УДК 616.379-008.64:616.153.96-07-097
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2019-2-12

Інсулін деглудек/інсулін аспарт — перший комбінований препарат базального і прандіального аналогів інсуліну у практиці ендокринологів: огляд літератури та практичні рекомендації

В. І. Паньків

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Досягнення і підтримання оптимального контролю глікемії — одне з найважливіших завдань лікування цукрового діабету (ЦД). Рекомендовані цільові рівні глікемічного контролю (HbA1c близько 7,0 %) при ЦД 1 типу (ЦД1) сприяють уповільненню розвитку і/або прогресування судинних ускладнень (діабетичної ретинопатії, нефропатії та нейропатії) на 60 % порівняно з пацієнтами з рівнем HbA1c > 9,0 % [1]. Аналогічні дані отримано й при ЦД 2 типу (ЦД2) [2]. Однак, попри доведені переваги належного глікемічного контролю, багатьом пацієнтам із ЦД так і не вдається досягти і підтримувати рекомендовані для зниження серцево-судинної захворюваності та смертності рівні HbA1c [3].

Інсулінотерапія залишається єдиним патогенетично обґрунтованим методом лікування при ЦД1, а також найефективнішим способом досягнення цільових показників глікемічного контролю в разі прогресування ЦД 2 типу за неможливості досягнення їх на тлі терапії пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП) і/або агоністами глюкагоноподібного пептиду-1 [4, 5]. До того ж більшість сучасних настанов з лікування ЦД 2 типу для швидкого досягнення цільового рівня глікемії рекомендують розпочинати інсулінотерапію якомога раніше, в деяких випадках навіть у дебюті захворювання при HbA1c > 8,5—9,0 % [1, 4, 5].

При цьому обґрунтований, максимально ранній початок інсулінотерапії з досягненням індивідуальних цільових рівнів глікемічного контролю має переваги щодо результатів і довгострокового прогнозу при ЦД [6]. Однак такі небажані наслідки інтенсивної цукрознижувальної терапії (в тому числі інсуліном), як гіпоглікемія (особливо тяжкі та нічні епізоди), а також складність і недостатня гнучкість режиму, залишаються значущим бар'єром на шляху адекватної інтенсифікації та оптимізації інсулінотерапії та істотно обмежують можливість досягнення поставлених завдань [7].

Розробка і впровадження у клінічну практику сучасних аналогів людського інсуліну, які мають більш передбачувану і фізіологічну дію, а також поліпшений профіль безпеки відкрили нові перспективи в лікуванні ЦД. Інсуліни середньої тривалості і тривалої дії — традиційний, простий і досить ефективний спосіб досягнення цільових рівнів глікемічного контролю при ЦД 2 типу. Так, за даними міжнародної програми A1chieve, коли вивчали

Паньків Володимир Іванович, д. мед. н., проф., зав. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: endocr@i.ua.
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9205-9530. Scopus Author ID: 6603629203

ефективність і безпеку аналогів інсуліну при ЦД 2 типу в умовах реальної клінічної практики, 24,1 % пацієнтів до включення в дослідження отримували терапію тільки базальним інсуліном [8].

Результати клінічних досліджень підтверджують той факт, що при ЦД 2 типу глікемічний контроль може бути досягнутий з допомогою аналогів базального інсуліну з тривалою (16—24 год) дією, із незначно вираженим піком дії та низькою варіабельністю цукрознижувального ефекту. Це сприяє поліпшенню глікемічного контролю, знижує ризик гіпоглікемічних станів, особливо в нічний час, а також дає змогу скоротити кількість ін'єкцій базального інсуліну до 1—2 на добу [9, 10].

У разі ЦД 2 типу застосування базального інсуліну сприяє істотному поліпшенню як першої, так і другої фаз секреції інсуліну натще [11, 12]. Крім того, простота режиму (введення 1—2 рази на добу) і нескладний алгоритм титрування дози створюють передумови для високої прихильності пацієнтів до призначеного режиму, отже, підвищують шанси на шляху досягнення цільових рівнів глікемічного контролю [12].

Основними проблемами традиційних аналогів базального інсуліну є неідеально безпіковий фармакокінетичний і фармакодинамічний профілі, неможливість підтримувати постійний рівень цільової глікемії протягом доби, і особливо вночі, і як наслідок — неможливість повністю запобігти розвитку гіпоглікемії, особливо в нічні години. Крім того, в разі прогресування ЦД більшість пацієнтів, які почали інсулінотерапію з базального інсуліну, для підтримання оптимального глікемічного контролю потребують її безперервної оптимізації та інтенсифікації, оскільки цей режим не дає змогу ефективно контролювати підвищення вмісту глюкози у крові, особливо після їди.

При цьому застосування неадекватних доз базального інсуліну неминуче призводить до невдачі та прогресування як самого ЦД, так і його ускладнень. Навіть у разі використання оптимальних доз базального інсуліну до 40 % пацієнтів не досягають або не можуть тривалий час підтримувати рекомендовані рівні HbA1c [3]. Вже через рік після початку інсулінотерапії базальним інсуліном понад 80 % пацієнтів потребують її інтенсифікації [13].

Протягом останнього десятиліття в усьому світі і в Україні для лікування ЦД 2 типу як стартовий режим, так і на етапі інтенсифікації інсулінотерапії широко застосовують двофазні (попередньо змішані) препарати інсуліну (людські та аналогові), що містять фіксовані пропорції інсуліну короткої і продовженої дії (30 : 70, 25 : 75, 50 : 50).

