/мин)	23	46*	36*

Таблица 3. Коэффициенты вариабельности (КВ) на основании показателей фармакокинетических и фармакодинамических параметров, полученных при рандомизированно, контролируемом двойном слепом, сравнительном исследовании инсулина детемир, инсулина НПХ и инсулина гларгин у больных сахарным диабетом 1 типа[22]. * p< 0,001 при сравнении с инсулином детемир

Предсказуемая эффективность в клинической практике

В сравнительных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом было показано, что Левемир® обладает лучшим профилем гликемического контроля по сравнению с инсулином НПХ в базис-болюсной инсулинотерапии. Результаты исследований показали, что большая предсказуемость действия инсулина Левемир®, полученная поданным фармакологических исследований, может иметь огромное значение для клинической практики. К вышеизложенному можно добавить подтвержденное преимущество в плане снижения риска гипогликемии и положительного влияния на динамику массы тела на фоне

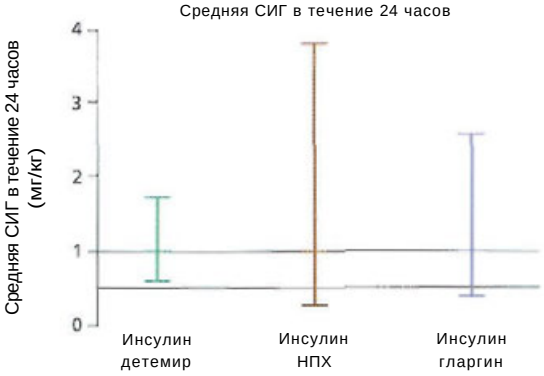


Рисунок 3.2. Интраиндивидуальная вариабельность действия инсулинов детемир, НПХ и гларгин показана графически в виде рамок интервалов предсказуемости действия с 95%-м предсказуемым уровнем действия. У пациента со средней скоростью инфузии глюкозы (СИГ) 1 мг/кг/мин в течение 24 часов возможность эффекта действия препарата менее половины обычного эффекта (т. е. < 0,5 мг/кг/мин) равна 0,5% при назначении инсулина детемир, 16% при назначении инсулина НПХ и 7% при назначении инсулина гларгин[22]

терапии инсулином Левемир®, что уже упоминалось и будет обсуждаться ниже.

В большинстве исследований III фазы, сравнивавших Левемир® с инсулином НПХ, ставились аналогичные цели гликемического контроля. Несмотря на это, при терапии инсулином Левемир® постоянно достигались достоверно более низкие показатели средних уровней глюкозы плазмы натощак (ГПН), в отличие от аналогичных показателей для инсулина НПХ (Рисунок 3.4). Терапия инсулином Левемир® также характеризовалась снижением риска развития ночных гипогликемических состояний (см. «Снижение риска развития гипогликемических состояний»).

При сравнительных исследованиях инсулина Левемир® с инсулином НПХ в режиме одной или двух инъекций в сутки, была отмечена большая эффективность инсулина Левемир®.

Данные клинических исследований показали, что терапия инсулином Левемир[9] приводит к достижению более низких и предсказуемых уровней гликемии натощак в сравнении с терапией инсулином НПХ.

В частности, в 6-месячном исследовании по сравнению однократного введения инсулина Левемир® с однократным введением инсулина НПХ (оба в сочетании с болюсным введением растворимого человеческого инсулина перед приемами пищи) у 747 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, уровни гликемии натощак снизились с 11,9 до 10,1 ммоль/л при назначении инсулина Левемир®, но лишь с 11,5 до 11,2 ммоль/л при назначении НПХ (различия в конечных параметрах - 1,2 ммоль/л, p=0,001)[53]. Аналогично различия между группами при самоконтроле гликемии натощак (ГКН) в домашних условиях также были в пользу инсулина Левемир® (7,5 ммоль/л против 8,3 ммоль/л, p<0,001). Кроме того, статистически значимо более низкие стандартные отклонения (СО) этого параметра (СО 2,8 ммоль/л против 3,6 ммоль/л, p<0,001), подтверждают большую предсказуемость сахароснижающего эффекта инсулина Левемир®. Отмечалось снижение уровня HbA_{1c} при назначении инсулина Левемир® (с 8,4 до 8,3%), в то время как противоположная тенденция отмечалась при назначении инсулина НПХ (с 8,3 до 8,4%), хотя различия между группами не достигли статистической значимости.

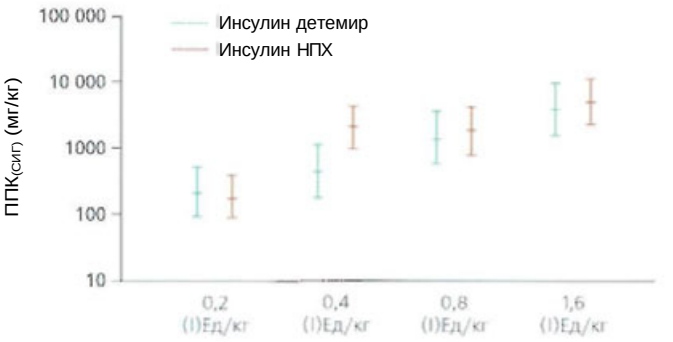


Рисунок 3.3.95% доверительные интервалы для ППК (СИГ) для инсулина детемир и инсулина НПХ (0,2, 0,4, 0,8, 1,6 Ед/кг)[52]

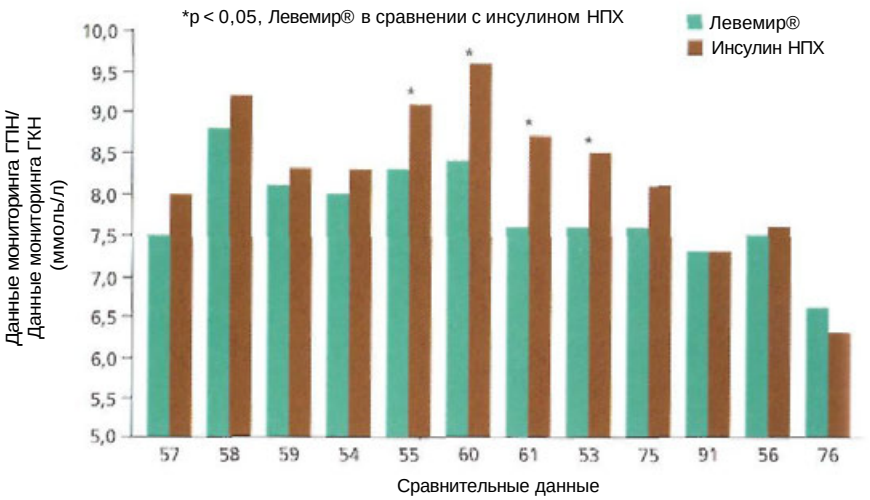


Рисунок 3.4. Резюме 12 сравнительных исследований, в которых были проанализированы данные домашнего мониторинга глюкозы плазмы натощак (ГПН) и глюкозы крови натощак (ГКН); уровень контроля сахарного диабета был аналогичным или лучшим при назначении инсулина Левемир[8], несмотря на то, что сравниваемые инсулины титровались до достижения одинаковых целей гликемии натощак в каждом исследовании

Последующие исследования с инсулином Левемир® и человеческим растворимым инсулином также показали эффективность терапии, преимущества в плане риска развития гипогликемии и влияние на массу тела[54,55,57-59] Например, преимущества в эффективности инсулина Левемир® были отмечены при проведении исследований, в которых сравнивались различные режимы дозирования инсулина Левемир® со стандартными режимами назначения инсулина НПХ. При исследовании 408 пациентов с сахарным диабетом 1 типа Левемир® назначали по утрам и перед сном или со строгими 12-часовыми интервалами, эти режимы сравнивали с режимом назначения инсулина НПХ утром и перед сном[55]. Всем пациентам назначался НовоРапид® перед приемами пищи. Показатели глюкозы плазмы натощак через 16 недель лечения были достоверно лучше при обоих режимах терапии инсулином Левемир® в сравнении с терапией инсулином НПХ (Рисунок 3.5). Различия между группами при оценке показателей домашнего мониторинга уровня гликемии натощак в конце исследования были в пользу инсулина Левемир® (12-часовой режим - 8,3 ммоль/л, Левемир® утром и перед сном - 8,3 ммоль/л, в сравнении с НПХ - 9,0 ммоль/л, p=0,005). Кроме того, значительно более низкие показатели стандартных отклонений этого параметра (СО 2,95 ммоль/л, 2,9 ммоль/л в сравнении с 3,5 моль/л, p<0,001) также показывают лучшую предсказуемость действия инсулина Левемир®. Показатели $НЬА_{1c}$ в конце исследования были также ниже в группе терапии инсулином Левемир®, чем при терапии инсулином НПХ: 12-часовой режим - 7,75%, Левемир® утром и перед сном - 7,78%, инсулин НПХ - 7,94%. (Комбинированный анализ: Левемир® - 7,76% в сравнении с инсулином НПХ: 7,94%, p=0,027).

Аналогичные результаты были получены в другом исследовании по сравнению различных инъекционных режимов[54]. Левемир® назначался утром и перед ужином (вечерний

прием пищи) и сравнивался с режимом назначения инсулина Левемир® или инсулина НПХ утром и перед сном. В исследовании участвовало 400 пациентов с сахарным диабетом 1 типа. В качестве болюсного инсулина также применялся НовоРапид®. И в этом исследовании показатели глюкозы плазмы натощак были лучше в группе терапии инсулином Левемир® (утром и перед ужином - 9,8 ммоль/л, при назначении инсулина Левемир® утром и перед сном - 9,1 ммоль/л в сравнении с терапией инсулином НПХ - 11,1 ммоль/л, p=0,0002). Также отмечались более низкие стандартные отклонения при самостоятельном мониторинге уровня гликемии натощак (СО 2,5 ммоль/л, 2,6 ммоль/л в сравнении с 3,1 ммоль/л, p<0,0001), что подтверждает лучшую предсказуемость результатов терапии инсулином Левемир®. Показатели НЬА$_{1c}$ были ниже при назначении инсулина Левемир® утром и перед ужином (7,67%), утром и перед сном (7,65%) при сравнении с инсулином НПХ (7,73%).

Полученные данные нашли отражение и у детей с сахарным диабетом 1 типа. Результаты подтверждаются данными 26-недельного, многонационального, открытого, рандомизированного исследования в соотношении 2:1 (Левемир®: инсулин НПХ), с параллельными группами, вовлекшего 347 детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа[60]. Пациентам назначали Левемир® или инсулин НПХ один или два раза в сутки, согласно их предшествовавшей терапии; перед приемами пищи назначался инсулин аспарт. Средние показатели уровня глюкозы плазмы натощак были ниже на терапии инсулином Левемир® (8,44 ± 0,31 ммоль/л) по сравнению с инсулином НПХ (9,58 + 0,42 ммоль/л) (p=0,022). Более того, интраиндивидуальная вариабельность показателей глюкозы плазмы натощак была ниже при назначении инсулина Левемир® в сравнении с терапией инсулином НПХ (СО 3,32 ммоль/л в сравнении с 4,29 ммоль/л, p<0,001). Уровни НЬА$_{1C}$ в группе терапии инсулином Левемир® были аналогичны таковым в группе НПХ (средние различия Левемир® - инсулин НПХ = 0,09 [95% ДИ - 0,12;0,29]).

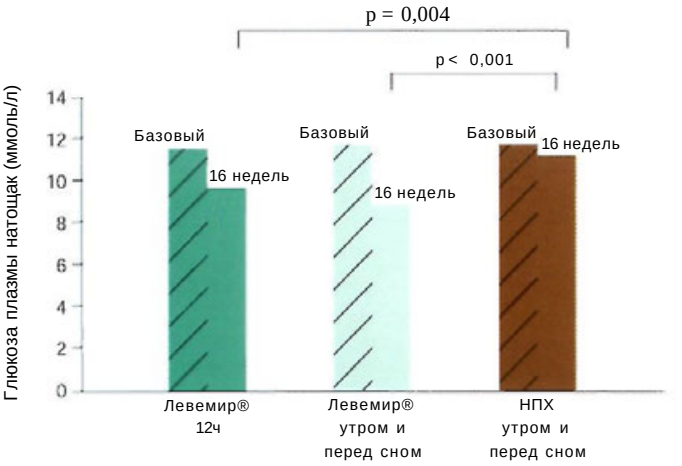


Рисунок 3.5. Исходные показатели и показатели в конце исследования средних уровней глюкозы плазмы натощак при сравнении двух режимов терапии инсулином Левемир® с терапией инсулином НПХ. При всех режимах использовали НовоРапид® перед приемами пищи. Данные из литературного источника 55

Преимущества в эффективности инсулина Левемир® в сравнении с НПХ были продемонстрированы не только в долговременных исследованиях с параллельными группами но, что более важно, они были подтверждены в перекрестном исследовании с более короткими интервалами терапии[61]. В этом многонациональном открытом исследовании были рандомизированы 70 мужчин и 60 женщин с сахарным диабетом 1 типа на терапию инсулином Левемир® или инсулином НПХ утром и перед сном с прандиальным назначением инсулина аспарт в течение двух 16-недельных периодов терапии. Определенный в домашних условиях уровень глюкозы плазмы натощак был ниже у пациентов, получавших Левемир® в сравнении с инсулином НПХ: 7,63 ммоль/л против 8,66 ммоль/л, p<0,0001, наряду с меньшей интраиндивидуальной вариабельностью средних показателей глюкозы плазмы (СО 3,0 ммоль/л в сравнении с 3.3 ммоль/л, p<0,001). Уровень $НЬА_{1c}$ снизился на 0,3% при двух вариантах терапии, до 7,55% и был сопоставим [95% ДИ - 0,11;0,11] через 16 недель. Ночные колебания гликемии (до уровня менее 4 ммоль/л), оцениваемые как общая площадь между ночным профилем глюкозы в плазме и индивидуальным средним показателем гликемии за период оценки. определенные у 43 пациентов в условиях стационара, были также ниже в группе терапии инсулином Левемир® (низкий средний показатель ППК 0,08 при терапии инсулином Левемир® и 0,20 при терапии инсулином НПХ, p=0,028).

В дополнение к вышеизложенному, при мета-анализе шести многонациональных, открытых рандомизированных исследований в III фазе у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (Левемир®: n=1336, инсулин НПХ: n=814) и пациентов с СД 2 типа (Левемир®: n=536, инсулин НПХ: n=363) было выявлено улучшение показателей контроля гликемии на фоне терапии инсулином Левемир® в сравнении с инсулином НПХ (Таблица 4)[62]. Длительность исследований составляла от 16 до 24 недель, пациентам назначался базис-болюсный режим инсулинотерапии с прандиальными инъекциями растворимого человеческого инсулина или инсулина аспарт.

Сведение к минимуму вариабельности гликемии в течение дня

Низкая вариабельность колебаний гликемии натощак на терапии инсулином Левемир® стабильно выявлялась в ходе сравнительных

	Левемир®		Инсулин НПХ		Различия Левемир® - инсулин НПХ	
	N	Средний показатель (СО)	N	Средний показатель (СО)	Mean	95% ДИ
$НЬА_{1c}$(%)	1763	7,79(0,03)	1114	7,88 (0,03)	-0,09	(-0,15;-0,03)
ГПН(лаб) (ммоль/л)	1275	9,70(0,15)	o2ь	10,80(0,18)	-1,10	(-1,46,-0,73)
	N	СО (КВ)	N	СО (КВ)	P	
Интраиндивидуальная вариабельность (ммоль/л)	1747	2,55(33,3)	1102	3,06(37,5)	< 0,0001	

Таблица 4. Терапия инсулином Левемир[50] приводит к улучшению показателей контроля гликемии по данным определения НЬА1с, уровня глюкозы плазмы натощак по сравнению с инсулином НПХ, несмотря на поставленные одинаковые цели контроля гликемии для обеих групп терапии. Данные метаанализа 6 исследований III фазы[62]. Данные по уровням глюкозы плазмы натощак доступны только в четырех из шести исследований.
СО = стандартная ошибка

исследований с инсулином НИХ[53,55-58-59].

Левемир® обладает более предсказуемым сахароснижающим эффектом в течение суток по сравнению с инсулином НПХ[53].

Предсказуемость действия имеет определяющее значение в течение ночного периода, когда ночные гипогликемические состояния могут стать нежелательным последствием вариабельности действия препарата. В одном из исследований по изучению именно такого аспекта профили интраиндивидуальной вариабельности в течение суток[53].

