

## ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ КОМБИНАЦИЯ БАЗАЛЬНОГО И ПРАНДИАЛЬНОГО АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕК И АСПАРТ: ПОЗИЦИЯ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ



© М.В. Шестакова<sup>1\*</sup>, Е.В. Суркова<sup>1</sup>, А.А. Вачугова<sup>2</sup>, И.А. Ипатко<sup>3</sup>, Е.Е. Казакова<sup>4</sup>, И.А. Карпова<sup>5</sup>, М.А. Коваренко<sup>6</sup>, Л.П. Колимбет<sup>7</sup>, Е.Е. Красильникова<sup>8</sup>, М.Н. Кузин<sup>9</sup>, Е.Ю. Пашкова<sup>10</sup>, М.И. Харахулах<sup>11</sup>, О.Г. Цыганкова<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

<sup>2</sup>Волгоградская областная клиническая больница №1, Волгоград

<sup>3</sup>Консультативно-диагностический центр, Сыктывкар

<sup>4</sup>Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», г. Санкт-Петербург

<sup>6</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

<sup>7</sup>Диабетологический центр АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж

<sup>8</sup>Краевой эндокринологический диспансер, Ставрополь

<sup>9</sup>Областная клиническая больница, Рязань

<sup>10</sup>Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

<sup>11</sup>Томская областная клиническая больница, Томск

<sup>12</sup>Краевая клиническая больница №2, Владивосток

Инсулиноterapia сахарного диабета (СД) представляет собой наиболее эффективный способ контроля гликемии при прогрессировании заболевания и неэффективности других сахароснижающих препаратов. В то же время существующие ограничения традиционных препаратов инсулина, наряду со все большим вниманием к индивидуализируемому лечению этого заболевания, подталкивают разработчиков к созданию препаратов, наиболее близко воспроизводящих действие природного инсулина человека. В этой связи появление комбинации аналогов инсулина, профиль действия которой практически имитирует секрецию инсулина здоровой поджелудочной железой, представляет новые возможности в лечении СД. Инсулин деглудек/инсулин аспарт (ИДегАсп, Райзодег®, «Ново Нордиск», Дания) — первый и единственный растворимый комбинированный препарат, содержащий 70% аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек и 30% аналога инсулина ультракороткого действия аспарт в одной инъекции, обеспечивающий потребность как в базальном, так и в прандиальном инсулине. Технологически комбинированный препарат не имеет ничего общего с традиционными препаратами смешанного инсулина (как человеческими, так и аналоговыми) и предоставляет врачам и пациентам существенные преимущества по сравнению с последними. В статье представлена позиция российских экспертов-диабетологов с большим опытом применения ИДегАсп относительно роли и места препарата в реальной клинической практике. Данные реальной клинической практики подтверждают, что ИДегАсп — это обоснованный выбор для старта и интенсификации инсулинотерапии СД 2 типа при необходимости базального и прандиального контроля гликемии. Использование препарата наиболее целесообразно у пациентов, находящихся на базальном, двухфазном, базал-плюс/базис-болюсном режимах и не достигающих целей гликемического контроля на предшествующей терапии. Одной из ведущих причин для выбора ИДегАсп может стать также более низкий риск развития гипогликемий по сравнению с аналогами инсулина предыдущих поколений — двухфазным инсулином аспарт и базальным инсулином гларгин 100 Ед/мл.

ИДегАсп — простая, гибкая и безопасная инсулинотерапия. Наибольшую пользу от применения этого препарата могут получить пациенты, для которых соблюдение сложного режима терапии трудно выполнимо (пожилые, с когнитивными нарушениями, после инсульта), а также пациенты, ведущие активный образ жизни, сопровождающийся нерегулярным приемом пищи. Важно отметить, что с 1 января 2021 г. для назначения ИДегАсп Райзодег® отменена необходимость решения специальной врачебной комиссии. Этот факт, а также значительное снижение цены в конце 2020 г. открывают более широкие перспективы использования препарата в рутинной практике российского эндокринолога.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; гликемический контроль; комбинированный аналог инсулина; инсулин деглудек/инсулин аспарт; Райзодег®

## THE FIRST AND ONLY COMBINATION OF BASAL AND PRANDIAL INSULIN ANALOGS DEGLUDEC AND ASPART: THE POSITION OF RUSSIAN ENDOCRINOLOGISTS

© Marina V. Shestakova<sup>1\*</sup>, Elena V. Surkova<sup>1</sup>, Alla A. Vachugova<sup>2</sup>, Irina A. Ipatko<sup>3</sup>, Elena E. Kazakova<sup>4</sup>, Irina A. Karpova<sup>5</sup>, Margarita A. Kovarenko<sup>6</sup>, Larisa P. Kolimbet<sup>7</sup>, Elena E. Krasilnikova<sup>8</sup>, Mikhail N. Kuzin<sup>9</sup>, Evgeniya Y. Pashkova<sup>10</sup>, Marina I. Kharakhulakh<sup>11</sup>, Olga G. Tsygankova<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russia

<sup>3</sup>Consultative and Diagnostic Center, Syktyvkar, Russia

<sup>4</sup>Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia

<sup>5</sup>Territorial Diabetes Center, City Consultative and Diagnostic Center No. 1, St. Petersburg, Russia

<sup>6</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>7</sup>Diabetes Center, Voronezh Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Voronezh, Russia

