

Лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу

Консенсус Американської асоціації діабету (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) 2018

Цей консенсус є оновленням попередніх рекомендацій щодо ведення пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, виданих у 2012 та 2015 рр. Систематичний огляд літературних джерел останніх років (починаючи з 2014 р.) показав, що слід акцентувати увагу на модифікації способу життя (МСЖ) та навчанні пацієнтів самоконтролю діабету. Для осіб з ожирінням необхідно знижувати масу тіла за допомогою МСЖ, медикаментозних і хірургічних втручань. Що стосується медикаментозного лікування, то в пацієнтів із діагностованими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) доведені переваги мають інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (ІНГКТ-2) та агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (АРГПП-1). У пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), серцевою недостатністю (СН) та атеросклеротичними ССЗ (АСССЗ) слід віддавати перевагу ІНГКТ-2.

Цілями лікування ЦД 2 типу є запобігання або відтермінування появи ускладнень та підтримання належної якості життя. Досягнення зазначених цілей передбачає контроль глікемії та факторів кардіоваскулярного ризику, регулярне спостереження та пацієнт-центрований підхід із навчанням хворого самоконтролю діабету [2, 3].

З метою створення цього консенсусу робоча група проаналізувала попередні видання рекомендацій, а також джерела бази даних PubMed за період з 01.01.2014 до 28.02.2018. Ці рекомендації не стосуються пацієнтів із моногенним діабетом, вторинним діабетом, діабетом 1 типу, а також дітей.

Доцільність, важливість та контекст глюкозо-знижувального лікування

МСЖ, фізична активність, зменшення маси тіла, припинення куріння тощо є фундаментальними складовими системи навчання та підтримки пацієнтів у самоконтролі діабету (НППСД). Наявність значної кількості видів лікування ЦД ускладнює вибір оптимальної терапії, тому метою цього консенсусу було створити чіткі алгоритми, що узагальнюють нещодавно доказову базу.

Виражена гіперглікемія асоціюється з такими симптомами, як часте сечовипускання, спрага, нечіткий зір, втома, рецидивуючі інфекції. Окрім мінімізації цих симптомів, ціллю зниження рівня глюкози крові (глікемічного контролю) є зменшення ризику довгострокових ускладнень ЦД. Хороший глікемічний контроль забезпечує істотне зниження ймовірності розвитку та прогресування мікрovasкулярних ускладнень. Оскільки переваги інтенсивного контролю рівня глюкози проявляються через досить тривалий час, а шкода від лікування може бути негайною, люди з довгою очікуваною тривалістю життя отримують більше переваг від інтенсивного контролю рівня глюкози.

Для досягнення мікроваскулярних переваг доцільним цільовим показником глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) для більшості дорослих чоловіків і невагітних жінок з достатньою очікуваною тривалістю життя (близько 10 років) $e \leq 53$ ммоль/моль (7%) [6]. Цілі контролю глікемії мають залежати від індивідуальних побажань і цілей пацієнта, ризику побічних ефектів, наявності коморбідних станів тощо [2].

Провідною причиною смерті пацієнтів із ЦД 2 типу є АСССЗ [7]. Крім того, що діабет супроводжується значним незалежним ризиком розвитку АСССЗ, у більшості пацієнтів із ЦД 2 типу наявні додаткові фактори ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, недостатня фізична активність, ХХН, куріння). Контроль модифікованих факторів ризику АСССЗ супроводжується значними довготривалими перевагами для здоров'я [8, 9].

Моніторинг глікемічного контролю

Основною оцінки глікемічного контролю є визначення HbA_{1c} [2], однак цей показник, як і будь-який лабораторний аналіз, має свої недоліки [2]. Оскільки результати визначення HbA_{1c} можуть бути варіабельними, клініцисти повинні бути дуже уважними, особливо у випадках, коли результат близький до граничного, що впливає на зміни лікування. Показники HbA_{1c} можуть відрізнятися від реального рівня середньої глікемії пацієнта в певних расових та етнічних групах, а також у випадку наявності станів, що впливають на цикл життя еритроцитів, зокрема анемії та термінальних стадій ХХН (ТСХХН) (особливо в разі лікування еритропоєтином), вагітності, серпоподібноклітинної анемії, інших гемоглобінопатій. Розбіжності між показниками HbA_{1c} та глюкози мають привертати увагу лікаря до того, що один із них може бути хибним [12].

Регулярний самостійний моніторинг рівня глюкози здатний допомогти пацієнтам власноруч контролювати й адаптувати лікування, особливо у випадку інсулінотерапії. У пацієнтів із ЦД 2 типу, які не приймають інсулін, рутинний моніторинг рівня глюкози має обмежене клінічне значення на фоні збільшення фінансових витрат і навантаження на пацієнта [13, 14]. Утім, у деяких осіб моніторинг рівня глюкози здатен продемонструвати вплив МСЖ та медикаментозного лікування на рівень глюкози.

Принципи ведення пацієнтів

Рекомендація. Пріоритетом системи та закладів охорони здоров'я повинна бути пацієнт-центрована медична допомога.

Для ефективного лікування ЦД необхідна пацієнт-центрована медична допомога, що враховує поліморбідність пацієнта, його індивідуальні вподобання та перешкоди в досягненні цілей [16]. Медичні працівники повинні оцінювати потенційний вплив будь-якого із запропонованих втручань у контексті когнітивних порушень, обмеженої грамотності, культурних переконань, індивідуальних страхів чи застережень із боку здоров'я.

НППСД

Рекомендація. Усім пацієнтам із ЦД 2 типу має бути запропоновано доступ до наявних програм НППСД.

Програми НППСД зазвичай включають групові або індивідуальні заняття зі спеціально підготовленими керівниками. Бажаною є безперервна участь у таких програмах; критичними моментами, коли участь украї необхідна, є встановлення діагнозу ЦД, поява ускладнень, зміни в житті та лікуванні [22].

Участь у програмах НППСД здатна покращити прихильність до медикаментозного лікування, здорового харчування, більшої фізичної активності.

Відповідно до наявних доказів високої якості, НППСД є доцільним та ефективним втручанням при ЦД 2 типу, оскільки значимо покращує клінічні та психологічні наслідки, а також глікемічний контроль, зменшує потребу в госпіталізації та ризик смерті від усіх причин [22, 26-31]. Найкращих результатів дозволяє досягти участь у структурованих програмах із планом занять тривалістю не менш ніж 10 год [27].

Рекомендація. При виборі глюкозонизжувальних препаратів (ГЗП) слід особливо звертати увагу на прихильність до фармакотерапії.

Продовження на стор. 41.

