

Ефективність фіксованої комбінації інсуліну деглюдек і ліраглутиду в різних груп пацієнтів та її місце в клінічній практиці

ІДегЛіра (Ксалтофай) – це нова фіксована комбінація базального інсуліну деглюдек і агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) ліраглутиду [1].* Переваги комбінованої терапії базальним інсуліном і арГПП-1 добре відомі [2]. Важливо, що препарати цих двох класів виявляють взаємодоповнювальний вплив на глікемічний контроль: деглюдек знижує рівень глюкози в плазмі крові натще (ГПН), тоді як ліраглутид знижує рівень ГПН і постпрандіальну глікемію (ППГ) [3-5]. Крім того, дослідження показали, що ліраглутид має кардіопротекторні властивості [6], покращує функцію β-клітин і відновлює фізіологічну секрецію інсуліну у відповідь на прийом їжі [7, 8], є також докази того, що ліраглутид може зберегти функцію β-клітин на початкових етапах цукрового діабету (ЦД) 2 типу [9].

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ІДегЛіра, інсулін, деглюдек, ліраглутид, HbA_{1c}, гіпоглікемія, реальна клінічна практика, США.

Ефективність і безпеку ІДегЛіра (Ксалтофай) в пацієнтів із ЦД 2 типу досліджували в рамках програми клінічних досліджень DUAL, у ході якої застосування препарату забезпечувало кращий або такий самий контроль глікемії, що і препарати порівняння, із додатковими перевагами у вигляді меншого ризику виникнення гіпоглікемії та збільшення маси тіла проти інших схем інсулінотерапії [10-16]. Результатом, який довів успішність цієї клінічної програми серед широкого кола пацієнтів, став той факт, що з 2014 року препарат Ксалтофай був схвалений до застосування в 55 країнах світу. Станом на лютий 2019 року в Європі і Сполучених Штатах він рекомендований для покращення глікемічного контролю дорослим із недостатньо контрольованим ЦД 2 типу додатково до дієти, фізичних вправ і пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) [1, 17].

Сучасні настанови Американської діабетологічної асоціації і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету рекомендують інтенсифікувати терапію ЦД 2 типу ін'єкціями, коли не вдається досягти глікемічного контролю за допомогою ПЦЗП, при цьому арГПП-1 у більшості випадків рекомендовані як препарати першого вибору [18, 19]. У пацієнтів із рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) >10% або на 2% вище їхнього індивідуального цільового рівня фіксовану комбінацію ІДегЛіра (Ксалтофай) можна розглядати як перший ін'єкційний засіб [19].

Хоча результати застосування даної фіксованої комбінації в умовах реальної клінічної практики в американських пацієнтів ще не опубліковані, результати європейського дослідження показали, що лікування комбінованим препаратом ІДегЛіра (Ксалтофай) сприяло значущому зниженню рівня HbA_{1c}, не супроводжувалося збільшенням маси тіла і знижувало ризик гіпоглікемії після 6 міс лікування проти базових схем [20]. Це підтверджується й результатами опитування лікарів первинної ланки та ендокринологів. Більшість лікарів повідомили, що призначення препарату забезпечує більшу задоволеність пацієнтів лікуванням за кількома параметрами, у тому числі кількістю ін'єкцій і відсутністю збільшення ваги проти базально-болусної (ББ) терапії, що вказує на потенціал застосування ІДегЛіра (Ксалтофай) для подолання клінічної інертності [21].

У статті наведено клінічні випадки ефективного застосування комбінації ІДегЛіра (Ксалтофай) в умовах реальної клінічної практики в США, а також розглянуто її ефективність в популяціях, досліджених в DUAL, у розрізі представлених клінічних випадків.

Методи

Було проведено прицільний огляд літератури, доповнений відомими авторам дослідженнями, а також двома клінічними випадками, які демонструють клінічний досвід застосування ІДегЛіра (Ксалтофай).

Переваги комбінації базального інсуліну і арГПП-1

ІДегЛіра (Ксалтофай) поєднує в одній ін'єкції два препарати з взаємодоповнювальними механізмами дії, застосовується 1 раз на добу.