<sup>8</sup>Regional Endocrinological Dispensary, Stavropol, Russia

<sup>9</sup>Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia

<sup>10</sup>City Clinical Hospital of S.P. Botkin, Moscow, Russia

<sup>11</sup>Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

<sup>12</sup>Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

Insulin therapy for diabetes mellitus is the most effective way to control glycemia with the progression of the disease and the ineffectiveness of other sugar-lowering drugs. At the same time, the existing limitations of traditional insulin preparations, along with increasing attention to the individualized treatment of this disease, are pushing developers to create drugs that most closely reproduce the effect of natural human insulin. In this regard, the appearance of a combination of insulin analogs, the action profile of which practically imitates insulin secretion by a healthy pancreas, presents new possibilities in the treatment of diabetes mellitus. Insulin degludec / insulin aspart (IDegAsp, Ryzodeg®, Novo Nordisk, Denmark) is the first and only soluble combination preparation containing 70% of the ultra-long-acting insulin analogue degludec and 30% of the ultra-short-acting insulin analogue aspart in one injection, which meets the need for both basal and prandial insulin. The combined drug has nothing in common with traditional mixed insulin preparations (both human and analog) and provides doctors and patients with significant advantages over the latter. The article presents the position of Russian experts-diabetologists with extensive experience in the use of IDegAsp regarding the role and place of the drug in real clinical practice. Data from real clinical practice confirm that IDegAsp is a reasonable choice for starting and intensifying insulin therapy for type 2 diabetes mellitus when basal and prandial glycemic control is required. The use of the drug is most appropriate in patients who are on basal, biphasic, basal-plus/basal-bolus regimens and who do not achieve the goals of glycemic control during prior therapy. One of the leading reasons for choosing IDegAsp may also be a lower risk of developing hypoglycemia compared to insulin analogues of previous generations — biphasic insulin aspart and basal insulin glargine 100 U/ml. In addition, IDegAsp is a simple, flexible and safe insulin therapy for patients on premix therapy and basal-plus/basis-bolus regimens who require basal and prandial glycemic control. IDegAsp is a simple, flexible and safe insulin therapy. The greatest benefit of this drug use can be obtained by patients for whom adherence to a complex therapy regimen is difficult (the elderly, with cognitive impairment, after a stroke, with dementia), as well as patients who have an active lifestyle, accompanied by irregular food intake. It is important to note that since January 1, 2021, there is no need for a decision by a special medical commission to prescribe (IDegAsp) Ryzodeg®. This fact, as well as a significant price reduction at the end of 2020, opens up broader prospects for using the drug in the routine practice of a Russian endocrinologist.

**KEYWORDS:** *diabetes mellitus; glycaemic control; insulin analogues combination; insulin degludec/insulin aspart; Ryzodeg®*

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является седьмой по значимости причиной смерти во всем мире и одной из основных причин таких осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, почечная недостаточность, нарушение или потеря зрения и ампутации нижних конечностей. Более 463 млн человек в мире живут с диабетом, и, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, их число возрастет до 570 млн к 2030 г. и до 700 млн к 2045 г. [1].

Терапия инсулином является единственным патогенетическим методом лечения СД 1 типа (СД1), а также наиболее эффективным способом достижения контроля гликемии при прогрессировании СД 2 типа (СД2) и неэффективности других сахароснижающих средств [2].

И если для большинства пациентов с СД1 базис-болюсный режим инсулинотерапии является наиболее предпочтительным, то для большого числа людей с СД2 он может быть сложным.

Опасность гипогликемии, большое количество инъекций, частый самоконтроль, оценка содержания углеводов в каждом приеме пищи, расчет дозы прандиального инсулина, а также другие терапевтические мероприятия, часто необходимые при базис-болюсной терапии, могут послужить причиной как снижения приверженности лечению и ошибок, так и просто отказа от инсулинотерапии или ее интенсификации [3, 4].

Желание снизить количество инъекций и упростить дозирование привело к созданию двухфазных человеческих инсулинов, которые содержали в своем составе

как базальный, так и прандиальный компоненты в фиксированном соотношении. Эти препараты позволили интенсифицировать базальную инсулинотерапию за счет прандиального компонента, не увеличивая количество инъекций.

К сожалению, двухфазные препараты человеческого инсулина имеют свои ограничения, которые могут привести к гипергликемии в раннем постпрандиальном периоде, а также к гипогликемии в позднем постпрандиальном периоде. Кроме того, введение этих препаратов необходимо осуществлять за 30 минут до приема пищи. Как показали исследования, большинство пациентов не выполняли этого условия [5].

Эра инсулиновых аналогов привела к созданию двухфазных аналогов инсулина. Однако в связи с особенностями химической структуры совместить в одном препарате имевшиеся к тому времени аналоги короткого и продленного действия было невозможно из-за их физической и химической несовместимости. Поэтому препараты двухфазного действия состоят не из двух независимых друг от друга базальных и прандиальных аналогов, а из инсулина короткого действия и его же протаминированного компонента, что неизбежно влияет на профиль действия отдельных компонентов (рис. 1).

Развитие технологии привело к созданию следующего поколения аналогов инсулинов. Первым и единственным препаратом с фиксированной комбинацией инсулинового аналога сверхдлительного действия деглудек (70%) и инсулинового аналога ультракороткого действия аспарт (30%) стал препарат Райзодег® (ИДегАсп) производства компании «Ново Нордиск», Дания [6]. Препарат зарегистрирован для медицинского применения в Российской Федерации в шприц-ручках ФлексТач® [7].

Создание первого комбинированного препарата, содержащего в себе два аналога, стало возможным благодаря уникальным биофизическим свойствам инсулина деглудек, которые предотвращают взаимодействие молекул деглудек с молекулами аспарт, давая им возможность действовать независимо.

В растворе при нейтральном pH молекулы инсулинов деглудек и аспарт не взаимодействуют друг с другом, а их комбинация не оказывает нежелательного влияния на фармакокинетический и фармакодинамический профили обоих компонентов. При подкожном введении деглудек образует депо медленно диссоциирующих мультитексамеров, что обеспечивает стабильный базальный уровень инсулина в течение суток. Ровный, беспиковый профиль действия инсулина деглудек создает предпосылки для минимизации риска гипогликемий как при СД1, так и СД2. При этом инсулин аспарт быстро распадается на мономеры и обеспечивает физиологические эффекты прандиального инсулина [8].

Результатом такой независимости стал уникальный профиль действия препарата Инсулин деглудек/инсулин аспарт (ИДегАсп). Он характеризуется сверхдлительным сахароснижающим эффектом базального компонента, который четко отделен от прандиального компонента по сравнению с традиционным двухфазным аналогом двухфазного инсулина аспарт 30 (ДИАсп30) [9] (рис. 1).

Кроме того, растворимая форма нового препарата, в отличие от предыдущего поколения, не требует ресуспендирования, позволяет избежать неполного смешивания, обеспечивает более точную дозировку и облегчает введение препарата.

С момента регистрации препарата проведено свыше 30 широкомасштабных клинических исследований в более чем 30 странах мира с участием различных групп пациентов, включая детей с 2 лет. Исследования показали значимо большую эффективность и безопасность препарата ИДегАсп не только по сравнению с монотерапией базальными аналогами (гларгин 100 Ед/мл), но и с терапией двухфазным аналогом аспарт предыдущего поколения, а в ряде случаев — также и с базал-плюс/базис-болоусной терапией [2, 9–13].

Целью данной работы стало изучение позиции российских экспертов-эндокринологов с большим опытом применения препарата ИДегАсп о месте этого препарата в лечении СД в реальной клинической практике. Для этого при поддержке компании-производителя

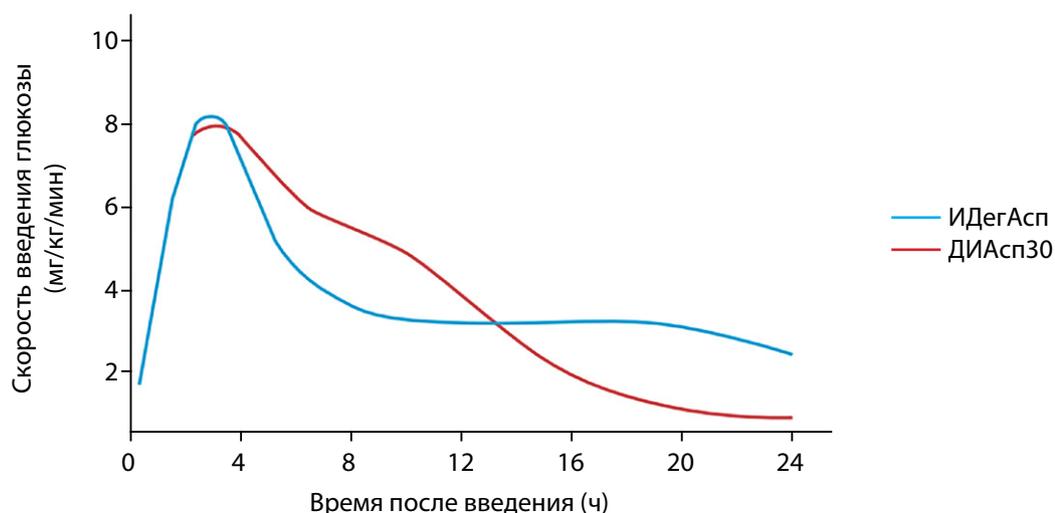


Рисунок 1. Сахароснижающий эффект инсулина деглудек/инсулина аспарт и двухфазного инсулина аспарт 30 (ДИАсп30).

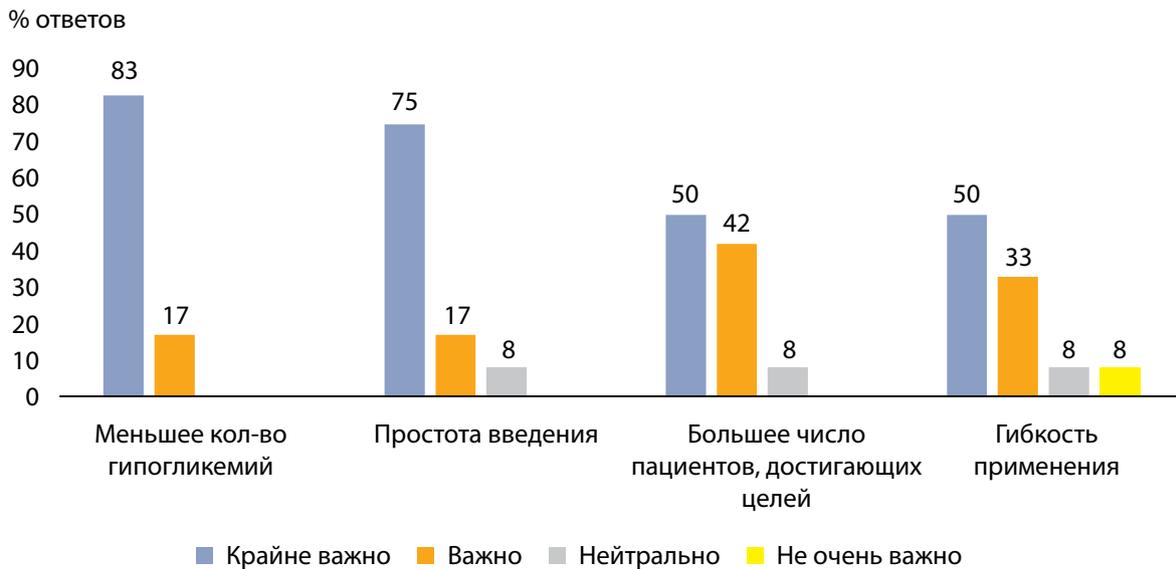


Рисунок 2. Распределение преимуществ препарата инсулин деглудек/инсулин аспарт по степени важности для экспертов в их повседневной врачебной практике.

(«Ново Нордиск») был проведен опрос с участием 13 российских экспертов-эндокринологов из 11 регионов России. Опрос проводился в режиме онлайн, анонимно; вопросы имели различные варианты ответов с возможностью комментирования. По итогам опроса для обсуждения наиболее важных моментов 24 ноября 2020 г. состоялся Совет экспертов под председательством академика РАН, директора Института диабета профессора М.В. Шестаковой. Главными темами опроса были:

- основные преимущества терапии ИДегАсп;
- типичные профили пациентов, которые получают максимальную пользу от терапии ИДегАсп;
- основные барьеры для более широкого назначения препарата в реальной клинической практике.

Кроме того, эксперты затронули вопрос кратности введения препарата у разных групп пациентов.

#### ИДЕГАСП. МЕСТО ПРЕПАРАТА В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ПОЗИЦИЯ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ

##### Важные преимущества препарата ИДегАсп

Для определения степени важности преимуществ препарата в реальной клинической практике экспертам предложили распределить заданные преимущества по степени важности (крайне важные, важные, нейтральные и не очень важные) или самим сформулировать преимущества препарата. Ответы экспертов представлены на рис. 2. Отмеченные преимущества препарата были следующими:

- безопасность (меньшее количество гипогликемий) по сравнению с двухфазной, базал-плюс и базис-болюсной терапией. Наличие тяжелых осложнений СД накладывает определенные ограничения на постановку цели гликемического контроля и ее достижение. Риск развития тяжелой гипогликемии резко ограничивает возможность достижения целевых уровней гликемического контроля, поэтому препараты с высоким сахароснижающим потенциалом,

не увеличивающие риск гипогликемии, весьма актуальны и востребованы;

- простота введения (меньшее количество инъекций, отсутствие необходимости ресуспендирования);
- большее число пациентов, которые достигают целевых показателей гликемии;
- гибкость применения в течение суток (можно менять время инъекции, с тем лишь ограничением, что последующая инъекция должна быть не ранее чем через 4 ч после предыдущей).

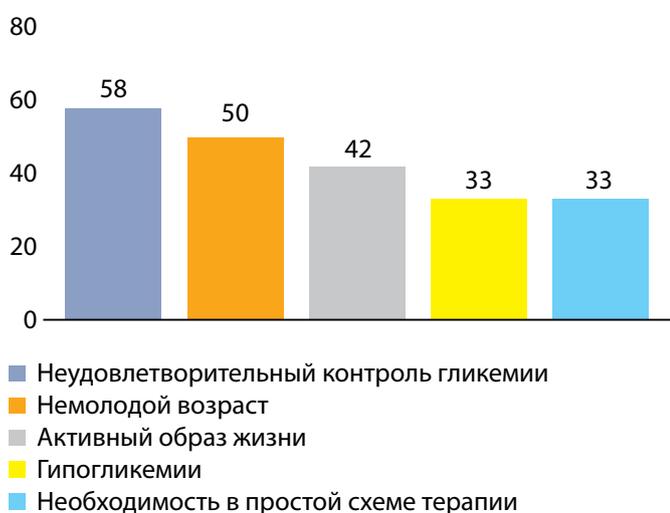
Кроме предложенных, эксперты выделили другие важные для них преимущества:

- возможность выполнения инъекции непосредственно перед едой. Меньше риск случайно пропустить введение инсулина, выше вероятность соблюдения рекомендаций по дозе введения;
- все пациенты очень довольны шприц-ручкой и охотно ей пользуются, титрация инсулина у пациентов не вызывает проблем;
- высокий уровень безопасности (среди препаратов инсулина) — хорошая переносимость, практически отсутствие побочных эффектов, меньшая прибавка в весе по сравнению с базал-плюс, базис-болюсной терапией, двухфазными инсулинами;
- возможность использования препарата у разных категорий пациентов.

Таким образом, наиболее важным преимуществом препарата ИДегАсп в своей повседневной практике эксперты считают большую безопасность (снижение риска развития гипогликемии, хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов). Вторым по важности преимуществом отмечена простота применения (простая схема приема, простота введения и титрации). Следующим по важности фактором эксперты отметили высокую частоту достижения терапевтических целей и гибкость применения (в том числе и из-за более высокой приверженности лечению и возможности делать инъекцию непосредственно перед едой).

**Важно подчеркнуть, что 92% экспертов отметили долгосрочную безопасность терапии в качестве одного из важнейших критериев выбора препарата.**

% респондентов



**Рисунок 3.** Распределение частоты ответов экспертов о характеристиках пациентов, которые получают максимальную пользу от применения препарата инсулин деглудек/инсулин аспарт.

#### Пациент, который получит максимальную пользу от применения препарата ИДегАсп

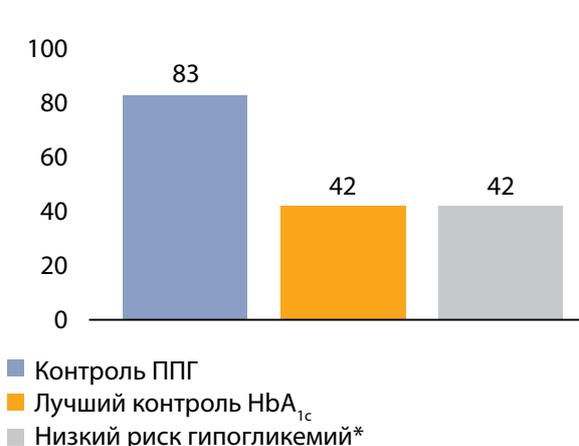
Экспертам предложили описать пациента, для которого применение препарата ИДегАсп принесет максимальную пользу. Результаты такого описания представлены на рис. 3.

Более половины экспертов считают, что ИДегАсп наиболее полезен немолодым пациентам с неудовлетворительным контролем уровня гликемии на других сахароснижающих препаратах, кому необходима простая схема инсулинотерапии. Этот выбор объясним, так как именно пожилым пациентам, особенно имеющим сопутствующую патологию (инсульты, энцефалопатию), требующим постороннего ухода, одиноким, трудно придерживаться сложных схем терапии. С другой стороны, заслуживает внимания мнение экспертов (42% опрошенных), которые считают актуальным применение ИДегАсп у пациентов, ведущих активный образ жизни, а также при небольшой длительности заболевания, нацеленных на достижение поставленных целей; обладающих навыками самоконтроля. Это кажущееся противоречие может быть объяснено одним из основных преимуществ препарата — гибкостью схемы введения. Именно гибкость терапии при отсутствии четкого режима питания или нормированного графика работы позволяет сдвигать время приемов пищи. С другой стороны, при размеренном режиме применение препарата у немолодых пациентов с коморбидностью позволяет добиваться лучшего контроля гликемии без повышения частоты эпизодов гипогликемии. Именно это преимущество выгодно отличает терапию ИДегАсп от терапии двухфазными инсулинами.

Кроме того, часть экспертов представили другие ответы: пациент, не склонный к переяданию; без осложнений СД; с околонормальной массой тела; с сопутствующей патологией.

Если рассматривать более подробно категории пациентов, которые могут получить пользу от применения ИДегАсп, то можно выделить следующие.

% респондентов



*\*В случае применения базальных инсулинов более ранних поколений*

**Рисунок 4.** Распределение частоты ответов о преимуществах перевода на инсулин деглудек/инсулин аспарт с базального инсулина.

#### 1. Пациенты с СД2 на терапии базальным инсулином

Экспертов попросили указать, в каких ситуациях целесообразен перевод пациентов с СД, находящихся на терапии базальным инсулином, на ИДегАсп. На рис. 4 показано распределение ответов.

Наиболее частым основанием перевода на ИДегАсп с базального инсулина подавляющее большинство (83% экспертов) признали отсутствие контроля постпрандиальной гликемии (ППГ), что полностью соответствует положениям «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2019 г. [14]. Следует отметить, что значительная доля экспертов (42%) отметили роль гипогликемии и нецелевого уровня контроля HbA<sub>1c</sub> при переводе с терапии базальными инсулинами на ИДегАсп. Вероятно, это связано с тем, что неудовлетворительный контроль гликемии у пациентов на терапии только базальными инсулинами большинство связывают именно с отсутствием контроля ППГ. Различия же в количестве гипогликемий на терапии ИДегАсп и при лечении препаратами базального инсулина, особенно при применении базальных аналогов инсулина последних поколений, не являются столь значимыми, как при сравнении с базал-плюс или базис-болюсной терапией. Это наблюдение соответствует международным данным [15].

Среди прочих ответов были: пациенты, не способные или не желающие применять сложные схемы; необходимость в гибком режиме терапии.

#### 2. Пациенты с СД2 на терапии базал-плюс

Вопрос о целесообразности перевода на препарат ИДегАсп также рассматривался и у пациентов на базал-плюс-терапии. Ответы представлены на рис. 5.

В этом случае, по мнению экспертов, наиболее оправдан перевод на ИДегАсп больных, для которых важна простота терапии. А именно тех, кому требуется *уменьшение числа инъекций* в течение дня (33% респондентов), а также *упрощение* схемы инсулинотерапии для лиц, не имеющих возможности и/или желания следовать схеме базал-плюс (25% респондентов). Сюда же можно отнести ту четверть экспертов (25%), которые считают *гибкость* терапии ИДегАсп причиной для перевода на этот препарат с терапии базал-плюс.

% респондентов



\*В случае применения базальных инсулинов более ранних поколений

Рисунок 5. Распределение частоты ответов о преимуществах перевода на инсулин деглудек/инсулин аспарт с терапии базал-плюс.

Треть экспертов (33%) посчитали целесообразным такой перевод с целью безопасности для снижения количества гипогликемий на терапии препаратом ИДегАсп.

Среди других причин фигурировали: необходимость в интенсификации терапии, совпадение соотношения инсулинов короткого и продленного действия в схеме с таковым в препарате ИДегАсп, отсутствие компенсации гликемии, неудовлетворительный контроль  $HbA_{1c}$  и постпрандиальная гипергликемия.

Полученные результаты говорят о том, что при переводе на комбинацию с терапии базал-плюс, по мнению экспертов, нет одного главного преимущества. Поэтому они выделили как минимум 4 преимущества такого перевода как примерно равнозначных, а именно тогда, когда необходимы простота, безопасность и гибкость терапии (при необходимости уменьшения числа инъекций, при повышенном риске гипогликемии, для упрощения схемы инсулинотерапии и при необходимости в более гибкой схеме).

### 3. Пациенты с СД2 на базис-болюсной терапии

Интенсивная терапия инсулином является единственным патогенетическим методом лечения при СД1, а также наиболее эффективным способом достижения контроля гликемии при прогрессировании СД2 и неэффективности других сахароснижающих препаратов [2]. Однако у некоторых групп пациентов сложности и ограничения этого режима вызывают затруднения и делают необходимым поиск более простых и выполнимых режимов инсулинотерапии.

Так, по данным экспертов-эндокринологов, простота инсулинотерапии крайне важна для пожилых, пациентов после инсульта, с энцефалопатией, требующих ухода, одиноких и т.п. Для этой категории больных эффективная, но сложная базис-болюсная терапия может представлять серьезный барьер и ухудшать приверженность лечению, а следовательно, и эффективность терапии. Именно поэтому более 90% экспертов при переводе с базис-болюсного режима назначают ИДегАсп пациентам, которым прежде всего важна простая терапия (рис. 6).

Большое внимание (около 60% респондентов) при этом уделяется такой причине, как риск гипогликемий,

% респондентов



\*В случае применения базальных инсулинов более ранних поколений

Рисунок 6. Распределение частоты ответов о преимуществах перевода на инсулин деглудек/инсулин аспарт с базис-болюсной терапии.

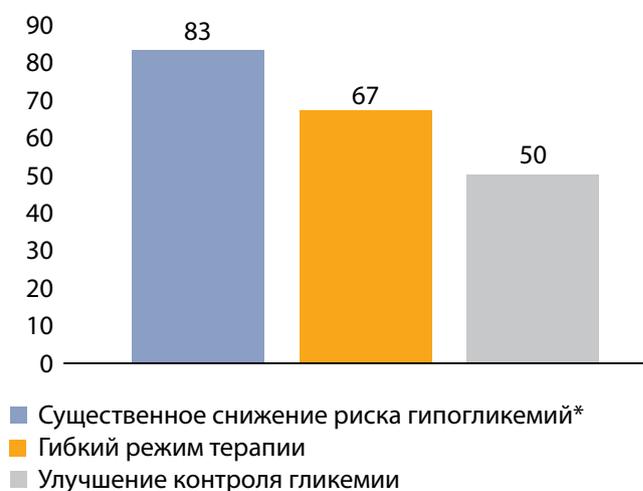
т.е. безопасности. Эти данные подтверждаются и данными зарубежных исследований [15].

Среди других причин эксперты отметили следующие: пациенты со стабильным режимом дня и питания, у которых доза базального инсулина не менее 50% (для сокращения количества инъекций); размеренный образ жизни; если дозы двух препаратов практически не меняются.

### 4. Пациенты с СД2 на традиционных двухфазных аналогах инсулина

Вопрос о традиционных двухфазных аналогах также был затронут при опросе. Не секрет, что, несмотря на значительное увеличение числа пациентов на ИДегАсп, большая часть пациентов в России все еще находится на терапии традиционными инсулиновыми смесями [16]. Эксперты выделили три главных преимущества перевода с лечения традиционными инсулиновыми смесями на терапию ИДегАсп (рис. 7). К ним относятся

% респондентов



\*В случае перевода с терапии ДИАсп30

Рисунок 7. Распределение частоты ответов о преимуществах перевода на инсулин деглудек/инсулин аспарт с традиционных смесей.

снижение риска гипогликемий (безопасность), гибкий режим дозирования (удобство) и улучшение контроля гликемии (эффективность). Это коррелирует с данными зарубежных авторов, согласно которым, при переводе на терапию ИДегАсп с терапии двухфазным инсулином аспарт значительно и статистически достоверно снижается риск общих и ночных гипогликемий на 32% и 73% соответственно при существенном, на 1,2%, снижении уровня HbA<sub>1c</sub> [17].

Эксперты назвали и другие преимущества такого перевода, включая упрощение схемы инсулинотерапии, меньшее влияние на прибавку веса; улучшение приверженности лечению; снижение суточной дозы инсулина и уменьшение вариабельности уровня глюкозы крови в течение дня.

**По оценкам экспертов, более 60% пациентов, получающих смеси инсулинов, целесообразно переводить на терапию инсулин деглудек + инсулин аспарт.**

#### 5. Другие группы пациентов

Среди других пациентов, кому терапия ИДегАсп могла бы быть полезна, эксперты отметили пациентов: с выраженной печеночной и почечной недостаточностью; у которых нет фиксированного времени приема пищи, поскольку допустимо сдвигать время введения препарата; с впервые выявленным СД2 и высокой гликемией, которые сразу нуждаются в инсулинотерапии; неохотно соглашающихся на инсулинотерапию; а также пациентов, которые ведут размеренный образ жизни с низкой физической активностью.

Таким образом, спектр применения препарата ИДегАсп, по мнению экспертов, достаточно широк.

#### Кратность введения препарата ИДегАсп

В проведенном опросе также был затронут важный для практикующего врача-эндокринолога момент — кратность введения препарата. Меньшее число инъекций (1–2) представляет собой существенное преимущество ИДегАсп по сравнению не только с базис-болюсной терапией, но и с базал-плюс и терапией готовыми смесями.

Вместе с тем традиционный режим питания большинства пациентов в России вынуждает использовать 2-кратную схему введения инсулина. Именно этим объясняется тот факт, что при ответе на вопрос: «В каких случаях Вы назначаете препарат 1 или 2 раза в сутки и почему?», около 60% экспертов выбрали вариант ответа: «Назначение в основном 2 раза».

С другой стороны, чуть более 40% отметили, что могут «назначать по ситуации», что, безусловно, означает возможность и однократной инъекции. Около 17% экспертов назначают 1 раз в сутки при наличии четких критериев. Эксперты-эндокринологи сформулировали те критерии, которые они используют для применения препарата один или два раза в сутки.

#### Критерии назначения препарата ИДегАсп 1 раз в сутки:

- пациенты, не получавшие ранее инсулин, при нестабильном ритме питания, но при отсутствии выраженной вариабельности показателей гликемии, высоких показателей ППГ;
- пациенты, ведущие активный образ жизни (ненормированный рабочий день, пропуски приемов

пищи) и имеющие один прием пищи, по объему углеводов превосходящий остальные (с наличием высокой ППГ).

#### Критерии назначения препарата ИДегАсп 2 раза в сутки:

- пациенты, не получавшие ранее инсулин, с выраженной вариабельностью показателей гликемии, высокими показателями ППГ, при недостижении целевых параметров углеводного обмена;
- перевод пациента с базис-болюсной терапии;
- с целью контроля ППГ двух основных приемов пищи;
- в случае необходимости интенсификации инсулинотерапии для достижения целевых показателей терапии у пациентов, получающих ИДегАсп 1 раз в сутки;
- при наличии постпрандиальной гипергликемии после завтрака и после ужина;
- пациенты, которые ранее получали терапию традиционными смесями инсулина.

Длина списка этих критериев говорит о широте и гибкости применения препарата ИДегАсп в реальной клинической практике.

#### Барьеры для более широкого назначения препарата ИДегАсп и пути их преодоления

Следующим важным блоком опроса стало выяснение барьеров для более широкого применения ИДегАсп. По мнению 42% экспертов, таким барьером являются недостаточная информированность врачей о преимуществах препарата и недостаточный опыт применения, 33% — клиническая инертность, 25% — наличие административных барьеров. Кроме того, в качестве барьера эксперты указали на подготовку документов и проведение врачебной комиссии. Среди других причин — дефицит времени у врача на амбулаторном приеме и дефицит бюджета.

В соответствии с мнением экспертов, эти барьеры можно преодолеть с помощью повышения информированности врачей (58% респондентов) и увеличения финансирования медицинской помощи пациентам с СД (17% опрошенных). Дополнительным возможным путем преодоления барьеров эксперты назвали увеличение времени на амбулаторный прием пациентов.

В этой связи важно отметить, что в ноябре 2020 г. произошло значительное снижение цены на ИДегАсп [18], а с 1 января 2021 г. отменена необходимость проведения медицинской комиссии для назначения препарата [19].

#### ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Препарат ИДегАсп является первым и единственным представителем группы комбинированных препаратов инсулина сверхдлительного и ультракороткого действия и обладает уникальным фармакокинетическим профилем, позволяющим назначать его один или два раза в сутки без необходимости в дополнительных инъекциях.

Принявшие участие в опросе эксперты-эндокринологи ответили на большой пул вопросов о применении препарата ИДегАсп в повседневной клинической практике.

Они сформулировали основные преимущества ИДегАсп, к которым отнесли:

- безопасность (меньшее количество гипогликемий) по сравнению с терапией готовыми смесями инсулина, базал-плюс и базис-болюсной терапией;
- простоту введения (меньшее количество инъекций, отсутствие необходимости ресуспендирования);
- большее число пациентов, которые достигают целевых показателей гликемического контроля;
- гибкость применения в течение суток (можно менять время инъекции с тем лишь ограничением, что последующая инъекция должна быть не ранее чем через 4 ч после предыдущей).

Ответы экспертов позволили сформулировать «портрет пациента», который получит максимальную пользу от применения препарата ИДегАсп. С одной стороны, это молодой пациент с неудовлетворительным контролем уровня гликемии на других сахароснижающих препаратах, которому необходима простая схема инсулинотерапии. С другой — пациент, ведущий активный образ жизни, которому необходима простая и гибкая терапия; пациент с небольшой длительностью заболевания, нацеленный на достижение поставленных целей; обладающий навыками самоконтроля.

Эксперты также поделились мнением о том, кто из пациентов с СД2 на базальной, базал-плюс, базис-болюсной и терапии традиционными двухфазными аналогами может получить пользу от перевода на терапию ИДегАсп.

Были обсуждены и сформулированы критерии применения препарата один и два раза в день. Кроме этого, эксперты проанализировали причины и дали свои рекомендации по преодолению барьеров для более широкого назначения препарата ИДегАсп.

Опыт экспертов-эндокринологов во многом коррелирует с основными положениями Международного консенсуса по применению препарата ИДегАсп в клинической практике [20]. Консенсус рекомендует использование ИДегАсп для впервые получающих инсулинотерапию пациентов с СД2 и симптомами гипергликемии; с питанием, содержащим высокое количество углеводов; с высоким уровнем  $HbA_{1c}$ ; высоким уровнем ППГ. Также ИДегАсп рекомендован пациентам с неэффективностью терапии метформином и другими пероральными сахароснижающими средствами. Кроме того, консенсус выделяет следующие преимущества использования препарата: лучший или аналогичный контроль гликемии по сравнению со всеми режимами применения инсулина (базальный, базал-плюс, базис-болюс и др.), гибкость по времени введения, низкий риск развития гипогликемии, включая ночную гипогликемию. ИДегАсп, согласно консенсусу, может использоваться для интенсификации терапии без увеличения суточного количества инъекций у пациентов, уже получающих базальный инсулин или препарат традиционных смесей инсулина при условии неудовлетворительного контроля

гликемии, гипогликемии, отсутствия прибавки в весе или с неудовлетворенностью режимом введения. Кроме того, консенсус рекомендует для пациентов, принимающих традиционные инсулиновые смеси, перевод на ИДегАсп.

Таким образом, результат опроса российских экспертов демонстрирует согласованность их мнений по применению ИДегАсп с международной практикой.

Стоит отметить, что главными причинами недостаточного применения ИДегАсп, в соответствии с мнением экспертов, являются недостаточная информированность врачей о преимуществах препарата, инертность врачей-клиницистов и наличие административных сложностей, связанных с назначением препарата. Главный способ преодоления имеющихся барьеров в назначении препарата ИДегАсп, по мнению экспертов, — это повышение информированности врачей о его преимуществах и возможностях.

Важно отметить, что некоторые барьеры в настоящее время уже сняты: в конце 2020 г. произошло значительное снижение цены на препарат, а с 1 января 2021 г. отменена необходимость врачебной комиссии для назначения ИДегАсп.

Многочисленные исследования с участием различных групп пациентов (включая детей с 2 лет) дополняют и подтверждают мнение экспертов о том, что терапия ИДегАсп эффективна, безопасна и проста как для врача, так и для пациента. Именно поэтому терапии препаратом ИДегАсп предназначено широкое применение в повседневной практике российского врача-эндокринолога.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Все авторы статьи принимали участие в совете экспертов по препарату ИДегАсп, который проводился при поддержке ООО «Ново Нордиск», и результаты которого легли в основу этой статьи.

**Финансирование работы.** Совет экспертов по препарату ИДегАсп, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился при поддержке ООО «Ново Нордиск». Первый черновой вариант рукописи также был поддержан компанией ООО «Ново Нордиск».

**Участие авторов.** Шестакова М.В. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Суркова Е.В. — работа с литературой, редактирование и финальное утверждение рукописи; Вачугова А.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Ипатко И.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Казакова Е.Е. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Карпова И.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Коваренко М.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Колимбет Л.П. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Красильникова Е.Е. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Кузин М.Н. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Пашкова Е.Ю. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Харахулах М.И. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Цыганкова О.Г. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Компания «ООО «Технологии управления переводом»» принимала участие в написании первого чернового варианта рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Insulin and associated devices: access for everybody: WHO stakeholder workshop, 21 and 23–25 September 2020 [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/insulin-and-associated-devices-access-for-everybody-who-stakeholder-workshop-21-and-23-25-september-2020> (accessed: 11.02.2021).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инсулин деглудек/инсулин аспарт – первый комбинированный препарат базального и прандиального аналогов инсулина // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 4. — С. 108-119. [Dedov II, Shestakova MV. Insulin degludec/insulin aspart is the first co-formulation of basal and prandial insulin analogues. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(4):108-119. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM20144108-119>
3. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P -M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012;29(5):682-689. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x>
4. Суркова Е.В. Десять лет применения в мире и в России инсулина НовоМикс 30 // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 4. — С. 101-107. [Surkova EV. Ten years of NovoMix 30 in Russian and international clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(4):101-107. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM20134101-107>
5. Heinemann L. Do insulin-treated diabetic patients use an injection-meal-interval in daily life? *Diabet Med*. 1995;12(5):449-45. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1995.tb00514.x>
6. Naahr H, Fita EG, Heise T. A Review of Insulin Degludec/Insulin Aspart: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Their Implications in Clinical Use. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(4):339-354. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0455-7>
7. Государственный реестр лекарственных средств [Electronic resource]. Доступно по ссылке: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=8a62979b-fc82-4a76-846f-ce4c69fe9bdd&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8a62979b-fc82-4a76-846f-ce4c69fe9bdd&t=) (accessed: 10.12.2020). Ссылка активна на 10.04.2021.
8. Havelund S, Ribell U, Hubálek F, et al. Investigation of the physico-chemical properties that enable coformulation of basal insulin degludec with fast-acting insulin aspart. *Pharm Res*. 2015;32:2250-8.
9. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, et al. A New-Generation Ultra-Long-Acting Basal Insulin With a Bolus Boost Compared With Insulin Glargine in Insulin-Naive People With Type 2 Diabetes: A randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2011;34(3):669-674. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1905>
10. Hirsch IB, Franek E, Mersebach H, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/insulin aspart with bolus mealtime insulin aspart compared with standard basal-bolus treatment in people with Type 1 diabetes: 1-year results from a randomized clinical trial (BOOST \* T1). *Diabet Med*. 2017;34(2):167-173. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13068>
11. Christiansen JS, Niskanen L, Rasmussen S, et al. Lower rates of hypoglycemia during maintenance treatment with insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30: a combined analysis of two Phase 3a studies in type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2016;8(5):720-728. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12355>
12. Hassanein M, Ehtay AS, Malek R, et al. Original paper: Efficacy and safety analysis of insulin degludec/insulin aspart compared with biphasic insulin aspart 30: A phase 3, multicentre, international, open-label, randomised, treat-to-target trial in patients with type 2 diabetes fasting during . *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;135:218-226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.027>
13. Fulcher G, Mehta R, Fita EG, et al. Efficacy and Safety of IDegAsp Versus BIAsp 30, Both Twice Daily, in Elderly Patients with Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of Two Phase 3 Randomized Controlled BOOST Trials. *Diabetes Ther*. 2019;10(1):107-118. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0531-0>
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1-144. *Standards of specialized diabetes care*. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1-144. (In Russ.).doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
15. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, et al. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(9):826-832. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12097>
16. Данные Федерального регистра сахарного диабета, 2018-2020 (на конец 2020), при поддержке компании «Астон Консалтинг».
17. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, et al. Comparison of Insulin Degludec/Insulin Aspart and Biphasic Insulin Aspart 30 in Uncontrolled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes: A Phase 3a, Randomized, Treat-to-Target Trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2084-2090. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2908>
18. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Electronic resource]. Доступно по ссылке [rosminzdrav.ru](https://rosminzdrav.ru). Ссылка активна на 11.02.2021.
19. Колбин А.С., Курьлев А.А., Балькина Ю.Е., и др. Фармакоэкономический анализ применения готовой комбинации инсулина деглудек сверхдлительного действия и инсулина аспарт (Райзодег® Флекстач®) в сравнении с другими режимами инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2020. — Т. 8. — № 4. — С. 17-27 1. [Kolbin AS, Kurylev AA, Balykina YE, et al. Health-economic analysis of idegasp co-formulation (Ryzodeg®) comparing with other insulin treatment regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics theory Pract*. 2020;8(4):17-27. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.30809/phe.4.2020.3>
20. Kalra S, Atkin S, Cervera A, et al. Multinational Consensus: Insulin Initiation with Insulin Degludec/Aspart (IDegAsp). *Adv Ther*. 2018;35(7):928-936. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0712-2>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

Суркова Елена Викторовна, д.м.н., гл.н.с. [Elena V. Surkova, MD, PhD, chief research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3973-7638>; eLibrary SPIN: 7944-3869; e-mail: [elenasurkova@mail.ru](mailto:elenasurkova@mail.ru)

Вачугова Алла Анатольевна [Alla A. Vachugova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-9759>;

eLibrary SPIN: 7144-2996; e-mail: [avachugova@yandex.ru](mailto:avachugova@yandex.ru)

Ипатко Ирина Алексеевна [Irina A. Ipatko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5614-3970>;

e-mail: [irinaipatko@rambler.ru](mailto:irinaipatko@rambler.ru)

Казаква Елена Евгеньевна [Elena E. Kazakova, MD]; e-mail: [kazakova.58@mail.ru](mailto:kazakova.58@mail.ru)

Карпова Ирина Альбертовна, к.м.н. [Irina A. Karpova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2390-8404>;

eLibrary SPIN: 7691-6058; e-mail: [iakar@mail.ru](mailto:iakar@mail.ru)

Коваренко Маргарита Анатольевна [Margarita A. Kovarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0364>;

eLibrary SPIN: 3905-1170; e-mail: [grun-wald@yandex.ru](mailto:grun-wald@yandex.ru)

**Колимбет Лариса Петровна** [Larisa P. Kolimbet, MD]; eLibrary SPIN: 5354-3793; e-mail: l\_kolimbet@vodc.ru  
**Красильникова Елена Евгеньевна** [Elena E. Krasilnikova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4728-3525>;  
e-mail: eekrasilnikova@mail.ru  
**Кузин Михаил Николаевич** [Mikhail N. Kuzin, MD]; e-mail: kuzine@km.ru  
**Пашкова Евгения Юрьевна**, к.м.н. [Evgeniya Y. Pashkova, MD, PhD]; e-Library SPIN: 4948-831; e-mail: parlodel@mail.ru  
**Харахулах Марина Ивановна**, к.м.н. [Marina I. Kharakhulah, MD, PhD]; e-Library SPIN: 465028;  
e-mail: diabetokb2011@mail.ru  
**Цыганкова Ольга Григорьевна** [Olga G. Tsygankova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-6075>;  
e-mail: olgagr1@yandex.ru

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Шестакова М.В., Суркова Е.В., Вачугова А.А., Ипатко И.А., Казакова Е.Е., Карпова И.А., Коваренко М.А., Колимбет Л.П., Красильникова Е.Е., Кузин М.Н., Пашкова Е.Ю., Харахулах М.И., Цыганкова О.Г. Первая и единственная комбинация базального и прандиального аналогов инсулина деглудек и аспарт: позиция российских экспертов-эндокринологов // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 175-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12747>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Shestakova MV, Surkova EV, Vachugova AA, Ipatko IA, Kazakova EE, Karpova IA, Kovarenko MA, Kolimbet LP, Krasilnikova EE, Kuzin MN, Pashkova EY, Kharakhulakh MI, Tsygankova OG. The first and only combination of basal and prandial insulin analogs degludec and aspart: the position of Russian endocrinologists. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):175-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12747>