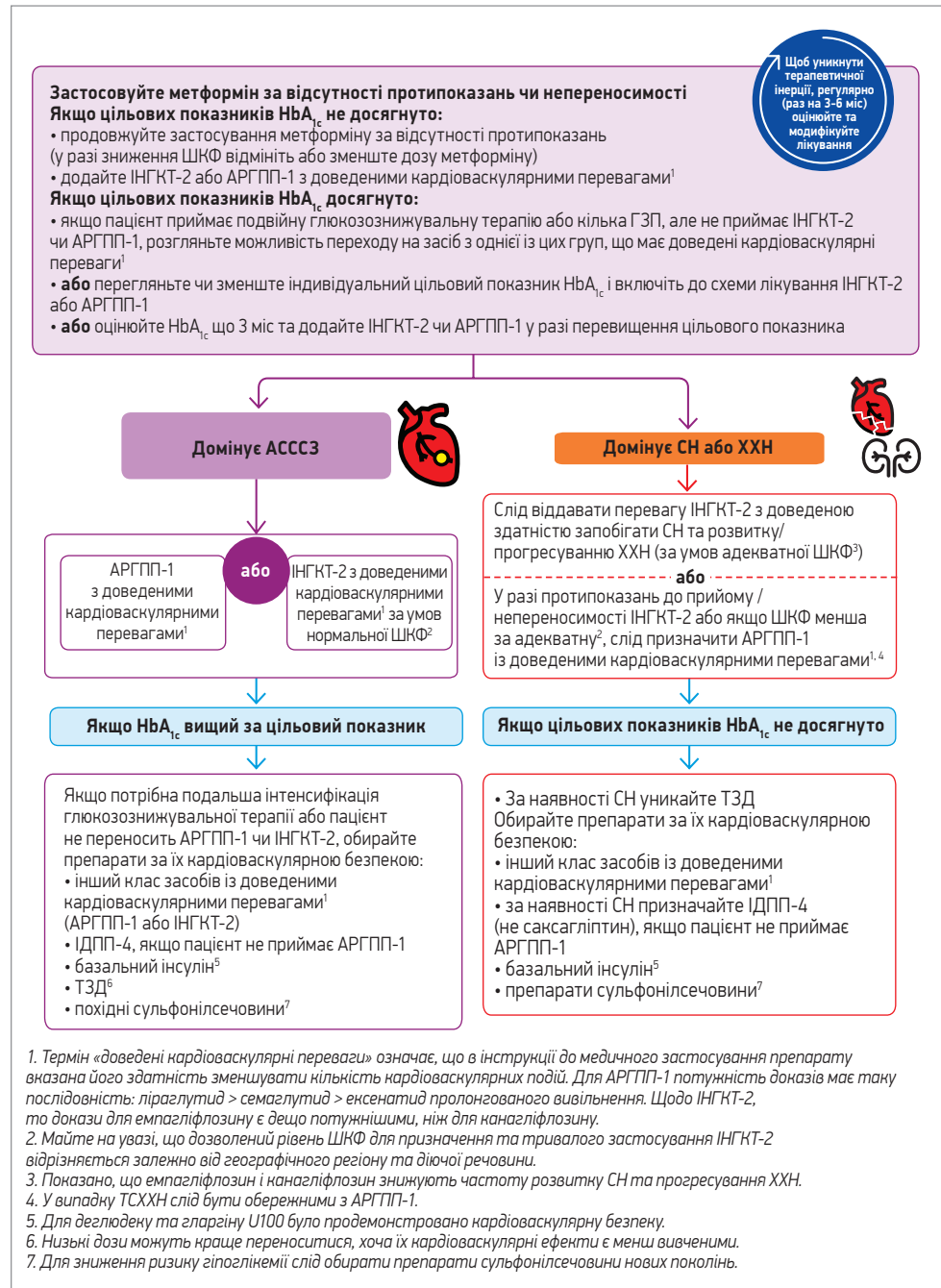


Рис. 1. Вибір глюкозознижувальної фармакотерапії в пацієнтів зі встановленим діагнозом АСССЗ або ХХН

Продовження. Початок на стор. 39.

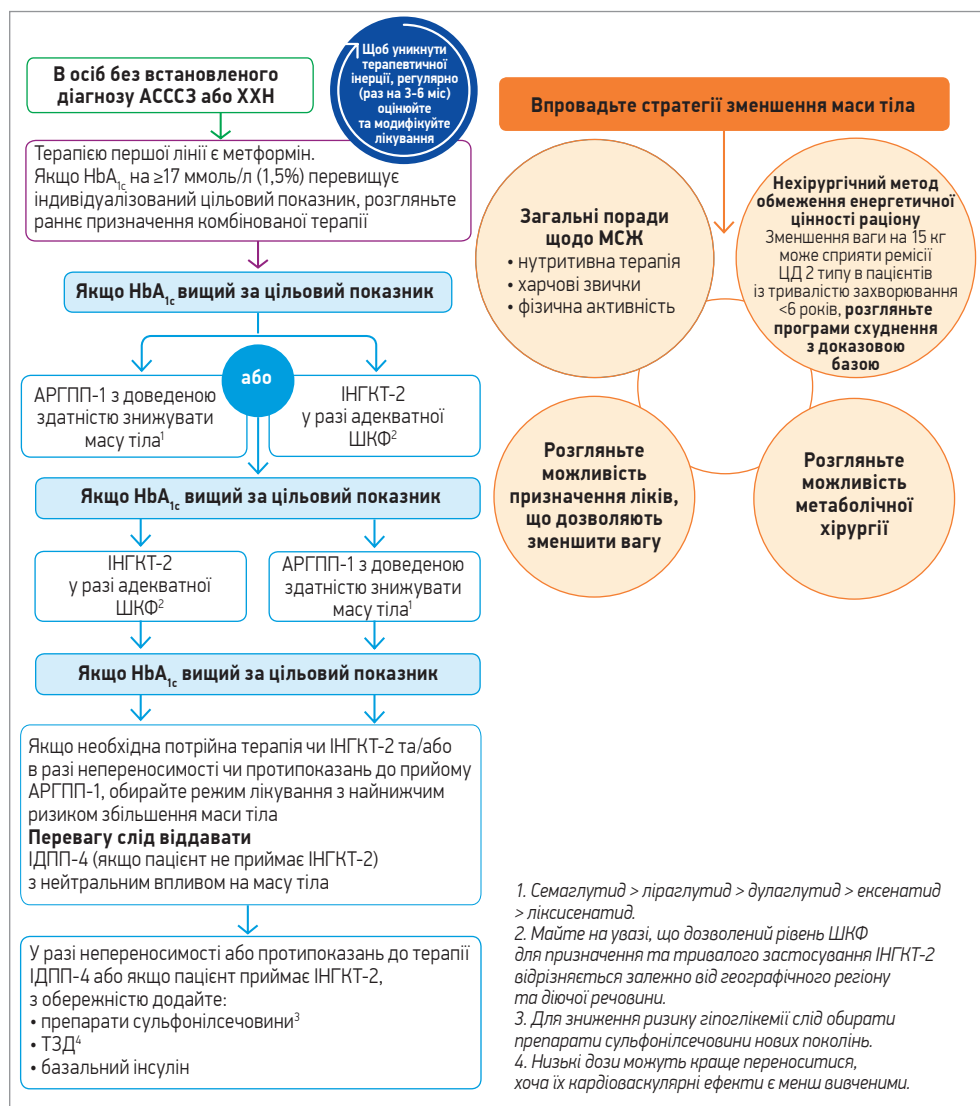


Рис. 2. Вибір глюкозознижувальної фармакотерапії за необхідності мінімізувати набір маси тіла або сприяти його зменшенню

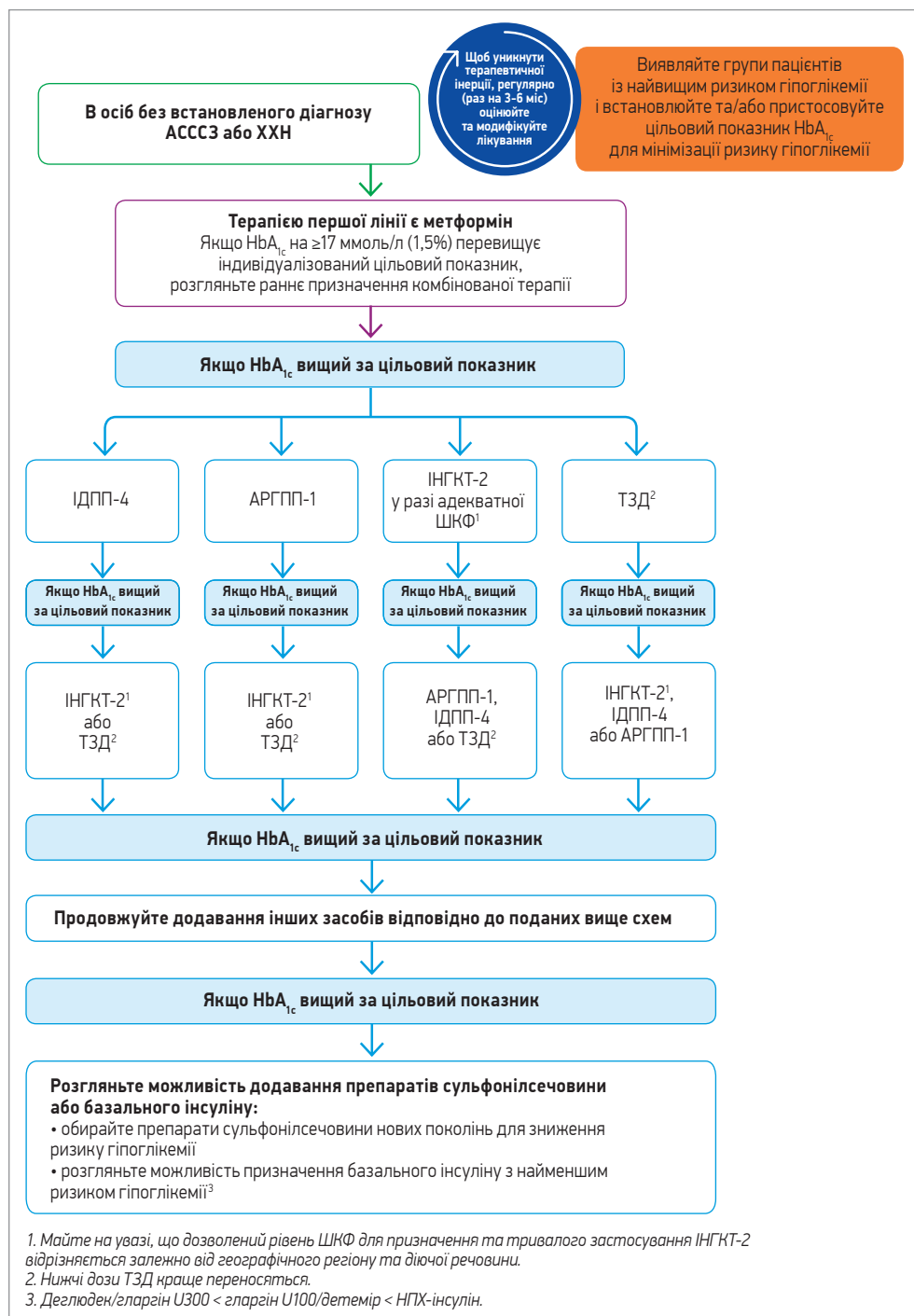


Рис. 3. Вибір глюкозознижувальної фармакотерапії в пацієнтів, які потребують мінімізації ймовірності гіпоглікемії

Рекомендація. Для глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД 2 типу та встановленим діагнозом ACCC3 рекомендуються ІНГКТ-2 або АРГПП-1.

Описані нижче дослідження мали на меті оцінити кардіоваскулярну безпеку ГЗП, однак деякі із цих препаратів продемонстрували переваги стосовно прогнозу ACCC3 і, в деяких випадках, навіть зменшення смертності.

Так, у дослідженні LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results, n=59 340) АРГПП-1 ліраглутид продемонстрував зниження частоти досягнення первинної кінцевої точки (кардіоваскулярна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт) у порівнянні з плацебо (відношення ризиків (BP) 0,87; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,78-0,97). Також на фоні дії ліраглутиду було зафіксовано зниження смертності від усіх причин [47]. У дослідженні SUSTAIN 6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes, n=53 297) отримано аналогічні результати для семаглутиду (BP=0,74; 95% ДІ 0,58-0,95), однак зазначені переваги здебільшого пояснювалися зменшенням кількості інсультів, а не смертей від CC3 [48]. Дослідження EXSCCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering, n=14 752) виявило подібну тенденцію для ексенатиду, хоча різниця не досягла рівня достовірності [49]. Таким чином, у пацієнтів із CC3 деякі АРГПП-1 мають додаткові переваги. Докази є найпотужнішими для ліраглутиду, дещо менш сильними – для семаглутиду.

Що стосується ІНГКТ-2, то порівняння емплагліфлозину з плацебо в дослідженні EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients, n=7020) показало, що цей препарат знижує частоту разом узятих нефатальних інфарктів міокарда, нефатальних інсультів та кардіоваскулярних летальних наслідків (BP=0,86; 95% ДІ 0,74-0,99), а також смерті від усіх причин [51]. Канагліфлозин, за результатами програми досліджень CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), також зменшував частоту досягнення комбінованої кінцевої точки (інфаркт міокарда, інсульт, кардіоваскулярна смерть) (BP=0,86; 95% ДІ 0,75-0,97) [52]. Отже, вивчені на сьогодні ІНГКТ-2 також мають переваги для пацієнтів із CC3, причому для емплагліфлозину докази є дещо потужнішими, ніж для канагліфлозину.

