Актуальные вопросы интенсификации инъекционной терапии сахарного диабета 2 типа: расширение границ возможностей

В Киеве, при поддержке компании Санофи Украина, состоялся Совет экспертов, посвященный обсуждению нового подхода к интенсификации лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Компания Санофи – мировой лидер в области различных медицинских решений, уже многие годы активно выступающий за внедрение новых научных открытий и международных стандартов в клиническую практику с целью повышения качества жизни пациентов.

В работе Совета принимали участие ведущие ученые и врачи – лидеры мнений, отечественные эксперты в области эндокринологии и диабетологии: доктор медицинских наук Л.К. Соколова, доктор медицинских наук Н.О. Перцева, доктор медицинских наук Т.Ю. Юзвенко, доктор медицинских наук Н.Н. Жердева, доктор медицинских наук О.В. Зиныч, кандидат медицинских наук И.И. Смирнов, доктор медицинских наук А.М. Урбанович, доктор медицинских наук М.В. Власенко, доктор медицинских наук О.П. Кихтяк, медицинский руководитель по препарату Соликва по региону China&EM Sanofi Кьер Джабалла, а также представители медицинского департамента компании Санофи Украина.

Модератором мероприятия выступил **заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Б.Н. Маньковский**.

Научную часть Совета открыл доклад **заведующей кафедрой эндокринологии ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук Натальи Олеговны Перцевой**, в котором она обозначила существующие проблемы в интенсификации терапии СД 2 типа и возможные пути их решения.

– Одной из основных проблем интенсификации инсулинотерапии является клиническая инертность на всех этапах лечения. Пациенты долгие годы находятся в состоянии гипергликемии, даже получая 2-3 пероральных сахароснижающих препарата (ПССП), что, в свою очередь, приводит к увеличению риска отдаленных микро- и макрососудистых осложнений. Добавление инсулина ускоряет достижение нормогликемии, но существует целый ряд потенциальных барьеров, ограничивающих своевременную и правильную терапию.

Достижение цели в лечении во многом зависит от исходного уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) – чем он ниже, тем больше процент пациентов, достигших нормальных значений этого показателя. Следует учитывать, что существенное влияние на уровень HbA_{1c} (>50 %) имеет постпрандиальная гипергликемия (ППГ), и невнимание к этому показателю – основное препятствие для достижения контроля заболевания, поскольку требует применения инсулина короткого действия.

Выбор медикаментозной терапии у пациентов с СД 2 типа также определяется уровнем HbA_{1c}. И если при значении HbA_{1c} <9 % можно обойтись монотерапией, то при ≥9 % требуется применение 2-3 ПССП, а при HbA_{1c} ≥10 % назначают инсулинотерапию. Согласно статистическим данным, в Украине средний уровень HbA_{1c} у пациентов с впервые выявленным заболеванием составляет ≥9 %, но в основной своей массе они получают монотерапию ПССП, что не соответствует ни одному из руководств!

Хотя выбор ПССП должен учитывать профиль пациента и сопутствующую патологию, основная цель сахароснижающей терапии – достижение нормогликемии. Очень часто это не учитывается, и 50-70% пациентов с СД 2 типа на базальной инсулинотерапии не достигают уровня HbA_{1c} ≤7% после первого года лечения.

Следует отметить, что в консенсусе [Американская ассоциация диабета / Европейская ассоциация изучения диабета] ADA/EASD, 2018 четко прописано место агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП-1). В комбинации с базальным инсулином они могут быть альтернативой перехода на инсулин короткого действия. И это важно, поскольку сложный режим инсулинотерапии ведет к пропуску инъекций по разным причинам, и чаще всего (52%) пропускают пациенты, находящиеся на базал-болюсном режиме терапии.

Фиксированные комбинации инсулина и аГПП-1 уже доступны, а их применение может сократить количество инъекций по сравнению со свободным назначением препаратов. Не все пациенты адекватно контролируют глюкозу крови с помощью базального инсулина. В частности, это больные с высоким HbA_{1c} на старте лечения, высоким индексом массы тела (ИМТ), длительным течением заболевания и принимающие большое количество ПССП. Они будут нуждаться в интенсификации терапии, а именно комбинации инсулина с аГПП-1.