Двофазні людські інсуліни (ДЛІ) мають деякі фармакокінетичні та фармакодинамічні обмеження дії, які можуть призводити до гіперглікемії як у ранній постпрандіальній період, так і до пізньої постпрандіальної гіпоглікемії. Крім того, їх потрібно вводити за 30 хв до їди, що робить терапію недостатньо гнучкою. На відміну від них, попередньо змішані аналоги інсуліну створювали з метою подолання зазначених обмежень дії ДЛІ. Двофазні аналоги інсуліну (двофазний інсулін аспарт 30, двофазний інсулін аспарт 50) — проста та ефективна альтернатива базальному інсуліну на початку інсулінотерапії, особливо у пацієнтів з недостатнім контролем постпрандіальної глікемії (ППГ) (HbA1c > 8,5 % і глюкози плазми натще (ГПН) > 8,3 ммоль/л). Їх також можна використовувати у разі її інтенсифікації [14, 15].

Досягнення цільового рівня двофазного інсуліну сприяло істотному поліпшенню глікемічного контролю: до кінця першого року 41 % пацієнтів досягли HbA1c < 7,0 % і понад 30 % — HbA1c < 6,5 % [13]. Аналогічні дані отримано в дослідженні, коли терапія двофазним аналогом інсуліну (двофазний інсулін аспарт 30 — інсулін аспарт) як у осіб, котрі раніше не отримували інсулін, так і у лікованих інсуліном сприяла поліпшенню глікемічного контролю (зниження HbA1c на 2,5 і 2,0 %, ГПН — на 4,5 і 3,1 ммоль/л, ППГ — на 5,2 і 3,5 ммоль/л відповідно). Майже 30 % пацієнтів до кінця дослідження досягли HbA1c < 7 % [8]. Однак через 3 роки 68 % пацієнтів, які отримували двофазний інсулін, потребували посилення терапії з додатковим призначенням іншого інсуліну [13].

Вибираючи препарат для початку інсулінотерапії, лікар повинен враховувати різні обставини. Тому важливе чітке розуміння фармакології та особливостей фармакокінетики і фармакодинаміки різних інсулінів. Основні переваги і недоліки терапії окремими типами інсуліну при лікуванні ЦД 2 типу наведено в таблиці.

Особливості перебігу ЦД 2 типу неминуче потребують оптимізації та інтенсифікації інсулінотерапії [17]. У цьому разі інтенсифікація шляхом збільшення частоти дозування двофазного інсуліну до трьох ін'єкцій на добу є найпростішим, досить ефективним і зручним способом поліпшення глікемічного контролю [14]. При цьому виникає низка обмежень, насамперед пов'язаних із фіксованим співвідношенням короткої й продовженої фракцій інсуліну.

Таблиця

Переваги та недоліки основних типів інсулінів у лікуванні ЦД 2 типу [16]

Тип	Особливості інсуліну
Базальний	Простий варіант для старту інсулінотерапії; введення 1—2 рази на добу. Хороша переносимість. Відносно низький ризик гіпоглікемії. Постійна оптимізація дози сприяє збереженню функції бета-клітин, може сприяти відновленню прандіальної інсулінової відповіді
Прандіальний (болюсно)	Як варіант старту інсулінотерапії потребує дотримання більш суворих вимог: підрахунку вуглеводів в їжі, багаторазових ін'єкцій. Найчастіше використовують для інтенсифікації інсулінотерапії
Попередньо змішаний (двофазний)	Простий варіант старту, а також інтенсифікації як базальної, так і прандіальної інсулінотерапії. Фіксоване співвідношення доз може бути достатнім для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу, які потребують додавання прандіального інсуліну, але не є ідеальним для пацієнтів з вираженим дефіцитом інсуліну

Інтенсифікація інсулінотерапії з допомогою базис-болюсного режиму має доведені переваги. Так, застосування комбінації доступних на сьогодні аналогів базального і прандіального інсуліну сприяє істотному поліпшенню глікемічного контролю і досягненню цільового рівня у більшості хворих [18, 19]. Крім того, цей режим дає змогу максимально ефективно підтримувати контроль глікемії — як базальної, так і постпрандіальної. Однак цей режим потребує виконання багаторазових ін'єкцій.

Своєю чергою, складність цього режиму, а також потреба в ретельному самоконтролі нерідко стають приводом для відмови пацієнтів як від старту з базис-болюсної терапії, так і своєчасної інтенсифікації цього режиму, а також можуть обмежувати прихильність до лікування [20]. Крім того, обговорюючи можливості інтенсивної базис-болюсної інсулінотерапії, і пацієнти, й лікарі часто стурбовані ризиком гіпоглікемії [14].

З позиції сучасної стратегії управління ЦД, орієнтованої на пацієнта, ідеальна програма лікування повинна бути підібрана для кожного пацієнта з урахуванням способу життя, фізичних навантажень, режиму харчування і харчових звичок. Очікуваний цукрознижувальний ефект має бути пропорційний комфортному режиму інсулінотерапії та індивідуальним завданням терапії.

Клінічні дослідження засвідчують переваги поетапного додавання прандіального інсуліну перед основним прийомом їжі у пацієнтів, які до цього отримували базальний інсулін, для досягнення і підтримання оптимального глікемічного контролю. Доведено, що покрокове додавання прандіального інсуліну є простішим, зручнішим і безпечнішим, але при цьому настільки ж ефективною альтернативою традиційній базис-болюсній терапії [20, 21].

Одночасне застосування комбінації базального і болюсного інсуліну володіє всіма перевагами інтенсивної базис-болюсної інсулінотерапії і при цьому дає змогу істотно спростити схему лікування порівняно з режимом багаторазових ін'єкцій базального і прандіального інсуліну.