Как часть широкомасштабного 6-месячного исследования по сравнению терапии инсулином Левемир® один раз в сутки с назначением инсулина НПХ также один раз в сутки (оба режима в сочетании с инъекциями человеческого растворимого инсулина перед приемами пищи) пациентам с сахарным диабетом 1 типа, проводилась оценка подгруппы пациентов (п=133) с непрерывным мониторингом гликемии в течение 3 дней. Впоследствии данные пересчитывались для определения средних колебаний глюкозы крови у пациентов в течение 24 часов, и эти показатели сопоставляли с 24-часовыми средними показателями гликемии у этих же пациентов. Общий анализ показал, что Левемир® ассоциировался с лучшей интраиндивидуальной предсказуемостью показателей глюкозы крови практически во всех временных точках в течение дня (Рис.3.6), и наибольшие отличия между группами терапии отмечались в ночные часы. Статистический анализ (ANOVA) данных позволил предположить, что интраиндивидуальные колебания уровней гликемии были ниже при терапии инсулином Левемир® как в течение 24 часов (на 14%, p=0,039), так и в ночные часы (на 22%,p=0,005).

В объединенном анализе пяти исследований III фазы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, анализировали 24-часовые колебания показателей гликемии, определенные при продолжительном мониторинге гликемии, в подгруппах пациентов[63]. Пациентам с сахарным диабетом 1 типа (Левемир® п=393, инсулин НПХ п=197) или с сахарным диабетом 2 типа (Левемир® п=112, инсулин НПХ п=56) назначалась базис-болюсная инсулинотерапия, при этом в качестве прандиального инсулина использовали растворимый человеческий инсулин или инсулин аспарт в период времени от 4 до 6 месяцев. Вариабельность гликемии крови выражалась в отношении колебаний и отклонений. Колебания оценивались как площадь между кривой глюкозы крови и средними показателями гликемии у конкретного пациента в период времени от 23:00 до 06:00 (ночные показатели) или в течение 24 часов. Отклонениями считались показатели глюкозы в крови за пределами уровней от 4 до 10 ммоль/л (Таблица 5). Полученные результаты показали, что терапия инсулином Левемир® приводит к значительно меньшей вариабельности гликемии в сравнении с терапией инсулином НПХ, особенно в ночное время. Эти данные согласуются сданными о низком риске ночных гипогликемии на фоне терапии инсулином Левемир® в сравнении с инсулином НПХ (см. главу «Снижение риска развития гипогликемических состояний»).

Постоянство действия вне зависимости от возраста

Клинические и фармакологические данные, упомянутые выше, показывают, что при назначении инсулина Левемир® отмечаются лучшие показатели контроля гликемии по сравнению с инсулином НПХ, а также отмечается большая интраиндивидуальная предсказуемость действия препарата.

Фармакокинетический профиль инсулина Левемир® характеризуется стабильными показателями у детей, подростков и взрослых[64].

Фармакокинетическое исследование инсулина Левемир® показало, что терапия инсу-

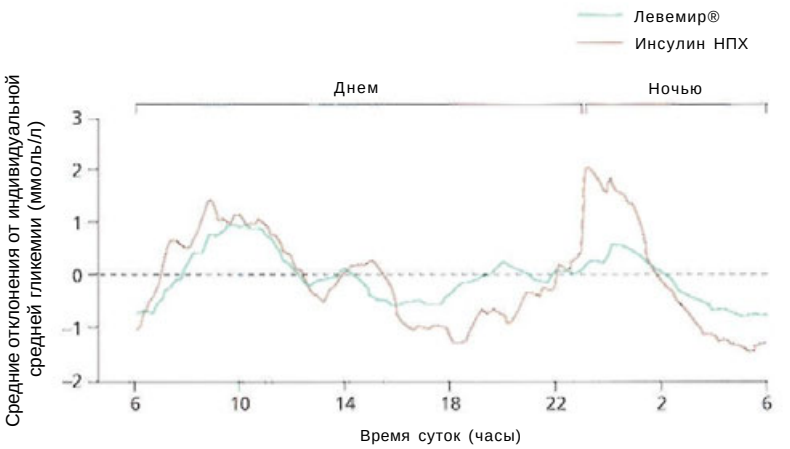


Рисунок 3.6. Средние уровни колебаний от индивидуальных средних показателей гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при продолжительном мониторинге гликемии в течение 3 дней. Вариабельность показателей глюкозы крови ниже в течение всего дня у пациентов на фоне терапии инсулином Левемир® в сравнении с терапией инсулином НПХ. Данные из литературного источника 53

	Левемир® средн. уровень (ммоль/л/ч)	Инсулин НПХ средн.уровень (ммоль/л/ч)	Левемир®-Инсулин НПХ средние различия (ммоль/л/ч) (95% ДИ)	*P*
Ночные				
Колебания	8,79	9,97	-1,18(-1,86;-0,51)	< 0,01
Отклонения < 4 ммоль/л	0,82	1,08	-0,25 (-0,49;-0,01)	0,04
Отклонения >10 ммоль/л	4,41	4,82	-0,42 (-1,46;0,63)	0,44
24 часа				
Колебания	48,73	53,74	-5,01 (-8,15;-1,87)	< 0,01
Отклонения < 4 ммоль/л	2,15	2,63	-0,48 (-1,02:0.05)	0,08
Отклонения > 10 ммоль/л	12,99	15,17	-2,18 (-5,06:0,70)	0,14

Таблица 5. Левемир® обеспечивает более гладкий временной профиль действия по сравнению с инсулином НПХ и значительно меньшее количество отклонений гликемии до 4 ммоль/л в ночное время[63]

	ППК(0-24ч)			C_{max}			t_{max}		
	Левемир®	Инсулин	НПХ	Левемир®	Инсулин	НПХ	Левемир®	Инсулин	Н
Дети	42	118	55	100			44	68	
Подростки	20	74	24	98			29	84	
Взрослые	42	/0	50	81			43	49	

Таблица 6. Коэффициенты вариабельности (КВ) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, разделенных по возрастным группам при фармакокинетическом сравнении инсулина Левемир® и инсулина НПХ. В первой колонке показаны КВ в % инсулина Левемир® во второй колонке - КВ в % инсулина НПХ. Данные из литературного источника 64

лином Левемир® у детей также ассоциируется с лучшей интраиндивидуальной предсказуемостью действия, чем терапия инсулином НПХ[64]. В сравнительном исследовании пациенты с сахарным диабетом 1 типа были разделены на три возрастные группы (дети, подростки и взрослые). Низкие коэффициенты интериндивидуальной вариабельности действия отмечались во всех трех возрастных группах при оценке с учетом всех фармакокинетических параметров (Таблица 6).

Заключение

В заключение можно отметить, что данные многих фармакологических и клинических исследований показали, что Левемир® обеспечивает лучший профиль контроля гликемии при сравнении с инсулином НПХ в качестве базального инсулина. Метаанализ клинических данных показал, что при назначении инсулина Левемир® достигаются достоверно лучшие показатели контроля гликемии, чем при назначении инсулина НПХ поданным определения $НЬА_{1c}$, когда в протоколах исследований ставились аналогичные цели контроля гликемии. Показатели интраиндивидуальной, фармакокинетической и фармакодинамической предсказуемости действия инсулина Левемир® убедительно лучше аналогичных показателей при сравнении с другими базальными инсулинами; также лучшая предсказуемость действия выявляется между группами пациентов и в различных возрастных категориях. Лучшая предсказуемость действия препарата является самым желательным свойством для базального инсулина и предполагает возможность достижения лучшего баланса между контролем гликемии и риском развития гипогликемических состояний.

4 Снижение риска развития гипогликемических состояний

- Гипогликемия, отражающая собой чрезмерный фармакологический эффект препарата, является наиболее частым побочным эффектом инсулинотерапии, а больше всего пациенты боятся ночных гипогликемических состояний.

- Риск ночной гипогликемии в наибольшей степени предопределяется профилем действия базального инсулина, вводимого в виде инъекции в вечернее время.

- К сожалению, часто ситуация складывается таким образом, что по мере улучшения контроля гликемии возрастает и риск развития гипогликемических состояний. Эта взаимосвязь не является неизбежной - она является отражением неспособности традиционных режимов инсулинотерапии имитировать физиологический профиль инсулина.

- В сравнительных исследованиях при лучших или эквивалентных показателях контроля гликемии было показано, что при терапии инсулином Левемир® риск развития гипогликемических состояний ниже, чем при терапии инсулином НПХ. Это снижение риска развития гипогликемических состояний в наибольшей степени относилось к развитию ночных гипогликемии.

- При режимах терапии с использованием аналогов инсулина (с болюсным введением инсулина НовоРапид®) терапия инсулином Левемир® приводила к снижению риска развития ночных гипогликемии наполовину в сравнении с традиционными режимами базис-болюсной терапии человеческими инсулинами.

Парадокс контроля и переносимости (толерантности)

Было хорошо обосновано, что строгий гликемический контроль при интенсификации терапии способствует снижению частоты и замедляет прогрессирование осложнений сахарного диабета у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа[5, 6, 65].

Однако также было показано, что существует обратная корреляция между уровнем HbA_{1c} и риском развития гипогликемических состояний. При Исследовании по Контролю и Осложнениям Сахарного Диабета (DCCT) была выявлена в 3 раза большая частота тяжелых гипогликемических состояний в группе интенсивной терапии по сравнению с группой традиционной терапии[65,67]. Более того, интенсификация терапии сама по себе ассоциировалась с увеличением риска развития гипогликемических состояний вне зависимости от уровня контроля гликемии[67]. Следовательно, возникает конфликт между контролем и толерантностью (Рисунок 4.1).

Гипогликемия является нежелательным, опасным и, к сожалению, достаточно часто встречающимся побочным эффектом инсулинотерапии. Легкие эпизоды гипогликемии могут быть неприятны для пациентов, проявляясь в потливости, слабости, сонливости, когнитивных нарушениях, головокружениях, приступах голода, колебаниях настроения, тахикардии, бледности и головных болях. Эпизоды тяжелой гипогликемии могут приводить к потере сознания, судорогам, коме или смерти.

Гипогликемия является основным сдерживающим фактором при попытках достичь хорошего метаболического контроля сахарного диабета.

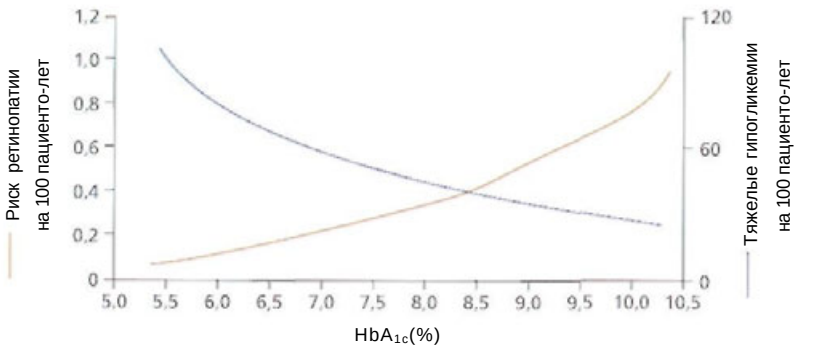


Рисунок 4.1. Данные DCCT. Риск стабильного прогрессирования ретинопатии и уровня тяжелых гипогликемии у пациентов, которым проводилась интенсивная терапия, как функция гликированного гемоглобина в течение исследования[65]

Например, целей гликемического контроля, при которых риск тяжелых ночных гипогликемических состояний очень высок, просто нельзя достичь. Более того, прошлый опыт или страх перед гипогликемическими состояниями ограничивает цели, которые пациенты готовы принять. Таким образом, результаты исследований показывают, что страх развития гипогликемических состояний ассоциируется с плохим метаболическим контролем у пациентов с сахарным диабетом[68, 69]. Особенно высок страх перед ночными гипогликемическими состояниями, так как во сне пациент не чувствует симптоматики надвигающейся гипогликемии и внешняя помощь не всегда возможна. Эти состояния могут быть основным источником беспокойства для родственников, особенно родителей детей и подростков с сахарным диабетом[48-70].

Клинической проблемой у пациентов с сахарным диабетом является улучшение показателей контроля гликемии (с соответствующим снижением риска прогрессирования или развития осложнений) без повышения и, если возможно, со снижением риска развития тяжелых гипогликемии. Однако существует широко распространенное мнение о том, что улучшение контроля гликемии и снижение риска развития гипогликемических состояний являются несовместимыми понятиями. Конечно, это не так, так как люди без сахарного диабета не страдают от гипогликемический состояний. Самым необходимым является создание режимов инсулинотерапии, наиболее приближенных к динамической физиологической потребности.

Поддержание показателей контроля гликемии и снижение риска гипогликемии

Низкая вариабельность действия и ровный, пролонгированный во времени фармакокинетический профиль инсулина Левемир® означает, что у препарата есть потенциал для достижения лучшего баланса между гликемическим контролем и риском развития гипогликемии по сравнению с традиционной базальной инсулинотерапией. Результаты, полученные в нескольких исследованиях, показали, что одним из преимуществ инсулина Левемир® является снижение риска ночных гипогликемии в сравнении с инсулином НПХ[53,57,59].

Во многих индивидуальных исследованиях было показано, что риск ночных гипогликемии значительно снижается при терапии инсулином Левемир® по сравнению с инсулином НПХ. В частности, снижение риска было показано в 6-месячном рандомизированном открытом исследовании с параллельными группами, при котором использовался режим однократной инъекции инсулина перед сном с введением человеческого растворимого инсулина перед приемами пищи[53]. В этом исследовании 747 пациентам с сахарным диабетом 1 типа назначался или Левемир® или инсулин НПХ. Показатели HbA_{1c} были численно, но не статистически значимо ниже на фоне терапии инсулином Левемир® по сравнению с инсулином НПХ (8,26% в сравнении с 8.38%), хотя риск развития эпизодов ночных гипогликемии был значительно ниже (относительный риск [ОР] Левемир®/НПХ 0,74 [ДИ 0,60;0,90], *p*= 0,003).

Аналогичные результаты были получены при проведении 6-месячного, рандомизированного, открытого исследования с параллельными группами у 447 пациентов с сахарным диабетом 1 типа[58]. Средний риск эпизодов гипогликемии был значительно снижен в группе терапии инсулином Левемир® в сравнении с группой, получавшей инсулин НПХ (на 22%, p<0,05). (Рисунок 4.2). Более того, риск ночных гипогликемии был на 34% ниже в группе терапии инсулином Левемир® в сравнении с группой, где назначался инсулин НПХ, во время исследования (ОР: Левемир® /НПХ 0,66 [ДИ 0,50;0,87], p<0,005).

Пациентам назначался Левемир® (п=301) или инсулин НПХ (п=146) в двухразовом режиме введения, перед приемами пищи в обоих случаях вводился инсулин НовоРапид® ультракороткого действия. Были достигнуты аналогичные показатели метаболического контроля в обеих группах (HbA_{1c} 7,60% в сравнении с 7,64%, статистически не значимые различия) с более благоприятным ночным профилем гликемии в группе терапии инсулином Левемир® (Рисунок 4.3). Ночной профиль гликемии при назначении инсулина НПХ характеризовался низкими показателями гликемии в ранние часы (с большей вариабельностью показателей), с резким повышением в более поздние часы и достижением высоких показателей перед пробуждением.

