



Фіксовані комбінації – нова ера в інтенсифікації терапії цукрового діабету 2 типу

20-22 травня 2021 року в Одесі відбулася одна з найочікуваніших подій у вітчизняній ендокринології – науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної діабетології», яка другий рік поспіль отримує підтвердження Європейської комісії з акредитації післядипломної медичної освіти. Конференцію було організовано в змішаному форматі з дотриманням усіх санітарно-епідеміологічних вимог. Незважаючи на те що іноземні доповідачі не змогли бути присутніми особисто, вони підключалися до сесії відповідей і питань, що забезпечило можливість «живого» спілкування. Учасники заходу змогли ознайомитися з успіхами, інноваціями, проблемами і нерозв’язаними задачами діабетологічної галузі, а також із широким спектром найактуальніших тем, як-от запобігання ускладненням цукрового діабету (ЦД) 2 типу у їх лікування і ведення хворих із коморбідною патологією.

Ключові слова: цукровий діабет, цукрознижувальні препарати, глюкоза, інсулінотерапія, ліраглутид



Однією з тем, яка особливо зацікавила слухачів (їй був присвячений цілий блок доповідей), стосувалася проблеми вчасної інтенсифікації терапії ЦД 2 типу. Із сучасними альтернативами базально-

болісного (ББ) режиму інсулінотерапії (ІТ) ознайомив учасників конференції член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров’я (НУОЗ) України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), завідувач відділення профілактичної діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитюк Маньковський.

Як звісно, ЦД 2 типу – схильне до прогресування захворювання, яке не завжди вдається контролювати за допомогою корекції способу життя і застосування пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП). У 30-40% випадків у пацієнтів із ЦД 2 типу виникає потреба в ІТ.

В оновлених рекомендаціях Американської діабетологічної асоціації (ADA) 2021 року представлені цілі глікемічного контролю для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу (табл. 1).

Таким чином, крім рівней глюкози плазми натще (ГПН), постпрандіальної глікемії (ППГ) і рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) з’явилися нові показники, чий контроль важливий для запобігання прогресуванню і розвитку ускладнень: час у цільовому діапазоні (TIR) і час нижче цільового діапазону (TBR).

На жаль, глікемічні цілі далекі від глікемічної реальності: кожен 8-й пацієнт із ЦД має рівень HbA_{1c} >10,0%, кожен 5-й – >9,0%, кожен 2-й – >8,0%. Загалом 64,2% хворих на ЦД 2 типу у світі перебувають у стані декомпенсації (Unger et al., 2008). В Україні ситуація ще гірша: за даними національного реєстру пацієнтів, що отримують інсулін, лише 64% хворих узагалі перевіряють рівень HbA_{1c}, і всього 13% із них вдається досягти компенсації. Однією з причин низького рівня компенсації є відстрочення інтенсифікації терапії ЦД 2 типу, тобто переведення пацієнтів на інсулін. Багато хто з них відмовляється від інтенсифікації через міфи і страхи, пов’язані з ІТ. Основними бар’єрами на шляху інтенсифікації терапії є її складний режим, страх збільшення ваги, гіпоглікемія, зниження якості життя, відсутність розуміння/навчання.

Проте навіть якщо лікарю вдалося вмовити пацієнта використовувати інсулін, це зовсім не гарантує досягнення глікемічного контролю. На рисунку 1 відображені рівні HbA_{1c} у пацієнтів із ЦД 2 типу після призначення інсуліну.

Отже, хоча інсулін і знижує рівень глікемії через 6 міс після початку лікування, у подальшому рівень HbA_{1c} все одно не досягає цільових значень (Smith et al., 2006). Попри всі настанови, у разі недосягнення рекомендованого рівня глікемії інтенсифікація лікування не відбувається.

Провал інтенсифікації також пов’язаний зі складністю і мультифакторіальністю патогенезу ЦД 2 типу, який, крім порушення секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози (ПЗ), залучає практично всі органи і тканини організму, зокрема нирки, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), скелетні м’язи, жирову тканину, центральну нервову систему і печінку (Cernea S. & Raz I., 2011).

Призначення ББ режиму ІТ хворому на ЦД 2 типу асоційовано з низкою проблем і для лікаря, і для пацієнта. Для першого – це збільшення часу на навчання пацієнта відповідному режиму харчування і фізичного навантаження, необхідність додаткового контролю рівня цукру крові з урахуванням можливості розвитку прихованих і явних гіпоглікемій, а також імовірне збільшення маси тіла внаслідок додавання болісного інсуліну. Пацієнта ж відлякують незручна й обтяжлива схема лікування, порушення ритму життя через збільшення кількості ін’єкцій і частоти самоконтролю рівня глюкози, до того ж людина побоюється збільшення ваги і підвищення ризику гіпоглікемії (Резолюція Національної ради експертів, січень 2021).