Комбінування базальних інсулінів детемір і гларгін з інсуліном ультракороткої дії неможливе внаслідок їхньої фізичної та хімічної несумісності [22].

Інсулін деглудек/інсулін аспарт — перший розчинний комбінований препарат інсуліну, що містить 70 % інсуліну тривалої дії деглудек і 30 % аналога інсуліну ультракороткої дії аспарт в одній ін'єкції [22].

Нижче наведено дані про цей новий унікальний комбінований препарат інсуліну та його потенціал у лікуванні ЦД.

Структура молекули, механізм дії та клінічна фармакологія інсуліну деглудек

Унікальна молекулярна структура деглудеку дає йому змогу не взаємодіяти в розчині в присутності цинку і фенолу з аспартом [23]. При цьому розчинна форма нового препарату інсуліну не потребує ресуспендування, усуває ризик неповного змішування і полегшує введення.

У розчині за нейтральної pH деглудек існує у вигляді стійких дигексамерів, а аспарт — гексамерів [23]. У разі підшкірного введення дигексамери деглудеку швидко самоасоціюються з утворенням в підшкірній основі депо мультигексамерів, які згодом повільно з постійною швидкістю дисоціюють з утворенням мономерів, що забезпечують стабільну тривалу дію базального інсуліну. Гексамери аспарту дисоціюють у підшкірній основі з утворенням мономерів, які швидко всмоктуються у кровоток і забез-

печують фізіологічні ефекти ендогенного інсуліну під час їди [24]. У тканинах-мішенях мономери деглудеку та аспарту зв'язуються з рецепторами інсуліну та активізують їх, спричиняючи клітинні ефекти, аналогічні людському інсуліну за підвищеного рівня глюкози у крові. У фармакодинамічних дослідженнях встановлено, що цукрознижувальний ефект інсуліну Райзодег® характеризується вираженим піком дії інсуліну аспарт, а також базальною дією деглудеку [25, 26]. Пік концентрації (Cmax) і експозиція компоненту аспарт, що входить до складу інсуліну деглудек/інсуліну аспарт, підвищуються прямо пропорційно до збільшення дози. Початок цукрознижувальної дії, час досягнення максимального ефекту (tmax) інсуліну деглудек/інсуліну аспарт, а також форма кривої профілю швидкості інфузії глюкози (GIR) протягом перших 4 год після ін'єкції аналогічні двофазному інсуліну аспарт 30.

Загальний цукрознижувальний ефект інсуліну деглудек/інсуліну аспарт, оцінений за допомогою еуглікемічного клемп-тесту, також збільшується за підвищення дози (лінійна залежність — при ЦД 2 типу і пропорційно дозі — при ЦД 1 типу) [27].

Порівняно з інсуліном НовоМікс 30 цукрознижувальний ефект базального компонента інсуліну деглудек/інсуліну аспарт триваліший і більш чітко відокремлений від прандіального компонента, ніж у інсуліна аспарт [24]. Як і за самостійного введення деглудека, його період напіввиведення (t1/2) з підшкірного депо в кровоток становить у середньому 25 год, тобто вдвічі перевищує t1/2 традиційно застосовуваних базальних аналогів інсуліну, і передусім зумовлений сповільненим всмоктуванням базального компонента з місця ін'єкції. В результаті тривалість дії інсуліну деглудек після одноразового введення становить 42 год і більше [24, 27]. А за досягнення стійкого стану (через 2—3 доби від початку застосування) інсулін деглудек демонструє абсолютно плоский, стабільний фармакокінетичний і фармакодинамічний профіль дії, якого можна досягти тільки в разі використання препаратів інсуліну з тривалістю дії, що перевищує інтервал дозування (24 год). Такий профіль забезпечує зниження варіабельності в понад 4 рази порівняно з інсуліном гларгін і відповідно — значну передбачуваність цукрознижувальної дії [27].

Клінічні переваги інсуліну деглудек/інсуліну аспарт у лікуванні ЦД 1 і 2 типу

Результати досліджень свідчать про переваги профілів ефективності та безпеки інсуліну деглудек/аспарт у разі використання двічі на добу в комбінації з метформіном у хворих на ЦД 2 типу, які раніше не отримували інсулін і не досягли контролю на тлі застосування ПЦЗП (HbA1c 7—11 %), порівняно з препаратами, які широко застосовують для лікування ЦД 2 типу (інсулінами гларгін і аспарт) [28]. Застосування інсуліну деглудек-аспарт забезпечувало еквівалентний контроль глікемії (зниження HbA1c до 6,7 % у разі введення обох препаратів) за використання нижчих доз інсуліну і значно нижчої частоти підтверджених гіпоглікемій, ніж аспарт (частота всіх і нічних епізодів на 58 і 77 % нижче відповідно). При цьому у 67 % пацієнтів досягли цільового рівня HbA1c (< 7,0 %) на інсуліні деглудек/інсулін аспарт, а на двофазному інсуліні аспарт 30 — лише у 40 % хворих [28].

Ефективність і безпеку інсуліну деглудек/аспарт вивчали у програмі міжнародних багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень тривалістю 26—52 тиж за участю понад 2500 хворих на ЦД 1 і 2 типу на тлі попередньої інсулінотерапії або без неї, а також у дослідженнях з порівнянням з традиційно використовуваними режимами старту та інтенсифікації інсулінотерапії.

Варто наголосити, що всі представлені дослідження виконано в дизайні «лікування до досягнення цільового рівня» («treat-to-target»). Згідно з вимогами щодо розробки інсулінів FDA, новий препарат повинен знижувати рівень глюкози не менш ефективно, ніж наявні види інсуліну (препарат порівняння), але мати поліпшений профіль безпеки стосовно розвитку гіпоглікемії [29].