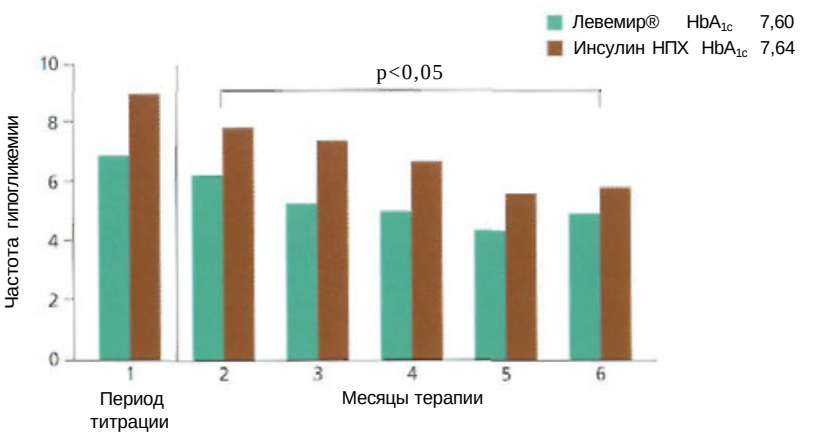


Рисунок 4.2. Значительно меньшая частота гипогликемических состояний (общее количество в течение дня) отмечалась у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на фоне терапии инсулином Левемир®[55] при сравнении с инсулином НПХ. Данные из литературного источника 58

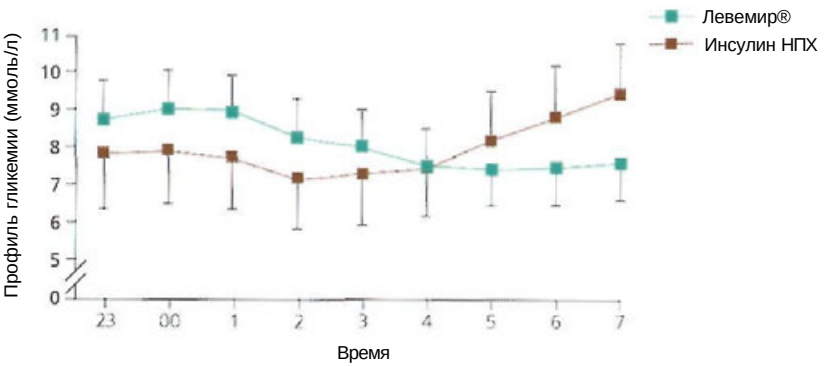


Рисунок 4.3. Ночной профиль гликемии плазмы при терапии инсулином Левемир® у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, отражающий более плавное и продолжительное действие препарата по сравнению с инсулином НПХ[58]. В целом выявлены достоверные различия между группами терапии в ночных профилях гликемии (p<0,05)

Более благоприятный ночной профиль гликемии отмечался при терапии инсулином Левемир® в сравнении с инсулином НПХ, что отражалось в снижении частоты ночных гипогликемии[58].

Данные гликемического профиля показывают, что в среднем, для ранних часов ночного периода была характерна избыточная абсорбция препарата. В противоположность инсулину НПХ, Левемир® обеспечивал более стабильный профиль гликемии в течение ночи, вследствие чего уровни гликемии

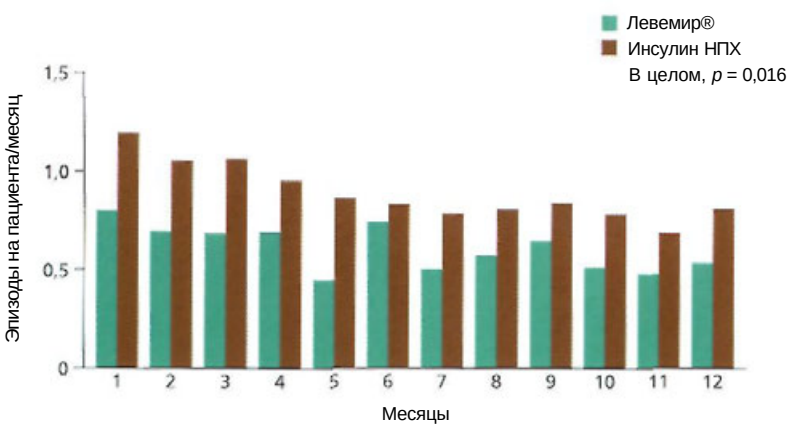


Рисунок 4.4. Риск ночных гипогликемии (23:00-06:00) был на 32% ниже при терапии инсулином Левемир® по сравнению с инсулином НПХ (/?=0,016, 95% ДИ [0,50;0,93])[59]

перед завтраком на следующее утро были ниже, что характеризует более плавное и продолжительное действие инсулина.

Удлинение периода исследования еще на 6 месяцев показало, что преимущества, полученные при назначении инсулина Левемир®, сохранялись[59]. При поддержании показателей контроля гликемии в течение 12 месяцев в двух группах терапии снижение частоты ночных эпизодов гипогликемии сохранялось при терапии инсулином Левемир® в сравнении с инсулином НПХ; снижение риска составило 32% (95% ДИ 0,50; 0,93, p=0,016) (Рисунок 4.4).

Преимущество в снижении риска ночных гипогликемии сохранялось в течение 72 месяцев при долговременном сравнении инсулина Левемир® с инсулином НПХ[6].

Заслуживает внимания тот факт, что ночные гипогликемии, которых больше всего боятся пациенты и которые являются самым опасным побочным эффектом инсулинотерапии, часто являются наилучшим отражением различий базальных инсулинов при терапии в различных группах. Болюсные инъекции аналогов инсулина во время или перед приемами пищи влияют на уровни гликемии в течение дня, но вследствие короткого периода действия оказывают небольшое влияние на сахароснижающий эффект в ночное время при базально-болюсном режиме инсулинотерапии. Ночные профили гликемии в значительной степени зависят от действия вечерней инъекции базального инсулина. Самым благоприятным ожидаемым эффектом может стать значимое снижение ночных гигюгликемических состояний.

Левемир® ассоциируется со сниженным риском ночных и дневных гипогликемических состояний по сравнению с инсулином НПХ[53,58,59,71]

В то время как снижение частоты гипогликемии на фоне терапии инсулином Левемир® особенно выражено в ночное время, в другом исследовании было показано, что риск гипогликемических состояний ниже также в течение дня (гипогликемии отмечаются у меньшего числа пациентов при терапии инсулином детемир, 60%, чем при терапии инсулином НПХ, 77%, p=0,049), что, возможно, характеризует лучшую предсказуемость действия и более ровный профиль действия инсулина Левемир® в сравнении с инсулином НПХ[71].

Аналогичные результаты были получены в рандомизированном, международном открытом перекрестном исследовании у 130 пациентов с сахарным диабетом 1 типа[61]. Средний риск развития гипогликемических состояний был на 18% ниже (95% ДИ для ОР 0,73;0,92) при терапии инсулином Левемир® по сравнению с инсулином НПХ, в то время как риск ночных гипогликемии был на 50% ниже (95% ДИ для ОР 0,38;0,65). Пациенты получали Левемир® или инсулин НПХ в двухразовом режиме введения в сочетании с прандиальным назначением инсулина аспарт в течение двух периодов лечения по 16 недель. Контроль гликемии был сопоставимым или лучше при терапии инсулином Левемир®, чем при терапии инсулином НПХ. Уровень $НЬА_{1с}$ снизился на 0,3% при обоих вариантах терапии и был сопоставим по уровню 7,55% (95% ДИ - 0,11:0,11), но, измеренные в домашних условиях уровни глюкозы плазмы натощак были ниже в группе пациентов, получавших инсулин Левемир® (7,63 ммоль/л), чем в группе, получавшей инсулин НПХ (8,66 ммоль/л, p<0,0001). Такая же разница была получена в параметре интраиндивидуальной вариабельности средних показателей глюкозы плазмы, измеренных в домашних условиях (СО 3,0 ммоль/л в сравнении с 3,3 ммоль/л, соответственно, p<0,001). Интересно отметить, что выявление частоты ночных колебаний гликемии менее 4 ммоль/л, определенное у 43 пациентов в стационаре, было также» ниже при терапии инсулином Левемир®, чем при терапии инсулином НПХ (p=0,028).

	Левемир® % (Е) п = 1872	НПХ%(Е) п = 1177	Левемир®/НПХ ОР(95%ДИ)	Р
Ночные эпизоды гипогликемии				
Большие	1,7 (49)	2,5 (49)	0,58(0,30;1,15)	0,118
Легкие	31,8(1521)	37,6(1371)	0,65 (0,57;0,76)	0,000
Только симптомы	26,1(1385)	28,4(935)	0,79 (0,66;0,94)	0,009

Таблица 7. Риск легких гипогликемических состояний ниже при терапии инсулином Левемир® по сравнению с инсулином НПХ[73]

Снижение риска развития ночных гипогликемии на фоне терапии инсулином Левемир® в сравнении с инсулином НПХ было также показано у детей с сахарным диабетом 1 типа[60]. Риск ночных гипогликемии был на 36% ниже при терапии инсулином Левемир® по сравнению с НПХ (95% ДИ для ОР 0,46;0,90, p=0,011), несмотря на одинаковый уровень HbA_{1C} (средние различия Левемир® - инсулин НПХ = 0,09 [95% ДИ - 0,12; 0,29]) и более низкие уровни гликемии плазмы натощак в группе терапии инсулином Левемир® (8,44 ммоль/л в сравнении с 9,58 ммоль/л, p=0,022).

В объединенном анализе трех многонациональных открытых рандомизированных исследований III фазы у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа также были подтверждены лучшие показатели при терапии инсулином Левемир®: снижение на 40% риска развития гипогликемических состояний с одновременно более низкой интраиндивидуальной вариабельностью уровней глюкозы плазмы натощак и меньшим увеличением массы тела при сравнении с терапией инсулином НПХ[72].

При метаанализе шести многонациональных рандомизированных открытых исследова-

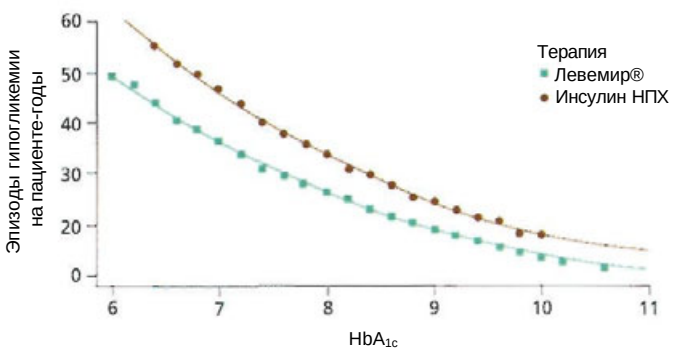


Рисунок 4.5. Взаимосвязь между HbA_{1c} и гипогликемическими состояниями в III фазе исследований с назначением инсулина Левемир® и инсулина НПХ в базис-болюсной терапии при сахарном диабете 1 типа[74]

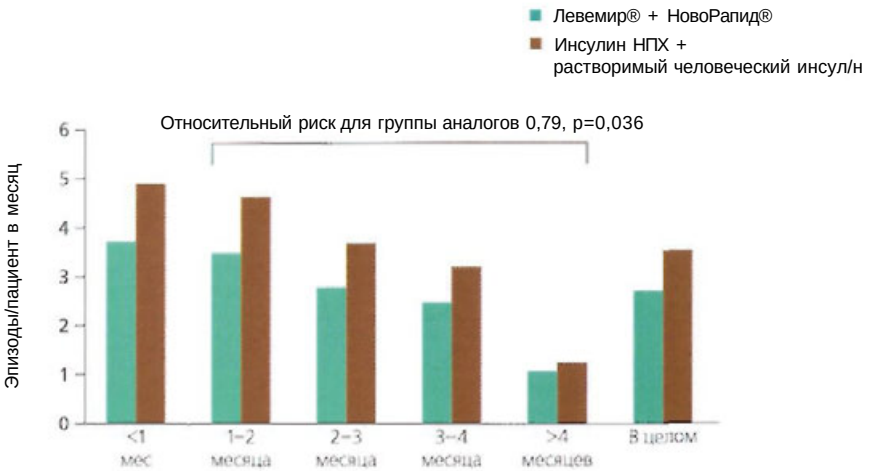


Рисунок 4.6. При 18-недельном сравнительном исследовании базис-болюсной терапии инсулином Левемир® + НовоРапид® и терапии инсулином НПХ + человеческий растворимый инсулин частота эпизодов гипогликемии была значительно ниже в группе аналогов, несмотря на лучший контроль гликемии[75]

нии с параллельными группами в III фазе оценивался относительный риск гипогликемических состояний (ночных и 24-часовых) у пациентов, находившихся на терапии инсулином Левемир® и инсулином НПХ[3]. Пациентам с сахарным диабетом 1 типа (Левемир® n=133б, инсулин НПХ n=814) или с сахарным диабетом 2 типа (Левемир® n=536, инсулин NPH n=363) назначалась базис-болюсная инсулинотерапия. В качестве прандиального инсулина вводился человеческий растворимый инсулин или инсулин аспарт. Снижение риска легких ночных гипогликемии и легких гипогликемии в течение суток отмечалось на фоне терапии инсулином Левемир® в сравнении с инсулином НПХ (Таблица 7).

Метаанализ четырех многоцентровых открытых рандомизированных клинических исследований у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (16-28 недель терапии)показал, что при всех уровнях HbA_{1c} терапия инсулином Левемир® ассоциировалась со снижением риска гипогликемии на 22% по сравнению с терапией инсулином НПХ (p<0,001). (Рисунок 4.5)[74]. Более того, относительное снижение риска гипогликемии между двумя видами терапии увеличилось по мере улучшения показателя HbA_{1c}.

Последующие подтверждения преимущества инсулина Левемир® в плане риска гипогликемии были показаны при режиме базис-болюсной аналоговой терапии в сравнении с терапией человеческими инсулинами в популяции больных с сахарным диабетом 1 типа[75]. Левемир®, в режиме двух инъекций в сочетании с инъекциями инсулина НовоРапид® перед приемами пищи, по целому ряду оценивавшихся параметров имел преимущества в сравнении с терапией инсулином НПХ 2 раза в сутки в сочетании с прандиальным введением человеческого растворимого инсулина, включая контроль гликемии (HbA_{1c} 7,88% в сравнении с 8,11%, средние различия - 0,22%[95% ДИ -0,34;-0,10]), гликемический профиль в 8 временных точках в ходе самоконтроля (p< 0,001) и интраиндивидуальную вариа-

бельность уровней глюкозы крови натощак (2,88 ммоль/л в сравнении с 3,12 ммоль/л, p<0,001). Средний риск развития гипогликемии был на 21% ниже в группе терапии инсулином Левемир® + НовоРапид® (p=0,036) (Рисунок 4.6). Важно отметить, что риск ночных гипогликемии был более чем наполовину меньше (снижение ОР 55%, p<0,001) в группе Левемир® + НовоРапид® по сравнению с группой традиционной базис-болюсной терапии.

Терапий Левемир[9] + НовоРапид® в качестве аналоговой базис-болюсного режима инсулинотерапии способствует значительному снижению риска ночных гипогликемии по сравнению с режимом инсулинотерапии НПХ + человеческий растворимый инсулин у пациентов с сахарным диабетом 1 типа[75].

Гипогликемии реже возникают у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сравнении с пациентами с сахарным диабетом 1 типа. Тем не менее гипогликемии могут иметь место; и как врач, так и пациент должны сделать все возможное, чтобы предупредить их возникновение.

В 6-месячном, рандомизированном, открытом исследовании с параллельными группами у 505 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших базис-болюсные режимы инсулинотерапии, отмечалось 16%-е снижение относительного риска гипогликемии на фоне терапии инсулином Левемир® в сравнении с инсулином НПХ, различия недостоверны (Левемир®/НПХ 0,84 [0,52;1,36]). Но гипогликемии возникали относительно редко в ходе этого исследования. Аналогичные уровни $НЬА_{1c}$ были достигнуты при терапии инсулином Левемир® и НПХ (которые назначали один или два раза в сутки в зависимости от предыдущего режима терапии у данного пациента и комбинировали с прандиальным введением инсулина НовоРапид®) (7,63% в сравнении с 7,48%, недостоверно)[56].

В исследовании, где Левемир® сочетали с пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, отмечался меньший риск гипогликемии в сравнении с комбинацией инсулина НПХ с пероральными сахароснижающими препаратами[76]. В 24-недельном рандомизированном открытом исследовании с параллельными группами 475 пациентам назначался Левемир® или инсулин НПХ утром и вечером в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами с применением концепции жесткой титрации доз. Риск 24-часовых и ночных гипогликемии был на 47% и 55% ниже при назначении инсулина Левемир® по сравнению с инсулином НПХ соответственно (p< 0,001). На фоне терапии инсулином Левемир® был отмечен лишь один эпизод тяжелой гипогликемии (потребовавший вмешательства извне) в сравнении с 8 подобными эпизодами при терапии инсулином НПХ. На фоне терапии инсулином Левемир® удалось достичь уровня $НЬА_{1c}$ < 7% без снижения показателей глюкозы плазмы < 4 ммоль/л у большего числа пациентов, чем в группе терапии инсулином НПХ (25,7% и 15,5%, соответственно, p<0,01). Средние уровни $НЬА_{1c}$ по окончании исследования составили 6,6% и 6,5% для инсулина Левемир® и инсулина НПХ соответственно. Общий профиль безопасности был также аналогичен при двух видах терапии.