Автори консенсусу стверджують, що пацієнтам із клінічно явними CC3, які не досягли індивідуалізованих цільових показників глікемії при лікуванні метформіном, особам, які не переносять метформін, і пацієнтам, яким метформін протипоказаний, слід додатково призначати ІНГКТ-2 або АРГПП-1. При додаванні нового препарату слід переглянути дозування раніше призначених ліків або відмінити їх.

Рекомендація. Пацієнтам з ACCC3 і СН або високим ризиком її розвитку рекомендуються ІНГКТ-2.

У пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігається підвищений ризик розвитку СН [53]. У дослідженнях EMPA-REG OUTCOME та CANVAS було зафіксоване статистично достовірне зменшення кількості госпіталізацій з приводу СН на тлі прийому ІНГКТ-2 у порівнянні з плацебо. У дослідженнях LEADER, SUSTAIN 6, EXSCCEL, де вивчалися ефекти АРГПП-1, істотного впливу лікування на частоту госпіталізацій виявлено не було.

У дослідженні SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular

Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) застосування саксагліптину супроводжувалося достовірним збільшенням ризику СН (3,5 проти 2,8% у групі плацебо; p=0,007) [58]. Дослідження EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) не виявило жодного впливу алогліптину на частоту госпіталізацій з приводу СН [59], у дослідженні TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) такий же результат був зафіксований для ситагліптину [60].

Рекомендація. У пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН із CC3 / без CC3 слід розглянути призначення ІНГКТ-2, здатних сповільнювати прогресування ХХН, або, за наявності проти-показань чи за бажанням пацієнта, АРГПП-1, для яких також був продемонстрований подібний вплив.

Пацієнти із ЦД 2 типу та патологією нирок мають вищий ризик кардіоваскулярних подій. У дослідженнях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, LEADER та SUSTAIN 6, що включали значну кількість пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), встановлено, що сучасні ГЗП знижують частоту досягнення кардіоваскулярних кінцевих точок навіть у пацієнтів із ХХН III стадії (ШКФ – 30-60 мл/хв/1,73 м²).

Окрім сприятливого впливу на кардіоваскулярну систему, більшість ІНГКТ-2 та АРГПП-1 зменшують частоту досягнення кінцевих точок з боку нирки. Найбільш виражені переваги з боку нирок мають ІНГКТ-2. Так, у дослідженні EMPA-REG OUTCOME прийом емплагліфлозину знижував частоту появи або погіршення нефропатії, зростання удвічі креатиніну сироватки, розвитку ТСХХН і смерті із цієї причини (BP=0,61; 95% ДІ 0,53-0,70) [61]. У дослідженні CANVAS канагліфлозин сприяв регресії альбумінурії та на 40% знижував ризик комбінованої кінцевої точки, яка складалася зі зниження ШКФ, розвитку ТСХХН і смерті від ниркових причин (5,5 проти 9,0 випадків на 1000 пацієнто-років; BP=0,60; 95% ДІ 0,47-0,77) [52].

Відповідно до результатів досліджень LEADER та SUSTAIN 6, АРГПП-1 ліраглутид і семаглутид асоціювалися зі зниженням ризику появи або погіршення нефропатії (BP=0,78; 95% ДІ 0,67-0,92 та BP=0,64; 95% ДІ 0,46-0,88 відповідно) [48].

Що стосується інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4), то ці препарати є безпечними для нирок і помірно знижують альбумінурію [64].

Усі терапевтичні можливості: МСЖ, медикаменти, лікування ожиріння

МСЖ, у тому числі нутритивна терапія та фізична активність, є ефективними та безпечними засобами, що покращують контроль глюкози при ЦД 2 типу. З цих причин зазначені заходи рекомендуються як терапія першої лінії з моменту встановлення діагнозу ЦД і як доповнення до лікування ГЗП чи метаболічної хірургії.

Нутритивна терапія

МСЖ передбачає формування здорових харчових звичок, яких можливо дотримуватися протягом тривалого часу. Так, було показано, що середземноморська дієта сприяє помірному зменшенню маси тіла та покращенню глікемічного контролю [66-68]. Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень за участю пацієнтів із ЦД 2 типу продемонстрував, що

Продовження на стор. 42.

M.J. Davies, D.A. D'Alessio, J. Fradkin і співавт.

Лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу

Консенсус Американської асоціації діабету (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) 2018

Продовження. Початок на стор. 39.

середземноморська дієта знижує HbA_{1c} більш виражено, ніж контрольні дієти [69]. Глікемічний контроль покращують також низьковуглеводна, високобілкова дієти, вживання продуктів із низьким глікемічним індексом, DASH-дієта (Dietary Approaches to Stop Hypertension), утім, ефект харчування за середземноморським типом є найбільшим [70-72]. Слід зазначити, що не існує єдиного співвідношення вуглеводів, білків і жирів, оптимального для всіх осіб із ЦД 2 типу.

Рекомендація. Усім пацієнтам слід запропонувати індивідуальну програму нутритивної терапії.

Рекомендація. Усіх пацієнтів із ЦД, надмірною вагою або ожирінням слід повідомити про переваги зниження маси тіла та заохотити до участі у програмі інтенсивної МСЖ.

Найдієвішими нехірургічними стратегіями зниження маси тіла є обмеження калорійності раціону й інтенсивне психологічне консультування (12-26 індивідуальних сесій протягом 6-12 міс).

Фізична активність

Рекомендація. Збільшення фізичної активності покращує глікемічний контроль, тому слід заохочувати до цього всіх пацієнтів із ЦД 2 типу.

Істотному зниженню рівня HbA_{1c} сприяє багато видів фізичної активності, у тому числі ходьба, плавання, робота в саду, біг, тай-чі, йога [86-90]. Комбінація змін харчування та фізичних вправ знижує глікемію і зменшує фактори кардіоваскулярного ризику більш вагомо, ніж кожен із цих видів МСЖ окремо [92].

Глюкозознижувальні препарати Метформін

Метформін – пероральний препарат, який знижує рівень глюкози плазми за допомогою багатьох механізмів. Цей засіб представлений у лікарських формах негайного вивільнення, що призначаються двічі на добу, та пролонгованого вивільнення, що призначаються 1-2 р/добу [93]. Дозування метформіну негайного вивільнення розпочинається з 500 мг 1 або 2 р/добу під час їжі з подальшим підвищенням до 1000 мг 2 р/добу [94]. Метформін не слід застосовувати в пацієнтів із ШКФ <30 мл/хв/1,73 м². У разі ШКФ <45 мл/хв/1,73 м² необхідно знижувати дозу [95-97]. Переваги метформіну включають високу ефективність, низьку вартість, мінімальний ризик гіпоглікемії за умов призначення у вигляді монотерапії, потенційне зниження маси тіла. У деяких дослідженнях стверджувалося, що метформін здатен запобігати розвитку ССЗ [98], що, однак, не підтвердилося результатами нещодавнього метааналізу [99]. Тим не менше в порівнянні з препаратами сульфонілсечовини метформін може знижувати ризик кардіоваскулярної смерті [100]. Оскільки повідомлялося про епізоди лактоацидозу, пацієнтам із тяжкими захворюваннями, блюванням і дегідратацією слід уникати прийому метформіну. Останній також здатен знижувати сироваткову концентрацію вітаміну В₁₂, у зв'язку із чим