Тому дизайн досліджень з лікуванням до досягнення мети має обмежене значення щодо оцінки ефективності лікування, але дає змогу виявити різницю в параметрах безпеки при досягненні еквівалентного глікемічного контролю, а також протестувати алгоритми дозування і титрування дози інсуліну, які в подальшому сприятимуть поліпшенню результатів лікування пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем і забезпечать оптимальне співвідношення ефективності і безпеки терапії в умовах клінічної практики.

Результати 26-тижневого дослідження за участю хворих на ЦД 2 типу, які не отримували інсулін і не досягли цілей контролю на попередній терапії ПЦЗП, засвідчили, що старт з інсуліну деглудек/інсуліну аспарт сприяє досягненню успішного контролю і має переваги щодо поліпшення рівня ГПН порівняно з двофазним інсуліном аспарт 30 (терапевтична різниця -1,0 ммоль/л; $p < 0,001$) [30].

Аналогічно старт інсулінотерапії з інсуліну деглудек/інсуліну аспарт порівняно з базальним інсуліном (гларгін 1 раз на добу) забезпечував успішний глікемічний контроль [26].

У разі інтенсифікації інсулінотерапії у пацієнтів, які раніше отримували інсулін, незалежно від попереднього режиму інсулін деглудек/інсулін аспарт забезпечував поліпшення глікемічного контролю (HbA1c і ГПН) порівняно з базальною інсулінотерапією інсуліном гларгін, а також мав переваги щодо зниження ГПН (p < 0,001) і сприяв значному зниженню глікемії після сніданку порівняно з двофазним інсуліном аспарт 30, який надійно зарекомендував себе у клінічній практиці [31].

Навіть у хворих на ЦД 1 типу інсулін деглудек/інсулін аспарт також довів можливість поліпшення глікемічного контролю (HbA1c і ГПН), як інтенсивна базис-болюсна терапія аналогами інсуліну, за використання менших доз базального інсуліну (на 13 %) [32].

Загалом у всіх дослідженнях майже у 50 % пацієнтів на інсуліні деглудек/інсуліні аспарт досягли цільових рівнів глікемічного контролю (HbA1c <7,0 %), а зниження ГПН наприкінці досліджуваного періоду було більш значним (клінічно і статистично), ніж за використання традиційних аналогів інсуліну. Середня різниця між групами порівняння досягала 1,0 ммоль/л і більше [31—33].

Мета-аналіз рандомізованих досліджень підтвердив високу ефективність інсуліну аспарт 30 порівняно з терапією інсуліном деглудек/інсуліном аспарт і двофазним інсуліном щодо зниження ГПН (терапевтична різниця після завершення титрування дози -1,12; p < 0,0001) за використання менших доз інсуліну (0,9 порівняно з 1,1 Од/кг відповідно; p < 0,0001), а також асоціювався з меншим збільшенням маси тіла (-0,50 кг; p = 0,012) [21].

Інсулінотерапія та ризик гіпоглікемії

Гіпоглікемія досі залишається значною проблемою на шляху до досягнення оптимального глікемічного контролю у хворих не тільки на ЦД 1, а й ЦД 2 типу. Частота гіпоглікемії неминуче зростає зі збільшенням тривалості захворювання, тривалому застосуванні інсуліну, а також на тлі інтенсивної базис-болюсної інсулінотерапії [34].

Дані клінічних досліджень інсуліну деглудек/інсуліну аспарт у пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу засвідчили, що новий комбінований препарат інсуліну може значно поліпшувати глікемічний контроль за нижчого ризику розвитку гіпоглікемії, особливо нічних епізодів, порівняно з попередньо змішаними двофазними інсулінами (аспарт) і базальними аналогами [32, 33].

Так, у хворих на ЦД 2 типу, які раніше не отримували інсулін, терапія інсуліном деглудек/інсуліном аспарт асоціювалася з клінічно і статистично значущою нижчою частотою підтверджених і нічних підтверджених гіпоглікемій (на 54 і 75 % відповідно; p <0,001) порівняно з двофазними інсулінами 30 [30].

Порівняльний аналіз старту інсулінотерапії з інсуліну деглудек/інсуліну аспарт (1 раз на добу) і з базального аналога інсуліну (гларгін 1 раз на добу) показав, що терапія новим комбінованим препаратом інсуліну асоціювалася з клінічно і статистично нижчою частотою підтверджених нічних гіпоглікемій (на 71 %; p < 0,05) [25], що зумовлено значно меншою варіабельністю глікемії в нічні години в разі застосування інсуліну деглудек/інсуліну аспарт [35].

Застосування інсуліну деглудек/інсуліну аспарт двічі на добу у пацієнтів з ЦД 2 типу мало також переваги стосовно ризику гіпоглікемії і за інтенсифікації терапії порівняно як з базальним інсуліном гларгін, так і двофазним інсуліном 30: частота підтверджених і нічних підтверджених гіпоглікемій була на 43 і 20 % нижчою у пацієнтів, які раніше отримували базальний інсулін, і на 32 та 73 % у тих, хто раніше отримував двофазні інсуліни [31].

Навіть у хворих на ЦД 1 типу в разі лікування інсуліном деглудек/інсуліном аспарт частота підтверджених гіпоглікемій, у тому числі нічних, була на 9 і 37 % нижчою відповідно, ніж за використання традиційної базис-болюсної терапії аналогами базального і прандіального інсулінів (p < 0,05 для нічних гіпоглікемій) [32].