Необходимо также подчеркнуть, что во всех этих исследованиях III фазы к первичным конечным параметрам оценки относили эффективность действия препарата и ни в одном из протоколов исследования не ставились задачи по оценке выявления различий в частоте гипогликемии. Механизм, лежащий в основе явных преимуществ инсулина Левемир® сточки зрения риска гипогликемии, очевидно, связан с его фармакокинетическим/фармакодинамическим профилем - более ровным и более пролонгированным профилем инсулина Левемир® и его большей предсказуемостью действия в сравнении с инсулином НПХ.

Низкая вариабельность показателей гликемии натощак при терапии инсулином Левемир® сочетается с преимуществом в отношении риска развития гипогликемии

Интересно заметить, что Левемир® с низкой вариабельностью действия ассоциируется со сниженным риском гипогликемии в сравнении с инсулином НПХ. Метаанализ четырех рандомизированных многонациональных открытых исследований в III фазе показал, что снижение вариабельности уровней глюкозы плазмы натощак при назначении инсулина Левемир® ассоциировалось со снижением частоты гипогликемии[77]. В мета-анализ были включены исследования у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, которым назначалась базис-болюсная терапия инсулином Левемир® (п=1336) или инсулином НПХ (п=814) в сочетании с прандиальным назначением человеческого растворимого инсулина или инсулина аспарт на период времени от 16 недель до 6 месяцев. Отмечалась позитивная корреляция между частотой гипогликемии и коэффициентом вариации в показателях гликемии натощак (1,02, p<0,0001).

Средний коэффициент вариации для интраиндивидуальной вариабельности при самоконтроле гликемии натощак был ниже при терапии инсулином Левемир® (30,9%) по сравнению с инсулином НПХ (33,6%)(различия 2,7%, p=0,001). Эти различия в вариабельности соответствова ли 60%-му снижению частоты гипогликемических эпизодов у пациентов на терапии инсулином Левемир® в сравнении с инсулином НПХ.

5 Проблема увеличения массы тела

Левемир® имеет более эффективный и безопасный профиль действия, чем инсулин НПХ, а также ассоциируется с меньшей динамикой массы тела.

Это преимущество действия препарата убедительно демонстрировалось во всех клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Увеличение массы тела при инсулинотерапии

Увеличение массы тела при инсулинотерапии - частая проблема при сахарном диабете 1 и 2 типов[6,78-80]. Например, в исследовании DCCT (Исследование по контролю и осложнениям сахарного диабета) у пациентов, находящихся в группе интенсивной инсулинотерапии, увеличение массы тела составило в среднем на 4,75 кг больше, чем у пациентов в группе традиционной терапии ($p<0,001$) в течение среднего периода времени 6 лет[79]. Динамика была наибольшей в первый год сравнения (5,1 ± 4,6 кг в группе интенсивной терапии в сравнении с 2,4 ± 3,7 кг в группе традиционной терапии, $p<0,0001$) (Рисунок 5.1).

Подобная динамика увеличения массы тела может иметь отрицательные последствия для здоровья пациентов. Данные DCCT показали, что увеличение массы тела пациентов в группе интенсивной терапии сопровождалось повышением таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как отношение ОБ/ОТ, показателей артериального давления и уровней фракции холестерина - липопротеидов низкой плотности и общего холестерина. Снижение уровней фракции холестерина-липопротеидов высокой плотности также было выявлено в ходе исследования[8].

Увеличение массы тела у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, находящихся на инсулинотерапии, может приводить к нежелательным клиническим последствиям.

В дополнение к этому, повышение массы тела сопровождается инсулинорезистентностью, особенно преобладающей у пациентов

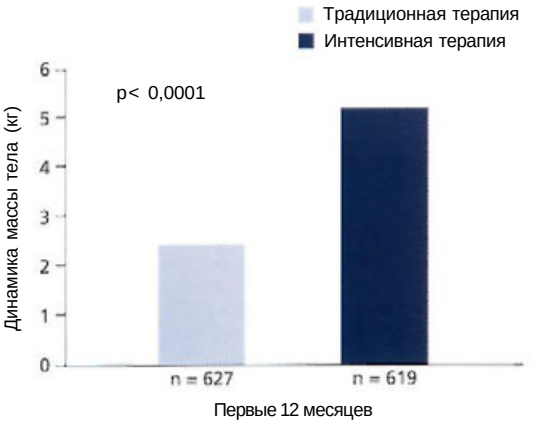


Рисунок 5.1. Увеличение массы тела у пациентов на инсулинотерапии. Максимальная динамика отмечалась у пациентов на интенсивной инсулинотерапии. Данные из литературных источников 78 и 81

с сахарным диабетом 2 типа, которые, как правило, уже имеют избыточный вес (примерно у 80% пациентов отмечается ожирение). В этом случае нарастание ожирения и инсулинорезистентности является дополнительным бременем для бета-клеток, функция которых и так нарушена, и все это в совокупности ухудшает течение заболевания. В недавних публикациях по DCCT приводятся характеристики синдрома инсулинорезистентности в ответ на интенсивную инсулинотерапию примерно у одной трети когорты пациентов с сахарным диабетом 1 типа[81].

Для многих людей во всех возрастных группах увеличение массы тела является нежелательной косметической проблемой, влияющей на самооценку. Это имеет особое значение у подростков, для которых масса тела и внешний вид гораздо более ощутимы, чем снижение риска осложнений в поздние периоды жизни. Самооценка и масса тела также имеют большое значение для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которые и так могут иметь избыточный вес и сознательно пытаются его снизить в качестве составляющей изменения образа жизни по рекомендации лечащих врачей. В связи с этим возможность увеличения массы тела часто является одним из препятствий для начала инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Механизмы, способствующие увеличению массы тела при инсулинотерапии

В конечном счете увеличение массы тела происходит вследствие повышения калоража или снижения утилизации потребленных калорий. Есть несколько причин увеличения массы тела при инсулинотерапии. У людей с плохим контролем сахарного диабета, скорость метаболизма в состоянии покоя может быть повышена[82] и при этом отмечается выраженная глюкозурия[83]. Следовательно, в данном случае нарастание массы тела может быть положительным признаком. Улучшение контроля гликемии у таких пациентов может привести к тому, что концентрация глюкозы становится ниже почечного порога с соответствующим снижением скорости метаболизма, и при этом увеличение массы тела неизбежно. Другая причина нарастания массы тела заключается в анаболическом действии инсулина. При этом у пациентов, наряду с жировой массой нарастает мышечная масса. Например, увеличение массы тела, отмечаемое при инсулинотерапии, обусловлено увеличением мышечной массы на одну треть и на две трети - увеличением жировой массы[79, 84-85].

Другим важным фактором, связанным с динамикой веса при инсулинотерапии, является страх развития гипогликемических состояний. Пациенты могут компенсировать угрозу развития гипогликемии дополнительными приемами пищи днем или ночью. Данные DCCT показывают, что у пациентов с одним или большим числом эпизодов тяжелых гипогликемии масса тела увеличилась на 6,8 кг по сравнению с увеличением веса на 4,7 кг у пациентов с отсутствием тяжелых гипогликемии[78].

Пациенты могут дополнительно перекусывать в дневное и ночное время для снижения риска гипогликемии.

Другой гипотезой причины увеличения массы тела является то, что инсулин может напрямую, через ЦНС влиять на потребление пищи и энергетический гомеостаз[86-88]. Нарушение этих взаимосвязей у пациентов с сахарным диабетом может вызывать увеличение массы тела[8789].

Левемир®: контроль при меньшей динамике массы тела

Очень последовательным выводом, который был получен в III фазе исследований по сравнению инсулина Левемир® с инсулином НПХ, является то, что на фоне терапии инсулином Левемир® отмечается меньшая динамика массы тела, и эти различия между группами при сравнении были статистически значимыми[53,56-59].

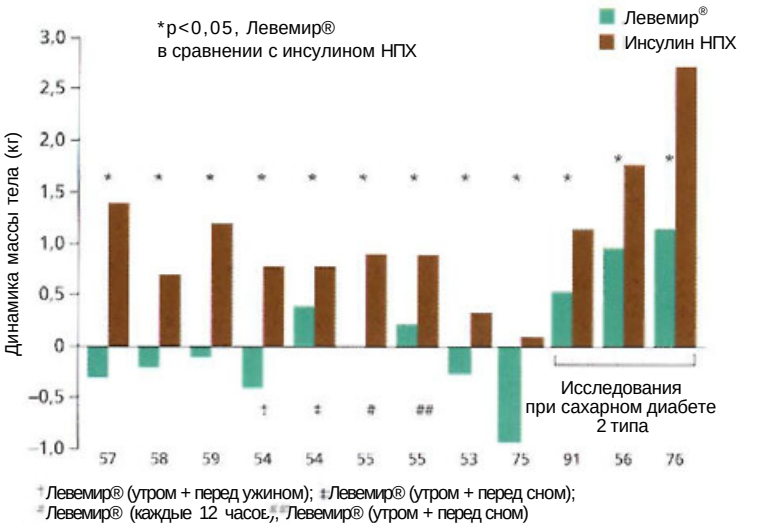


Рисунок 5.2. Динамика массы тела на фоне терапии инсулином Левемир* и инсулином НПХ в ходе исследований III фазы. Номера под столбиками означают номера литературных источников

Результаты всех исследований III фазы показывают выраженные, статистически значимые различия в динамике веса в группах пациентов с сахарным диабетом 1 типа, которым проводилась терапия инсулином Левемир® и инсулином НПХ (Рисунок 5.2). В частности, не было отмечено увеличения массы тела при однократном назначении инсулина Левемир® (в сочетании с болюсным введением человеческого растворимого инсулина) в 6-месячном рандомизированном открытом исследовании с параллельными группами, у 747 пациентов с сахарным диабетом 1 типа[53]. В противоположность этому, у пациентов, рандомизированных в группу терапии инсулином НПХ (в сочетании с болюсным введением человеческого растворимого инсулина), отмечалось увеличение массы тела. Подобранные в зависимости от исходных показателей средние различия в изменении массы тела составили 0,5 кг (p=0,02). Указанный результат оценивался в контексте того, что при терапии инсулином Левемир® достигался как минимум такой же хороший контроль гликемии, как и при терапии инсулином НПХ (НЬА$_{1c}$ 8,26% в сравнении с 8,38%, соответственно, статистически не значимые различия).

Также не отмечалось увеличения массы тела у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, которые в качестве прандиального болюсного инсулина получали НовоРапид®. Проводилось рандомизированное, открытое исследование с параллельными группами у 301 пациента по сравнению терапии инсулином Левемир® в двухразовом режиме введения + НовоРапид® перед приемами пищи и у 146 пациентов, которым назначался инсулин НПХ в двух инъекциях (НовоРапид® также назначался перед приемами пищи)[58]. Аналогичный метаболический контроль был достигнут в двух обследуемых группах (НЬА$_{1c}$ 7,6% против 7,64%, статистически не значимые различия), но терапия инсулином Левемир® не сопровождалась увеличением массы тела (-0,2 кг), а у пациентов на инсулине НПХ масса тела увеличилась на 0,7 кг за 6 месяцев (различия между группами p< 0,001).

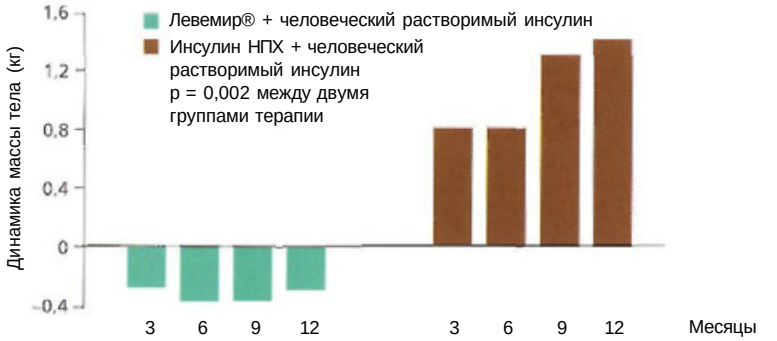


Рисунок 5.3. При 12-месячном сравнении инсулина Левемир® с инсулином НПХ у 288 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, в группе терапии инсулином Левемир® не отмечалось увеличения массы тела в противоположность группе пациентов, находившихся на терапии инсулином НПХ[67]

Терапия инсулином Левемир® сопровождалась значительно меньшей динамикой массы тела в сравнении с инсулином НПХ в клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 7 и 2 типа.

Это благоприятное влияние на массу тела поддерживалось в течение последующих 6 месяцев и при продолжении исследования были выявлены значительные различия между средними показателями массы тела в конечных параметрах оценки в обеих обследованных группах (71,5 кг в сравнении с 72,8 кг, p<0,001) в пользу инсулина Левемир®. Показатели контроля гликемии (HbA_{1c}) оставались сопоставимыми между двумя группами (7,53% в сравнении с 7,59%, соответственно, недостоверно).

Аналогично не отмечалось увеличения массы тела при терапии инсулином Левемир® в сравнении с инсулином НПХ (Рисунок 5.3; различия между группами 1,7 кг, p=0,002), в 12-месячном исследовании с параллельными группами, вовлекшем 288 пациентов с сахарным диабетом 1 типа[57]. Базальные инсулины назначались в двухразовом режиме введения, перед приемами пищи назначался растворимый человеческий инсулин; показатели контроля гликемии были сопоставимы в группах терапии инсулином Левемир® и НПХ (HbA_{1C}: 7,88% в сравнении с 7,78%, соответственно, статистически не значимые различия).

Аналогичные результаты были описаны в исследовании у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа[60]. Поскольку у этих пациентов по мере нормального роста ожидаемо увеличение массы тела, вместо фактического веса оценивался индекс массы тела, сопоставимый с исходными показателями. Через 26 недель терапии он оказался ниже на фоне терапии инсулином Левемир® (19,3 кг/м^2) в сравнении с терапией инсулином НПХ (19,8 кг/м^2, p<0,001). В этом многонациональном открытом исследовании с параллельными группами пациенты были рандомизированы на терапию инсулином Левемир® или НПХ один или два раза в сутки (согласно предшествующему режиму терапии) в сочетании с инсулином аспарт перед приемами пищи. И в этом исследовании различия в динамике массы тела между группами терапии не были обусловлены разным уровнем контроля гликемии; средние показатели гликемии нато-

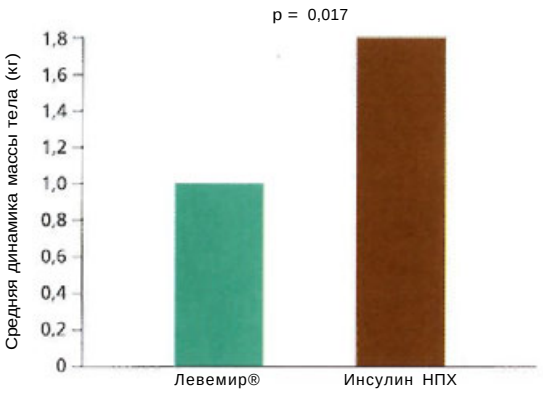


Рисунок 5.4. Меньшее увеличение массы тела отмечалось у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии инсулином Левемир® в сравнении с инсулином НПХ[56]

щак и интраиндивидуальная вариабельность показателей гликемии натощак были ниже на фоне терапии инсулином Левемир[8] (8,44 ммоль/л и СО 3,32 ммоль/л соответственно) по сравнению с аналогичными показателями при терапии инсулином НПХ (9,58 ммоль/л, p=0,022 и СО 4,29 ммоль/л, p<0,001 соответственно). Для того чтобы выяснить влияние инсулина Левемир® на нормальную динамику веса у детей, данные по ИМТ из этого ис-

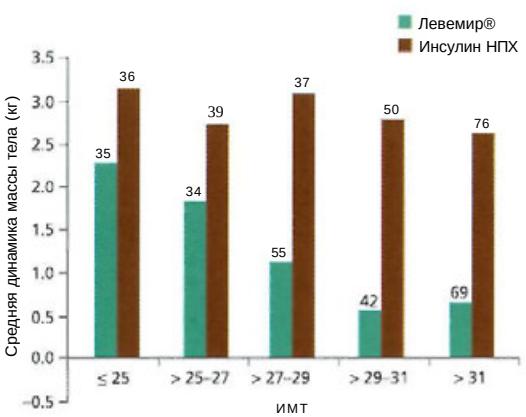


Рисунок 5.5. Динамика массы тела с оценкой посредством категории ИМТ[9г]. Данные над столбиками означают число пациентов в пределах каждой категории

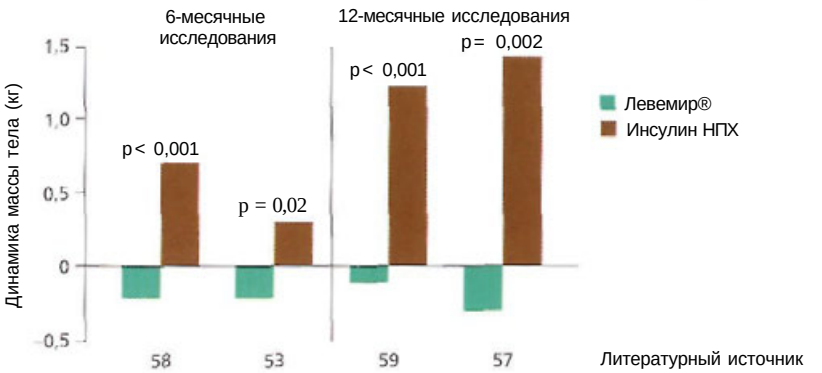


Рисунок 5.6. Динамика массы тела с учетом значений HbA_{1c} на фоне терапии инсулином Левемир® и инсулином НПХ при сравнительных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 1 типа[53,57-59]

следования были конвертированы в Z-критерии для того, чтобы была возможность сравнить показатели с популяционной нормой. Z-критерии при рандомизации были одинаковыми в двух группах (0,22), отражая то, что у пациентов в целом имелся избыток массы тела при сравнении с нормальными показателями (Z-критерий, равный 0). Через 26 недель Z-критерий был 0,09 и 0,26 в группе терапии инсулином Левемир® и инсулином НПХ соответственно (p<0,0001). Эти данные показывают, что ИМТ снижался в направлении популяционной нормы на фоне терапии инсулином Левемир®, но повышался при терапии инсулином НПХ[90].

Сравнимые с вышеуказанными результаты были получены и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В частности, значительно меньшее увеличение массы тела (p=0,020) отмечалось при терапии инсулином Левемир® в сравнении с назначением инсулина НПХ (оба назначались в качестве базальных инсулинов в одно- или двухразовом режиме введения в зависимости от предшествующего режима, в качестве болюсного инсулина вводился НовоРапид®) в 6-месячном рандомизированном открьлом исследовании с параллельными группами у 505 пациентов (Рисунок 5.4)[56]. В двух группах был достигнут аналогичный контроль гликемии (HbA_{1c} 7,63% против 7,48% соответственно, значения не достигли статистически значимых различий). Через 22 недели исследования при базис-болюсной терапии с инсулином Левемир® и инсулином аспарт было выявлено достоверно меньшее увеличение массы тела по сравнению с базис-болюсной терапией инсулином НПХ в сочетании с растворимым человеческим инсулином (0,51 + 0,22 кг в сравнении с 1,13 + 0,21 кг, p=0,038)[9']. Что касается гликемического контроля, через 22 недели отмечалась схожая динамика улучшения HbA_{1c} в обеих группах терапии (-0,65% в сравнении с -0,58%, p=0,52).

В свете полученных результатов в рандомизированном открытом исследовании с параллельными группами было выявлено, что через 24 недели дальнейшей терапии инсулином Левемир® или инсулином НПХ в двухразовом режиме у 475 пациентов с са-

харным диабетом 2 типа, с плохим контролем на ПССП, ранее не получавших инсулинотерапии, терапия инсулином Левемир® ассоциировалась с меньшей динамикой массы тела в сравнении с инсулином НПХ[76]. Через 24 недели средняя динамика массы тела была на 1,6 кг ниже на фоне терапии инсулином Левемир® по сравнению с инсулином НПХ (1,2 кг в сравнении с 2,8 кг, p<0,001). При анализе полученных данных после исследования динамику массы тела оценивали относительно исходного ИМТ и было показано, что пациенты, получавшие терапию инсулином Левемир® имели меньшую динамику веса, чем при терапии инсулином НПХ не зависимо от исходного ИМТ. Анализ также показал, что по мере повышения исходного ИМТ, динамика увеличения массы тела снижалась на фоне терапии инсулином Левемир®, подобная взаимосвязи не выявлялась в группе терапии инсулином НПХ (Рисунок 5.5)[97].

Меньшее увеличение массы тела при терапии инсулином Левемир® в отличие от инсулина НПХ (Рисунок 5.6) особенно заметно, если учесть, что при всех вышеописанных исследованиях единственным заданным клиническим исходом была эффективность терапии. В действительности эффективность была всегда сравнима между группами, а во многих случаях лучшие результаты эффективности были получены при терапии инсулином Левемир®. Целью этих исследований не было выявление различий в параметре динамики массы тела, но статистическая значимость различий была получена в каждом конкретном случае[53,56,59].

Терапия инсулином Левемир® сопровождалась значительно менее выраженной динамикой массы тела, чел терапия инсулином НПХ, что было подтверждено во всех клинических исследованиях.

Механизмы, лежащие в основе полученных результатов, могут быть обусловлены большей предсказуемостью действия инсулина Левемир®, что способствует снижению риска ночных гипогликемии, и, соответственно, при этом устраняется механизм защитного приема пищи. Пациенты начинают адаптировать свои пищевые привычки для того, чтобы избежать гипогликемии, и изменение веса можно в определенной степени считать суррогатным маркером риска гипогликемии.

Для объяснения механизмов, опосредующих отсутствие увеличения массы тела на фоне терапии инсулином Левемир®, выдвинуты следующие гипотезы. Одно предположение касается более выраженного эффекта на ЦНС инсулина Левемир® по сравнению с другими экзогенными инсулинами, возможно, из-за цепочек жирных кислот, облегчающих преодоление гематоэнцефалического барьера[93]. В естественных условиях инсулин преодолевает гематоэнцефалический барьер и оказывает действие в качестве сигналов насыщения на уровне рецепторов гипоталамуса, посредством которых опосредуется снижение аппетита[94]. В настоящее время предполагается, что патофизиологические механизмы сахарного диабета 2 типа и ожирения могут включать дефекты инсулиновой сигнальной системы на уровне ЦНС.

Альтернативная гипотеза предполагает, что Левемир® может обладать более выраженным действием на печень, чем на периферии, в сравнении с экзогенным человеческим инсулином[95]. Этот профиль действия может быть ближе к физиологическому градиенту эндогенного инсулина, так как в естественных условиях инсулин выделяется в портальную вену, по которой он вначале проникает в печень, где подавляет эндогенную продукцию глюкозы. В печени большой процент инсулина идет на рецепторное взаимодействие. При сравнении с инсулином НПХ Левемир® обеспечивает больший процент общего сахароснижающего эффекта за счет подавления продукции глюкозы печенью[95]. Предполагается, что сопутствующее относительное снижение эффекта на уровне периферических тканей может сопровождаться меньшей тенденцией к запасанию жира.

6 Левемир® в клинической практике

- Левемир® является эффективным и хорошо переносимым препаратом у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов; может назначаться в режиме одной или двух инъекций в сутки в качестве базального компонента базис-болюсной терапии.
- Пациентам с сахарным диабетом 1 и 2 типов рекомендуется стартовать терапию с однократного введения инсулина Левемир®.
- Левемир® в сочетании с прандиальным назначением инсулина НовоРапид® имеет преимущества в сравнении с терапией инсулином НПХ в режиме двух инъекций в сутки в сочетании с прандиальным назначением человеческого инсулина с позиций гликемического контроля, гликемического профиля и риска развития гипогликемических состояний.
- В режиме двух инъекций в сутки время вечернего введения инсулина Левемир® может варьироваться в соответствии с режимом инъекций, удобным для пациента.
- При переводе пациентов с других базальных инсулинов на Левемир® может использоваться принцип замены единица на единицу, с эквивалентным потенциалом снижения гликемии, хотя необходим индивидуальный подход для каждого пациента и этого правила нужно придерживаться при любых изменениях в инсулинотерапии.
- Левемир® обладает более предсказуемым действием, чем инсулин НПХ, что обусловлено снижением фармакокинетической вариабельности действия во всех возрастных группах и среди конкретных пациентов,
- Никогда не было каких-либо вопросов о безопасности в клинической практике при назначении инсулина Левемир®.

Левемир® может гибко использоваться в качестве базального компонента базис-болюсного режима инсулинотерапии

Левемир® в качестве базального инсулина показан для терапии пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Левемир® является препаратом отличного выбора в качестве базального компонента базис-болюсного режима инсулинотерапии.

Он прекрасно совместим с прандиальными инсулинами, включая человеческий растворимый инсулин или аналоги инсулина, такие как НовоРапид®. Препарат имеет много клинических преимуществ в сравнении с инсулином НПХ во всех режимах терапии.

Базис-болюсная терапия при сахарном диабете I типа

Ровный, длительный и предсказуемый профиль действия инсулина Левемир® делает его идеальным препаратом выбора в качестве базального компонента базис-болюсной терапии. Препарат комбинируется с прандиальным болюсным инсулином и назначается один раз в день вечером, или два раза в

день, утром и вечером, или перед сном. При любом варианте терапии были показаны явные преимущества инсулина Левемир® перед инсулином НПХ.

Назначение инсулина Левемир® в одной инъекции перед сном в качестве составляющей базис-болюсного режима инсулинотерапии очень эффективно. Это было показано в 6-месячном сравнительном исследовании с инсулином НПХ у 747 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, у которых в качестве болюсного компонента использовался человеческий растворимый инсулин[53]. При конечной оценке уровень HbA_{1c} был численно ниже при терапии инсулином Левемир® (8,26% в сравнении с 8,38%). Уровень глюкозы плазмы натощак оказался достоверно ниже (10,1 ммоль/л в сравнении с 11,2 ммоль/л, p=0,001) с большей интраиндивидуальной предсказуемостью действия при самостоятельном мониторинге гликемии натощак (СО 2,8 ммоль/л в сравнении с 3,6 ммоль/л, p<0,001). Также отмечался более низкий относительный риск ночных гипогликемии (0,74 [0,60;0,90]; p=0,003) и меньшее увеличение массы тела (различия между группами в динамике веса - 0,5 кг, p<0,05). В двух 12-месячных исследованиях при сахарном диабете 1 типа сравнивали Левемир® и инсулин НПХ в двухразовом режиме введения (утром и перед сном) с прандиальным назначением человеческого растворимого инсулина[57] или инсулина НовоРапид®[59]. Контроль гликемии оказался сопоставимым между группами терапии в двух исследованиях. Уровень HbA_{1c} при конечном определении был 7,88% и 7,78% (статистически не значимые различия) на фоне терапии инсулином Левемир® и инсулином НПХ соответственно в случае сочетания с человеческим растворимым инсулином и 7,53% и 7,59% (статистически не значимые различия) в исследовании, где в качестве прандиального инсулина применялся НовоРапид®.

По данным двух исследований отмечалось снижение риска ночных гипогликемии на 31% на фоне терапии инсулином Левемир®, эти различия достигли статистической значимости (p<0,05) в исследовании с прандиальным введением инсулина НовоРапид®. Данные обоих исследований показали значительно меньшую динамику увеличения массы тела на фоне терапии инсулином Левемир®: различия между группами в динамике массы тела составили 1,3 кг, p=0,001 (НовоРапид® в виде болюсного компонента), и 1,7 кг, p=0,002 (человеческий растворимый инсулин в виде болюсного компонента).

Терапия инсулином Левемир® эффективна в режиме одной или двух инъекций при базис-болюсном режиме инсулинотерапии.

Преимущества инсулина Левемир® в аналоговой базис-болюсной инсулинотерапии

Возможность баланса между контролем гликемии и толерантностью терапии, который необходимо соблюдать при базис-болюсной инсулинотерапии с использованием традиционных компонентов - инсулина НПХ (базально) и растворимого человеческого инсулина (болюсно), ограничена нефизиологическими фармакокинетическими профилями и выраженной вариабельностью абсорбции этих инсулинов, что способствует повышению риска гипогликемии.

Широко известно, что быстродействующие аналоги инсулина, такие как НовоРапид®, обладают лучшими фармакодинамическими профилями по сравнению с человеческим растворимым инсулином в качестве прандиального компонента базис-болюсной терапии[11,14] и обладают меньшей вариабельностью действия[96].

При сравнении терапии инсулином НовоРапид® и растворимым человеческим инсулином, когда в качестве базального ком-

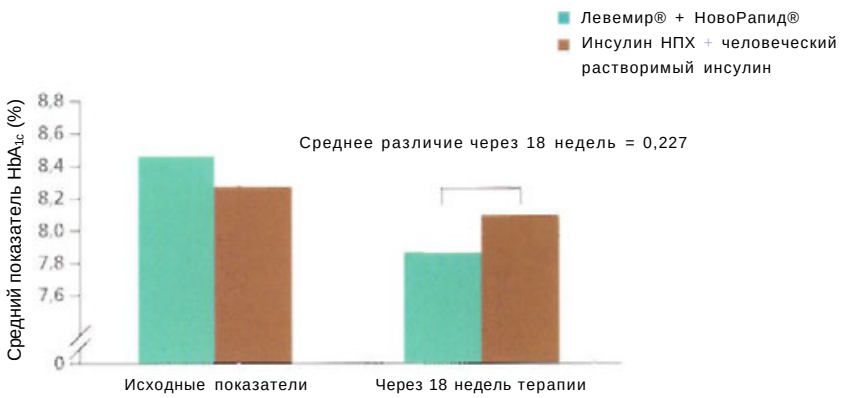


Рисунок 6.1. После 18 недель терапии инсулином Левемир* и НовоРапид® отмечались лучшие показатели контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в сравнении с терапией инсулином НПХ и растворимым человеческим инсулином[75]

понента использовался инсулин НПХ, терапия инсулином НовоРапид® сопровождалась рядом клинических преимуществ у пациентов с сахарным диабетом, включая лучшие показатели постпрандиальной гликемии, достижение более низкого уровня HbA_{1c} и снижение риска развития гипогликемии[12,13,97].

Однако при сравнительных исследованиях быстродействующих аналогов инсулина и растворимого человеческого инсулина в базис-болюсной терапии соотношение уровня болюсного инсулина к базальному постоянно изменялось с увеличением дозы базального инсулина у пациентов, получавших аналоги

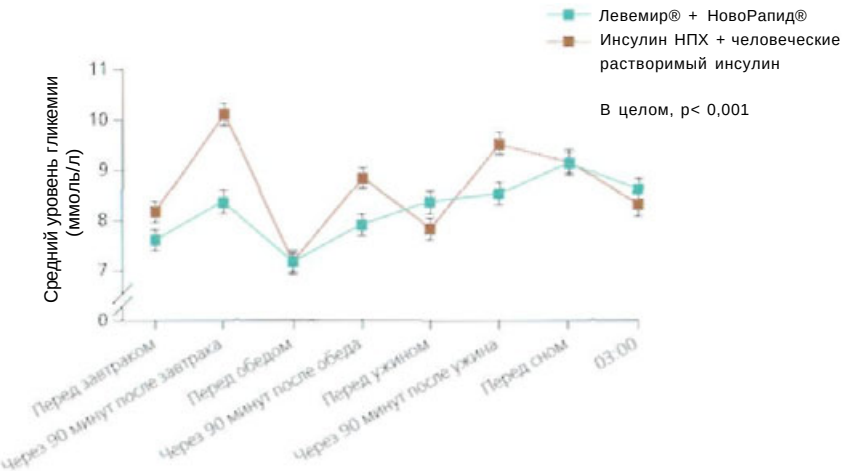


Рисунок 6.2. Лучшие профили гликемии отмечались на фоне терапии инсулином Левемир® и НовоРапид® по сравнению с терапией инсулином НПХ и человеческим растворимым инсулином через 18 недель терапии в исследовании у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (p<0.001)[75]

инсулина. Это было обусловлено коротким периодом действия болюсного аналога и связанным с этим низким межпрандиальным уровнем инсулина в плазме крови, что сопровождалось необходимостью компенсаторного повышения дозы базального инсулина. Как описывалось ранее, инсулин НПХ имеет ряд недостатков, включая вариабельность абсорбции, приводящую к непредсказуемому профилю действия инсулина и возможному риску гипогликемии. Следовательно, полный потенциал преимуществ быстродействующих аналогов инсулина не был полностью очевиден вследствие ограничений со стороны инсулина НПХ; в полной мере преимущества инсулина НовоРапид® можно оценить только в комбинации с улучшенным базальным аналогом инсулина.