Таким образом, необходимо стремиться к обеспечению адекватного контроля гликемии, своевременной интенсификации инсулинотерапии и выбору ее правильного режима, что позволит уменьшить частоту осложнений СД.

В своем выступлении **заведующая отделением возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Олеся Вадимовна Зиныч** предложила к обсуждению тему классификации аГПП-1 и оправданности их разделения на базальные и прандиальные в зависимости от длительности действия препаратов.

– Выбор того или иного препарата должен определяться доминантной мишенью гликемического контроля – гликемия натощак (ГН) или ППГ, и тут важно помнить, что при HbA_{1c} <7,3% вклад ППГ в общее гипергликемическое воздействие составляет около 70%, тогда как вклад ГН выше у менее контролируемых пациентов.

Одной из важных детерминант ППГ является скорость опорожнения желудка – примерно 35% дисперсии гликемического ответа на пероральный прием углеводистой пищи в здоровом состоянии.

Одно из исследований по изучению фармакодинамических показателей ликсисенатида и лираглутида в течение 28 дней у пациентов с СД 2 типа, недостаточно контролируемых метформином, показало существенно более низкий

ППГ у ликсисенатида (почти на 2 ммоль/л), чем у лираглутида. Уровень ППГ ниже 7,8 ммоль/л также в 2 раза чаще встречался в этой же группе. Кроме этого, в некоторых случаях ППГ была даже ниже, чем ГН. Поэтому авторы предположили, что такое существенное снижение ППГ связано не с одним, а с несколькими факторами, что и было подтверждено в дальнейшем. Так, например, ликсисенатид более выраженно подавлял глюкагон, а уровень С-пептида на фоне его применения был существенно ниже, что связывают с более значимым влиянием на скорость опорожнения желудка. Вес более значимо снижал лираглутид. Тенденция к снижению HbA_{1c} была отмечена в обеих группах, но более значимой она была у пациентов, получавших лираглутид.

Пролонгированные аГПП-1, к которым относится лираглутид, имеют свои преимущества и недостатки. Для оптимальной эффективности пролонгированных аГПП-1 требуется наличие остаточной функции β-клеток, что не столь важно для коротких препаратов. Так, ликсисенатид улучшает гликемический контроль независимо от базовой функции β-клеток, предположительно из-за задержки опорожнения желудка, что указывает на его эффективность в снижении ППГ даже на более поздних стадиях течения СД 2 типа.

Таким образом, анализируя данные этих исследований, можно выделить группы пациентов, для которых прием тех или иных аГПП-1 будет более предпочтительным.

- *Базальные аГПП-1*: неэффективность 2-3 ПССП; повышенная ГН; нежелание пациента начинать инсулинотерапию; высокий ИМТ и высокая потребность в базальном инсулине.
- *Прандиальные аГПП-1*: достижение целевых значений ГН на фоне ПССП и/или базального инсулина, но с уровнем HbA_{1c} выше целевого; повышение дозы базального инсулина в период титрования до требуемого уровня ГН, сопровождающегося гипогликемиями; высокая потребность в прандиальном инсулине.

Основные результаты клинического исследования LixiLan по изучению комбинации базального инсулина гларгин 100 и ликсисенатида представил **доктор медицинских наук, профессор Борис Никитович Маньковский**.

– В этом масштабном исследовании приняли участие 25 стран и около 420 центров.

Клиническая программа состояла из нескольких этапов:

- В рамках исследований III фазы проводилась оценка эффективности и безопасности препарата у пациентов с СД, некомпенсированных на ПССП и базальном инсулине.