Дані мета-аналізу переконливо підтвердили результати окремих рандомізованих клінічних досліджень. По завершенні періоду титрування дози (через 16 тиж) інсулін деглудек/інсулін аспарт значно рідше спричиняв розвиток гіпоглікемічних станів, у тому числі тяжких: ризик підтверджених, нічних підтверджених і тяжкої гіпоглікемій на 31, 62 і 84 % нижчий, ніж на двофазних інсулінах 30 [21].

Ця перевага інсуліну деглудек/інсуліну аспарт зберігається за досягнення цільових рівнів глікемічного контролю (HbA1c < 7 %): ризик підтверджених, у тому числі нічних гіпоглікемій, на 30 і 66 % нижчий, ніж на тлі двофазних інсулінів 30 [35]. Такий низький ризик підтверджених випадків гіпоглікемії, в тому числі нічної, свідчить про дуже хороший профіль безпеки першого комбінованого інсуліну деглудек/інсуліну аспарт. Відомо, що розвиток гіпоглікемії в нічні години

негативно впливає на здоров'я, самопочуття і працездатність і навіть може підвищувати ризик раптової смерті. Крім того, нічні гіпоглікемічні стани небезпечні ще й тим, що у деяких пацієнтів їх можуть не виявити.

Інсулінотерапія і серцево-судинна безпека

Серцево-судинні стани є основною причиною летальності при ЦД 2 типу [1]. Великі проспективні популяційні дослідження ACCORD, ADVANCE і VADT засвідчили, що поліпшення лише глікемічного контролю (HbA1c) не завжди супроводжується зниженням ризику макросудинних ускладнень. Більше того, останні дані щодо безпеки деяких препаратів, які застосовують для лікування ЦД 2 типу і асоційованих з ним захворювань і станів (розіглітазон, сибутрамін), продемонстрували підвищення серцево-судинного ризику, що стало підставою для зміни вимог до реєстрації нових лікарських засобів для лікування ЦД.

Згідно з новими вимогами FDA, нові терапевтичні препарати повинні мати надійні дані про оцінку серцево-судинного ризику. Тому потрібно проводити великомасштабні тривалі (2 роки і більше) популяційні дослідження нових препаратів за участю осіб із довшою тривалістю ЦД, з пізніми ускладненнями (в тому числі з порушенням функції нирок) і високим ризиком серцево-судинних захворювань.

Крім того, цілком логічно, що більшість недавно схвалених препаратів також потрібно додатково досліджувати для підтвердження їхньої серцево-судинної безпеки. Як критерій безпеки, коли новий препарат може бути рекомендований для схвалення, прийнята верхня межа коефіцієнта відносного ризику (ВР) серйозних несприятливих серцево-судинних подій < 1,8 [36].

При цьому, якщо цей показник становить 1,3—1,8, то для оцінки серцево-судинного ризику можуть знадобитися додатковий аналіз, мета-аналіз всіх завершених рандомізованих контрольованих досліджень, а також спеціально сплановані додаткові дослідження з оцінки серцево-судинної безпеки.

Попередній аналіз серйозних несприятливих серцево-судинних результатів (аналіз MACE — Major Adverse Cardiovascular Events), таких як смерть від серцево-судинних причин, гострий інфаркт міокарда, госпіталізація внаслідок нестабільної стенокардії та інсульту, які розвинулися в процесі програми клінічних досліджень, засвідчив, що їхній ВР в разі лікування інсуліном деглудек/інсуліном аспарт не відрізнявся від показника в разі використання препаратів порівняння (ВР 1,33, 95 % ДІ: (0,59, 2,99)) [37].

В огляді японських дослідників [38] наведено висновки клінічних досліджень інсуліну деглудек/інсуліну аспарт. Аналіз їх фармакодинаміки підтвердив швидкий початок дії та чіткий пік (інсулін аспарт), за яким іде окремий, плоский та стабільний базальний ефект (компонент інсуліну деглудек). Встановлено ефективність і безпеку інсуліну деглудек/інсуліну аспарт з поліпшенням глікемічного контролю в японських популяціях пацієнтів з ЦД 2 типу. Думка експертів: інсулін деглудек/інсулін аспарт забезпечує простий та ефективний режим інсуліну у пацієнтів із гнучкістю, що відповідає індивідуальним потребам. Переваги інсуліну деглудек/інсуліну аспарт можуть допомогти у подоланні клінічної інерції за інтенсифікації інсулінотерапії [38].

A. Kumar і співавт. [39] в оглядовій статті звертають увагу на те, що у хворих на ЦД 2 типу використання інсуліну деглудек/інсуліну аспарт 1 раз або двічі на добу забезпечує аналогічний глікемічний контроль ЦД, якого досягають іншими інсулінами, але з меншим ризиком нічної гіпоглікемії. При цьому глікемічного контролю досягали за менших доз інсуліну порівняно з іншими базальними режимами інсуліну. Використання інсуліну деглудек/інсуліну аспарт відкриває перспективні нові стратегії інсулінотерапії ЦД 2 типу [40].

Результати іншого дослідження також засвідчують, що інсулін деглудек/інсулін аспарт забезпечує ефективний та безпечний глікемічний контроль, з низьким ризиком гіпоглікемії та гнучкість режиму інсуліну під час їди. Автори описують прагматичну основу для ідентифікації пацієнтів, які можуть скористатися цим інсуліном: хворі на ЦД 2 типу, субоптимально контрольовані на базальному або попередньо змішаному інсуліні або незадоволені базально-болюсним режимом [41].