З огляду на те що ключовими ланками патогенезу ЦД 2 типу є не лише порушення функції β-клітин ПЗ та інсулінорезистентність, а й наявність інкретинового дефекту, застосування фіксованої комбінації базального інсуліну ультратривалої

дії та аналога глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) забезпечує комплексний вплив майже на всі складові патофізіологічного процесу, зокрема:

- головний мозок – підвищення відчуття насичення і зменшення споживання калорій завдяки впливу аГПП-1 на центр насичення гіпоталамуса;
- ПЗ – стимуляція аГПП-1 глюкозо-залежної секреції інсуліну і глюкагону;
- печінка – пригнічення глікогенолізу і глюконеогенезу внаслідок дії базального інсуліну та аГПП-1;
- жирова тканина – активація рецепторів інсуліну завдяки базальному інсуліну;
- ШКТ – сповільнення евакуації вмісту шлунка до дванадцятипалої кишки завдяки аГПП-1;
- скелетні м’язи – підвищення утилізації глюкози завдяки дії базального інсуліну.

Фіксована комбінація базального інсуліну деглюдек і аГПП-1 ліраглутиду сьогодні представлена на вітчизняному фармацевтичному ринку компанією-виробником Novo Nordisk (Данія) під торговою назвою Ксалтофай.

Ліраглутид – аГПП-1, амінокислотний склад якого на 97% гомологічний ГПП-1 людини, але він менш схильний до деградації під дією ферменту дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) внаслідок модифікації молекули нативного ГПП-1. Період напіввиведення ліраглутиду становить 13 год, що дає можливість застосовувати його 1 раз на добу. Програма клінічних досліджень фази 3a і 3b LEAD і дослідження LEADER виявили такі переваги ліраглутиду:

- зниження рівня HbA_{1c} (на 1,1-1,6%);
- зниження рівня ГПН і ППГ протягом 24 год;
- низьку частоту гіпоглікемії;
- значуще зниження маси тіла;
- доведену безпеку довготривалого застосування.

Інша складова препарату Ксалтофай, інсулін деглюдек, характеризується плоским цукрознижувальним профілем дії, який зберігається незалежно від дози (рис. 2).

При цьому період його напіввиведення (25,4 год) вдвічі довший, ніж в інсуліну гларгін у дозі 100 Од (12,5 год), а варіативність дії впродовж доби вчетверо менша.

Серцево-судинна безпека інсуліну деглюдек порівнювалася з такою інсуліну гларгін 100 Од у дослідженні DEVOTE. У результаті співвідношення ризиків становило 0,91 на користь інсуліну деглюдек проти інсуліну гларгін 100 Од (p<0,001). Спостерігали достовірне зниження

Параметр	Ціль терапії
Рівень ГПН	4,4-7,2 ммоль/л
Рівень глюкози в плазмі крові через 2 год після їди (ППГ)	<10 ммоль/л
Рівень HbA _{1c}	≤7%
Час у цільовому діапазоні	>70%
Час нижче цільового діапазону	<4%

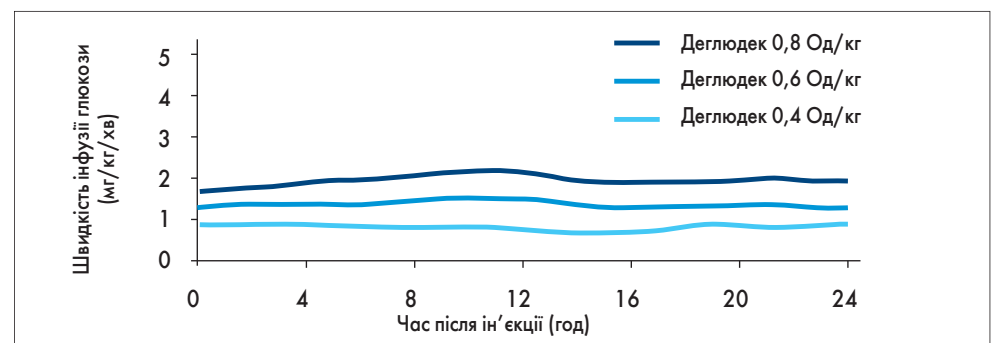
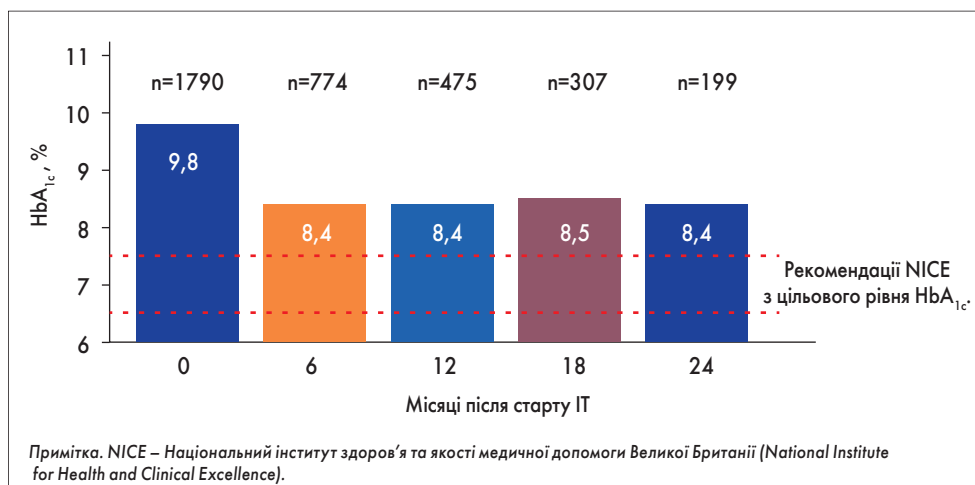


Рис. 1. Дані амбулаторних центрів щодо рівнів HbA_{1c} після призначення інсуліну пацієнтам із ЦД 2 типу (Smith et al., 2006)

Рис. 2. Цукрознижувальний профіль дії препарату деглюдек

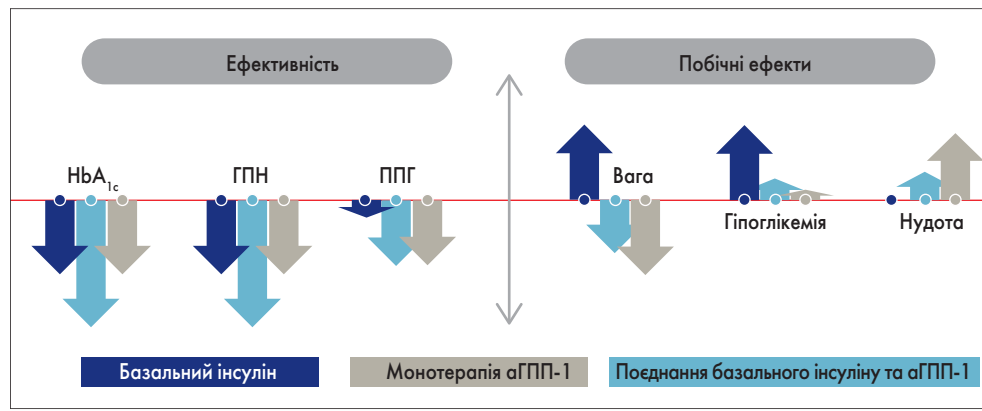


Рис. 3. Профіль ефективність/безпеку фіксованої комбінації і монотерапії базальним інсуліном або аГПП-1

ризик гіпоглікемії на тлі застосування інсуліну деглюдек проти інсуліну гларгін 100 Од: на 40% тяжких і на 53% нічних тяжких гіпоглікемії ($p < 0,001$).

Таким чином, препарату Ксалтофай притаманні особливі властивості, які створюють низку переваг для пацієнтів із ЦД 2 типу:

- застосування 1 раз на добу, незалежно від прийомів їжі, за допомогою однієї шприц-ручки;
- контроль глікемії впродовж доби завдяки зниженню рівня як ГПН, так і ППГ після всіх прийомів їжі;
- легке титрування дози, яке забезпечує сприятливіший профіль переносимості.

Порівняння ефективності і безпеки препарату Ксалтофай із монотерапією базальним інсуліном або аГПП-1 відображена на рисунку 3.

На відміну від комбінації базального і болосного інсулінів у складі ББ режиму ІТ призначення фіксованої комбінації базального інсуліну ультракороткої дії, а також аГПП-1 асоціюється з меншим ризиком гіпоглікемії і забезпечує більшу прихильність пацієнтів унаслідок зменшення кількості ін'єкцій. До того ж цукрознижувальний ефект фіксованої комбінації базального інсуліну ультракороткої дії та аГПП-1 не поступається ББ режиму ІТ в разі застосування меншої дози інсуліну.