• Было проведено два рандомизированных контролируемых исследования:

- LixiLan-O: комбинация продемонстрировала преимущество в снижении HbA_{1c} у пациентов, получавших метформин и/или другие ПССП, в сравнении с группами гларгина (Гла) или ликсисенатида и с показателями безопасности, аналогичными таковым у Гла и лучшей гастро-интестинальной переносимостью по сравнению с ликсисенатидом;

- LixiLan-L: комбинация продемонстрировала преимущество в снижении уровня HbA_{1c} у пациентов, получавших Гла, с показателями безопасности, аналогичными таковым у Гла-100.

LixiLan-L: необходимо отметить влияние компонентов как на ГН, так и на ППГ с суммарным достижением значительного снижения уровня HbA_{1c}.

Было отмечено большее количество пациентов, достигших HbA_{1c} <7% без увеличения веса и гипогликемии в группе комбинации базального инсулина гларгин 100 и ликсисенатида по сравнению с Гла-100.

Таким образом, лечение комбинацией гларгина 100/ликсисенатида ассоциировалось с высокой эффективностью (55% пациентов достигли снижения HbA_{1c}<7%). Достижение более низких значений HbA_{1c} не увеличивало частоту развития гипогликемии по сравнению с монотерапией инсулином Гла-100, а также необходимо отметить нейтральное влияние на вес и более низкую частоту нежелательных реакций со стороны ЖКТ, если сравнивать с приемом аГПП-1.

С докладом, посвященным субанализам исследования LixiLan, выступила **руководитель отдела диабетологии Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, доктор медицинских наук Любовь Константиновна Соколова**.

Основной целью субанализа стала оценка факторов, способных оказать влияние на эффективность комбинации инсулина гларгин 100/ликсисенатида.

Количество пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на фоне приема данной комбинации, составило >70% (LixiLan-O) и >50% (LixiLan-L) независимо от ИМТ в отличие от монотерапии Гла и ликсисенатидом.

У пациентов с исходным HbA_{1c} <8% удалось достичь целевых значений в 80% случаев по сравнению с 68% при HbA_{1c} ≥8%, что указывает на необходимость более раннего старта терапии для лучшей компенсации.

7-летняя продолжительность заболевания в LixiLan-O и 10-летняя в LixiLan-L как точки отсечения показали, что, независимо от стажа заболевания, комбинация инсулина гларгин 100/ликсисенатида одинаково хорошо помогала достичь компенсации диабета более чем в 70 и 50% случаев соответственно.

Возраст пациентов также не имел значения – в исследовании LixiLan-L больные и <65 лет, и >65 лет достигли целевого HbA_{1c} более чем в 50% случаев.

Также значимым преимуществом комбинации инсулина гларгин 100/ликсисенатида стала низкая вариабельность гликемии в течение дня по сравнению с Гла, что очень важно с точки зрения профилактики кардиоваскулярных рисков.

На основании всего вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

- влияние стартового ИМТ, длительности диабета и возраста пациента на эффективность комбинации инсулин гларгин 100/ликсисенатид не выявлено;
- в сравнении с базальным инсулином эффект комбинации инсулин гларгин 100/ликсисенатид развивается быстрее и ассоциируется с меньшей вариабельностью действия.

Завершило работу Совета выступление **Кьера Джабалла**, который подробно рассказал о комбинации инсулин гларгин 100/ликсисенатид и его особенностях.

– Комбинация инсулин гларгин 100/ликсисенатид показана для лечения СД 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с ПССП, при неэффективности монотерапии и/или базального инсулина. Применяется однократно в течение дня не менее чем за 1 час до основного приема пищи. Максимальная суточная доза 40 ЕД.

Оценивая особые клинические группы пациентов и меры предосторожности, К.Джабалла выделил несколько важных моментов.