Деглюдек, період напіввиведення якого становить приблизно 25 год, знижує рівень ГПН, тоді як ліраглутид, із періодом напіввиведення приблизно 13 год, зменшує коливання рівня ГПН і ППГ [3, 4, 22].

Механізми, які відповідають за їхню стабільність і тривалість дії, зокрема утворення мультитетрамерних ланцюгів деглюдеку [23] і уповільнене вивільнення ліраглутиду з місця ін'єкції, разом зі зниженою швидкістю виведення [24], дають можливість застосовувати їх 1 раз на добу. Ліраглутид імітує дію природного ГПП-1, посилюючи секрецію інсуліну та пригнічуючи глюкозозалежну секрецію глюкагону [25]. Оскільки механізм дії арГПП-1 є глюкозозалежним, їх комбінація з деглюдеком допомагає досягти глікемічного контролю з меншим ризиком розвитку гіпоглікемії, ніж лікування лише базальним інсуліном [11].

Комбінація деглюдеку і ліраглутиду також є підходящою схемою лікування для пацієнтів із нирковою недостатністю, оскільки деглюдек має низьку фармакодинамічну варіабельність [26], а ліраглутид, на відміну від інших арГПП-1, таких як ексенатид, виводиться переважно не нирками, а шляхом повного розпаду, який, імовірно, відбувається під впливом ендопептидаз, дипептидилпептидази-4 і нейтральної ендопептидази [27, 28].

Крім того, завдяки здатності ліраглутиду знижувати масу тіла використання ІДегЛіра (Ксалтофай) асоціюється зі втратою ваги або відсутністю впливу на неї на відміну від збільшення ваги на тлі використання лише базального інсуліну [10, 14, 15].

Для оцінки серцево-судинної безпеки компонентів ІДегЛіра (Ксалтофай) були проведені дослідження серцево-судинних наслідків (ДССН). Результати дослідження LEADER продемонстрували, що частота виникнення

перших серйозних серцево-судинних подій (МАСЕ), визначених як смерть від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт міокарда або нефатальний інсульт, у пацієнтів із ЦД 2 типу і високим серцево-судинним ризиком була нижчою в разі використання ліраглутиду в добовій дозі 1,8 мг проти плацебо [6]. Лише в пацієнтів, які отримують максимальну дозу ІДегЛіра (Ксалтофай), можна очікувати переваг від кардіопротекторних властивостей ліраглутиду, але ДССН іншого арГПП-1, семаглутиду, показало, що зниження серцево-судинного ризику при використанні доз 0,5 або 1,0 мг 1 раз на тиждень було порівняним [29].

У дослідженні ORIGIN прийом інсуліну гларгін у дозі 100 Од/мл (IGlar U100) супроводжувався такою самою частотою серцево-судинних наслідків, як і стандартне лікування [30]. У DEVOTE деглюдек у дозі 100 Од/мл 1 раз на добу за частотою МАСЕ не поступався інсуліну гларгін в аналогічній дозі [31]. Хоча ДССН для ІДегЛіра (Ксалтофай) не проводилися, результати програми клінічних випробувань DUAL показали, що лікування даною фіксованою комбінацією пов'язане з низьким ризиком збільшення ваги й розвитку гіпоглікемії [1, 10-12, 14-17, 32, 33] і покращенням інших серцево-судинних факторів ризику, таких як ліпідний профіль [34]. Крім того, субаналіз дослідження DEVOTE продемонстрував, що одночасне застосування ліраглутиду в дозі 1,8 мг із базальним інсуліном (деглюдек або IGlar U100) характеризувалося значно нижчим ризиком МАСЕ і смерті в пацієнтів із ЦД 2 типу і високим серцево-судинним ризиком, ніж застосування лише базального інсуліну [35]. Знову ж таки, важливо

зазначити, що середня доза препарату ІДегЛіра (Ксалтофай) в клінічній практиці, імовірно, буде нижчою за еквівалентні дози компонентів у цьому субаналізі.

Огляд програми клінічних випробувань DUAL

До програми клінічних випробувань DUAL увійшло 9 досліджень, під час яких ІДегЛіра (Ксалтофай) досліджували на великій популяції пацієнтів із ЦД 2 типу. Було продемонстровано вищу ефективність препарату проти інших.

Цей огляд зосереджується на 6 дослідженнях, що стосуються наведених клінічних випадків (табл.). У DUAL I [10] досліджували ефективність і безпеку ІДегЛіра (Ксалтофай), порівнюючи її з монокомпонентами, у пацієнтів із ЦД 2 типу, який раніше не контролювався метформіном із піоглітазоном або без нього. У DUAL III [12] порівнювали ефективність і безпеку ІДегЛіра (Ксалтофай) і арГПП-1. У DUAL V (вища ефективність) [14] і DUAL VII (порівняння ефективності) [15] порівнювали ефективність і безпеку ІДегЛіра (Ксалтофай) з продовженням титрування IGlar U100 і ББ терапією відповідно в пацієнтів із ЦД 2 типу, який не контролювався за допомогою застосування 20-50 Од IGlar U100 і метформіну. У DUAL VIII [36] досліджували тривалість дії ІДегЛіра (Ксалтофай) проти такої IGlar U100. У DUAL IX [32] оцінювали безпеку й ефективність ІДегЛіра (Ксалтофай) як доповнення до терапії інгібіторами натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (ІНЗКТГ-2).

Усі згадані дослідження мали 26-тижневий період лікування; стійкість результатів, отриманих в основному дослідженні DUAL I, вивчали протягом додаткової 26-тижневої фази [37]. У дослідженні DUAL VIII тривалістю 104 тиж (також мало визначені кінцеві точки на 26-му тижні) графік відвідувань відображав рутинну клінічну практику [36, 38].

У програмі клінічних досліджень DUAL початкова доза ІДегЛіра (Ксалтофай) становила 10 кроків дози на добу (10 Од інсуліну деглюдек /

Таблиця. Огляд клінічних випробувань DUAL I, II, III, V, VII, VIII та IX ІДегЛіра (Ксалтофай) в пацієнтів із ЦД 2 типу

Дослідження	Тривалість лікування (тижні)	Пацієнти	Препарат порівняння	Зміна рівня HbA _{1c} , %: РРГЛ ІДегЛіра – препарат порівняння (95% ДІ), р	Підтверджена гіпоглікемія: КВ ІДегЛіра / препарат порівняння (95% ДІ), р	Зміни маси тіла, кг: РРГЛ ІДегЛіра – препарат порівняння (95% ДІ), р	Доза інсуліну на МЗД: РРГЛ ІДегЛіра – препарат порівняння (95% ДІ), р
DUAL I [10]	26	Не досягли контролю на метформіні ± піоглітазон (n=1,663)	Інсулін деглюдек (дозування необмежене) Ліраглутид 1,8 мг	-0,47 (от -0,58 до -0,36), <0,0001* -0,64 (от -0,75 до -0,53), <0,0001†	0,68 (0,53-0,87), 0,0023 7,61 (5,17-11,21), <0,0001	-2,2 (от -2,64 до -1,80), <0,0001 2,4 (2,02-2,86), <0,0001	-14,9 (от -17,14 до -12,66), <0,0001 НЗ
DUAL I (продовження) [37]	52	Не досягли контролю на метформіні ± піоглітазон (n=1,311)	Інсулін деглюдек (дозування необмежене) Ліраглутид 1,8 мг	-0,46 (от -0,57 до -0,34), <0,0001 -0,65 (от -0,76 до -0,53), <0,0001	0,63 (0,50-0,79), <0,0001 8,52 (6,09-11,93), <0,0001	-2,8 (НП), <0,0001 2,7 (НП), <0,0001	-23,4 (от -26,4 до -20,3), <0,0001 НЗ
DUAL III [12]	26	Не досягли контролю на арГПП-1 + метформін ± СС ± піоглітазон (n=438)	АрГПП-1	-0,94 (от -1,11 до -0,78), <0,0001†	25,36 (10,6-60,5), <0,001	2,9 (2,17-3,62), <0,001	НЗ
DUAL V [14]	26	Не досягли контролю на метформіні + IGlar U100 20-50 Од (n=557)	IGlar U100	-0,59 (от -0,74 до -0,45), <0,0001†	0,43 (0,30-0,61), <0,001	-3,2 (-3,77 до 2,64), <0,001	-25,5 (-28,90 до -22,05), <0,001
DUAL VII [15]	26	Не досягли контролю на метформіні + IGlar U100 20-50 Од (n=506)	IGlar U100 + інсулін аспарт	-0,02 (от -0,16 до -0,12), <0,0001†	0,39 (0,29-0,51), <0,0001	-3,6 (от -4,2 до -2,9), <0,0001	-44,5 (от -48,3 до -40,7), <0,0001
DUAL VIII [36]	104	Не досягли на метформіні, СС, глініді, піоглітазоні або контролю іДПП-4 (n=1,012)	IGlar U100	НЗ‡	0,44 (0,33-0,60), <0,0001	-1,7 (-2,47 до -0,93), <0,0001	-14,9 (от -17,41 до -12,47), <0,0001
DUAL VIII, попередній 26-тижневий аналіз [38]	26	Не досягли контролю на метформіні, СС, глініді, піоглітазоні або іДПП-4 (n=1,012)	IGlar U100	-0,47 (от -0,58 до -0,36), <0,0001	0,56 (0,39-0,82), 0,0023	-1,6 (от -2,00 до -1,13), <0,0001	-13,0 (от -15,3 до -10,99), <0,0001
DUAL IX [32]	26	Не досягли контролю на ІНЗКТГ-2 (n=420)	IGlar U100	-0,36 (от -0,50 до -0,21), <0,0001†	0,42 (0,23-0,75), 0,0035	-1,9 (от -2,64 до -1,19), <0,0001	-15,4 (от -19,60 до -11,13), <0,0001

Примітки: * – підтверджена не менша ефективність ІДегЛіра; † – підтверджена вища ефективність ІДегЛіра; ‡ – кінцева точка не аналізувалася на 104-му тижні у DUAL VIII; КВ – коефіцієнт вірогідності; РРГЛ – розрахована різниця між групами лікування; НЗ – не застосовується; НП – не повідомляється; ВШ – відношення шансів; СС – сульфонілсечовина.

* Зазначена комбінація зареєстрована в 2020 р. в Україні під торговою назвою **Ксалтофай** (компанія «Ново Нордіск») і показана при недостатньо контрольованому цукровому діабеті (ЦД) 2 типу в дорослих пацієнтів для покращення глікемічного контролю як доповнення до дієти, фізичних вправ та інших пероральних лікарських засобів для лікування ЦД

0,36 мг ліраглутиду) у пацієнтів, які попередньо не отримували базальний інсулін або арГПП-1, і 16 кроків дози на добу (16 Од інсуліну деглюдек / 0,58 мг ліраглутиду) у пацієнтів із ЦД, який не контролювався за допомогою базального інсуліну або арГПП-1. Максимальна доза становила 50 кроків дози на добу (50 Од інсуліну деглюдек / 1,8 мг ліраглутиду) незалежно від попередньої терапії [1]. У цих 6 дослідженнях дози ІДегЛіра (Ксалтофай) корегували двічі на тиждень, щоб досягти цільового значення ГПН 4,0-5,0 ммоль/л (72-90 мг/дл).

Первинною кінцевою точкою в більшості з цих досліджень була зміна рівня HbA_{1c} від вихідного після 26 тиж лікування. У DUAL VIII первинною кінцевою точкою був час від рандомізації до неадекватного контролю глікемії та потреби в інтенсифікації лікування, що визначався як рівень $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ під час двох послідовних відвідувань починаючи з 26-го тиж, у тому числі 26-й тиж, якщо рівень HbA_{1c} становив $\geq 7,0\%$ на 12-му тиж.

Зниження рівня HbA_{1c} після 26 тиж лікування при застосуванні ІДегЛіра (Ксалтофай) було достовірно вищим, ніж у разі використання препаратів порівняння в дослідженнях DUAL III, V, VIII і IX, і не поступалося зниженню рівня HbA_{1c} , яке спостерігали при ББ терапії в DUAL VII.

У DUAL I комбінований препарат ІДегЛіра (Ксалтофай) більш значуще знижував рівень HbA_{1c} , ніж деглюдек або ліраглутид, відповідаючи критеріям не меншої ефективності, ніж інсулін деглюдек, і більшої ефективності, ніж ліраглутид [10].

Достовірно вираженіше зниження рівня HbA_{1c} на тлі терапії комбінацією ІДегЛіра (Ксалтофай) зберіглося протягом 52 тиж [37]. У DUAL VIII медіана часу до інтенсифікації лікування була достовірно більшою в пацієнтів, які отримували препарат ІДегЛіра (Ксалтофай), проти тих, кому був призначений ІГлар U100 (>2 років проти 1 року відповідно). Крім того, у групі ІДегЛіра (Ксалтофай) значно більша частка пацієнтів досягла рівня $HbA_{1c} 7,0\%$ проти групи ІГлар U100 (63 і 34% відповідно) [36].

У DUAL I, V, VII і VIII зниження рівня HbA_{1c} на тлі застосування ІДегЛіра (Ксалтофай) супроводжувалося додатковими перевагами у вигляді зниження ваги і меншої частоти гіпоглікемії, тоді як використання лише базального інсуліну або ББ терапії було пов'язано зі збільшенням ваги і вищою частотою гіпоглікемії відповідно (табл.). Ці клінічні переваги були досягнуті на нижчих добових дозах інсуліну. Дози інсуліну на момент завершення дослідження (МЗД) у DUAL I (основне дослідження), V, VII, VIII і IX становили 38; 41; 40; 37 і 36 Од відповідно для ІДегЛіра (Ксалтофай) проти 53; 66; 84; 52 і 54 Од відповідно в разі інсулінотерапії [10, 14, 15, 32, 36].

Ретроспективні аналізи

Низка ретроспективних аналізів DUAL I, III, V і VII продемонструвала, що клінічні переваги, досягнуті в разі застосування ІДегЛіра (Ксалтофай), зберігаються в усій досліджуваній популяції пацієнтів. Ретроспективний аналіз DUAL I, III і V показав, що медіана зниження рівня HbA_{1c} була достовірно вищою при застосуванні ІДегЛіра (Ксалтофай) проти такої в препаратах порівняння для всіх вихідних категорій пацієнтів за ІМТ (<30, ≥ 30 -35 і >35 кг/м²), в яких ЦД не контролювався арГПП-1 або базальним інсуліном [39, 40].

Відмінності в результатах лікування між категоріями пацієнтів із різним вихідним ІМТ були подібними, що свідчить про те, що ефективність комбінованого препарату ІДегЛіра (Ксалтофай) не залежить від ІМТ пацієнтів.

У ретроспективних аналізах DUAL I, III і V, де пацієнти були згруповані за вихідним рівнем HbA_{1c} ($\leq 7,5$, $>7,5$ до $\leq 8,5$ і $>8,5$), достовірно вираженіше зниження рівня HbA_{1c} в разі застосування препарату ІДегЛіра (Ксалтофай), на відміну від препаратів порівняння, спостерігали за будь-якого вихідного рівня HbA_{1c} . Крім того, ІДегЛіра (Ксалтофай) на МЗД забезпечувала зниження середнього рівня HbA_{1c} до $<7,0\%$ для всіх груп за вихідним рівнем HbA_{1c} . На МЗД середні рівні HbA_{1c} у DUAL I становили 6,4; 6,4 і 6,6% у разі застосування фіксованої комбінації ІДегЛіра (Ксалтофай) проти 6,9 і 7,1% при використанні деглюдеку і ліраглутиду відповідно; у DUAL III – 7,4% на тлі застосування лише арГПП-1 і 7,1% – у разі продовження титрування ІГлар U100 в DUAL V [33, 39].

Такий результат спостерігався навіть у DUAL V, в якому брали участь пацієнти з вихідним рівнем $HbA_{1c} 9\%$ (середнє значення 9,6%) [33, 39].

У DUAL V на МЗД також спостерігали достовірно вираженіше зниження рівня HbA_{1c} при застосуванні ІДегЛіра (Ксалтофай), якщо порівняти з базальним інсуліном, незалежно від дози інсуліну до початку дослідження. Такий результат супроводжувався значнішим зниженням маси тіла і нижчою частотою розвитку гіпоглікемії проти пацієнтів, які отримували базальний інсулін [41].

Важливо, що ІДегЛіра (Ксалтофай) покращувала глікемічний контроль навіть у пацієнтів, які перед залученням у дослідження отримували 40-50 Од базального інсуліну, незважаючи на зниження дози інсуліну до 16 Од на початку застосування ІДегЛіра (Ксалтофай). Таких результатів на нижчій дозі вдалося досягти завдяки взаємодоповнювальній дії компонентів препарату [42, 43].

Наприклад, у DUAL V і VII ефективна доза інсуліну в ІДегЛірі була нижчою за таку інсулінів порівняння; доза ІДегЛіра (Ксалтофай) і зміни рівня HbA_{1c} у разі застосування препарату залишалися стабільними з 12-го тиж до МЗД, тоді як доза ІГлар U100 і доза інсуліну при ББ режимі інсулінотерапії продовжували зростати з обмеженим зниженням рівня HbA_{1c} після 16-го тиж терапії [44].

Фіксована комбінація ІДегЛіра (Ксалтофай) у дослідженнях DUAL I-V також був ефективним у пацієнтів із різним ступенем ниркової недостатності (здорові пацієнти, хворі з легкою або помірно нирковою недостатністю з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ ≥ 90 , від ≥ 60 до <90 і від ≥ 30 до <60 мл/хв/1,73 м² відповідно). На МЗД зниження рівня HbA_{1c} від вихідного при застосуванні комбінованого препарату ІДегЛіра (Ксалтофай) було достовірно вищим проти такого в разі використання препаратів порівняння в усіх вихідних групах пацієнтів, із різною функцією нирок [45].

Крім того, ретроспективний аналіз DUAL VII підтвердив, що застосування ІДегЛіра (Ксалтофай) забезпечувало зниження рівня HbA_{1c} незалежно від вихідних показників (рівня HbA_{1c} , ІМТ, віку, тривалості діабету, загальної добової дози інсуліну і рівня ГПН), порівнянне з тим, яке спостерігали на ББ інсулінотерапії [46].

Від клінічних випробувань до клінічної практики: клінічні випадки

Переваги застосування фіксованої комбінації ІДегЛіра (Ксалтофай), які спостерігали в учасників клінічних досліджень, були виявлені в пацієнтів в умовах реальної клінічної практики.

Клінічний випадок 1: Застосування ІДегЛіра (Ксалтофай) в пацієнта з ЦД, що не контролювався за допомогою базального інсуліну

Для контрольного огляду в клініку звернувся 80-річний пацієнт, який не звертався по медичну допомогу впродовж 10 місяців. Чоловік вийшов на пенсію у віці 80 років через прогресуючий спінальний стеноз. Крім ЦД 2 типу, ускладненого периферичною нейропатією, у віці 60 років у пацієнта були діагностовані артеріальна гіпертензія і хронічна хвороба нирок (ХХН). Збільшення кількості перекусів між основними прийомами їжі після виходу на пенсію дало можливість запідозрити неадекватний контроль рівня глікемії. Вага на момент звернення становила 183 фунти (близько 83 кг), ІМТ – 30,5 кг/м² (при нормі 18,5-24,9 кг/м²).

Пацієнт отримував 22 Од ІГлар U100 та інгібітор дипептидилпептидази 4 (іДПП-4) лінагліптин. ШКФ зберігалася на рівні приблизно 40 мл/хв/1,73 м² (коливалася від 32 до 47 мл/хв/1,73 м² протягом останніх 2 років на тлі зміни діуретиків). Від терапії метформіном відмовлявся. Також щодня приймав низьку дозу аспірину, статини та інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) для контролю гіперліпідемії та гіпертонії. Регулярно перевіряв рівень глюкози натще, який у середньому становив 7,8 ммоль/л. Вимірювання рівня HbA_{1c} у пункті надання медичної допомоги показало результат 9,6%, що вказувало на неадекватний глікемічний контроль поточною схемою лікування.

Обговорювалися різні варіанти інтенсифікації терапії ЦД для усунення стрибків рівня ГПН,

у тому числі використання ББ режиму інсулінотерапії. Пацієнт не був вихильним до такого варіанту інтенсифікації, бо, за його словами, не хотів витрачати весь свій вільний час на діабет. Він також усвідомлював підвищений ризик виникнення гіпоглікемії, пов'язаний із прийомом прандіального інсуліну та наявною в нього нирковою недостатністю [47].

Обговорювалося використання арГПП-1, а також занепокоєння пацієнта з приводу ризиків розвитку раку підшлункової залози та панкреатиту. Було обрано арГПП-1, який можна використовувати в пацієнтів із нирковою недостатністю. Були переглянуті результати дослідження DUAL VII, які продемонстрували, що ефективність зниження рівня HbA_{1c} при застосуванні ІДегЛіра (Ксалтофай) була зрівняна з інтенсифікацією інсулінотерапії за допомогою використання трьох ін'єкцій прандіального інсуліну, доданого до базального інсуліну. Пацієнт вирішив, що можливість отримання лише однієї ін'єкції на добу є привабливою.

Він припинив лікування лінагліптином і розпочав прийом препарату ІДегЛіра (Ксалтофай) з 16 кроків дози на добу (16 Од інсуліну деглюдек, 0,58 мг ліраглутиду). Пацієнта попередили, що на початку лікування може виникати нудота. Був встановлений цільовий рівень ГПН – 7,2 ммоль/л. Пацієнта попросили збільшувати дозу ІДегЛіра (Ксалтофай) на 2 крока дози кожні 3 дні, поки не буде досягнуто цільового рівня. Під час зміни препарату спостерігали збільшення рівня ГПН, але воно не було клінічно значущим, і з титруванням дози ІДегЛіра (Ксалтофай) рівень глюкози в крові достовірно знизився. Пацієнт зазначив легку, терпиму нудоту.

Після 3 міс лікування фіксованою комбінацією ІДегЛіра (Ксалтофай) рівень HbA_{1c} знизився до 7,1%, а рівень ГПН становив приблизно 7,2 ммоль/л. Доза ІДегЛіра була дотримана до 22 кроків дози на добу. Епізодів гіпоглікемії не було, легка нудота зменшилася.

Клінічний випадок 2: Використання ІДегЛіра (Ксалтофай) для подолання страху пацієнта перед гіпоглікемією

До клініки звернувся 70-річний пацієнт, юрист, із 8-річним стажем ЦД 2 типу. Чоловік не обстежувався протягом останніх 6 місяців і був стурбований, зауваживши, що його рівень ГПН підвищився майже до 9,4 ммоль/л.

Мав ретельно підібрану схему терапії, оскільки намагався уникнути розвитку гіпоглікемії на роботі, особливо якщо обід відкладався через зустріч. Отримував ліраглутид у дозі 1,8 мг/добу та іНЗКТГ-2 у повній дозі. У пацієнта спостерігалася непереносимість метформіну. Його ЦД був ускладнений периферичною нейропатією. Крім того, чоловік переніс аортокоронарне шунтування і стентування коронарних артерій, мав супутню артеріальну гіпертензію, гіперліпідемію і доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Супутніми препаратами були інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), β -блокатор, клопідогрель, статин, секвестрант жовчних кислот і тамсулозин.

Вимірювання рівня HbA_{1c} у пункті надання медичної допомоги виявило рівень 8,8%. Були розглянуті такі варіанти інтенсифікації, як додавання сульфонілсечовини (СС) або інсуліну. Пацієнт висловив занепокоєння щодо ризику розвитку гіпоглікемії при застосуванні препаратів СС або базального інсуліну. Було обговорено можливість використання аналога інсуліну II покоління деглюдеку з урахуванням результатів дослідження DEVOTE, яке чітко продемонструвало зниження ризику виникнення гіпоглікемії при застосуванні деглюдеку проти ІГлар U100, що супроводжувалося низьким ризиком розвитку тяжкої гіпоглікемії. Оскільки пацієнт виявив бажання спробувати деглюдек, вирішили, що підходящим препаратом буде ІДегЛіра (Ксалтофай), оскільки її використання потребує всього однієї ін'єкції на добу.

Було припинено прийом ліраглутиду (1,8 мг/добу), використання ІДегЛіра (Ксалтофай) розпочало з 16 кроків дози (16 Од на добу). Прийом іНЗКТГ-2 було продовжено. Цільове значення рівня ГПН становило 7,2 ммоль/л; пацієнта попросили титрувати ІДегЛіра (Ксалтофай) на 2 кроки дози кожні 3 дні до досягнення цього рівня. Коли чоловік знову звернувся до лікаря через 3 міс, він

отримував уже 34 кроки дози на добу ІДегЛіра (Ксалтофай) і зазначив, що рівень ГПН перебував у бажаному діапазоні. Він також був задоволений відсутністю епізодів гіпоглікемії, які б заважали виконувати його робочі обов'язки, і що рівень HbA_{1c} становив 7,1%.

Обговорення клінічних випадків

В описаних клінічних випадках перехід на комбінований препарат ІДегЛіра (Ксалтофай) з попереднього режиму терапії супроводжувався перевагами для пацієнтів у вигляді зниження рівня HbA_{1c} на тлі низької частоти розвитку гіпоглікемії; зручність застосування стала ще однією перевагою препарату, що допомогло врахувати фактори способу життя пацієнтів і уникнути клінічної інерції.

Перший клінічний випадок підкреслює доцільність використання зазначеної фіксованої комбінації в пацієнтів із ЦД, ускладненим хронічним захворюванням нирок, оскільки ефективність ліраглутиду не залежить від функції нирок. Для пацієнта можливість вводити ІДегЛіра (Ксалтофай) лише раз на добу зробила цей варіант терапії привабливим, з огляду на бажання чоловіка мати такий лікувальний режим, який давав би йому змогу насолоджуватися пенсією, не обтяжуючи себе багаторазовими ін'єкціями.

У другому клінічному випадку показано, що ІДегЛіра (Ксалтофай) можна використовувати для подолання страху пацієнта перед гіпоглікемією, що особливо важливо для активних пацієнтів, робочий графік яких не може гарантувати регулярного харчування.

Висновок

ІДегЛіра (препарат Ксалтофай виробництва компанії «Ново Нордіск») є ефективним варіантом інтенсифікації лікування для пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких рівень глюкози не контролюється за допомогою ПЦЗП, базального інсуліну або арГПП-1. Програма клінічних випробувань DUAL і подальший ретроспективний аналіз продемонстрували, що препарат Ксалтофай із фіксованою комбінацією ІДегЛіра є ефективним незалежно від вихідних характеристик пацієнтів, таких як ІМТ, рівень HbA_{1c} і функція нирок. Завдяки взаємодоповнювальній дії його компонентів, спрямованих на різні ланки патогенезу ЦД 2 типу, препарат допомагає пацієнтам досягати глікемічного контролю і забезпечує додаткові переваги у вигляді зниження ваги або відсутності впливу на неї, а також низької частоти розвитку гіпоглікемії. Ретроспективний аналіз даних DUAL V і VII продемонстрував, що застосування ІДегЛіра (Ксалтофай) пов'язане із загальним покращенням маркерів серцево-судинного ризику проти порівнюваних препаратів інсуліну, що, імовірно, пояснюється сприятливим впливом ліраглутиду [34, 35].

Переваги від застосування ІДегЛіра (Ксалтофай), виявлені програмою клінічних досліджень DUAL, також спостерігають в умовах реальної клінічної практики. У лікарів, особливо тих, хто надає первинну медичну допомогу, часто немає достатньо часу для прийняття комплексних рішень щодо лікування.

Цей огляд ілюструє, як призначення ІДегЛіра (Ксалтофай), а не складнішої ін'єкційної терапії на початку інтенсифікації лікування може бути корисним для медичних працівників з точки зору часу і ресурсів, а також висвітлює деякі клінічні ситуації, в яких можна ефективно використовувати препарат.

Зокрема, в огляді пацієнти з нирковою недостатністю, для яких можливість терапії обмежена через наявність протипоказань до таких видів терапії, як комбінація інсуліну гларгіну/ліксисенатиду і іНЗКТГ-2, були визначені як кандидати для призначення ІДегЛіра (Ксалтофай) [5, 48].

У разі належного застосування і титрування препарату Ксалтофай (ІДегЛіра) можна забезпечити подолання клінічної інертності і покращити прогноз у пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких за інших умов міг би спостерігатися поганий контроль глікемії на тлі використання базального інсуліну або арГПП-1.

Реферативний огляд J. Tibaldi et al. How Effective Is the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira) in Different Patient Populations, and When Should It Be Used in Clinical Practice?, Clinical Diabetes 2020 Oct; 38(4)

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач