

Інсулінотерапія в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: аспекти призначення в реальній амбулаторно-поліклінічній практиці



Л.К. Соколова

25-28 листопада 2020 р. відбулося чергове засідання у рамках науково-практичного освітнього проекту «Школа ендокринолога», яке, уже традиційно, проходило в онлайн-форматі. Темати, що їх було розглянуто на цьому заході, стали сучасні підходи до діагностики й лікування ендокринних захворювань, а також актуальні проблеми менеджменту пацієнтів із ендокринною патологією. Провідні спеціалісти в галузі ендокринології поділилися власним лікарським досвідом на прикладі реальних клінічних випадків. Зокрема, одному з найактуальніших питань – призначенню інсулінотерапії (ІТ) хворим на цукровий діабет (ЦД) 2 типу лікарями амбулаторно-поліклінічної ланки – присвятили свою доповідь «Інсулінотерапія в реальній амбулаторно-поліклінічній практиці» керівниця відділу клінічної діабетології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова та старша наукова співробітниця відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», кандидат медичних наук Яніна Андріївна Саєнко.



Я.А. Саєнко

На початку свого виступу Л.К. Соколова ознайомила слухачів із проміжними результатами нещодавно проведеного міжнародного дослідження ATOS, отриманими на основі аналізу спостережень 77% учасників із 18 країн світу (n=4527). Метою дослідження було вивчення ефективності та безпеки застосування інсуліну гларгін 300 Од/мл у пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше не отримували ІТ в умовах реальної практики крайнучасниць. Загальна інформація про дослідження ATOS представлена в таблиці 1.

Як було зазначено вище, у дослідженні взяли участь 18 країн, у тому числі 20 центрів і 200 пацієнтів з України. У процесі випробування переведення всіх пацієнтів із ЦД 2 типу на інсулін гларгін відбувалося амбулаторно.

Заздалегідь визначена індивідуальна мета лікування – HbA_{1c} у межах 7-7,5% для більшості пацієнтів – цілком виправдана, з огляду на те, що більшість учасників були старші за 50 років, середня тривалість діабету становила в них 9 років, а також хворі мали в анамнезі застосування ПЦЗП (у багатьох ≥ 2 ПЦЗП). Демографічні характеристики учасників дослідження ATOS представлені в таблиці 2.

Результати дослідження. Первинної кінцевої точки досягли 25,1% учасників (845 із 3373; 95% ДІ 23,6-26,6). Початковий середній рівень HbA_{1c} (9,28%) знизився до 8,19%; 7,77% та 7,34% на 3-му, 6-му, 12-му міс лікування відповідно. Таким чином, через рік спостереження учасники досягли цільового рівня HbA_{1c} .

Динаміка ГПН та ГПСГ представлені в таблицях 3 і 4.

Загалом частота задокументованих у ході дослідження симптомних гіпоглікемій була низькою. Лише 0,04% учасників повідомили про тяжку гіпоглікемію на 6-му та 12-му міс терапії.

Дослідження ATOS підтвердило, що застосування інсуліну гларгін у пацієнтів, які попередньо лікувалися із застосуванням ПЦЗП, асоціюється з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії.

Висновки, зроблені в результаті дослідження ATOS. Аналіз проміжних результатів продемонстрував, що на початку дослідження пацієнти мали високий рівень HbA_{1c} (9,28%), що свідчило про затримку в призначенні ІТ, незважаючи на наявність показань. Загалом 25,1% учасників досягли попередньо визначеного індивідуального цільового HbA_{1c} на 6-му міс лікування. Варто зазначити, що середня зміна дози інсуліну гларгін від початку дослідження до 6-го міс була відносно низькою – у реальних умовах завдяки титруванню дози інсуліну досягти свого цільового рівня HbA_{1c} зможе більша кількість пацієнтів. Середнє значення HbA_{1c} учасників було нижчим за початковий (вихідний) рівень HbA_{1c} . Також спостерігалось зниження ГПН і ГПСГ, що свідчить про поліпшення контролю глікемії (незважаючи на неоптимальне титрування інсуліну гларгін). Частота зафіксованих гіпоглікемічних подій на тлі лікування була низькою.