Призначення фіксованої комбінації базального інсуліну й аГПП-1 може бути першою лінією інтенсифікації терапії, якщо базального інсуліну недостатньо для контролю діабету. Така комбінація дасть можливість вплинути на ключові патогенетичні ланки прогресування ЦД 2 типу і його ускладнень. Крім того, такий варіант лікування потребує меншої кількості ін'єкцій і пов'язаний із меншим ризиком гіпоглікемії, якщо порівняти з вільною комбінацією аГПП-1, базального інсуліну і ББ режимом ІТ.

Тобто можна стверджувати, що саме клінічна інертність є основною завадою ефективного лікування діабету. Причинами клінічної інертності найчастіше є складність режиму лікування і ризик гіпоглікемії. Застосування фіксованої комбінації Ксалтофай – простий спосіб інтенсифікації лікування, який забезпечує зрівняне або навіть більше зниження рівня HbA_{1c} із низьким ризиком гіпоглікемії і збільшення ваги, порівнюючи з ББ терапією. Режим застосування препарату Ксалтофай підвищує комплаєнс пацієнта, забезпечуючи збереження контролю впродовж тривалого часу.



ім. В.П. Комісаренка НАМН України, доктор медичних наук Олеся Вадимівна Зінич.

В еру доказової медицини вимоги до ефективності, безпеки та якості лікарських засобів (ЛЗ) набули особливої ваги. Утім, навіть незважаючи на відповідність багатьох ЛЗ цим стандартам, майже половина світової популяції пацієнтів ігнорують прийом призначених їм із приводу хронічних захворювань медикаментозних препаратів. Так, рекомендації лікаря не виконують 55,63% хворих із дисліпідемією, 60,24% пацієнтів із остеопорозом і 46,8% хворих на ЦД. Саме тому, крім безпеки, ефективності та якості, останнім часом усе більше уваги звертають на таку характеристику ЛЗ, як пацієнтоорієнтованість, зокрема потреби, прийнятність, і легкість терапії для пацієнта.

Ще 2017 року вийшла друком стаття під назвою «Дизайн фармацевтичних препаратів, орієнтованих на пацієнта», в якій ключовими поняттями виступали прихильність (внутрішня готовність пацієнта виконувати призначення лікаря); розробка фармацевтичних препаратів, орієнтованих на пацієнта; 3D-друк і використання комбінацій із фіксованими дозами. Для підтримки останньої інтервенції Європейською агенцією з лікарських засобів (ЕМА) навіть була створена настанова з розробки комбінованих ЛЗ із фіксованими дозами.

Є три концепції терапевтичного застосування комбінованої терапії:

1. Додаткова терапія: заміна схеми лікування, при якій пацієнт отримує одну зі складових комбінації.
2. Початкова терапія: лікування пацієнтів, які раніше не отримували жодного

з компонентів комбінації (початкова комбінована терапія).

3. Замісна терапія: заміна схеми лікування, яка містила обидва компоненти комбінації.

Історичні передумови створення комбінації базального інсуліну + аГПП-1 виникли ще у 1992 р., коли вперше було продемонстровано, що застосування аГПП-1 у пацієнтів з інсулінзалежним ЦД супроводжувалося зниженням потреби в екзогенному інсуліні вдвічі. У 1999 р. з'явилися перші результати фази 2 клінічного дослідження ексенатиду в пацієнтів, які отримували базальний інсулін. Було показано, що аГПП-1 знижував ППГ в цій категорії пацієнтів. Нарешті, 2011 року було доведено, що застосування комбінації аГПП-1 + базальний інсулін вираженіше знижує рівень HbA_{1c} без гіпоглікемії і збільшення маси тіла проти комбінації базального інсуліну + плацебо (різниця між групами -0,69%; $p < 0,001$).

Застосовуючи комбіновану терапію, ми сподіваємося потенціювати ефекти компонентів комбінації, механізм дії і клінічний вплив на пацієнта (табл. 2).

На сьогодні вже встановлено, що комбінація базального інсуліну й аГПП-1 завдяки комплементарній і адитивній дії забезпечує контроль рівня ГПН і ППГ, знижує ризик гіпоглікемії і збільшення маси тіла і характеризується легкою ініціацією терапії.

Згадані препарати можна використовувати у вигляді фіксованої комбінації (в одному шприці) або ж окремо, у вигляді гнучкої комбінації, яка дає можливість регулювати пропорції компонентів. В одному з досліджень, проведених в Італії, порівнювали фіксовану і гнучку комбінацію базального інсуліну й аГПП-1. Було встановлено:

- Рівень HbA_{1c} знизився проти вихідного на 0,6% в групі гнучкої комбінації (із 8,9 до 8,4%) і на 0,8% – у групі фіксованої (із 8,9 до 8,1%) ($p = 0,189$).
- Маса тіла зменшилася на 2,8 кг у групі гнучкої і на 1,2 кг – у групі фіксованої комбінації.
- Кінцеві дози базального інсуліну були вищими в групі фіксованої комбінації, тоді як вищі дози аГПП-1 – у групі гнучкої.
- Орієнтовна загальна вартість лікування становила в середньому 36,9 ± 12,9 €/тиж/пацієнт і 44,8 ± 9,2 €/тиж/пацієнт відповідно.

Таким чином, вибір фіксованої чи гнучкої комбінації – це, звичайно, вибір лікаря, який має враховувати особливості кожного свого пацієнта, однак легкість застосування і вираженіше зниження рівня глюкози є перевагами фіксованої комбінації.

Інтенсифікація терапії ЦД 2 типу потрібна в кількох варіантах клінічних ситуацій:

Компонент	Механізм регуляції вуглеводного обміну	Вплив на пацієнтів
аГПП-1	<ul style="list-style-type: none"> • зменшення споживання енергії; • відчуття швидкого насичення; • глюкозозалежний вплив на секрецію інсуліну і глюкагону; • сповільнене спорожнення шлунка 	<ul style="list-style-type: none"> • контроль рівня ГПН і ППГ; • досягнення нормального рівня HbA_{1c} у 40-60% пацієнтів; • зниження ризику гіпоглікемії; • зменшення маси тіла (на 1-4 кг); • легка ініціація
Базальний інсулін	<ul style="list-style-type: none"> • інгібування продукції глюкози в печінці; • активація інсулінових рецепторів; • підвищення утилізації глюкози (відпочинок β-клітин) 	<ul style="list-style-type: none"> • контроль глікемії натще і вночі; • досягнення нормального рівня HbA_{1c} у 50-60% пацієнтів; • підвищення ризику гіпоглікемії; • збільшення маси тіла (на 1-4 кг); • легка ініціація

1. Пацієнт отримував ПЦЗП, однак цільових рівнів глюкози досягти не вдалося. Отже, ми можемо:

- призначити базальний інсулін;
- застосувати фіксовану комбінацію іДегЛіра.

2. Пацієнт уже отримує базальний інсулін. У такому разі терапевтичні опції складаються з:

- призначення препарату іДегЛіра;
- продовження подальшого титрування базального інсуліну;
- переходу на ББ режим.

Для відображення переваг і недоліків кожного з варіантів, а саме вираженості цукрознижувального ефекту і ризику розвитку гіпоглікемії, варто розглянути результати клінічних досліджень.

Ефективність і безпека комбінації препарату іДегЛіра + базальні інсуліни порівнювалися в дослідженнях DUAL I (деглюдек) і DUAL IX (гларгін 100 Од). Результати показали, що препарат іДегЛіра достовірно краще знижував рівень HbA_{1c}, ніж деглюдек і гларгін, на -0,65% (95% ДІ від -0,76 до -0,53; $p < 0,001$) і на 0,36% (95% ДІ від -0,5 до -0,21; $p < 0,001$) від вихідного рівня відповідно. Щодо гіпоглікемії, то на фіксованій комбінації частота випадків гіпоглікемії знижувалася, проти інсулінів деглюдек і гларгін, на 37% і на 58% відповідно. Крім того, у дослідженні DUAL IX при застосуванні препарату іДегЛіра загальна добова доза інсуліну в середньому була нижчою на 17 Од дози гларгін 100 Од, а різниця у вазі між групами становила -1,92 кг, у дослідженні DUAL I – на 15 Од і на -2,8 кг відповідно.

При порівнянні препарату іДегЛіра з подальшим титруванням інсуліну гларгін 100 Од фіксована комбінація знову мала переваги над базальним інсуліном у зниженні як рівня HbA_{1c} (-0,59; 95% ДІ від -0,74 до -0,45; $p < 0,001$), так і частоти гіпоглікемії (на 57%). Знову ж, на тлі прийому препарату іДегЛіра пацієнти досягли контролю дозою інсуліну на 25 Од нижчою, ніж при титруванні базального інсуліну, а різниця в динаміці ваги становила -3,2 кг (дослідження DUAL V).

Нарешті, порівняння фіксованої комбінації іДегЛіра з ББ режимом ІТ не виявило відмінностей у вираженості цукрознижувального ефекту, однак іДегЛіра спричинювала на 89% менше гіпоглікемії, що знову свідчить на користь комбінації. Середня добова доза інсуліну в пацієнтів, які застосовували комбінований препарат іДегЛіра, була на 44 Од нижчою, ніж у тих, хто отримував ББ терапію, а різниця у вазі становила -3,5 кг.