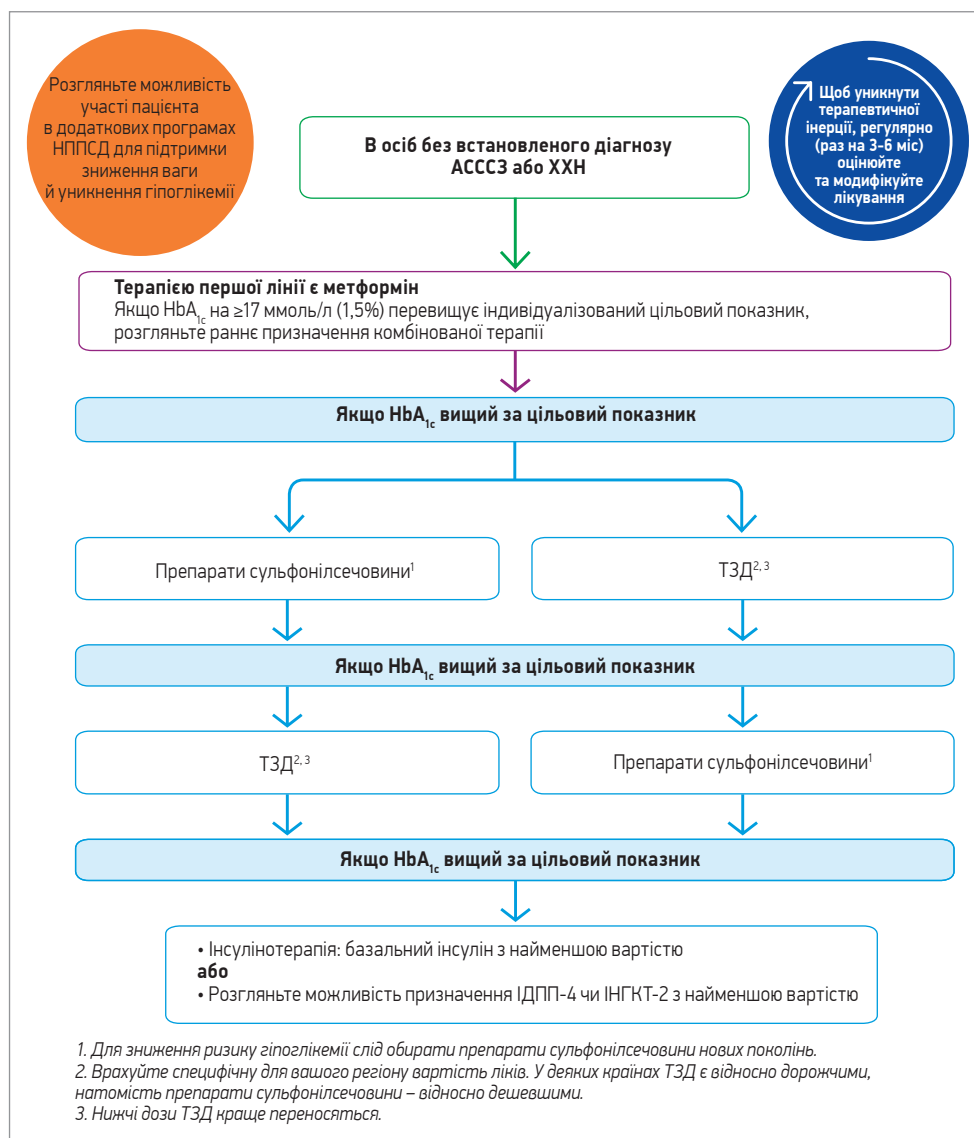


Рис. 4. Вибір глюкозознижувальної фармакотерапії у випадках, коли пріоритетом лікування є його вартість

необхідні періодичне моніторування та прийом вітамінних добавок у разі дефіциту, особливо в осіб з анемією чи нейропатією [101]. У зв'язку з високою ефективністю в зниженні HbA_{1c} , хорошим профілем безпеки та низькою вартістю метформін залишається препаратом першої лінії для лікування ЦД 2 типу.

ІНГКТ-2

ІНГКТ-2 є пероральними засобами, що знижують рівень глюкози плазми за рахунок посилення екскреції глюкози із сечею [102]. Цукрознижувальна ефективність засобів цієї групи залежить від функції нирок. Початок та продовження лікування ІНГКТ-2 обмежені ШКФ та потребують періодичного моніторування функції нирок. В умовах нормальної функції нирок ці препарати мають високий глюкозознижувальний ефект [51, 52, 103]. Усі ІНГКТ-2 асоціюються зі зменшенням маси тіла й артеріального тиску. Як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з метформіном ці засоби не підвищують ризику гіпоглікемії. Емпагліфлозину та канагліфлозину властиві сприятливі серцеві та ниркові ефекти в пацієнтів зі встановленим діагнозом ACCS3, а також у хворих із високим ризиком кардіоваскулярної патології. Прийом засобів цього класу асоціюється з підвищеним ризиком грибкових інфекцій статевих системи (зазвичай вагінітів у жінок і баланітів у чоловіків) [51, 52, 104, 105].

Також викликають занепокоєння повідомлення про випадки діабетичного кетоацидозу на тлі застосування ІНГКТ-2, хоча у великих дослідженнях не було підтверджено підвищення частоти цього ускладнення ЦД [102, 106]. Отже, ІНГКТ-2 слід

застосовувати з обережністю і проводити відповідне навчання пацієнтів, передусім осіб із дефіцитом інсуліну. ІНГКТ-2 асоціюються із підвищеним ризиком гострого ушкодження нирок, дегідратації й ортостатичної гіпотензії, тому слід обережно застосовувати ці засоби одночасно з прийомом діуретиків та/або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту чи блокаторів рецепторів ангіотензину II. Канагліфлозин асоціюється з підвищеним ризиком ампутації нижньої кінцівки (6,3 проти 3,4 на 1000 пацієнто-років у групі канагліфлозину та плацебо відповідно через 3,1 року спостереження; BP=1,97; 95% ДІ 1,41-2,75) [52]. Крім того, для канагліфлозину повідомлялося про ризик переломів (BP=1,26; 95% ДІ 1,04-1,52) [52].