Отже, у реальному житті в країнах із низьким рівнем доходів призначення інсуліну гларгін у дозі 300 Од/мл хворим на неконтрольований ЦД 2 типу, які попередньо лікувалися ПЦЗП, сприяє покращенню глікемічного контролю при низькому ризикі гіпоглікемії.

Продовжуючи тему ІТ в реальній амбулаторно-поліклінічній практиці, Я.А. Саєнко повідомила про скасування Наказу МОЗ від 26.03.2014 р. № 220, згідно з яким здійснення первинного призначення та корекції ІТ має було здійснюватися виключно в умовах стаціонару на базі профільних ендокринологічних відділень. Водночас чинним

Таблиця 2. Демографічні характеристики учасників на початку дослідження

Демографічні характеристики	Учасники дослідження ATOS (n=4527)
Вік, років	57,2±10,8
<65	n=3342
65-75	n=999
≥75	n=186
Стать	
Чоловіки	n=2190
ІМТ, кг/м ²	29,4±5,5
<25	20,1%
25-30	40%
30-35	26,1%
≥35	13,8%
Тривалість ЦД 2 типу, років	9 (6-13)
1-6	18,3%
5-10	36,3%
≥10	45,4%
Тривалість лікування із застосуванням ПЦЗП, років	9
Кількість застосовуваних ПЦЗП	
1	26,8%
2	49,1%
≥3	24,1%
HbA_{1c}	9,3±1
HbA_{1c} (%)	
7-7,5	2,1%
7,5-8	7,7%
8-9	30,4%
9-10	30,5%
≥10	29,2%
Заздалегідь визначена індивідуальна мета HbA_{1c} (%)	7±0,4
Заздалегідь визначена індивідуальна мета HbA_{1c} (%)	
<7	13,7%
7-7,5	70,3%
7,5-8	11,9%
≥8	4,2%
Глюкоза плазми натще, ммоль/л	11,01
Глюкоза плазми при визначенні глюкометром, ммоль/дл	10,81

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 3. Динаміка ГПН в учасників дослідження ATOS

Період	Початок	3 міс	6 міс	12 міс
Рівень ГПН	11,1	8,1	7,3	6,9

Таблиця 4. Динаміка ГПСГ в учасників дослідження ATOS

Період	Початок	3 міс	6 міс	12 міс
Рівень ГПСГ	10,8	8,1	7,6	7,3

протоколом, обов'язковим до виконання, передбачене загальне правило: призначення ІТ є компетенцією лікаря-ендокринолога, але вже не йдеться про необхідність госпіталізації таких пацієнтів для призначення/корекції ІТ. Окремо протоколом передбачені випадки, коли госпіталізація показана (вагітність, потреба в ІТ в разі оперативного втручання, ускладнення ЦД, гострі інфекційні захворювання). Госпіталізацію у випадках, не визначених протоколом, може бути визнано як порушення його положень, що може стати причиною притягнення лікаря до відповідальності. Безпідставна госпіталізація для призначення препаратів інсуліну може ускладнити пацієнтам реалізацію їхнього права на отримання медичної допомоги та створити бар'єр у своєчасному призначенні лікування. Таким чином, госпіталізація пацієнтів із ЦД 2 типу для призначення/зміни режиму ІТ не є обов'язковою.

Далі Я.А. Саєнко представила увазі слухачів розбір реального клінічного випадку.

Клінічний випадок

Жінка, 60 років. Діагноз ЦД 2 типу встановлено 6 років тому. Спостерігалася в сімейного лікаря. Звернулася за консультацією в амбулаторних умовах зі скаргами на коливання рівня глюкози протягом дня, періодичну спрагу, напади голоду, збільшення маси тіла на 3 кг протягом останнього року. Хворіє на ЦД 2 типу з 2014 року, має обтяжений сімейний анамнез (на ЦД хворів батько). Перебувала на лікуванні в сімейного лікаря, у 2019 р. була направлена до ендокринолога на корекцію лікування через високий рівень HbA_{1c} (11,5%).

Лікування, призначене сімейним лікарем – метформін 1000 мг/добу, гліклазид 120 мг/добу, – отримувала 3 роки.

Лікування, призначене ендокринологом (09.2019), – метформін 2000 мг/добу, гліклазид 120 мг/добу, емпагліфлозин 10 мг/добу. Через 3 міс рівень HbA_{1c} знизився до 9%.

На початку 2020 року ендокринолог запропонувала стаціонар для старту інсулінотерапії. Пацієнтка відмовилася через сімейні обставини.