Важливість нижчої добової дози інсуліну пояснюється тим, що інсулін має обмежений фізіологічний діапазон концентрацій. Не лише занадто низькі, але й занадто високі системні рівні інсуліну шкідливі для функціонування організму. Саме тому за можливості використання нижчих доз інсуліну для компенсації ЦД 2 типу варто віддавати перевагу саме таким терапевтичним опціям.

Незважаючи на ефективність, жоден із пероральних і ін'єкційних ЦЗП не допоможе пацієнтові досягнути цільових значень глікемії, якщо він їх не прийматиме. В одному з досліджень було показано, що одним із найвагоміших факторів, що підвищує частоту навмисного пропуску інсуліну, є кількість ін'єкцій на добу. Далеко

Продовження на стор. 16.

Фіксовані комбінації — нова ера в інтенсифікації терапії цукрового діабету 2 типу

Продовження. Початок на стор. 14.

не всі пацієнти налаштовані дотримуватися режиму 4 ін'єкції на день, а якщо це літня людина, то вона взагалі може забути вколоти інсулін. З огляду на цей аспект, комбінація Ксалтофай однозначно має перевагу перед іншими режимами інтенсифікації терапії ЦД 2 типу, зменшуючи кількість ін'єкцій із 28 до 7 на тиждень.

При переході на фіксовану комбінацію іДегЛіра постає питання: як довго пацієнт зможе отримувати подібне лікування до переходу на наступний етап інтенсифікації? На це питання відповіли результати дослідження V.R. Agoda та співавт.: науковці порівняли тривалість терапії до потреби в інтенсифікації в пацієнтів, які отримували інсулін гларгін 100 Од або комбінацію іДегЛіра. Було встановлено, що медіана часу до виникнення необхідності в інтенсифікації терапії становила понад 2 роки для препарату іДегЛіра і приблизно 1 рік — для базального інсуліну гларгін 100 Од. За весь період дослідження (104 тиж) потреба в інтенсифікації терапії виникла в 37,4% учасників групи препарату іДегЛіра та в 66,2% пацієнтів групи інсуліну гларгін 100 Од. Знову ж, середня добова доза інсуліну при використанні фіксованої комбінації була нижчою, ніж на терапії базальним інсуліном — 37 Од і 52 Од відповідно.

Таким чином, іДегЛіра (Ксалтофай) має низку очевидних переваг для інтенсифікації терапії пацієнтів із ЦД 2 типу. Зокрема:

- спільне введення двох компонентів за допомогою однієї ін'єкції на добу;
- вираженіше зниження рівня HbA_{1c}, якщо порівняти з кожним компонентом окремо;
- потреба в меншій кількості вимірів рівня глюкози шляхом самоконтролю;
- нижча доза інсуліну;
- нейтральний або навіть позитивний вплив на вагу (при переведенні з терапії інсуліном);
- менший ризик гіпоглікемії;
- покращена шлунково-кишкова переносимість аГПП-1 завдяки поступовому збільшенню дози проти індивідуального його введення.



Досвідом практичного застосування фіксованої комбінації Ксалтофай в умовах реальної клінічної практики поділилася колега з Угорщини, професор кафедри внутрішньої медицини та гематології Університету Земмельвейса (м. Будапешт, Угорщина), професор Нора Хосзуфалуші.

іДегЛіра (Ксалтофай) активно використовується в Угорщині впродовж останніх п'яти років. Показаннями для його призначення є:

- потреба в інтенсифікації після ПЦЗП;
- недостатній контроль глікемії на базальному інсуліні;
- потреба в спрощеному режимі терапії в пацієнтів, які не можуть або відмовляються використовувати ББ терапію.

Для тактики ведення і демонстрації результатів практичного використання комбінованого препарату Ксалтофай у кожній із цих ситуацій варто розглянути кілька клінічних випадків, в яких було вирішено призначити фіксовану комбінацію.

Клінічний випадок 1

Пацієнт, 81 рік. В анамнезі: із 1990 року хворіє на артеріальну гіпертензію і гіперхолестеринемію; 2002 року був виявлений ЦД 2 типу, пацієнтові було призначено метформін і препарат сульфонілсечовини.

Уперше звернувся до лікаря у 2005 р. з приводу дуже великої ваги.

На момент первинного огляду рівень HbA_{1c} становив 5,7%; вага досягла 110 кг при зрості 180 см (індекс маси тіла (ІМТ) = 34 кг/м²). З пацієнтом була проведена бесіда і навчання, до режиму терапії додано рекомендації з модифікації способу життя. У результаті у 2007 р. вага пацієнта знизилася на 6 кг, вдалося також досягти цілей глікемічного контролю.

2008 рік: рівень HbA_{1c} виріс і коливався в межах 7,4-7,8%, через що до схеми терапії був доданий інгібітор ДПП-4.

2009 рік: рівень HbA_{1c} становив 7,8%, тому було прийнято рішення інтенсифікувати терапію шляхом додавання базального інсуліну детемір. На призначеному лікуванні рівень HbA_{1c} утримувався в межах цільових показників (5,5-7,0%), однак спостерігалось збільшення маси тіла (на 5 кг).

2010 рік: пацієнтові встановлено діагноз «Ішемічна хвороба серця», а 2011 року рівень HbA_{1c} знову виріс, що свідчило про потребу в подальшій інтенсифікації ІТ. Пацієнтові визначили рівень С-пептиду, який

становив 5,86 нг/мл, і було вирішено переключитися з інсуліну на аГПП-1 ліраглутид, який, крім іншого, має кардіопротекторний ефект. Таким чином, пацієнт приймав метформін, препарат сульфонілсечовини і ліраглутид. Через 6 міс такої терапії маса тіла знизилася на 8 кг, а рівень HbA_{1c} — до 7,5%.

2012 рік: рівень HbA_{1c} коливався в межах 7,5-8,7%, вага зросла до 106 кг. Було прийнято рішення знов призначити детемір, однак досягти контролю глікемії не вдалося навіть при титруванні дози та ін'єкціях інсуліну 2-3 р./добу, рівень HbA_{1c} перебував у межах 7,5-8,7% впродовж 2012 року.

2013 рік: рівень HbA_{1c} становив 8,2%, режим терапії був змінений, пацієнт отримував детемір, метформін і піоглітазон. У результаті у 2013-2015 рр. значення HbA_{1c} зберігалися на рівні 6,7-7,9%.

У 2016 р. в Угорщині з'явився препарат Ксалтофай, а оскільки хворий мав високий ІМТ, коморбідну серцево-судинну патологію і відповідав характеристикам пацієнтів із дослідження DUAL V, було прийнято рішення перевести його на фіксовану комбінацію іДегЛіра і додати емпагліфлозин для кардіопротекції. Стартова доза становила 16 Од інсуліну деглюдек, тому що пацієнта переводили з базального інсуліну. Титрування дози відбувалася двічі на тиждень на основі середнього рівня ГПН за три попередні дні до досягнення цільових показників. Для цього конкретного пацієнта цільовий рівень ГПН становив не 4,0-5,0 ммоль/л, як у дослідженнях DUAL, а був комфортнішим — 5,0-6,0 ммоль/л, але обов'язково <6,5 ммоль/л, про що потрібно наголосити пацієнту. Зниження рівня ГПН нижче 6,4 ммоль/л особливо важливе, адже при рівні ГПН >6,4 ммоль/л відсутня перша фаза секреції інсуліну. Узагальнені результати

Дата	Показання	HbA _{1c} , %	Вага, кг	Гіпоглікемія	Лікування
2015 р.	Високий рівень HbA _{1c} і маси тіла	7,7	106,5 кг	Відсутня	Детемір (22 Од) + метформін + піоглітазон
2021 р.		6,0	91,0 кг	Відсутня	іДегЛіра + метформін + емпагліфлозин

Дата	С-пептид, нг/мл (норма — 0,8-4,2)	Глюкоза в плазмі крові, ммоль/л
09.07.2018	0,36	???
10.07.2018	0,17	5,6
28.05.2019	0,46	7,7
17.02.2020	1,22	9,0
06.05.2021	0,33	5,6

Дата	Показання	HbA _{1c} , %	Вага, кг	Гіпоглікемія	Лікування
2019 р.	Гіпоглікемія	7,6	70	Часта	ББ режим ІТ в дозі 39 Од
2021 р.		7,6	55	Відсутня	іДегЛіра в дозі 18 Од + метформін

терапії фіксованою комбінацією Ксалтофай для цього пацієнта відображені в таблиці 3.