Таким образом, можно предположить, что Левемир® со своей высокой предсказуемостью действия и ровным, предсказуемым фармакологическим профилем по сравнению с инсулином НПХ может комбинироваться с быстродействующим аналогом инсулина с получением превосходного эффекта терапии. Эта гипотеза проверялась в 18-недельном исследовании с назначением только аналоговой инсулинотерапии при сравнении с базис-болюсной терапией человеческими инсулинами у 600 пациентов с сахарным диабетом 1 типа[75].

Комбинированная терапия Левемир® + НовоРапид® превосходит терапию инсулином НПХ в сочетании с человеческим растворимым инсулином по многим клиническим параметрам терапии,

В данном исследовании Левемир® в режиме 2-х инъекций, утром и перед сном, в сочетании с инсулином НовоРапид® перед приемами пищи продемонстрировал значительно лучшие результаты с точки зрения целого ряда клинических параметров в сравнении с режимом терапии инсулином НПХ и человеческим растворимым инсулином перед приемами пищи. Уровень HbA_{1c} был достоверно лучше при терапии аналогами инсулина (в конечной точке исследования 7,88% в сравнении с 8,11%, средние различия -0,22%[95%ДИ -0,34;-0,10]), несмотря на то, что исходный показатель был выше (Рисунок 6.1). Гликемические профили в 8 точках, по данным самостоятельного мониторинга, по конечным показателям также достоверно отличались между группами терапии (p<0,001) с меньшими средними колебаниями гликемии в аналоговой группе. Это также касалось и колебаний постпрандиальной гликемии, которые были наиболее выражены в группе терапии человеческими инсулинами (Рисунок 6.2). Интраиндивидуальная вариабельность уровней гликемии натощак была также ниже в группе терапии аналогами инсулина, чем в группе терапии человеческими инсулинами (2,88 ммоль/л в сравнении с 3,12 ммоль/л, p<0,001). Более того, при терапии инсулином Левемир® и НовоРапид® отмечалось значительное снижение риска развития гипогликемии в целом и ночных гипогликемии на 21% (p=0,036) и 55% (p<0,001) соответственно.

Терапия инсулином Левемир® рентабельна (соотношение стоимости и эффективности) при использовании в качестве базального компонента в базис-болюсных режимах инсулинотерапии.

На основании опубликованной, подтвержденной, прошедшей оценку специалистов компьютерной модели MARKOV (the CORE Diabetes Model) была спрогнозирована взаимосвязь между краткосрочными результатами, частотой развития поздних осложнений и стоимостью связанных затрат в метаанализе результатов четырех клинических исследований в Соединенном Королевстве Великобритании. В этих исследованиях анализировались данные пациентов с сахарным диабетом 1 типа, которым назначалась терапия инсулином Левемир® или инсулином НПХ[98]. При использовании данной модели было показано, что предполагаемое сниже-

ние частоты осложнений сахарного диабета, увеличение показателя качественно прожитых лет жизни и снижение долгосрочных затрат на лечение осложнений при учете показателей контроля гликемии поможет компенсировать более высокую стоимость инсулина Левемир® по сравнению со стоимостью инсулина НПХ. Эти расчеты привели к общему заключению о том, что соотношение стоимости и эффективности находятся в пределах отличных показателей рентабельности. Аналогичные результаты были получены при анализе данных по терапии инсулином Левемир® и инсулина аспарт в сравнении с терапией НПХ + инсулин аспарт у пациентов с сахарным диабетом 1 типа".

Базис-болюсная терапия при сахарном диабете 2 типа

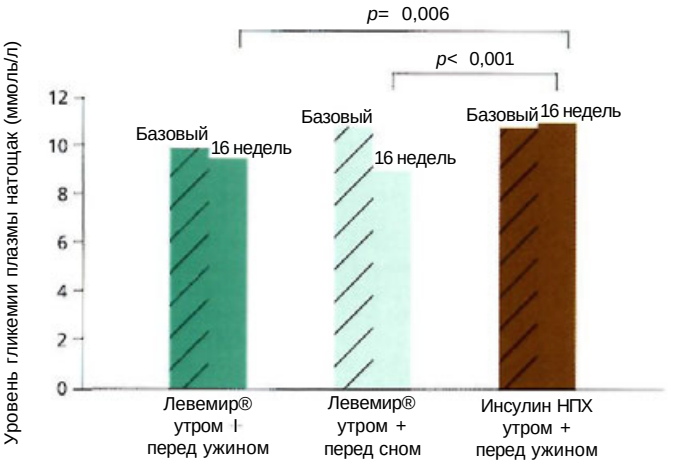
Левемир[9] является препаратом выбора для базис-болюсного режима терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В 6-месячном исследовании, вовлекшем 505 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, Левемир® сравнивали с инсулином НПХ (оба препарата назначали в режиме одной или двух инъекций), с прандиальным назначением инсулина НовоРапид®[56]. В этом исследовании показатели гликемического контроля были аналогичны у пациентов, получавших Левемир® и инсулин НПХ (НЬА$_{1c}$7,63% и 7,48% [нд], соответственно; уровни гликемии натощак 7,51 ммоль/л и 7,58 ммоль/л [нд] соответственно). При дополнительном анализе не было выявлено различий для инсулина Левемир® в плане режимов дозирования (один раз в день по сравнению с двумя) для HbA$_{1c}$ к концу исследования (p=0,728).

Преимущества аналоговых режимов инсулинотерапии были также очевидны у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В 22-недельном многонациональном открытом исследовании с симметричной рандомизацией и параллельными группами 395 пациентов с сахарным диабетом 2 типа были рандомизированы на терапию Левемир® в одной или двух инъекциях в сочетании с инсулином аспарт перед приемами пищи (п=195) или инсулином НПХ один или два раза в день в сочетании с человеческим растворимым инсулином (п=200)[91]. Уровни НЬА$_{1c}$ были сопоставимы в двух обследованных группах: группа аналогов 7,46%; группа человеческих инсулинов 7,52%, p=0,515, со снижением на 0,65% и 0,58% соответственно. На фоне аналоговой инсулинотерапии отмечалась значительно более низкая интраиндивидуальная вариабельность уровней гликемии натощак, измеренных в домашних условиях (СО 1,20ммоль/л в сравнении с 1,54 ммоль/л, p<0,001), а также меньшая динамика массы тела (0,51 кг в сравнении с 1,13 кг, p=0,038), чем в режиме инсулинотерапии человеческими инсулинами. Более того, риск ночных гипогликемии был на 38% ниже на фоне терапии инсулином Левемир® + аспарт, чем в группе терапии инсулином НПХ и растворимым человеческим инсулином, но эти данные не достигли уровня статистической значимости (ОР 0,62 [95% ДИ 0,32; 1,17], p=0,14).

Время вечернего введения препарата может изменяться для удовлетворения потребностей пациентов

Базальные инсулины часто назначаются перед сном; однако пролонгированный фармакологический профиль инсулина Левемир® позволяет предполагать, что назначение препарата перед сном не является строго обязательным. Если пациенту более удобно, препарат может быть назначен в более раннее время вечера, и действие препарата обеспечивает достаточное количество инсулина для контроля уровней гликемии натощак без повышенного риска развития ночных гипогликемии. Рациональность такого подхода была показана в клинических исследованиях. В многонациональном 16-недельном открытом исследовании с параллельными группами сравнивали два режима инсулинотерапии с использованием инсулина Левемир® с традиционным режимом те-



Уровень р через 16 недель при сравнении с инсулином НПХ через 16 недель

Рисунок 6.3. При сравнении с инсулином НПХ, достигались более низкие уровни глюкозы плазмы натощак при терапии инсулином Левемир® вне зависимости от времени назначения второй дозы препарата[5]

рапии с инсулином НПХ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа[54]. Во всех группах перед приемами пищи назначался НовоРапид®. Всего было рандомизировано 400 пациентов на терапию инсулином Левемир®, который назначался утром и перед ужином (п=139) или утром и перед сном (п=129), или на терапию инсулином НПХ, который назначался утром и перед сном (п=132). При конечной клинической оценке уровень HbA_{1c} был примерно на 0,4% ниже во всех группах и сопоставим во всех трех группах терапии (7,67% в сравнении с 7,65% в сравнении с 7,73%, соответственно, р=0,б). Более низкие уровни глюкозы плазмы натощак отмечались при обоих режимах терапии с инсулином Левемир® по сравнению с терапией инсулином НПХ (Рисунок 6.3). В то же время показатели в двух группах терапии инсулином Левемир® не отличались между собой (р=0,15).

В дополнение к этому низкая интраиндивидуальная вариабельность уровней гликемии натощак при самостоятельном мониторинге, отмечалась в обеих группах терапии инсулином Левемир® в сравнении с группой терапии инсулином НПХ (СО 2,5 ммоль/л и 2,6 ммоль/л в сравнении с 3,1 ммоль/л, р<0,0001) без статистически значимых различий между двумя режимами терапии инсулином Левемир®. В этом исследовании риск развития гипогликемических состояний был аналогичен в трех группах терапии (средний ОР для инсулина Левемир®: 1,06, нд; 0,93 для ночных гипогликемии, нд).

При двухразовом режиме терапия инсулином Левемир® может назначаться утром, а далее в соответствии с индивидуальными потребностями пациента или перед ужином, или перед сном.

В аналогичном 16-недельном исследовании было рандомизировано 408 пациентов с сахарным диабетом 1 типа на терапию инсули-

	Левемир®	НПХ или инсулин гларгин
Пациенты с сахарным диабетом 1 типа	18-34 Ед 0,25-0,45 Ед/кг	22-33 Ед 0,30-0,44 Ед/кг
Пациенты с сахарным диабетом 2 типа	30-40 Ед 0,36-0,46 Ед/кг	30-32 Ед 0,34-0,40 Ед/кг
Дети /подростки с сахарным диабетом 1 типа	28 Ед 0,62 Ед/кг	27 Ед 0,62 Ед/кг

Таблица 8. Пределы медианы доз инсулина Левемир" и сравниваемого инсулина (НПХ или инсулин гларгин) в клинических исследованиях

ном Левемир® с введением с 12-часовыми интервалами (п=137), с введением утром и перед сном (п=139) или на терапии инсулином НПХ с назначением препарата утром и перед сном (п=132)[55]- НовоРапид® назначался перед приемами пищи. Была отмечена тенденция к более низкому уровню $НЬА_{1с}$ в обеих группах терапии инсулином Левемир® по сравнению с группой терапии инсулином НПХ (7,75% и 7,78% в сравнении с 7,94% соответственно; Левемир® в сравнении с инсулином НПХ, p=0,082). В двух группах терапии инсулином Левемир® достигались более низкие уровни гликемии натощак (9,7 ммоль/л и 8,9 ммоль/л в сравнении с 11,2 ммоль/л, p<0,001), а также отмечалась большая интраиндивидуальная предсказуемость показателей гликемии натощак при самоконтроле пациентами (СО 3,0 ммоль/л и 2,9 ммоль/л в сравнении с 3,5 ммоль/л, p<0,001). Риск развития гипогликемических состояний был численно, но не статистически значимо ниже в группах терапии инсулином Левемир® при сравнении с инсулином НПХ (ОРдля гипогликемии в целом 0,93; ОР для ночных гипогликемических состояний 0,84).

Левемир® может Дозироваться в соотношении единица к единице при переводе пациентов с других базальных инсулинов

Перевод на Левемир® с других базальных инсулинов может базироваться на эквивалентном соотношении единица к единице. Однако, так как различные инсулины могут различаться по своим фармакокинетическим и, соответственно, сахароснижающим временным профилям действия, перевод с одного инсулина на другой может потребовать подбора дозы и времени назначения (Таблица 8). Как и при терапии любыми инсулинами, рекомендован тщательный мониторинг и индивидуальное титрование дозы при переводе на Левемир® и в первые недели, и впоследствии.

Левемир® обладает последовательным фармакокинетическим профилем в различных возрастных группах

С учетом плоского, гладкого, пролонгированного временного профиля действия, низкой вариабельности и сниженного риска развития гипогликемических состояний Левемир® может быть выбран как препарат для детей и подростков. Хорошо известно, что дети наиболее чувствительны к вариабельности всасывания препаратов из-за непредсказуемой физической активности, меньшему объему подкожно-жировой клетчатки, плохой технике инъекций и липогипертрофии[100-102]. У них также по сравнению с взрослыми повышен риск развития гипогликемических состояний, особенно ночных гипогликемии[103-108].

В рандомизированном перекрестном открытом исследовании у детей (в возрасте 6-12 лет, n=13), подростков (в возрасте 13-17 лет, n=10)

и взрослых (в возрасте 18-65 лет, п =11) обоих полов исследовалась фармакокинетика инсулина Левемир® в сравнении с инсулином НПХ для определения особенностей назначения в молодых возрастных группах[64].

Не было выявлено значительных различий между фармакокинетическими профилями (ППК (О-*.), ППК (0-24) и C_{max}) в различных возрастных группах при назначении инсулина Левемир®, в то время как в группе терапии инсулином НПХ были выявлены возрастные различия. Вариабельность фармакокинетических параметров в различных возрастных группах и между пациентами каждой возрастной группы была значительно ниже в группе терапии инсулином Левемир® в сравнении с терапией инсулином НПХ. Таким образом результаты исследования показывают, что Левемир® может назначаться детям и подросткам таким же образом, как и взрослым пациентам, и также иметь клинические преимущества у молодых пациентов по сравнению с терапией инсулином НПХ вследствие большей предсказуемости действия препарата.

Левемир® обладает аналогичным фармакокинетическим профилем в различных этнических группах

В исследовании с параллельными группами оценивалась фармакокинетика инсулина Левемир® в трех повышающихся дозах у 30 здоровых лиц японской и белой рас[44]. Полученные результаты исследования показали, что увеличение дозы инсулина Левемир® приводило к сопоставимому увеличению концентрации у пациентов обеих этнических групп. Следовательно, терапевтические дозы инсулина Левемир®, очевидно, одинаковы в двух этнических группах и не требуется специального подбора дозы препарата.

Никогда не было каких-либо вопросов о безопасности в клинической практике при назначении инсулина Левемир®

Во всех клинических исследованиях при сахарном диабете 1 и 2 типов, профили безопасности при терапии инсулином Левемир® были очень схожи с профилями инсулина НПХ основного инсулина с которым сравнивался препарат. Типы побочных эффектов, частота и параметры развития были аналогичны при сравнении двух препаратов. Большинство побочных эффектов были легкими. Серьезные побочные эффекты встречались одинаково редко, и были одной природы между двумя видами терапии, их причина редко считалась связанной с назначением препаратов. Не было выявлено клинически значимых различий между инсулином Левемир® и инсулином НПХ при проведении клинических лабораторных исследований, объективной оценке, контроле жизненно-важных функций, электрокардиографии или фундоскопии.

Левемир® представлен в системах введения инсулина, удобных для пациентов

Ново Нордиск производит большой спектр систем для введения инсулина, которые удовлетворяют любым потребностям пациентов с различными требованиями. Левемир® подходит для применения со многими усовершенствованными приспособлениями для инъекций. Для более подробной информации о различных системах для введения, пожалуйста, обратитесь к вашему представителю компании Ново Нордиск или посетите сайт компании www.novonordisk.com.

Библиография

1. Polonsky KS, Given BD, Hirsch U, *et al.* Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J* Med1988;318(19):1231-9.

2. Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, *et al.* Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycaemia in NIDDM. *Diabetes* 1990;39:1381-90.

3. Home PD. Rapid-acting insulin secretagogues: a clinical need? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(Suppl. 4): S115-9.

4. Coates P, Ollerton R, Luzio S, Ismail I, Owens D. A glimpse of the natural history of established type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus from the spectrum of metabolic and hormonal responses to a mixed meal at the time of diagnosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;26:177-97.

5. DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-98.

6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-53.

7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, ef *al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-12.

8. Hagedorn HC, Jensen BN, Krarup NB, Wodstrup I. Protamine insulinate. *JAMA* 1936;106:177-180.

9. Krayenbuhl C, Rosenberg T. Crystalline protamine insulin. *Rep Steno Mem Hosp* 1946;1:60-73.

10. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multi-center randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21(11): 1904-9.

11. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart - a randomised double-blind crossover trial in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999;22:801-5.

12. Home P, Lindholm A, Riis A; European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetic Med*2000;17:762-70.

13. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic A. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(5):583-8.

14. Rosenfalck A, Thorsby P, Kjems L, *et al.* Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients. *Acta* D/abeto/2000;37:41-6.

15. DECODE study group, European Diabetes Epidemiology group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.

16. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, ef *al.* Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-83.

17. Tominaga M, Igarishi K, Eguchi H, *et al.* Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.

18. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*2000;49(12): 2142-8.

19. Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Techno! Ther* 2002;4(5):673-82.

20. Lauritzen T, Faber OK, Binder C Variation in 1251-insulin absorption and blood glucose concentration. *Diabetologia* 1979;17(5):291-5.

21. Galloway JA, Spradlin CT, Nelson RL, Wentworth SM, Davidson JA, Swarner JL. Factors influencing the absorption, serum insulin concentration, and blood glucose responses after injections of regular insulin and various insulin mixtures. *Diabetes Care* 1981;4(3):366-76.

22. Heise U, Nosek L, Biilmann Ronn B, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*2004;53(6):1614-1620.

23. Scholtz HE, van Niekerk N, Meyer BH, Rosenkranz B. An assessment of the variability in the pharmacodynamics (glucose lowering effect) of HOE901 compared to NPH and ultralente human insulins using the euglycaemic clamp technique. *Diabetologia* 1999;42(Suppl. 1): A235.

24. Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16(3) :475-92.

25. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, ef *al.* Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) in pens. *Lancet* 1999;354:1604-7.

26. BolliGB, Di Marchi RD, ParkGD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabefologia* 1999;42(10):1151-67.

27. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analogue insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000;23:644-9.

28. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurtzhals R. Pharmacokinetics of ^{125}I-labelled insulin glargine (HOE901) in healthy men. Comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000;23:813-19.

29. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 2000;356:443-5.

30. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, ef *al.* Albumin binding of insulin acylated with fatty acids: characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effects *in vivo. Biochem J* 1995;312:725-31.

31. Kurtzhals P, Ribel U. A novel principle of protraction of potential use for basal insulin delivery. *Diabetes* 1995;44:1381-5.

32. Markussen J, Havelund S, Kurtzhals P, ef *al.* Soluble fatty acid insulins bind to albumin and show protracted action in pigs. *Diabetologia* 1996;39:281-8.

33. Havelund S, Plum A, Ribel U, ef *al.* The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analogue of human insulin. *Pharm Res* 2004;21(8):1498-504.

34. Dea MK, Hamilton-Wessler M, Ader M, ef *al.* Albumin binding of acylated insulin (NN304) does not deter action to stimulate glucose uptake. *Diabetes* 2002;51(3):762-9.

35. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et *al.* Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49(6):999-1005.

36. HeiseT, Heinemann L. Rapid and long-acting analogues as an approach to improve insulin therapy: an evidence-based medicine assessment. *Curr Pharmaceut Design* 2001;7:1303-25.

37. Jhbrgensen LN, Dideriksen LH, Drejer K. Carcinogenic effect of human insulin analogue BIOAsp in female rats. *Diabetologia* 1992;35(1):A3.

38. Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K, *et al.* Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochem J* 1996;315(Pt 1):271-9.

39. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Markussen J. Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of a long-acting, acylated insulin analogue. *J Pharm Sci* 1997;86(12):1365-8.

40. Data on file, Novo Nordisk.

41. Brunner GA, Sendhofer G, Wutte A, ef *al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of long-acting insulin analogue NN304 in comparison to NPH insulin in humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(2):100-5.

42. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C *et al.* A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005;28(5):1107-12.

43. Jacobsen LV, Popescu G, Plum A. Pharmacokinetics of Levemir® in subjects with renal or hepatic impairment. *Diabetes* 2002;51(Suppl. 2):A102.

44. Jhee Stan S, William H Lyness, Patrick Rojas, Mark T Leibowitz, Kristen Smith, Victoria Zarotsky, Lisbeth V Jacobsen. Insulin Detemir Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability Profiles are Similar in Healthy Caucasian and Japanese-American Subjects. *Diabetes* 2003;52(Suppl.1):A449.

45. Troupin B, Elbroend B, Bernhard R, Heise T, Haahr H, Santiago O, Endahl L, Hompesch M. Similar pharmacodynamic and pharmacokinetic dose-response relationship of insulin detemir and NPH insulin in African Americans, Hispanics or Latinos and Caucasians. *Diabetes* 2005;54(SuppM):A113.

46. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Antoun B, Clarke W, Cryer P. Psychobehavioural metabolic parameters of severe hypoglycemic episodes. *Diabetes Care* 1990;13:458-9.

47. Strauss GJ. Psychological factors in intensive management of insulin-dependent diabetes mellitus. *Nurs Clin North Am* 1996;31:737-45.

48. Gonder-Frederick L, Cox D, Kovatchev B, Julian D, Clarke W. The psychosocial impact of severe hypoglycemic episodes on spouses of patients with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1543-6.

49. Kurtzhals P. Engineering predictability and protraction in a basal insulin analogue: the pharmacology of insulin detemir. *Int J Obs* 2004;28 (Suppl. 2):S23-S28.

50. Strange P, McGill J, Mazzeo M. Reduced pharmacokinetic (PK) variability of a novel, long-acting insulin analog. *Diabetes* 1999;48(Suppl. 1):A103.

51. Wutte A, ef *al.* Dose-response relationship and within-subject variability of insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53 (Suppl. 2):A152.

52. Pieber T, *et al.* Comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic dose-response profiles between insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes 2004;53* (Suppl. 2):A142.

53. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *J Clin Ther* 2004;26(5):724-736.

54. Pieber T, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med* 2005;22:850-857.

55. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, ef *at.* Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004;27: 1081-1087.

56. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(1):56-64.

57. Standi E, Roberts A, Lang H. Long term efficacy and safety of Levemir® in subjects with type 1 diabetes. Favourable weight development and risk reduction of nocturnal hypoglycaemia. *Diabetes Technol Ther* 2004;6(5):579-88.

58. Vague P, SelamJ-L, SkeieS, *et al.* Levemir® is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycaemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26:590-6.

59. De Leeuw I, Vague P, Selam J-L, *et al.* Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(1):73-82.

60. Robertson K, *et al.* Benefits of insulin detemir over NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes: lower and more predictable fasting plasma glucose and lower risk of nocturnal hypoglycaemia. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl. 2):A144.

61. Kolendorf K, ef *al.* Insulin detemir is associated with lower risk of hypoglycaemia compared to NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53(Suppl. 2):A130.

62. Garber A, ef *al.* Treatment with insulin detemir provides improved glycaemic control and less weight gain compared to NPH insulin in people with diabetes. *Diabetes* 2004;53(Suppl. 2):A125.

63. Hermansen K, ef *al.* Significant reduction in blood glucose variability with insulin detemir versus NPH insulin: confirmed by meta-analysis of continuous glucose monitoring. *Diabetes2004,53* (Suppl. 2):A104.

64. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall M-A. Levemir® is characterised by a consistent pharmacokinetic profile across age groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3087-92.

65. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.

66. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991;90(4):450-9.

67. DCCT Research Group. Hypoglycaemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997;46:271-86.

68. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care* 1987;10(5):617-21.

69. Irvine A, Saunders T. Fear of hypoglycemia: replication and validation. *Diabetes* 1989;38(Suppl. 2):109A.

70. Marrero DG, Guare JC, Vandagrif f JL, Fineberg NS. Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: maladaptive or healthy response? *Diabetes Educ* 1997;23:281-6.

71. Hermansen K, Madsbad A, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog Levemir® with NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:296-301.

72. Garber AJ, Kim H, Santiago OM. Lower Risk of Hypoglycemia with Insulin Detemir vs NPH insulin in Elderly People with Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis of Phase 3 Trials. Diabefes 2005;54(Suppl 1):A118.

73. Heller S, et *al.* Lower risk of nocturnal hypoglycaemia with insulin detemir versus NPH insulin in people with diabetes: a meta-analysis of controlled phase III trials. *Diabetes* 2004;53(Suppl. 2):A487.

74. Heller S and Kim H. Insulin Detemir Reduces Hypoglycemic Risk at Comparable HbA_{1c} Values Compared to NPH in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2005;54(Suppl1):A120.

75. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja K, Peterkova V, Leth G, Gall M-A. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:622-629.

76. Hermansen K, Derezinski T, Kim H, Gall M.-A. Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglycaemia and less weight gain than NPH insulin at comparable levels of glycaemic improvement in people with Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47 (Suppl. 1):A273.

77. Heller S, et *al.* Within-person variation in fasting blood glucose is correlated to incidence of hypoglycaemia in people with type 1 diabetes treated with insulin detemir and NPH. *Diabetes* 2004;53(Suppl. 2): A486.

78. DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1988;11:567-73.

79. DCCT Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on bodyweight and composition of adults with type 1 diabetes in the DCCT. *Diabetes Care* 2001;24:1711-21.

80. Wing RR, Klein R, Moss SE. Weight gain associated with improved glycemic control in population-based sample of subjects with type I diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1106-9.

81. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *JAMA* 1998;280(2):140-6.

82. Carlson MG, Campbell PJ. Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM. *Diabetes* 1993;42:1700-7.

83. Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42(4):406-12.

84. Groop L, Widen E, Franssila-Kallunki A, *et al.* Different effects of insulin and oral antidiabetic agents on glucose and energy metabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32(8):599-605.

85. Birkeland KI, Hanssen KF, Urdal P, Berg K, Vaaler S. A long-term, randomized, comparative study of insulin versus sulfonylurea therapy in type 2 diabetes. *J Intern Med* 1994;236:305-13.

86. McMinn JE, Baskin DG, Schwartz MW. Neuroendocrine mechanisms regulating food intake and body weight. *Obes Rev* 2000;1:37-46.

87. Brflning JC, Gautam D, Burks DJ, *et al.* Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000;289:2122-5.

88. Schwartz MW. Enhanced: staying slim with insulin in mind. *Science* 2000;289:2066-7.

89. Schwartz MW. Brain pathways controlling food intake and body weight. *Exp Biol* Mec/2001;226(11):978-981.

90. Robertson K, Gall M-A. Insulin detemir, but not NPH insulin, shifts body mass index towards population norms in insulin-treated young people with type 1 diabetes. *Diabet* Med 2005;22(Suppl 2):P66.

91. Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall M-A, Hancu M. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66(2):193-201.

92. Hermansen K, Tamer S. The Advantage of Less Weight Gain Increases With Baseline Obesity When Insulin Detemir Rather Than NPH Insulin is Added to Oral Agents in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2005;54 (Suppl 1):A67.

93. Fritsche A, Haring H. At last, a weight neutral insulin? *Int J Obes* 2004;28 (Suppl 2):S41-6.

94. Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from C elegans to humans. Diabefes 2005 May;54(5): 1264-76.

95. Hordern SV, Russell-Jones DL Insulin detemir, does a new century bring a better basal insulin? *IntJClin Pract* 2005 Jun; 59(6)730-9.

96. Heinemann L, Weyer C, Rauhaus M, *et al.* Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapid acting analogue insulin aspart. *Diabetes Care* 1998;21:1910-14.

97. Colagiuri S, Heller S, Vaaler S, *et al.* Insulin aspart reduces the frequency of nocturnal hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 2001;44(Suppl. 1):A210.

98. Roze S, Palmer AJ, Valentine WJ, Smith 1C, Wittrup-Jensen K. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/-bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting. An economic evaluation based on a meta-analysis of four clinical trials. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl. 1):A345.

99. Valentine WJ, Wittrup-Jensen KU, Palmer A, Roze S. Cost-effectiveness analysis of basal-bolus therapy of type 1 diabetes using insulin detemir + insulin aspart versus NPH + insulin aspart regimens. *Diabetes* 2005;54(Suppl 1):A609.

100. Monaco L, Geffken G, Silverstein J. Accuracy of injection site identification among children with insulin dependent diabetes mellitus: A comparison of traditional and new visual aids. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:191-7.

101. Stewart N, Darlow B. Insulin loss at the injection site in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1994;11:802-5.

102. Kordonouri O, Lauterbom R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:634.

103. Matyka K, Ford-Adams M, Dunger DB. Hypoglycaemia and counterregulation during childhood. *Horm Res* 2002;57(Suppl. 1):85-90.

104. Shalwitz R, Farkas-Hirsch R, White N, Santiago J. Prevalence and consequences of nocturnal hypoglycemia among conventionally treated children with diabetes mellitus. *J Pediatri* 1990;116: 685-9.

105. Limbert C, Schwingshandl J, Haas J, Roth R, Borkenstein M. Severe hypoglycemia in children and adolescents with IDDM: Frequency and associated factors. *J Diabetic Complications* 1993;7:216-20.

106. Porter P, Byrne G, Stick S, Jones T. Nocturnal hypoglycaemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child 1996.75:120-3.*

107. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *J Pediatr* 1997;131(1 Pt1):2-4.

108. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, *et al.* Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002;287:2511-18.

Краткая характеристика препарата

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:
Левемир® ФлексПен®

МНН:
Инсулин детемир

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Раствор для подкожного введения

СОСТАВ
В 1 мл препарата содержится:

активное вещество: инсулин детемир - 100 ЕД;
вспомогательные вещества: маннитол, фенол, метакрезол, цинка ацетат, натрия хлорид, динатрия фосфат дигидрат, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота, вода для инъекций.

Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД.

Одна единица инсулина детемир содержит 0,142 мг бессолевого инсулина детемир. Одна единица инсулина детемир (ЕД) соответствует одной единице человеческого инсулина (МЕ).

ОПИСАНИЕ
Прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа
Гипогликемическое средство, аналог человеческого инсулина длительного действия.

Код АТХ - A10AE.

Фармакологические свойства
Фармакодинамика. Препарат Левемир® ФлексПен® производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae. Является растворимым базальным аналогом человеческого инсулина пролонгированного действия с плоским профилем действия.

Профиль действия препарата Левемир® ФлексПен® значительно менее вариабелен по сравнению с изофан-инсулином и инсулином гларгин.

Пролонгированное действие препарата Левемир® ФлексПен® обусловлено выраженной самоассоциацией молекул инсулина детемир в месте инъекции и связыванием молекул препарата с альбумином посредством соединения с боковой жирно-кислотной цепью. Инсулин детемир по сравнению с изофан-инсулином к периферическим тканям-мишеням распределяется медленнее. Эти комбинированные механизмы замедленного распределения обеспечивают более воспроизводимый профиль абсорбции и действия препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с изофан-инсулином.

Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т. ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза и др.).

Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью и др.

Для доз 0,2 - 0,4 ЕД/кг 50% максимальный эффект препарата наступает в интервале от 3-4 часов до 14 часов после введения. Продолжительность действия составляет до 24 часов в зависимости от дозы, что обеспечивает возможность однократного и двухкратного ежедневного введения.

После подкожного введения наблюдался фармакодинамический ответ, пропорциональный введенной дозе (максимальный эффект, продолжительность действия, общий эффект).

В долгосрочных исследованиях (6 месяцев) показатель уровня глюкозы в плазме крови натощак у пациентов с сахарным диабетом типа 1 был лучше по сравнению с изофан-инсулином, назначаемым в базис/болюсной терапии. Гликемический контроль (гликозилированный гемоглобин - HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен® был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином, с более низким риском развития ночной гипогликемии и отсутствием увеличения массы тела на фоне применения препарата Левемир® ФлексПен®.

Профиль ночного контроля глюкозы является

более плоским и ровным у препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с изофан-инсулином, что отражается в более низком риске развития ночной гипогликемии.

Фармакокинетика.

Абсорбция

Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 6-8 часов после введения.

При двухкратном ежедневном режиме введения устойчивые концентрации препарата в сыворотке крови достигаются после 2-3 введений.

Межиндивидуальная вариабельность всасывания ниже у препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с другими препаратами базального инсулина.

Клинически значимых межполовых различий в фармакокинетике препарата Левемир® ФлексПен® выявлено не было.

Распределение

Средний объем распределения препарата Левемир® ФлексПен® (приблизительно 0,1 л/кг) указывает на то, что высокая доля инсулина детемир циркулирует в крови.

Метаболизм

Инактивация препарата Левемир® ФлексПен® сходна с таковой у препаратов человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.

Результаты исследований связывания белков *in vitro* и *in vivo* показывают отсутствие клинически значимых взаимодействий между инсулином детемир и жирными кислотами или другими препаратами, связывающимися с белками.

Выведение

Терминальный период полувыведения после подкожной инъекции определяется степенью всасывания из подкожной ткани и составляет 5-7 часов в зависимости от дозы.

Линейность

При подкожном введении концентрации в сыворотке крови были пропорциональны введенной дозе (максимальная концентрация, степень всасывания).