- Комбинацию инсулин гларгин 100/ликсисенатид можно назначать пациентам старшего возраста без коррекции дозы, однако опыт его применения у больных старше 75 лет ограничен.
- Данная комбинация противопоказана пациентам с тяжелой или терминальной почечной недостаточностью. Но у больных с легкой и средней степенью тяжести заболевания она может быть назначена с частым мониторингом гликемии и коррекцией дозы. Потребность в инсулине у этих пациентов может быть снижена за счет замедления его метаболизма.
- При печеночной недостаточности потребность в инсулине также может уменьшаться из-за снижения способности к глюконеогенезу и замедления метаболизма инсулина, поэтому может потребоваться частый мониторинг концентрации глюкозы в крови и коррекция дозы.
- У детей моложе 18 лет, беременных и лактирующих женщин не применяется.
- У пациентов с панкреатитом в анамнезе следует проявить осторожность при назначении комбинации инсулин гларгин 100/ликсисенатид. Острый панкреатит и тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта являются противопоказанием к применению.

Для удобства индивидуального подбора дозы комбинация инсулин гларгин 100/ликсисенатид выпускается в двух шприц-ручках в различных дозовых диапазонах и разном цвете для снижения риска ошибочного введения препарата.

- Персиковая шприц-ручка 10-40.
- Оливковая шприц-ручка 30-60.

Пациенты, получавшие ранее ПССП или базальный инсулин не более 30 ЕД/сут, стартуют с персиковой шприц-ручки 10-40 в дозе 20 ЕД.

Титрование дозы проводится в соответствии с индивидуальной потребностью в базальном инсулине, ориентируясь на показатели ГН. Использование шприц-ручки 10-40 позволяет титровать до максимальной дозы препарата 40 Ед.

* * *

Взяв за основу прозвучавшие доклады и обсуждение, эксперты Совета разработали рекомендации и приняли резолюцию, которая позволяет имплементировать в клиническую практику результаты последних исследований, открывающих новые возможности компенсации пациентов с СД 2 типа.

В ходе работы Совета участники принимали активное участие в обсуждениях, ссылаясь на новые клинические данные и делясь собственным опытом. Интересные, содержательные дискуссии дали возможность получить ответы на важные для эндокринологической практики вопросы:

- Комбинация базального инсулина гларгин 100 и ликсисенатида может вводиться за 1 час до приема пищи в любое удобное для пациента время (перед завтраком, перед обедом или перед ужином).
- Одна инъекция комбинации инсулина гларгин 100/ликсисенатида в сутки является достаточной благодаря выраженному снижению ППГ на фоне приема ликсисенатида после еды и остаточного эффекта при последующих приемах пищи.
- Комбинация инсулина гларгин 100/ликсисенатида обеспечивает длительный контроль гликемии даже с учетом снижения секреции инсулина со временем, потому что помимо непосредственного влияния базального инсулина прандиальный аГПП-1 в составе фиксированной комбинации дополнительно воздействует на секрецию глюкагона и скорость опорожнения желудка.
- На фоне применения комбинации базального инсулина гларгин 100/ликсисенатида пациенты быстрее достигают контроля гликемии вследствие одновременного влияния на ГН и ППГ, что очень важно с учетом их различного вклада в гипергликемический ответ при разных уровнях HbA_{1c}.
- Применение комбинации базального инсулина гларгин 100/ликсисенатида не ограничивается ИМТ и одинаково эффективно обеспечивает гликемический контроль как у больных с повышенной массой тела, так и у пациентов с нормальным весом.

Рекомендации Совета экспертов

✓ Особое внимание следует обратить на своевременную интенсификацию лечения пациентов с СД 2 типа для обеспечения адекватного гликемического контроля и минимизации рисков осложнений.

✓ Оптимальный режим интенсификации терапии — залог достижения хорошего гликемического контроля и высокого комплаенса пациента. Режим интенсификации инъекционной терапии СД 2 типа с помощью фиксированной комбинации базального инсулина и аГПП-1 рекомендован ADA/EASD-2019.

✓ Согласно классификации аГПП-1 ликсисенатид относится к препаратам короткого действия с преимущественным влиянием на ППГ. Таким образом, фиксированная комбинация ликсисенатида и базального инсулина гларгина 100 позволяет достичь контроля ГН и ППГ, а также снижения HbA_{1c} до целевых значений.

✓ Результаты исследований LixiLan показали, что комбинация инсулин гларгин 100/ликсисенатид позволяет достичь целевых значений HbA_{1c} у большинства пациентов без набора веса и увеличения риска гипогликемии при лучшей переносимости лечения по сравнению с приемом базального инсулина или аГПП-1. Возраст пациентов, ИМТ и длительность заболевания не оказывают существенного влияния на эффективность препарата.

✓ Применение препарата простое и удобное. Подбор дозы и титрование проводятся согласно принципам ведения пациентов на базальном инсулине. На рынке Украины представлена персиковая шприц-ручка в дозовом диапазоне 10-40 ЕД.

✓ Профиль пациентов для назначения комбинации инсулина гларгин 100/ликсисенатида:
- HbA_{1c} – выше индивидуальных целевых значений;
- ГН - N или ↑
- ППГ – ↑
- ИМТ - N или ↑
- предшествующая терапия: метформин, производные сульфонилмочевины, ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы, ГПП-1, базальный инсулин.
- сопутствующая терапия: метформин и другие ПССП в адекватных дозировках.

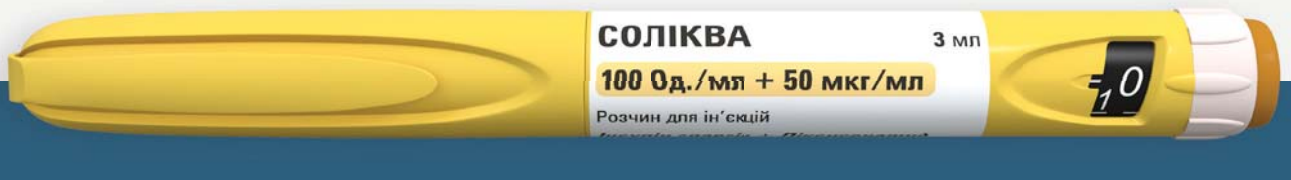
Таким образом, благодаря новым технологичным разработкам контроль гликемии стал еще более простым, удобным, доступным и эффективным.

Подготовила ***Ирина Чумак***

ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c

СОЛІКВА – перша комбінація для кращої компенсації[1,2]



- На **45,5%** більше пацієнтів досягають цілі зниження HbA1c[2*]
- Зменшення частоти епізодів гіпоглікемії на **40,6%**[2*]
- Зниження ризику набору ваги на **61,8%**[2*]
- Краща ШКТ переносимість[**3]
- Одна ін'єкція на добу[3]

Посилання:

* Переваги продемонстровано для пацієнтів, що отримували препарат Соліква у порівнянні з інсуліном гларгін 100 Од/мл та досягли рівня HbA1c<7% ****У порівнянні з прийомом препарату агоністу рецепторів ГПП-1** **1.** Згідно http://www.drlz.com.ua/ станом на 26.09.2019 **2.** Aroda VR et al. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):1972-1980 **3.** Інструкція для медичного застосування препарату Соліква (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 ОД/мл інсуліну гларгіну +50 мкг/мл ліксисенатиду). РП UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України № 1187 від 21.06.2018.

Інформація про препарат Соліква Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018 Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін, ліксисенатид. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксисенатиду. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та їхні аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС A10AE54. Фармакологічні властивості. Препарат Соліква – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгіну (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівнів глюкози в плазмі крові натще) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль постпрандіальних рівнів глюкози). Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих в комбінації з метформіном з метою покращення контролю глікемії, якщо контроль глікемії не досягається при застосуванні метформіну у вигляді монотерапії або метформіну в комбінації з іншим пероральним цукрознижуючим засобом або базальним інсуліном. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Спосіб застосування та дози. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць інсуліну гларгіну в комбінації з 5-20 мкг ліксисенатиду (шприц-ручка Соліква (10-40). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгіну. Ін'єкція препарату Соліква повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. Побічні реакції. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом Соліква, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3: по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України №1187 від 21.06.2018

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00

Зображення моделей, що не є портретами реальних пацієнтів, використовується за ліцензією shutterstock.com

SAUA.SQA.19.09.0645
Oct. 2019

SANOFI