АРГПП-1

АРГПП-1 вводяться підшкірно. Ці препарати стимулюють секрецію інсуліну та знижують секрецію глюкагону глюкозозалежним шляхом, посилюють відчуття насичення та сприяють втраті ваги [107, 108]. Структурні відмінності між різними АРГПП-1 впливають на тривалість їх дії, а діюча речовина та дозування можуть впливати на вираженість глюкозознижувального ефекту та зниження маси тіла, а також на профіль побічних ефектів та кардіоваскулярної безпеки [109]. Дулаглутид, ексенатид пролонгованого вивільнення та семаглутид призначаються 1 р/тиж [108, 109]. Ліраглутид і ліксисенатид застосовуються 1 р/добу, а ексенатид – 2 р/добу. АРГПП-1 характеризуються значною глюкозознижувальною ефективністю, що варіює в межах цього класу препаратів [110, 111]. Доказова база свідчить, що найбільш виражений

ефект може спостерігатися для семаглутиду 1 р/тиж, менш виражений – для дулаглутиду та ліраглутиду, ще менший – для ексенатиду 1 р/тиж, нижчий – для ексенатиду 2 р/добу та ліксисенатиду [110, 112-116]. Усі АРГПП-1 знижують масу тіла [110]; зменшення ваги після 30 тиж лікування становить 1,5-6,0 кг [110, 117]. Показано, що ліраглутид і семаглутид покращують кардіоваскулярний прогноз [47, 48]. Найпоширенішими побічними ефектами АРГПП-1 є нудота, блювання та пронос, хоча ці реакції характеризуються тенденцією до зменшення в процесі лікування. АРГПП-1 притаманний мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії, однак вони можуть підвищувати гіпоглікемічний потенціал інсуліну та препаратів сульфонілсечовини за умови прийому в поєднанні із цими засобами [118].

На противагу раннім повідомленням не доведено, що АРГПП-1 істотно підвищують ризик панкреатиту, раку підшлункової залози або патології кісткової системи [119]. Натомість ці засоби істотно пов'язані із підвищеним ризиком уражень жовчного міхура [120]. У дослідженні SUSTAIN 6 було продемонстровано, що семаглутид асоціюється з підвищенням частоти ускладнень ретинопатії (BP=1,76; 95% ДІ 1,11-2,78), в основному в осіб з ретинопатією на початку лікування, у яких швидко покращився глікемічний контроль [48].

ІДПП-4

ІДПП-4 – пероральні препарати, що посилюють секрецію інсуліну та знижують секрецію глюкагону в глюкозозалежний спосіб [121, 122]. ІДПП-4 добре переносяться, не чинять жодного впливу на масу тіла та характеризуються мінімальним ризиком гіпоглікемії в разі застосування у вигляді монотерапії [123]. Однак при додаванні ІДПП-4 до препаратів сульфонілсечовини ризик гіпоглікемії зростає на 50% у порівнянні з монотерапією сульфонілсечовиною [124]. Для кожного ІДПП-4 існує визначена рекомендована доза, яку слід пристосовувати до потреб пацієнта відповідно до стану функції його нирок. Винятком є лінагліптин, що характеризується мінімальною нирковою екскрецією. Повідомлялося про рідкісні побічні ефекти цієї групи препаратів у вигляді зростання частоти панкреатитів [125] і м'язово-скелетних розладів [126]. На сьогодні продемонстровано кардіоваскулярну безпеку, але не кардіоваскулярні переваги трьох ІДПП-4 (саксагліптин, алогліптин, ситагліптин), хоча щодо СН для саксагліптину й алогліптину було отримано суперечливі результати [127, 128].

Тіазолідиндіони

Тіазолідиндіони (ТЗД; піоглітазон, розиглітазон) є пероральними препаратами, що збільшують чутливість до інсуліну та демонструють високу глюкозознижувальну активність [129-131]. ТЗД підвищують рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності [132, 133]; представник цієї групи засобів піоглітазон зменшує частоту досягнення кардіоваскулярних кінцевих точок [132, 134-138] та стеатогепатиту [139], але ці сприятливі впливи остаточно не доведені. ТЗД характеризуються найпотужнішою доказовою базою серед ГЗП щодо тривалості контролю глікемії [140]. Однак ці вагомі переваги слід зважувати, враховуючи певні негативні властивості ТЗД, як-от ризик затримки рідини та розвитку застійної СН [136, 140, 141], збільшення маси тіла [132, 136, 140-142], переломів [143, 144] та, ймовірно, раку сечового міхура [145]. Низькодозова терапія (наприклад, 15-30 мг піоглітазону) зменшує ймовірність набору ваги та розвитку набряків, але переваги та небезпеки низьких доз ТЗД потребують подальшого вивчення.

Препарати сульфонілсечовини

Препарати сульфонілсечовини є пероральними засобами, що знижують рівень глюкози шляхом стимуляції секреції інсуліну панкреатичними β-клітинами. Вони недорогі, широкодоступні та характеризуються високою глюкозознижувальною ефективністю [146]. Препарати сульфонілсечовини виступали компонентом глюкозознижувального лікування в дослідженнях UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [147] та ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) [148], які продемонстрували зниження частоти мікровазкулярних ускладнень на тлі подібної терапії. Препарати сульфонілсечовини асоціюються зі збільшенням маси тіла та ризиком гіпоглікемії. Зниження дози препарату для зменшення цих ризиків супроводжується зростанням HbA_{1c} [146, 149, 150]. Показано, що препаратам сульфонілсечовини не властивий тривалий глюкозознижувальний ефект [144, 151]. Збільшення маси тіла на тлі прийому засобів сульфонілсечовини у великих когортних дослідженнях виявилось досить помірним, а частота тяжкої гіпоглікемії – меншою, ніж за умов прийому інсуліну [152]. Відмінності між різними препаратами сульфонілсечовини надзвичайно важливі, оскільки впливають і на безпеку, і на ефективність лікування. Глібенкламід характеризується вищим ризиком гіпоглікемії в порівнянні з іншими препаратами сульфонілсечовини [153]. Гліпізиду, глімепіриду та гліклазиду, своєю чергою, властивий нижчий ризик гіпоглікемії в порівнянні з іншими представниками цієї групи [152, 154]. Оскільки препарати сульфонілсечовини нових поколінь характеризуються нижчим ризиком гіпоглікемії, задовільною вартістю, сприятливими профілями ефективності та безпеки, ця група залишається розумним вибором серед ГЗП, зокрема, в тих випадках, коли важливим критерієм є вартість лікування. Для зменшення ризику гіпоглікемії можуть застосовуватися навчання пацієнта та призначення низьких або варіабельних дозувань препаратів сульфонілсечовини останніх поколінь. Особливо уважними в цьому аспекті слід бути при лікуванні пацієнтів з високим ризиком гіпоглікемії, наприклад осіб похилого віку та хворих на ХХН.

Необхідні зміни в схемах пероральної терапії в разі приєднання ін'єкційних ГЗП представлено на рисунку 5.

Інсулін

Наразі доступні численні препарати інсуліну з різною тривалістю дії. Людські інсуліни (нейтральний протамін Хагедорна (НПХ), звичайний (регулярний) інсулін та премікс-комбінації цих двох типів) є рекомбінантними інсулінами

ДНК-походження. Існують також аналоги інсуліну, створені з метою зміни часу початку або тривалості дії. Головною перевагою інсуліну над іншими ГЗП є здатність знижувати рівень глюкози дозозалежним шляхом практично до будь-якого цільового показника, обмеженого лише гіпоглікемією. Окрім останньої, недоліками інсуліно-терапії є зростання маси тіла, потреба в ін'єкційному введенні, частому титруванні та моніторингу рівня глюкози [156].