Особые группы пациентов

Фармакокинетические свойства препарата Левемир® ФлексПен® были исследованы у детей (6-12 лет) и подростков (13-17 лет) и сравнены со взрослыми с сахарным диабетом типа 1. Различий в фармакокинетических свойствах не выявлено.

Клинически значимых различий в фармакокинетике препарата Левемир® ФлексПен® между пожилыми и молодыми пациентами, или между пациентами с нарушениями функции почек и печени и здоровыми пациентами, не выявлено.

Показания к применению

Сахарный диабет

Противопоказания

Повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину детемир или любому из компонентов препарата.

Не рекомендуется применять препарат Левемир® ФлексПен® у детей до 6 лет, так как клинические исследования у детей младше 6 лет не проводились.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

В настоящее время отсутствуют данные клинического применения инсулина детемир во время беременности и лактации.

Исследование репродуктивной функции у животных не выявило различий между инсулином детемир и человеческим инсулином в показателях эмбриотоксичности и тератогенности.

В целом, необходимо тщательное наблюдение беременных женщин, страдающих сахарным диабетом в течение всего срока беременности, а также при планировании беременности. Потребность в инсулине в I триместре беременности обычно уменьшается, затем во II и III триместрах возрастает. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

У кормящих женщин может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты.

Способ применения и дозы

Левемир® ФлексПен® предназначен для подкожного введения.

Доза препарата Левемир® ФлексПен® определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Препарат Левемир® ФлексПен® следует назначать 1 или 2 раза в день исходя из потребности пациента.

Пациенты, которым требуется применение препарата дважды в день для оптимального контроля за уровнем глюкозы крови, могут вводить вечернюю дозу либо во время ужина, либо перед сном, либо через 12 часов после утренней дозы.

Левемир® ФлексПен® вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки или плечо. Места инъекций следует менять даже при введении в одну и ту же область.

Как и при использовании других инсулинов, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать уровень глюкозы крови и коррегировать дозу инсулина детемир индивидуально.

Коррекция дозы может быть также необходима и при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.

Перевод с других препаратов инсулина:

Перевод с инсулинов средней продолжительности действия и пролонгированных инсулинов на инсулин Левемир® ФлексПен® может потребовать коррекции дозы и времени введения.

Как и при использовании других препаратов инсулина, рекомендуется тщательное наблюдение за уровнем глюкозы крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата.

Возможно, потребуется коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и время введения короткодействующих препаратов инсулина или доза пероральных гипогликемических препаратов).

Побочное действие

Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат Левемир® ФлексПен®, являются в основном дозозависимыми и развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Гипогликемия, как правило, является наиболее частым побочным эффектом. Гипогликемия развивается в случае, если введена слишком высокая доза препарата относительно потребности организма в инсулине. Из клинических исследований известно, что тяжелые гипогликемии, определяемые как потребность во вмешательстве третьих лиц, развиваются приблизительно у 6% пациентов, получающих Левемир® ФлексПен®. Реакции в местах введения могут наблюдаться при лечении препаратом Левемир® ФлексПен®, приблизительно у 2% пациентов. Эти реакции включают покраснение, припухлость и зуд в месте инъекции и, как правило, носят временный характер, т.е. исчезают при продолжении лечения.

Доля пациентов, получающих лечение, и у которых ожидается развитие побочных эффектов, оценивается как 12%. Частота развития побочных эффектов, которые по общей оценке относятся к препарату Левемир® ФлексПен®, во время клинических исследований, представлена ниже.

Нарушения метаболизма и расстройства питания

Частые (>1/100, <1/10)

Гипогликемия:
Симптомы гипогликемии как правило развиваются внезапно. Они включают «холодный пот», бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту, сердцебиение. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода.

Общие расстройства и реакции в местах введения препарата

Частые (>1/100, <1/10)

Реакции в местах введения:
Реакции местной гиперчувствительности (покраснение, припухлость и зуд в месте инъекции) могут развиваться во время лечения инсулином. Эти реакции обычно носят временный характер и исчезают при продолжении лечения.

Редкие (>1/1000, <1/100)

Липодистрофия:
Липодистрофия может развиваться в месте инъекции в результате несоблюдения правила смены места инъекции в пределах одной области.

Отеки:
Отеки могут возникать на начальной стадии инсулинотерапии. Эти симптомы обычно носят временный характер.

Нарушения иммунной системы

Редкие (>1/1000, <1/100)

Аллергические реакции, крапивница, кожная сыпь:
Такие симптомы могут развиваться из-за генерализованной гиперчувствительности. Другими признаками генерализованной гиперчувствительности могут являться зуд, потливость, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднение дыхания, сердцебиение, снижение артериального давления. Реакции генерализованной гиперчувствительности являются потенциально опасными для жизни.

Нарушения зрительной функции

Редкие (>1/1000, <1/100)

Нарушения рефракции:
Аномалии рефракции могут возникать на начальной стадии инсулинотерапии. Эти симптомы обычно являются временными.

Диабетическая ретинопатия:
Длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии. Однако, интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии.

Расстройства нервной системы

Очень редкие (>1/10000, <1/1000)

Периферическая нейропатия:
Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию «острой болевой нейропатии», которая обычно является обратимой.

Передозировка

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая доза для конкретного пациента:

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу, сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому, больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок.

В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0.5 до 1 мг глюкагона внутримышечно или подкожно (может вводить обученный человек), либо внутривенно раствор декстрозы (глюкозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо внутривенно вводить декстрозу в случае, если через 10-15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять пищу, богатую углеводами, для профилактики рецидива гипогликемии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на потребность в инсулине.

Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминооксидазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол. Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы,

глюжокортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата.

Октреотид/ланреотид может как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии и задерживать восстановление после гипогликемии.

Алкоголь может усиливать и пролонгировать гипогликемический эффект инсулина.

Несовместимость

Некоторые лекарственные средства, например, содержащие тиол или сульфит, при добавлении к препарату Левемир® ФлексПен®, могут вызывать разрушение инсулина детемир. Левемир® ФлексПен® не следует добавлять в инфузионные растворы.

Особые указания

Левемир® ФлексПен® является растворимым базальным аналогом инсулина с плоским и прогнозируемым профилем активности, обладающим пролонгированным действием.

В отличие от других инсулинов, интенсивная терапия препаратом Левемир® ФлексПен® не приводит к увеличению массы тела.

Меньший по сравнению с другими инсулинами риск ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить подбор дозы с целью достижения целевого уровня глюкозы крови.

Левемир® ФлексПен® обеспечивает лучший гликемический контроль (на основании измерения глюкозы плазмы натощак) по сравнению с применением изофан-инсулина.

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете типа 1, может приводить к развитию **гипергликемии** или диабетического кетоацидоза. Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К этим симптомам относятся жажда, учащенное мочеотделение, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. При сахарном диабете типа 1 без соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза и может привести к смерти.

Гипогликемия может развиться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине.

Пропуск приема пищи или незапланированная интенсивная физическая нагрузка могут приводить к гипогликемии.

После компенсации углеводного обмена, например, при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы.

Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине.

Перевод больного на новый тип или препарат инсулина другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При изменении концентрации, производителя, типа, вида (животный, человеческий, аналоги человеческого инсулина) и/или метода его производства (генно-инженерный или инсулин животного происхождения) может потребоваться коррекция дозы. Пациенты, переходящие на лечение препаратом Левемир® ФлексПен®, могут нуждаться в изменении дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. Необходимость в коррекции дозировки может возникнуть уже после введения первой дозы или в течение первых нескольких недель или месяцев.

Левемир® ФлексПен® не следует вводить внутривенно, так как это может привести к тяжелой гипогликемии.

Всасывание при внутримышечном введении происходит быстрее и в большей степени по сравнению с подкожным введением.

Если препарат Левемир® ФлексПен® смешивается с другими препаратами инсулина, профиль действия одного или обоих компонентов изменится. Смешивание препарата Левемир® ФлексПен® с быстродействующим аналогом инсулина, таким как инсулин аспарт, приводит к профилю действия со сниженным и отсроченным максимальным эффектом по сравнению с их раздельным введением.

Левемир® ФлексПен® не предназначен для использования в инсулиновых насосах.

Влияние на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами

Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии и гипергликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например, при управлении автомобилем или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии и гипергликемии при вождении автомобиля и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления автомобилем или выполнения подобных работ.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл в шприц-ручках по 3 мл.

По 5 шприц-ручек вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Неиспользуемую шприц-ручку с препаратом Левемир® ФлексПен® хранить в холодильнике при температуре от 2°С до 8°С (но не слишком близко к морозильной камере). Не замораживать.

Для защиты от света хранить шприц-ручку с надетым колпачком, когда Левемир® ФлексПен® не используется.

Используемую шприц-ручку с препаратом Левемир® ФлексПен® нельзя хранить в холодильнике. Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом Левемир® ФлексПен® следует хранить при температуре не выше 30°С в течение срока до 6-ти недель. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать после срока, указанного на этикетке шприц-ручки и упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель
Ново Нордиск А/О
Ново Алле, DK-2880 Багсваерд, Дания

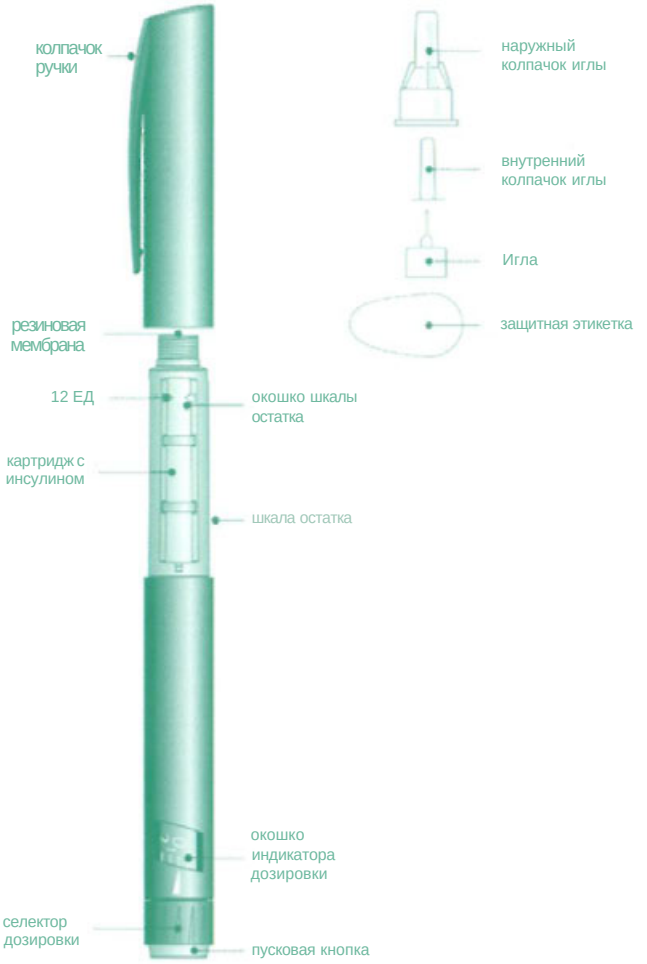
Представительство
«Ново Нордиск А/С»
119330, Москва,
Ломоносовский проспект, 38, офис 11
Тел.: (495) 956-11-32 , Факс: (495) 956-50-13

ЛЕВЕМИР® ФЛЕКСПЕН®

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Левемир® ФлексПен® - это уникальная инсулиновая шприц-ручка с дозатором.

Вводимая доза инсулина, в пределах от 1 до 60 единиц, может изменяться с шагом в 1 единицу. Иглы НовоФайн® © длиной до 8 мм или более короткой длины разработаны для использования с Левемир® ФлексПен®. Маркировка @ есть на упаковке для игл. Маркировку @ имеют иглы с коротким наконечником. Для соблюдения мер предосторожности всегда носите с собой запасное устройство для введения инсулина на случай утери или повреждения ФлексПен®.



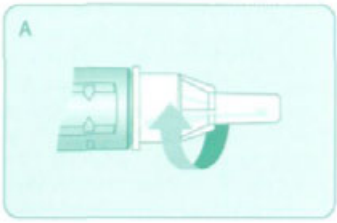
Приступая к работе.

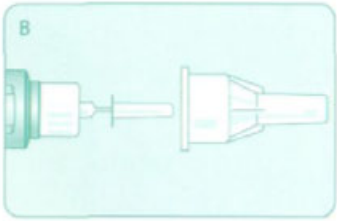
Убедитесь в том, что Левемир® ФлексПен® содержит необходимый тип инсулина.

Снимите колпачок.

Продезинфицируйте резиновую мембрану с помощью медицинского тампона, смоченного в спирте.

- Удалите защитную этикетку с иглы с коротким колпачком НовоФайн ©
- Аккуратно навинтите иглу на Левемир® ФлексПен® (рисунок А)
- Снимите наружный и внутренний колпачки с иглы (рисунок В). Не выбрасывайте наружный колпачок.





Предварительное удаление воздуха из картриджа

При нормальном использовании ручки, перед каждой инъекцией в игле и в резервуаре может скапливаться воздух.

Чтобы избежать попадания пузырька воздуха и ввести правильную дозу препарата, следуйте дальнейшим указаниям:

- Наберите 2 ЕД препарата (рисунок С)

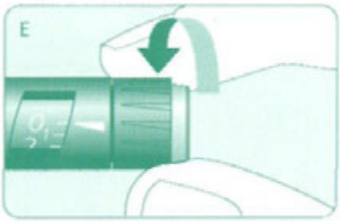
  Расположите Левемир ФлексПен вертикально иглой вверх и несколько раз слегка постучите по резервуару кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа (рисунок D).
- Удерживая Левемир ФлексПен иглой вверх, нажмите пусковую кнопку до упора. Селектор дозировки возвратится к нулю.
- На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, повторите процедуру, но не более шести раз.

Если инсулин не поступает из иглы, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна и не подлежит дальнейшему использованию.

Установка дозы

- Убедитесь, что селектор дозировки установлен в положение «О».
- Наберите количество ЕД, необходимое для инъекции (рисунок Е).

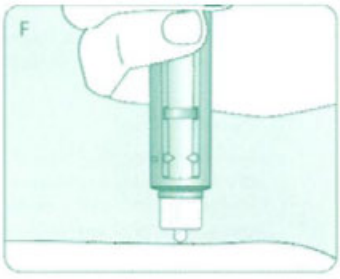
Дозировка может регулироваться вращением селектора дозировки в любом направлении. При вращении селектора дозировки против часовой стрелки соблюдайте осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы инсулина. Установить дозу, превышающую количество ЕД, оставшихся в картридже, невозможно.



Введение препарата

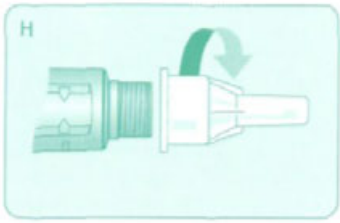
Введите иглу под кожу (рисунок F). Используйте технику введения, которую Вам рекомендует лечащий врач.

- Чтобы сделать инъекцию, нажмите пусковую кнопку до упора (рисунок G). При введении препарата следует нажимать только на пусковую кнопку.
- После инъекции оставляйте иглу под кожей не менее 6 секунд. При извлечении иглы удерживайте пусковую кнопку полностью нажатой. Это обеспечит введение полной дозы препарата.



Удаление иглы

- Закройте иглу наружным колпачком и отвинтите ее от шприц-ручки, (рисунок Н). Выбросите иглу соблюдая меры предосторожности.



Всегда используйте новую иглу для каждой инъекции.

Удаляйте иглу после каждой инъекции. В противном случае, при перепаде температуры возможно вытекание жидкости из Левемир® флексПен®.

Медицинский персонал, родственники и другие лица по уходу за больным должны следовать общим правилам предосторожности при удалении и выбрасывании игл во избежании риска случайного укола иглой.

Выбрасывайте использованный Левемир® ФлексПен® с отсоединенной иглой.

Хранение и уход

Левемир® ФлексПен® разработан для эффективного и безопасного применения.
Левемир® ФлексПен® требует осторожного обращения. Избегайте повреждения Левемир® ФлексПен®.

Поверхность Левемир® ФлексПен® можно очищать ватным тампоном, смоченным в спирте. Не погружайте ручку в спирт, не мойте и не смазывайте ее т.к. это может повредить механизм.

Представительство
Ново Нордиск А/С Дания
119330, Москва,
Ломоносовский проспект, 38, офис 11
Тел.: (495) 956-11-32
Факс: (495) 956-50-13
www.levemir.com
www.novonordisck.com

novo nordisk®