У квітні 2020 року вона звернулася до ендокринолога повторно. Визначений рівень HbA_{1c} – 9,5%. Був призначений інсулін НПХ 12 Од зранку та 12 Од ввечері, відмінено гліклазид. Таким чином, призначена схема лікування включала: метформін 2000 мг, емпагліфлозин 10 мг, інсулін НПХ

Таблиця 1. Дослідження ATOS: мета, дизайн, учасники та результати	
Мета	Оцінка ефективності й безпеки інсуліну гларгін 300 Од/мл (Gla-300) у країнах із низьким рівнем доходу (загалом 18 країн)
Дизайн	12-місячне міжнародне обсерваційне проспективне багатоцентрове дослідження. Збір даних проводився на початку дослідження, а також через 3; 6; 12 міс після початку лікування із застосуванням Gla-300
Відбір учасників	Дорослі особи віком ≥ 18 років та рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в межах >7 та $\geq 11\%$, які раніше не отримували інсулін та не досягали компенсації ЦД 2 типу на тлі терапії пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП)
Оцінка результатів	- Первинна кінцева точка: % пацієнтів, які досягли заздалегідь визначеного індивідуального цільового значення HbA_{1c} на 6-му міс лікування (для більшості пацієнтів цей показник становив 7-7,5%). - Вторинна кінцева точка: HbA_{1c} на 3-му та 6-му міс лікування; зміна рівня HbA_{1c}, глюкози в плазмі натще (ГПН), глюкози плазми, виміряної пацієнтом самостійно глюкометром (ГПСГ), на 3-му, 6-му, 12-му міс; безпека препарату
Аналіз даних	Описова статистика параметрів ефективності й безпеки

24 Од/добу. Проте пацієнтка й надалі зазначала підвищення рівня глюкози, збільшення маси тіла.

Через 6 міс пацієнтка звернулася за консультацією до Центру інноваційних технологій з такими показниками: HbA_{1c} – 9,2%, постпрандіальна глікемія (ППГ) – 12-13 ммоль/л, ГПН – 9-10 ммоль/л. Таким чином, призначення інсуліну НПХ у дозі 24/добу не допомогло суттєво знизити рівень HbA_{1c} , проте, імовірно, супроводжувалося епізодами гіпоглікемії (що пояснює напади голоду та збільшення маси тіла).

Аналіз клінічного випадку демонструє помилки в менеджменті. А саме:

- З моменту встановлення діагнозу ЦД 2 типу пацієнтка протягом 3 років отримувала подвійну схему пероральної протидіабетичної терапії. Було призначено субоптимальну дозу метформіну (лише 1000 мг), що призвело до утримання високого рівня HbA_{1c} . У даному випадку мала місце затримка інтенсифікації протидіабетичного лікування та несвоєчасне направлення до ендокринолога.
- Незважаючи на високий рівень HbA_{1c} – 11,5%, ендокринолог призначив трьохкомпонентну протидіабетичну схему лікування, що є некоректною тактикою. Хворій також запропоновано стаціонарне лікування для призначення ІТ, що також не є коректним. Як наслідок, затримка інтенсифікації протидіабетичної схеми в пацієнтки з високим HbA_{1c} спричинило розвиток мікро- та макросудинних ускладнень ЦД 2 типу.
- Після призначення ІТ титрування дози інсуліну не проводилося – пацієнтка

постійно отримувала інсулін НПХ у дозі 24 Од/добу. Але, незважаючи на призначення ін'єкційного протидіабетичного препарату, цільових показників глікемії досягнуто не було.

Я.А. Саєнко ще раз підкреслила, що госпіталізація пацієнтів із метою призначення ІТ є абсолютно недоцільною згідно з чинним протоколом. Крім того, за 10 днів перебування в стаціонарі неможливо підібрати оптимальну дозу препаратів інсуліну – зазвичай титрування потребує приблизно 3 місяці.

В описуваному клінічному випадку ми бачимо також показання до призначення комбінації аналогового інсуліну тривалої дії, що дасть можливість досягти нормалізації ГПН, та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) для компенсації ППГ. Така комбінована терапія сприятиме досягненню цільових показників ГПН, ППГ та HbA_{1c} . Дуже важливу роль відіграє зручний режим терапії – 1 ін'єкція 1 р./добу. Глікемічні цілі в такому разі: HbA_{1c} – <7%, ГПН – 4,4-7,2 ммоль/л, ППГ – <10 ммоль/л.

Пацієнтці була запропонована наступна оптимальна схема лікування:

- метформін 2000/добу;
- емпагліфлозин 25 мг/добу;
- препарат Соліква у вигляді шприц-ручки персикового кольору, який містить фіксовану комбінацію інсуліну гларгін та арГПП-1 ліксисенатиду – стартова доза 20 Од (на 20% менше, ніж попередня доза базального інсуліну) з подальшим титруванням. Титрування дози здійснювалося 1 раз на тиждень за рівнем ГПН (1-й тиждень – 20 Од, 2-й тиждень – 24 Од, 3-й тиждень – 26 Од, 4-й тиждень – 28 Од, 5-й тиждень – 30 Од, 6-й тиждень – 32 Од, 7-й тиждень – 32 Од).

Алгоритм титрування дози інсуліну наведений у таблиці 5.

Таблиця 5. Алгоритм титрування дози інсуліну	
Середня ГПН, ммоль/л	Титрація дози (Од/тиж)
>7,8	+4
5,6-7,8	+2
4,4-5,6 (цільова ГПН)	Без змін
<4,4	Від -2 до -4

Препарат **Соліква** – це комбінований ін'єкційний протидіабетичний препарат (містить інсулін гларгін 100 Од/мл у поєднанні з ліксисенатидом у різних концентраціях) із доведеною ефективністю та хорошим профілем безпеки, який випускається у вигляді попередньо наповнених шприц-ручок та призначений для лікування пацієнтів із різними потребами в інсуліні до 60 Од.

Сьогодні доступні два варіанти шприц-ручок препарату Соліква – шприц-ручка Соліква у фіксованому співвідношенні 2:1 (інсулін гларгін 100 Од/мл: 10-40 Од/добу та ліксисенатид 50 мкг/мл: 5-20 мкг/добу) і шприц-ручка Соліква у фіксованому співвідношенні 3:1 (інсулін гларгін 100 Од/мл: 30-60 Од/добу та ліксисенатид 33 мкг/мл: 10-20 мкг/добу).

Висновки

- Згідно з результатами міжнародного дослідження ATOS зазначається затримка своєчасного призначення ІТ пацієнтам із ЦД 2 типу, що може призвести до неадекватного контролю глікемії та розвитку вторинних мікро- і макросудинних ускладнень.

- При лікуванні інсуліном гларгін 300 Од/мл у дослідженні ATOS первинної кінцевої точки досягли 25,1% учасників (845 із 3373; 95% ДІ 23,6-26,6). Початковий середній рівень HbA_{1c} – 9,28% – знизився до 8,19%, 7,77% та 7,34% на 3-му, 6-му, 12-му міс лікування відповідно. Через рік спостереження учасники досягли цільового рівня HbA_{1c} . Був продемонстрований хороший профіль безпеки інсуліну гларгін – лише 0,04% учасників повідомили про тяжку гіпоглікемію на 6-му та 12-му міс терапії.
- В умовах реального життя у країнах із невисоким і низьким рівнем економічного розвитку призначення інсуліну гларгін 300 Од/мл хворим на неконтрольований ЦД 2 типу, які попередньо лікувалися ПЦЗП, сприяє покращенню глікемічного контролю при низькому ризику гіпоглікемії.
- Призначення ІТ може здійснюватися в амбулаторних умовах, тоді як не обґрунтована госпіталізація в стаціонарне відділення може ускладнити пацієнтам реалізацію їхнього права на отримання медичної допомоги та створити бар'єр в отриманні належного лікування.
- Препарат **Соліква** – комбінований ін'єкційний протидіабетичний препарат (містить інсулін гларгін 100 Од/мл у поєднанні з ліксисенатидом у різних концентраціях) із доведеною ефективністю і хорошим профілем безпеки.

Підготувала **Анастасія Козловська**



✂

Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Прізвище, ім'я, по батькові.....

.....

.....

Спеціальність, місце роботи

.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район.....

вулиця.....

корпус.....

Телефон: дом.....

роб.....

моб.....

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис

Здоров'я України

МІДИЧНА ГАЗЕТА

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.

2.

3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?

.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

.....

✂