Ефективність інсуліну значною мірою залежить від правильності застосування; відбору та навчання пацієнтів; пристосування дози до змін дієти, рівня активності та маси тіла; титрування до прийнятних і безпечних цільових показників. Препарати інсуліну негайної та тривалої дії характеризуються відмінностями в часі початку дії, її тривалості та ризику гіпоглікемії. Однак спосіб застосування інсуліну (дозування, часовий режим ін'єкцій, цільові показники глікемії) чинить більш виражений вплив на профіль побічних ефектів, ніж відмінності між окремими препаратами.

Базальний інсулін. Поняття «базальний інсулін» стосується інсуліну тривалої дії, спрямованого на забезпечення базових метаболічних потреб організму в інсуліні (регулювання продукції глюкози печінкою), на відміну від болюсного, або прандіального, інсуліну, призначенням якого є зниження коливань глікемії після їжі. Базальному інсуліну слід віддавати перевагу для стартової інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу. Можливі варіанти включають призначення НПХ проміжної тривалості дії або інсуліну детемір 1-2 р/добу, а також інсуліну гларгін 1 р/добу (U100 або U300) чи деглюдек (U100 чи U200). Аналогом інсуліну тривалої дії – деглюдеку (U100 та U200), гларгіну (U100 та U300), детеміру – притаманий дещо нижчий абсолютний ризик гіпоглікемії в порівнянні з інсуліном НПХ, однак вони є дорожчими [157-160]. Слід зазначити, що в реальній клінічній практиці, коли пацієнти підлягають лікуванню до стандартизованих цільових показників, стартова терапія НПХ не асоціювалася з підвищенням частоти пов'язаних із гіпоглікемією госпіталізацій, у тому числі до відділень невідкладної терапії, в порівнянні з детеміром чи гларгіном U100 [161]. Загалом, порівнюючи людські інсуліни та синтетичні аналоги, можна сказати, що різниця у вартості є великою, натомість відмінності в ризику гіпоглікемії – помірними, а в ефективності – мінімальними.

Деглюдек асоціюється з меншим ризиком тяжкої гіпоглікемії в порівнянні з інсуліном гларгіном U100 при досягненні інтенсивного глікемічного контролю в пацієнтів із тривалим ЦД 2 типу та високим ризиком ССЗ [162]. Нині розроблені біосиміляри гларгіну, що характеризуються однаковим

профілем ефективності та нижчою вартістю [163]. Зниження ризику ССЗ не продемонстровано для жодного інсуліну [156], але наявні дані свідчать, що гларгін U100 і деглюдек не збільшують ризик значущих кардіоваскулярних подій [162, 164].

На фармацевтичному ринку представлені концентровані препарати деглюдеку (U200) та гларгіну (U300), що дозволяють зменшити об'єм ін'єкції. Це особливо важливо для пацієнтів, які приймають високі дози інсуліну. Гларгін U300 асоціюється з нижчим ризиком нічної гіпоглікемії в порівнянні з гларгіном U100, але для еквівалентної ефективності потрібна доза, на 10-14% вища за дозу гларгіну [165-167].

За допомогою базального інсуліну не в усіх пацієнтів вдається досягти адекватного контролю рівня глюкози крові. Зокрема, хворі з високим вихідним рівнем HbA_{1c}, підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), більшою тривалістю захворювання та більшою кількістю пероральних ГЗП у режимі терапії частіше потребують інтенсифікованого лікування [168].

Інші препарати інсуліну. Для інтенсифікації терапії базальним інсуліном пацієнтам, які не досягли цільових показників глікемії, призначають інсуліни короткої та ультракороткої дії разом із прийомом їжі. Можливими варіантами є звичайний людський інсулін, різні його аналоги (аспарт, глюлізин, ліспро), препарати (аспарт пришвидженої дії, ліспро U200), біосиміляри (ліспро), а також інсуліни з різними шляхами введення (інгаляційні). Аналоги інсуліну ультракороткої дії характеризуються дещо нижчим ризиком гіпоглікемії в порівнянні зі звичайним людським інсуліном, але мають вищу вартість. У деяких регіонах широко застосовуються різноманітні премікс-препарати людського інсуліну та синтетичних аналогів, хоча цим засобам властива тенденція до зростання ризику гіпоглікемії в порівнянні з монотерапією базальним інсуліном.

Інші ГЗП

Інші ГЗП (меглітиніди, інгібітори α-глюкозидази, колесевелам, бромокриптин швидкого вивільнення, прамлінтид) використовуються рідко. Крім того, деякі з них не ліцензовані у Європі.

Лікування ожиріння (окрім МСЖ)
Ліки для зменшення маси тіла

Кілька клінічних рекомендацій радять застосовувати ліки для зменшення маси тіла як додаток до інтенсивної МСЖ у пацієнтів з ожирінням, зокрема за наявності в них діабету [169-171], хоча в інших рекомендаціях таке положення відсутнє [172]. Один із ГЗП, ліраглутид, у вищих дозах схвалений також для лікування ожиріння [175]. Вартість терапії, побічні реакції та помірна ефективність обмежують роль фармакотерапії в довготривалому контролі маси тіла.

Метаболічна хірургія

Рекомендація. Метаболічна хірургія є рекомендованим методом лікування для дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та ІМТ ≥40,0 кг/м² (ІМТ ≥37,5 кг/м² в осіб азіатського походження) або ІМТ 35,0-39,9 кг/м² (32,5-37,4 кг/м² в осіб азіатського походження), які не досягли значущої втрати маси тіла та покращення коморбідних станів за допомогою адекватних нехірургічних методів.

Метаболічна хірургія є високоефективною в покращенні контролі рівня глюкози [176-178] та часто сприяє ремісії захворювання [179-182]. Ефект може бути стійким і тривати щонайменше 5 років [177, 182]. Переваги для пацієнта включають зниження кількості ГЗП, необхідних для досягнення цільових показників глікемії [178, 179].

Кілька клінічних рекомендацій і консенсусних документів радять розглянути

можливість метаболічного хірургічного втручання як спосіб лікування дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та ІМТ ≥40,0 кг/м² (ІМТ ≥37,5 кг/м² в осіб азіатського походження) або ІМТ 35,0-39,9 кг/м² (32,5-37,4 кг/м² в осіб азіатського походження), які не досягли значущої втрати маси тіла та покращення коморбідних станів за допомогою адекватних нехірургічних методів [65, 183]. Оскільки вихідний ІМТ не є предиктором сприятливого впливу хірургічного лікування, а покращення глікемічного контролю відбувається досить швидко незалежними від ваги механізмами [183], слід розглянути можливість метаболічної хірургії для осіб з ІМТ 30,0-34,9 кг/м² (27,5-32,4 кг/м² в осіб азіатського походження), які не досягли стійкої втрати маси тіла та покращення коморбідних станів за допомогою адекватних нехірургічних методів.

Побічні ефекти баріатричної хірургії залежать від способу втручання та включають хірургічні ускладнення (протікання анастомозу або лінії шва, шлунково-кишкова кровотеча, обструкція кишечника), потреба повторного втручання), пізні метаболічні ускладнення (нестача білків, мінералів, вітамінів; анемія, гіпоглікемія) та гастроєзофагальний рефлюкс [184, 185].

Узагальнення: стратегії
для впровадження

- Рекомендації**
1. Для стартової глюкозознижувальної терапії в більшості пацієнтів із ЦД слід віддавати перевагу метформіну.
 2. Перевагу над стартовою комбінованою терапією слід віддавати покривовому додаванню ГЗП.
 3. Вибір препарату, який додається до метформіну, має ґрунтуватися на уподобаннях пацієнта та клінічних характеристиках. Важливі клінічні характеристики включають наявність встановленого діагнозу АССС3 та інших коморбідних станів (СН, ХХН), ризик специфічних побічних реакцій ГЗП (гіпоглікемії, збільшення маси тіла), безпеку, переносимість і вартість терапії.
 4. Інтенсифікація лікування після подвійної терапії вимагає розгляду впливу ГЗП на коморбідні стани, а також тягаря лікування та фінансових витрат на терапію.
 5. У пацієнтів, які потребують більш потужного ефекту ін'єкційних препаратів, слід віддавати перевагу АРГПП-1. Хворим із дуже високою та симптоматичною гіперглікемією рекомендується інсулін.
 6. У пацієнтів, не спроможних досягти цільового рівня HbA_{1c} за допомогою базального інсуліну в поєднанні з пероральними препаратами, можна застосовувати інтенсифікацію лікування шляхом призначення АРГПП-1, ІНГКТ-2 або прандіального інсуліну.
 7. При виборі ГЗП слід враховувати доступність, вартість і страхове покриття ліків.

Загалом пацієнт-центроване прийняття рішень, підтримка та сталі намагання покращити харчування і збільшити фізичне навантаження залишаються наріжним каменем ведення хворих на ЦД. Оптимальним алгоритмом лікування є стартове призначення метформіну з подальшим додаванням ГЗП залежно від індивідуальних особливостей і коморбідностей пацієнта.

Стаття друкується в скороченні.

Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41: 2669-2701.

Переклала з англ. **Лариса Стрільчук**

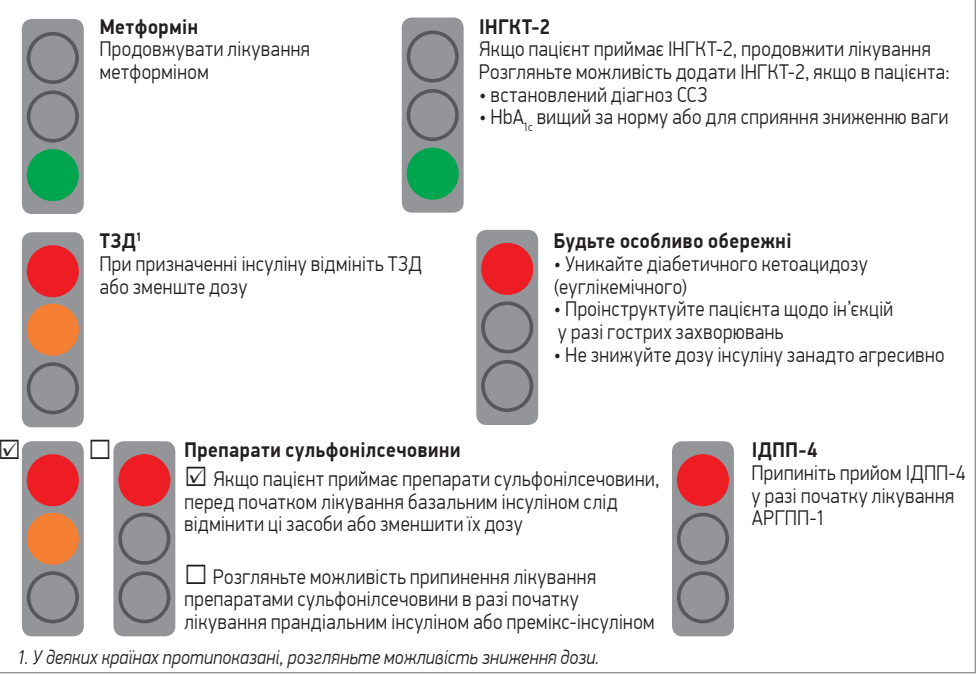


Рис. 5. Пероральна терапія за умов приєднання ін'єкційного лікування



Віктоза® – єдиний* арГПП-1, який запобігає розвитку серцево-судинних катастроф^{§ 1, 2}



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®)*

Регістраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017.
Склад: діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; **допоміжні речовини:** натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недостатнім через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза — 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг; ґрунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Додаткова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тiazолідиніону. При цьому дози метформіну і тiazолідиніону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктоза® та сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктоза® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньочеревно. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкції можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з гліпепридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частини побічних ефектів протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай зникає. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною — дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності. **Порушення метаболізму і живлення:** часто — гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто — зневоднення*. **Розлади нервової системи:** часто — головний біль, запаморочення. **Розлади травної системи:** дуже часто — нудота, діарея; часто — блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко — кишкова непрохідність; дуже рідко — (панкреатит, в тому числі некротичний панкреатит). **Розлади серцево-судинної системи:** часто — підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). **Розлади імунної системи:** рідко — анафілактичні реакції. **Інфекції та інвазії:** часто — назофарингіт, бронхіт. **Загальні розлади та стан після введення:** часто — втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто — нездужання. **Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів:** нечасто — гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. **Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин:** часто — висипання; нечасто — кропив'янка, свербіж. **Розлади з боку печінки та жовчних проток:** нечасто — жовчнокам'яна хвороба, холецистит. **Лабораторні дослідження:** часто — підвищений рівень ліпідів*, підвищений рівень аланіну*
*дані клінічних досліджень фази 3а та 4, в яких вони виникали.
Термін придатності. 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) подаль від морозильної камери. Не заморозувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморозувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** A/T Novo Nordisk, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark.
Дата останнього перегляду. 30.01.2019
* Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

Література:
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®) 2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.

* У хворих на цукровий діабет 2 типу з високим серцево-судинним ризиком — вік ≥50 років з одним чи більше серцево-судинним захворюванням або вік ≥60 років і фактори ризику серцево-судинних захворювань.

** Комерційно доступний в Україні.

*** Ново Нордиск®

**** Віктоза® — ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01

