

Цукровий діабет: два обличчя одного захворювання?

Незважаючи на вагомий арсенал цукрознижувальних препаратів, більшість пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу так і не досягають контролю захворювання. Звісно, що ризик ускладнень діабету за такого його перебігу значно зростає. Зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу та подальшим його прогресуванням ситуація тільки погіршується, оскільки ефективність дії пероральних цукрознижувальних препаратів починає знижуватися. Виходом із цієї ситуації є своєчасне призначення інсулінотерапії, однак на цьому етапі з'являються значні труднощі. Про сучасні можливості інтенсифікації цукрознижувальної терапії розповіла на черговому засіданні «Школи ендокринолога» завідувачка кафедри ендокринології Львівського медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Аліна Мечиславівна Урбанович.



А.М. Урбанович

[illegible]

На початку своєї доповіді спікерка нагадала, що метою лікування ЦД 1 та 2 типу є максимальне зниження ризику ускладнень діабету за рахунок досягнення і підтримання цільового рівня глікемії. Але методи лікування ЦД 1 і 2 типу значно відрізняються. У пацієнтів із ЦД 1 типу спостерігається абсолютна недостатність інсуліну, тому метою лікування цього захворювання є відтворення фізіологічної секреції інсуліну. Цього можна досягти тільки при застосуванні інтенсифікованої базально-болюсної схеми введення інсуліну. При ЦД 2 типу терапевтичні можливості дещо ширші. Зазвичай лікування такого типу діабету розпочинають із призначення пероральних цукрознижувальних препаратів, однак із часом цього стає недостатньо, адже пацієнти можуть потребувати терапії інсуліном (як і пацієнти із ЦД 1 типу). Розглянемо, чому так відбувається.

У розвитку ЦД 2 типу основну роль відіграють два ключові дефекти – порушення синтезу інсуліну β -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози й інсулінорезистентність. Вклад кожного з них змінюється за мірою прогресування захворювання. Так, на початкових етапах розвитку ЦД 2 типу відбувається поступове наростання інсулінорезистентності, яке тривалий час компенсується гіперінсулініемією. Це стадія предіабету, тривалість якої може складати 5-10 років. Згодом зі зниженням резервних можливостей підшлункової залози рівень інсуліну починає падати, отже, розвивається явний ЦД.

Останніми роками були детально вивчені й інші патогенетичні ланки ЦД 2 типу, зокрема, зниження інкретинового ефекту, підвищення реабсорбції глюкози нирками, посилення ліполізу, порушення обміну нейротрансмітерів, посилення секреції глюкагону. Водночас при ЦД 1 типу цього не спостерігається, і тому лікування ЦД 2 типу вимагає зовсім інших підходів, а саме не тільки досягнення цільової глікемії без епізодів гіпоглікемії, а й зниження маси тіла і попередження розвитку серцево-судинних захворювань.

Сучасні стратегії інтенсифікації лікування ЦД 2 типу передбачають поєднане застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та базального інсуліну. Згадана комбінація здатна впливати на більшість патогенетичних механізмів ЦД 2 типу.

Зокрема, агоністи рецепторів ГПП-1 стимулюють центр насичення в гіпоталамусі, що спричиняє зменшення споживання їжі, пригнічують синтез глюкагону, отже, й глюконеогенез у печінці, зменшують інсулінорезистентність. Застосування базального інсуліну дає змогу досягти активації рецепторів інсуліну в жировій тканині, пригнічує глюконеоліз і глюконеогенез у печінці, підвищує утилізацію глюкози в скелетних м'язах.

Досить відомим аналогом ендогенного ГПП-1 є препарат ліраглутид, амінокислотний склад якого на 97% аналогічний ГПП-1 людини. Завдяки модифікації молекули нативного ГПП-1 ліраглутид менш схильний до деградації, а його період напіввиведення складає 13 год, що дає можливість застосовувати препарат 1 р/добу.

Ефективність та безпека ліраглутиду були продемонстровані в клінічних дослідженнях LEAD і LEADER. Зокрема, було доведено, що терапія ліраглутидом здатна забезпечити:

- зниження рівня HbA_{1c} на 1,1-1,6%;
- зниження рівня глюкози в плазмі натще та після прийому їжі протягом 24 год;
- значиме зниження маси тіла.

Крім того, було продемонстровано низьку частоту гіпоглікемій, безпеку при довготривалому застосуванні (зокрема, кардіоваскулярну безпеку).

В дослідженні LEADER ліраглутид довів здатність знижувати ризик серцево-судинної смерті, включаючи пацієнтів, які вже мали серцево-судинні захворювання на момент включення.

Говорячи про новітні інсуліни, варто згадати деглюдек. Це базальний інсулін нового покоління, що утворює при підшкірному введенні депо з розчинних мультитексамерів; саме це забезпечує тривалість його дії до 42 год. На сьогодні він є одним з найбезпечніших аналогів інсуліну тривалої дії. Деглюдек характеризується плоским цукрознижувальним профілем дії, при цьому період його напіввиведення вдвічі довший, ніж в інсуліну гларгін 100 Од/мл (25,4 та 12,5 годин відповідно). Суттєвою перевагою інсуліну деглюдек (порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл) є незначна варіативність цукрознижувального ефекту протягом 24 год, що забезпечує передбачувану дію з низьким ризиком гіпоглікемії.

Високі ефективність та безпека інсуліну деглюдек були підтверджені за допомогою багатьох клінічних випробувань, зокрема дослідження DEVOTE, в якому вивчалася серцево-судинна безпека різних аналогів інсуліну. До випробування було залучено 7500 пацієнтів з наявними серцево-судинними захворюваннями чи з високим серцево-судинним ризиком, яких спостерігали протягом майже 4 років. Пацієнти були рандомізовані на застосування інсуліну деглюдек або гларгін 100 Од/мл. Аналогічне зниження рівня HbA_{1c} при застосуванні обох інсулінів дало змогу порівняти серцево-судинну безпеку та ризик розвитку глікемії при однаковому рівні глікемічного контролю. Дослідження DEVOTE підтвердило серцево-судинну безпеку інсуліну деглюдек – співвідношення ризику серйозних серцево-судинних подій при його застосуванні склало 0,91 порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл (p<0,001), в той час як частота тяжких гіпоглікемій при застосуванні інсуліну деглюдек була меншою на 40%, а нічних тяжких гіпоглікемій – на 53% порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл (p<0,001).

Що можна очікувати при поєднанні аналогів ГПП-1 та базального інсуліну?

Відомо, що за допомогою монотерапії базальним інсуліном або ліраглутидом можна ефективно контролювати рівень HbA_{1c}, а також показники глікемії натще. Водночас базальний інсулін не завжди дозволяє утримати в межах цільових значень показники постпрандіальної глікемії, однак із цим завданням добре справляється ліраглутид. Застосовуючи комбінацію базального інсуліну з ліраглутидом, можна досягти посилення цукрознижувального ефекту та надійного контролю глікемії натще і після прийому їжі. Однак це не всі переваги цієї комбінації.

Відомо, що при застосуванні лише інсуліно-терапії в більшості пацієнтів спостерігається збільшення маси тіла, а терапія ліраглутидом дозволяє знизити масу тіла в середньому на 4 кг, хоча нерідко в клінічній практиці зустрічаються випадки її зниження близько 10 кг. Тому додавання ліраглутиду до аналога базального інсуліну дозволяє нівелювати набір маси тіла в пацієнтів із ЦД 2 типу. Це також дуже важливо, оскільки майже 90% таких пацієнтів мають надлишкову масу тіла або ожиріння, а це більше збільшення ваги призводить до зростання інсулінорезистентності та кардіоваскулярних ризиків.

Зрозуміло, що фіксована комбінація базального інсуліну деглюдек й аналога ГПП-1 ліраглутиду має значні переваги, тому вже протягом кількох років широко використовуються в країнах Європи та США. Нещодавно така комбінація була зареєстрована в Україні під назвою Ксалтофай.

Наскільки безпечною вона є та на які результати може очікувати лікар при її призначенні? Відповіді на ці запитання надають результати клінічних досліджень.

Багатоцентрове відкрите 26-тижневе дослідження DUAL VII було присвячено порівнянню ефективності та безпеки двох ін'єкційних режимів терапії ЦД 2 типу – базально-болюсною інсулінотерапією і фіксованою комбінацією базального інсуліну деглюдек з аналогом ГПП-1 ліраглутидом, яка вводилася 1 р/добу. До випробування залучили 506 пацієнтів із ЦД 2 типу з незадовільним контролем захворювання за допомогою метформіну та базального інсуліну (HbA_{1c} від 7 до 10%). Учасники були рандомізовані у дві групи, в одній з яких до інсуліну гларгін додавали до 4 ін'єкцій інсуліну аспарт перед їжею, а в другій – замінювали інсулін гларгін на фіксовану комбінацію інсулін деглюдек + ліраглутид. Пацієнти обох груп продовжували приймати метформін.

Як довели результати дослідження, комбінація інсулін деглюдек + ліраглутид забезпечила практично таке саме зниження рівня HbA_{1c}, як і базально-болюсна інсулінотерапія (1,48 vs 1,46% відповідно, р для відсутності переваги активного компаратора над досліджуваным препаратом <0,0001). Водночас у групі фіксованої комбінації

частота гіпоглікемії виявилася в рази меншою порівняно із групою базально-болюсною інсулінотерапії (19,8 vs 52,6%; p<0,0001). І нарешті, пацієнти, які отримували комбінацію інсулін деглюдек + ліраглутид, втратили в середньому 0,93 кг за 26 тиж, тоді як у учасників групи порівняння маса тіла збільшилася на 2,64 кг (p<0,0001).

Доповідачка зазначила, що добова доза інсуліну в обох групах суттєво відрізнялася. Так, у групі фіксованої комбінації доза інсуліну становила 40 Од, тоді як у групі базис-болюсної терапії середня доза виявилася більше ніж удвічі вищою – 84 Од.

Ще однією вагомою перевагою фіксованої комбінації інсулін деглюдек + ліраглутид була значно менша кількість ін'єкцій та потреба в засобах самоконтролю рівня глюкози в крові. Так, у групі порівняння 66,5% пацієнтів після завершення дослідження отримували ≥3 ін'єкцій болюсного інсуліну на добу, а 24,3% – 2 ін'єкції на добу. Кожна ін'єкція болюсного інсуліну потребує проведення моніторингу рівня глюкози крові та розрахунку дози відповідно до кількості спожитих Хлібних одиниць й передбачуваної фізичної активності. Безперечно, це завдає певного дискомфорту

в житті пацієнтів і знижує його якість. Свідченням нижчої задоволеності пацієнтів базально-болюсною інсулінотерапією в дослідженні DUAL VII були дані психологічного анкетування.

Підбираючи схему інтенсифікації лікування ЦД 2 типу, бажано застосовувати фізіологічні для кожного пацієнта дози цукрознижувальних препаратів. Фіксована комбінація інсулін деглюдек + ліраглутид (Ксалтофай), що містить у 1 мл розчину 100 Од інсуліну деглюдек і 3,6 мг ліраглутиду, дозволяє з легкістю це зробити. Стартова доза при переведенні пацієнта з пероральних цукрознижувальних препаратів зазвичай складає 10 Од інсуліну деглюдек і 0,36 мг ліраглутиду. Стартова доза при переведенні з базального інсуліну чи агоніста рецепторів ГПП-1 має становити 16 Од інсуліну деглюдек і 0,57 мг ліраглутиду.

Титрувати препарат Ксалтофай рекомендується поступово (2 р/тиж) до досягнення цільової глікемії натще. Максимальна доза складає 50 Од інсуліну деглюдек і 1,8 мг ліраглутиду.

На завершення своєї доповіді спікерка нагадала, що ЦД 2 типу є хронічним і постійно прогресуючим захворюванням. Саме тому рано чи пізно пероральних цукрознижувальних

препаратів стає недостатньо для його контролю. Настає час, коли необхідно застосувати ін'єкційну цукрознижувальну терапію. Це складний момент як для пацієнта, так і для лікаря, тому її призначення може тривалий час відтермінуватися. Основними причинами клінічної інертності є складність режиму дозування і ризик гіпоглікемії, однак ці побоювання пов'язані насамперед з інсулінотерапією.

Простий спосіб інтенсифікації терапії – застосування фіксованої комбінації базального інсуліну з аналогом ГПП-1. Такий підхід дозволяє забезпечити суттєве додаткове зниження рівня HbA_{1c} з низьким ризиком гіпоглікемії та без збільшення маси тіла порівняно з базально-болюсною терапією. Пацієнти, які застосовують фіксовану комбінацію інсулін деглюдек + ліраглутид, повідомляють про краще задоволення лікуванням, а це має вагомий вплив на прихильність до терапії. За даними досліджень реальної клінічної практики, більшість пацієнтів дотримуються призначеної терапії фіксованою комбінацією.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Доведені переваги для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу^{1,2}

- Істотне зниження маси тіла²**
- Глюкозозалежне зниження HbA_{1c}²**
- Зниження ризиків серцево-судинних катастроф^{1,2*}**

Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу 2019 ADA^{***}/EASD консенсус рекомендує арГПП-1 з доведеним серцево-судинними перевагами³

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

Рестраїнене посилення 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 шприць-фрунка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл допоміжних речовин: 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 і, ґрунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тіазолідиніону. При цьому дози метформіну і тіазолідиніону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонісечовиною, комбінацією метформіну і сульфонісечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктози® та сульфонісечовини або інсуліну дозу сульфонісечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна вводити 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 глімепіридом (з метформіном або без), сульфонісечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами 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 знижується. Також часто відзначалися головний біль і нозофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонісечовиною – дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонісечовиною. Дані 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, гастроентерогастральна рефлексна 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 – нозофарингіт, бронхіт. Загальні розлади та стан місця 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, холестист. Лабораторні дослідження: часто – підвищений рівень ліпаз, підвищений рівень амілази*. **Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювалися.** **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) подальшій морозильної камери. Не заморозувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморозувати. Для забезпечення дії світла зберігати шприць-фрунку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** A/T Ново Нордиск, Денмарк / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформацію подано скорочено. Будь-яка, оскільки має пов'язаність 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, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Література
1. 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.
2. Інструкція з медичного застосування препарату Віктоза®.
3. Buse, John B., et al. "2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." Diabetologia (2019): 1-8.
* У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** 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.