ВИСНОВКИ

Розробка і впровадження у клінічну практику аналогів інсуліну ознаменували нову еру в лікуванні цукрового діабету, коли, крім ефективності, досягнення адекватного глікемічного контролю, обов'язковою вимогою під час розробки препаратів і вибору лікувальної тактики стало зниження ризику гіпоглікемії.

Орієнтований на пацієнта підхід дає змогу гнучко інтенсифікувати цукрознижувальну терапію з метою безпечного і комфортного досягнення завдань лікування, з урахуванням індивідуальних клінічних особливостей (вік, тривалість цукрового діабету та інсулінотерапії, схильність до гіпоглікемічних станів,

пізні ускладнення і серцево-судинні захворювання), особистих обставин і побажань.

Інсулін деглудек/інсулін аспарт — перший комбінований препарат інсуліну, що містить базальний аналог інсуліну тривалої дії деглудек і прандіальний інсулін аспарт ультракороткої дії. Базальний (деглудек) і прандіальниий (аспарт) інсуліни є компонентами зазначеного інсуліну, не взаємодіють один з одним в розчині, а їхня комбінація не справляє небажаного впливу на фармакокінетичний та фармакодинамічний профіль обох інсулінів, але разом з тим максимально наближає профіль його дії до фізіологічного профілю ендогенного інсуліну, сприяючи досягненню ліпшого контролю ГПН і зниженню ризику гіпоглікемії, порівняно з інсуліном аспарт і традиційними базальними інсулінами.

Клінічні дослідження продемонстрували переваги використання інсуліну деглудек/інсуліну аспарт для лікування як ЦД 1, так і ЦД 2 типу. Впровадження інсуліну деглудек/інсуліну аспарт у клінічну практику дає змогу подолати обмеження терапії звичними двофазними інсулінами та розширює можливості індивідуалізації інсулінотерапії для досягнення більш жорсткого та більш стійкого глікемічного контролю (особливо щодо глікемії натще) у пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу за істотно ліпшого профілю безпеки, забезпечує можливість більш гнучкого введення залежно від клінічної ситуації (1 раз або двічі на добу незалежно від часу, з будь-яким основним прийомом їжі), сприяє значному зменшенню кількості ін'єкцій, особливо при ЦД 1 типу, і зниженню дози інсуліну, поліпшенню самопочуття пацієнтів та їх прихильності до лікування порівняно з використанням традиційних аналогів інсуліну.

Отже, передусім рекомендують старт інсулінотерапії з інсуліну деглудек/інсуліну аспарт 1 раз на добу, а не з базального інсуліну для забезпечення ліпшого і безпечнішого глікемічного контролю порівняно з інсуліном гларгін. Іншою опцією є застосування інсуліну деглудек/інсуліну аспарт у двох ін'єкціях замість повної базисно-болюсної терапії.

Статтю написано на замовлення ТОВ «Ново Нордіск Україна».

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care. 2019;42(1):1-2. https://doi.org/10.2337/dc19-SINT01.
2. Паньків ВІ. Цукровий діабет 2 типу: як уникнути помилок і підвищити ефективність лікування. Міжнар ендокринол журн. 2014;4(52):79-84.
3. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB. Is Glycemic Control Improving in U.S. Adults. Diabetes Care. 2007; 31(1):81-86. doi: 10.2337/dc07-1572.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012;55(6):1577- 96. doi: 10.1007/s00125-012-2534-0.
5. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Clinical Guidelines Task Force. 2012. Available from: http://www.endocrino.org.br/media/uploads/idf_t2dm_ guideline.pdf.
6. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D et al. Effect of intensive insulin therapy on β-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. The Lancet. 2008;371(9626):1753-60. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X.
7. 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 Diabetic Medicine. 2012; 29(5):682-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x.
8. Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94(3):352-63. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.021.
9. Meneghini LF, Dornhorst A, Sreenan S. Once-daily insulin detemir in a cohort of insulin-naive patients with type 2 diabetes: a sub-analysis from the PREDICTIVE study. Curr Med Res Opin. 2009;25(4):1029-35. doi: 10.1185/03007990902840871.
10. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. Journal of Diabetes and its Complications. 2011;25(4):275-81. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2011.03.005.
11. Pennartz C, Schenker N, Menge BA, Schmidt WE, Nauck MA, Meier JJ. Chronic Reduction of Fasting Glycemia With Insulin Glargine Improves First- and Second Phase Insulin Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2011;34(9):2048-2053. doi: 10.2337/dc11-0471.
12. Meier JJ, Pennartz C, Schenker N, Menge BA, Schmidt WE,

Heise T. et a. Hyperglycaemia is associated with impaired pulsatile insulin secretion: effect of basal insulin therapy. Diabetes Obes Metab. 2013;15(3):258-63. doi: 10.1111/dom.12022.
13. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S et al. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2007;357(17):1716-30. doi: 10.1056/NEJMoa075392.
14. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, Braceras R, Allen E et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). Diabetes Obes Metab. 2006;8(1):58-66. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005. 00563.x.
15. Gumprecht J, Benroubi M, Borzi V, Kawamori R, Shaban J, Shah S. Intensification to biphasic insulin aspart 30/70 (BIAsp 30, NovoMix 30) can improve glycaemic control in patients treated with basal insulins: a subgroup analysis of the IMPROVE observational study. Int J Clin Pract. 2009;63(6):966-72. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009. 02064.x.
16. Moghissi E, King AB. Individualizing insulin therapy in the management of type 2 diabetes. The American Journal of Medicine. 2014;127(10):3-10. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.002.
17. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2009;361(18):1736-47. doi: 10.1056/NEJMoa0905479.
18. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G et al. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobinA1c target of < 7 % in type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Res Clin Pract. 2011;92(1):1-10. doi: 10.1016/j.diabres.2010.08.006.
19. Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen AL, Hermansen K. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study. Endocrine Practice. 2011;17(5):727-36. doi: 10.4158/EP10367.OR.
20. Vaag A, Christiansen JS, Niskanen L, Rasmussen S et al. Lower rates of overall, nocturnal and severe hypoglycaemia during maintenance treatment with IDegAsp vs biphasic insulin aspart 30 in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetologia. 2013; 56(1):83.
21. Vaag A, Christiansen JS, Niskanen L, Johansen T et al. IDegAsp lowers the rate of hypoglycaemia vs biphasic insulin aspart 30 in adults with type 2 diabetes achieving glycaemic target (HbA1c < 7.0 %): a meta-analysis. Diabetologia. 2014;57(1):400.
22. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
23. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin // Pharm Res. 201;2;29: 2104-14.
24. Jonassen I, Hoeg-Jensen T, Havelund S, Ribel U. Ultra-long acting insulin degludec can be combined with rapid-acting insulin aspart in a soluble co-formulation (Abstract). J Pept Sci. 2010;16(S1):32.
25. Heise T, Nosek L, Beittcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012;14(10):944-50. doi: 10.1111/j. 1463-1326. 2012.01638.x.
26. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, Davidson J, Gouet D, Liebl A et al. A New generation ultralongacting 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: 10.2337/dc10-1905.
27. Nosek L, Heise T, Klein O, Coester HV, Roepstorff C, Svendsen A et al. IDegAsp produces a dose-proportional glucose-lowering effect in subjects with type 1 diabetes – PS 1041. Diabetologia. 2013;56(1):418.
28. Niskanen L, Leiter LA, Franek E, Weng J, Damci T, Munoz-Torres M et al. Comparison of a soluble coformulation of insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: a randomised trial. Eur J Endocrinol. 2012;167(2):287-294. doi: 10.1530/EJE-12-0293.
29. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2.Diabetes. 2008. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.
30. Franek E, Haluzik M, Varzic SC et al. IDegAsp provides superior FPG control and reduced hypoglycaemia vs BIAsp 30 in insulin-naive adults with type 2 diabetes: a randomised phase 3 trial. Diabetologia. 2014; 57(1):380.
31. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH 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):2084-90. doi: 10.2337/dc13-2908.
32. Hirsch IB, Bode B, Courreges JP, Dykiel P, Franek E, Hermansen K et al. Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial. Diabetes Care. 2012;35(11):2174-81. doi: 10.2337/dc11-2503.
33. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, Endahl L, Nakamura S. 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):826-32. doi: 10.1111/dom.12097.
34. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia. 2007;50(6):1140-7. doi: 10.1007/s00125-007-0599-y.
35. Liebl A, Davidson J, Mersebach H, Dykiel P, Tack CJ, Heise T. A novel insulin combination of insulin degludec and insulin aspart achieves a more stable overnight glucose profile than insulin glargine: results from continuous glucose monitoring in a proofof-concept trial. J Diabetes Sci Technol. 2013;7(5):1328-36.
36. Hirshberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. Diabetes Care. 2011;34(2):101-6. doi: 10.2337/dc11-s202.
37. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. NDA 203313 and NDA 203314 insulin degludec and insulin degludec/aspart. 2012. Available from: http:// www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/Committees-MeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf.
38. Hirose T, Awata T, Yamamoto Y, Hemmingsen MP. Clinical considerations for use of insulin degludec/insulin aspart in Japanese patients, Expert Opinion on Biological Therapy. 2018;18:1, 77-85, DOI: 10.1080/14712598.2018. 1389888.
38. Kumar A, Awata T, Bain SC et al. Clinical use of the co-formulation of insulin degludec and insulin aspart. International Journal of Clinical Practice. 2016;70(8): 657-667.
39. Keating GM. Insulin Degludec and Insulin Degludec/Insulin Aspart: A Review of Their Use in the Management of Diabetes Mellitus. Drugs. 2013;73(6):575-93.
40. Kalra S, Latif ZA, Comlekci A, Galvez GG, Malik R, Pathan MF et al. Pragmatic use of insulin degludec/insulin aspart co-formulation: A multinational consensus statement. Indian J Endocr Metab. 2016;20:542.

РЕЗЮМЕ

Інсулін деглудек/інсулін аспарт — перший комбінований препарат базального і прандіального аналогів інсуліну у практиці ендокринологів: огляд літератури та практичні рекомендації

В. І. Паньків

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Досягнення оптимального глікемічного контролю — основне завдання для запобігання і сповільнення прогресування цукрового діабету (ЦД) і пов'язаних з ним ускладнень. Інсулінотерапія залишається найефективнішим способом досягнення цільових рівнів глікемічного контролю у хворих на ЦД 1 типу. Своєю чергою, оптимальна інсулінотерапія повинна максимально точно імітувати фізіологічний профіль секреції інсуліну, який спостерігається в осіб без ЦД. У зв'язку з цим розробка і впровадження у клінічну практику аналогів інсуліну, які мають поліпшений профіль безпеки, надає нові можливості в лікуванні ЦД.

Інсулін деглудек/інсулін аспарт — перший розчинний комбінований препарат інсуліну, що містить 70 % інсуліну тривалої дії деглудек і 30 % аналога інсуліну ультракороткої дії аспарт в одній ін'єкції. Це забезпечує потребу як в базальному, так і прандіальному інсуліні. В огляді представлено дані про ефективність, безпеку, переносимість та клінічні переваги інсуліну деглудек/інсуліну аспарт. За даними багатьох клінічних досліджень, він забезпечує досягнення успішного контролю стосовно зниження вмісту глюкози в плазмі натще, а також асоціюється зі значно меншою частотою підтверджених гіпоглікемій, у тому числі нічних, порівняно з попередньо змішаними і базальними аналогами інсуліну, а також звичайною базис-болюсною терапією (у разі використання разом з інсуліном аспарт). Тому інсулін деглудек/інсулін аспарт може бути логічним і обґрунтованим вибором для старту та інтенсифікації інсулінотерапії при ЦД 1 і 2 типу у пацієнтів, які не досягли адекватного контролю у разі використання максимальних і рекомендованих доз пероральних цукрознижу-

вальних препаратів, а також простою альтернативою базис-болюсній терапії у пацієнтів, котрі потребують інтенсифікації інсулінотерапії.

Висновки. Насамперед рекомендують старт інсулінотерапії з інсуліну деглудек/інсуліну аспарт 1 раз на добу, а не з базального інсуліну для забезпечення ліпшого і більш безпечного контролю ЦД порівняно з інсуліном гларгін. Інша опція — застосування інсуліну деглудек/ інсуліну аспарт у двох ін'єкціях замість повної базисно-болюсної терапії.

Ключові слова: цукровий діабет, глікемічний контроль, комбінований аналог інсуліну, інсулін деглудек/інсулін аспарт, гіпоглікемія.

РЕЗЮМЕ

Инсулин деглудек/инсулин аспарт — первый комбинированный препарат базального и прандиального аналогов инсулина в практике эндокринологов: обзор литературы и практические рекомендации

В. И. Панькив

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

Достижение оптимального гликемического контроля — основная задача для предупреждения и замедления прогрессирования сахарного диабета (СД) и связанных с ним осложнений. Инсулинотерапия является самым эффективным способом достижения целей гликемического контроля. В свою очередь, оптимальная инсулинотерапия должна максимально точно имитировать физиологический профиль секреции инсулина, наблюдаемый у лиц без СД. В связи с этим разработка и внедрение в клиническую практику аналогов инсулина, обладающих улучшенным профилем безопасности, предоставляет новые возможности в лечении диабета. Инсулин деглудек/инсулин аспарт — первый растворимый комбинированный препарат инсулина, содержащий 70 % инсулина сверхдлительного действия деглудек и 30 % аналога инсулина ультракороткого действия аспарт в одной инъекции, обеспечивающий потребность как в базальном, так и в прандиальном инсулине. В настоящем обзоре представлены данные об эффективности, безопасности, переносимости и клинических преимуществах инсулина деглудек/инсулина аспарт. Согласно клиническим исследованиям, инсулин деглудек/инсулин аспарт обеспечивает достижение успешного контроля с преимуществом в отношении снижения содержания глюкозы в плазме натощак при использовании меньших доз и меньшего количества инъекций, а также ассоциируется со значительно меньшей частотой подтвержденных гипогликемий, в том числе ночных, по сравнению с предварительно смешанными и базальными аналогами инсулина, а также обычной базис-болюсной терапией (при использовании вместе с инсулином аспарт). Инсулин деглудек/инсулин аспарт может быть логичным и обоснованным выбором для старта и интенсификации инсулинотерапии при СД 1 и 2 типа у пациентов, не достигших адекватного контроля при использовании максимальных доз пероральных сахароснижающих препаратов, а также простой альтернативой базис-болюсной терапии у пациентов, нуждающихся в интенсификации инсулинотерапии, особенно в тех случаях, когда соблюдать более сложный режим трудно.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликемический контроль, инсулин деглудек/инсулин аспарт, гипогликемия.

SUMMARY

Insulin degludec/insulin aspart as the first co-formulation of basal and prandial insulin analogues in the practice of endocrinologists: Review of literature and practical recommendations

V. I. Pankiv

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Achievement of glycemic control is the major therapeutic aim to prevent or delay the onset and progression of diabetes mellitus (DM) related complications. Insulin therapy represents a cornerstone in the treatment of DM and has been used widely for achieving glycemic goals. The aim for insulin therapy is to mimic the physiological profile of insulin secretion seen in nondiabetic patients. Development of the insulin analogues has offered new opportunities in the DM management to achieve greater safety and tolerability of diabetes treatment. Insulin degludec/ insulin aspart is the first soluble co-formulation of 70 % ultra-long acting insulin degludec and 30 % rapid-acting prandial insulin aspart, providing both basal insulin coverage and a prandial insulin bolus in a single injection. This

review discusses data regarding the efficacy, safety, tolerability and clinical benefits of insulin degludec/ insulin aspart. According to the clinical development program insulin degludec/insulin aspart provides an achievement of similar glycemic control with superiority in lowering fasting plasma glucose with using less number of injections and lower daily insulin dose, and also associated with numerically lower rates of confirmed and nocturnal confirmed hypoglycaemia in comparison with premixed or basal insulin analogues, as well as a basal component for basal-bolus therapy with supplementary mealtime insulin aspart. Trial results suggest that insulin degludec/ insulin aspart could be an appropriate and reasonable option for initiating insulin therapy in type 1 and type 2 DM patients inadequately controlled on maximal doses of oral antidiabetic drugs,and also a simple alternative to basal-bolus treatment in patients who require intensification of insulin therapy, especially when adherence to more complex regimens is challenging.

Key words: diabetes mellitus; glycemic control; insulin degludec/insulin aspart; hypoglycemia.

Дата надходження до редакції 06.05.2019 р.