Отже, призначення пацієнтові препарату з фіксованою комбінацією Ксалтофай не тільки забезпечило компенсацію ЦД 2 типу, але й допомогло знизити масу тіла на 15 кг.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка, 81 рік. З анамнезу: діагноз ЦД 2 типу і гіпертонічної хвороби встановлений 1992 року. У 1997 р. пацієнтка почала приймати ПЦЗП, у 2002 р. — базальний інсулін, з 2013 р. — багаторазові ін'єкції спочатку людського, а потім аналогів інсуліну. У 2015 р. розвинулася сенсорна нейропатія, а у 2018 р. — периферичний облітеруючий ендартеріт, з приводу якого проводили ангіопластику і стентування стенової артерії. У 2018 р. пацієнтка була госпіталізована через транзиторну ниркову недостатність.

Уперше звернулася у 2019 р., тому що напередодні відчула сильний біль за грудниною, і в момент вимірювання рівня глюкози в крові була виявлена гіпоглікемія (рівень глюкози — 2,7 ммоль/л). Під час обстеження в жінки був діагностований гострий коронарний інфаркт без підйому сегмента ST, проведена коронарографія. Як виявилось, епізоди нетяжкої гіпоглікемії часто виникали в пацієнтки і раніше.

Пацієнтці виміряли рівень С-пептиду, динаміка якого в кореляції з рівнем глюкози в плазмі крові наведена в таблиці 4.

Було вирішено перевести пацієнтку на препарат іДегЛіра в дозі 16 Од, титрування дози проводили раз на тиждень по 2 кроки дози до цільового рівня ГПН в діапазоні 5,5-5,6 ммоль/л. Узагальнені результати терапії фіксованою комбінацією Ксалтофай відображені в таблиці 5.

Отже, призначення цій пацієнтці препарату Ксалтофай забезпечило компенсацію ЦД 2 типу, зниження маси тіла на 15 кг і дало можливість уникнути гіпоглікемії.

Таким чином, іДегЛіра (Ксалтофай) — це революційна і дуже зручна заміна ББ режиму терапії ЦД 2 типу. Використання цього препарату не лише у клінічних дослідженнях, але й в умовах реальної клінічної практики супроводжується:

- мінімальним ризиком виникнення гіпоглікемії і збільшення ваги;
- тривалою ефективністю перед виникненням потреби в наступному етапі інтенсифікації терапії;
- кардіоваскулярними перевагами.

Про успіх науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної діабетології» свідчить не тільки широкий інтерес учасників заходу до виступів спікерів, а й більш як 30 тисяч підключень онлайн. Учасники заходу отримали надзвичайно важливу інформацію з актуальних питань не лише клінічної діабетології, а й щодо низки інших проблем ендокринології і до того ж ознайомилися з досвідом застосування нового простого, безпечного та ефективного, способу інтенсифікації терапії пацієнтів із ЦД 2 типу — комбінованого препарату іДегЛіра (Ксалтофай).

Підготувала Ганна Кирпач

Список літератури — у редакції.



КСАЛТОФАЙ — нова ера в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Вперше



У порівнянні з базал-болюсною інсулінотерапією:

- **В 6 разів більше** пацієнтів досягають рівня $HbA1c < 7\%$ без збільшення маси тіла та гіпоглікемії¹
- **До 5 разів менше** ін'єкцій на день¹



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСАЛТОФАЙ (XULTOPHY)***

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.08.2020 № 1896. Реєстраційне посвідчення № UA/18253/01/01. **Склад:** діючі речовини: інсулін деглюдек, ліраглутид; допоміжні речовини: гліцерин, фенол, цинку ацетат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10А Е56. **Показання.** Лікарський засіб Ксалтофай застосовують при недостатньо контрольованому цукровому діабеті II типу у дорослих з метою покращення глікемічного контролю як доповнення до дієти, фізичних вправ та інших пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів, які вказані у списку допоміжних речовин. **Дозування.** Лікарський засіб Ксалтофай вводиться підшкірно один раз на добу. Лікарський засіб Ксалтофай можна вводити у будь-який час протягом дня, бажано в один той же самий час. **Доза** лікарського засобу Ксалтофай підбирається із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта. **Побічні реакції.** Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями при лікуванні лікарським засобом Ксалтофай були гіпоглікемія і побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. **Порушення з боку імунної системи.** Порушення з боку обміну речовин та харчування. **Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.** Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів. **Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин.** Загальні розлади і порушення у місці введення. **Показники лабораторних досліджень.** **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** До першого використання: зберігати у холодильнику (при температурі 2–8°C). Зберігати не надто близько від морозильної камери. Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду.** 10.12.2020.

Посилання:

1. Billings L et al. Diabetes care. 2018; 41(5): 1009-1016.

* Ново Нордиск®.

** Ксалтофай — інсулін деглюдек/ліраглутид (технологія рДНК) для підшкірного введення.

*** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15, телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua