

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 добу³

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. Жилинська, 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

Застосування комбінованої ін'єкційної терапії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які мають високий рівень HbA_{1c} (≥9%) та/або тривалий стаж захворювання (>8 років)

Рекомендований цільовий показник HbA_{1c} для осіб із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу знаходиться в діапазоні від 6,5 до 8%, проте приблизно 15% таких пацієнтів мають рівень HbA_{1c} >9%. Добре відомо, що показник HbA_{1c} ≥9% асоціюється зі значним зростанням ризику мікро- та макроваскулярних ускладнень і потребує інтенсифікації лікування для якнайшвидшого поліпшення глікемічного контролю. В цьому огляді пропонуємо читачам ознайомитися зі стислими доповідями провідних фахівців у сфері діабетології щодо причин неадекватного контролю захворювання, а також із варіантами вирішення цієї проблеми. Ці доповіді у відеоформаті розміщено на платформі Clinical Diabetes Digital Publication Американської діабетологічної асоціації (American Diabetes Association – ADA). Експерти акцентують увагу на особливій ролі фіксованої комбінації базального інсуліну й агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) у лікуванні таких пацієнтів.

Відеоматеріали доступні за посиланням: <https://clinical.diabetesjournals.org/content/combination-injectable-therapy>.

Відео 1. Потреба в індивідуальному підході до глікемічного контролю серед осіб з рівнем HbA_{1c} ≥9%

У чинних рекомендаціях щодо лікування осіб із ЦД 2 типу Американської діабетичної асоціації (ADA), Американської асоціації клінічних ендокринологів (AACE), Американської колегії ендокринологів (ACE) та Американської колегії терапевтів (ACCP) цільовий рівень HbA_{1c} складає у межах 6,5–8% ммоль/л [1–3]. Однак звіти громадського здоров'я свідчать про те, що значна частка дорослих осіб із діабетом у США має рівень HbA_{1c} ≥9%, а це означає, що глікемічний контроль є незадовільним [4, 5].

Значення адекватного глікемічного контролю на сьогодні не викликає сумнівів. Проспективне дослідження, проведене британськими науковцями, продемонструвало, що зниження рівня HbA_{1c} на 1% асоціюється зі зменшенням ризику мікроросудинних ускладнень на 37% [9]. Незважаючи на те, що цільові рівні HbA_{1c} відрізняються в різних настановах, у кожній з них зазначається про потребу індивідуалізованого підходу до лікування, включаючи необхідність дещо послабити ці показники в осіб з ризиком гіпоглікемії або серйозними супутніми захворюваннями, а також робити їх жорсткішими для осіб з високою очікуваною тривалістю життя.

Відео 2. Роль та клінічні характеристики дисфункції β-клітин у прогресуванні ЦД 2 типу

Перехід від порушеної толерантності до глюкози в ЦД 2 типу пов'язаний з прогресуючою втратою β-клітин підшлункової залози та зниженням їхньої секреторної здатності, що спричиняє неможливість компенсувати інсулінорезистентність [10]. У цьому відео автори обговорюють патофізіологічні зміни, що відбуваються під час прогресування ЦД 2 типу, акцентуючи особливу увагу на ключовій ролі зниження функції β-клітин. За приблизними оцінками, на момент установлення діагнозу ЦД 2 типу функції β-клітин на 50–80% уже втрачено. Через 8 років після встановлення діагнозу функція β-клітин знижується так, що може знадобитися інсулінотерапія [11].

Свідчити про суттєве зниження функції β-клітин можуть деякі клінічні особливості пацієнтів. Так, за даними нещодавнього когортного дослідження ANDIS (All New Diabetics In Scania), майже кожний п'ятий пацієнт із ЦД 2 типу мав тяжкий інсулінодефіцит і відповідав таким характеристикам, як молодий вік, знижений індекс маси тіла, високий рівень HbA_{1c}, що схожі на ЦД 1 типу. Ці особи складають значно більшу частку в загальній популяції пацієнтів із ЦД 2 типу, ніж це передбачалося [12].

Автори розмірковують над необхідністю застосування в таких випадках агресивної терапії, що згодом надасть змогу не лише запобігти ускладненням діабету, а й стримати подальше зниження функції β-клітин. На їхню думку, клініцистам слід обирати ті лікарські засоби, дія яких не пов'язана зі стимуляцією β-клітин. Також автори обговорюють роль оцінки функції β-клітин за допомогою С-пептиду; вони наводять результати когортних досліджень, проведених Міністерством у справах ветеранів США, які продемонстрували вираженіше зниження рівня С-пептиду зі збільшенням тривалості діабету [14].

Підвищення обізнаності з особливими характеристиками пацієнтів із ЦД 2 типу може допомогти лікарям виявити тих осіб, які можуть перебувати в групі ризику розвитку недостатності β-клітин. До таких характеристик належать тривалість захворювання (>8 років), високий рівень HbA_{1c} (≥9%) [15, 16], а також попереднє застосування секретогогів інсуліну [17].

Відео 3. Клінічне значення статусу β-клітин для обрання терапії

За допомогою декількох досліджень продемонстровано, що лікування засобами, які стимулюють функцію β-клітин, включаючи препарати сульфонілсечовини та інгібітори дипептидилпептидази-4, асоціюється із прискореним виснаженням β-клітин і погіршенням глікемічного контролю [18, 19]. У цьому відео автори обговорюють методи лікування, які не стимулюють β-клітини.

Автори зазначають, що рання інсулінотерапія зберігає функцію β-клітин і здатна покращити глікемічний контроль [20]; водночас вони обговорюють значення агоністів рецепторів (GLP-1), які можуть бути рекомендовані як ін'єкційна стартова терапія для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу [1, 2] через їхню ефективність, низький ризик появи гіпоглікемії та відсутність впливу на збільшення маси тіла. Агоністи рецепторів GLP-1 пригнічують секрецію глюкагону та сповільнюють спорожнення шлунка, втім, препарати цього класу дещо відрізняються за механізмом дії.

Агоністи рецепторів GLP-1 тривалої дії працюють через глюкозозалежну стимуляцію секреції інсуліну. Припускають, що вони можуть підвищувати секреторний стрес для β-клітин. Також ці препарати внаслідок тривалої стимуляції рецепторів GLP-1 здатні зумовити прискорене спорожнення шлунка.

Однак короткодійні агоністи рецепторів GLP-1 проявляють свій терапевтичний ефект також і через затримку спорожнення шлунка. Оскільки вони нетривало та переривчасто активують рецептори GLP-1, розвитку тахіфілаксії не спостерігається. Висуваються гіпотези, що агоністи рецепторів GLP-1 короткої дії сприяють розвантаженню β-клітин [21]. Автори розглядають результати описового post hoc-аналізу, який продемонстрував, що терапія агоністами рецепторів GLP-1 короткої дії знижує рівень HbA_{1c}, рівень глюкози в плазмі натще та постпрандіальну глікемію незалежно від функції β-клітин [22].

Обґрунтування комбінованої терапії, що включає агоніст рецепторів GLP-1 та базальний інсулін, ґрунтується на взаємодоповнювальних ефектах цих класів препаратів.

Така комбінація забезпечує виражений глюкостатичний ефект та асоціюється з меншим впливом на масу тіла, а також з меншим ризиком гіпоглікемії порівняно з режимами інтенсифікації інсулінотерапії [1].

Дані реальної клінічної практики свідчать про те, що для більшості осіб з рівнем HbA_{1c} ≥9% і прогресуванням ЦД 2 типу на тлі пероральної цукрознижувальної терапії, застосування агоніста рецепторів GLP-1 короткої дії або базального інсуліну не надає можливості досягти глікемічних цілей [23]. Це підтверджується результатами ретроспективного когортного дослідження за участю осіб з рівнем HbA_{1c} ≥9% на тлі терапії пероральними цукрознижувальними препаратами. Згодом цим хворим призначали агоніст рецепторів GLP-1 та/або базальний інсулін у будь-якій послідовності. Виявилося, що особи, які отримували зазначені препарати окремо, з меншою імовірністю досягали глікемічного контролю порівняно з особами, котрі розпочинали лікування з їхньої комбінації або переходили на комбінацію протягом 90 днів після призначення одного з них [24].

На сьогодні існують дві фіксовані комбінації агоніста рецепторів GLP-1 та базального інсуліну – інсулін гларгін + ліксисенатид (iGlarLixi), інсулін деглюдек + ліраглутид (iDegLira).

iGlarLixi є фіксованою комбінацією інсуліну гларгін – 100 Од/мл і агоніста рецепторів GLP-1 короткої дії – ліксисенатиду, яку призначають ін'єкційно 1 р/день. iDegLira – це фіксована комбінація базального інсуліну деглюдек 100 Од/мл і ліраглутиду GLP-1 RA тривалої дії, котру призначають у вигляді ін'єкцій 1 р/день.

Відео 4. Терапія фіксованою комбінацією інсулін / агоніст рецепторів GLP-1 у разі неефективної терапії пероральними препаратами

В цьому огляді автори обговорюють використання терапії фіксованою комбінацією інсулін / агоніст рецепторів GLP-1 в осіб із ЦД 2 типу та недостатнім глікемічним контролем, незважаючи на застосування пероральної антигіперглікемічної терапії.

Ефективність та безпеку наявних фіксованих комбінацій у цій популяції пацієнтів досліджували у відкритих рандомізованих випробуваннях III фази: LixiLan-O для iGlarLixi [25] та DUAL-I для iDegLira [26]. У 30-тижневому багатоцентровому дослідженні LixiLan-O порівнювали лікування iGlarLixi з інсуліном гларгін або лише ліксисенатидом у дорослих, які отримували пероральну терапію щонайменше

3 міс і котрі продовжували терапію метформіном [25]. У 26-тижневому дослідженні DUAL-I брали участь пацієнти, які отримували лікування метформіном і піоглітазоном або лише метформіном. Науковці порівнювали ефективність щоденних ін'єкцій iDegLira, інсуліну деглюдек чи ліраглутиду [26]. Зниження показників HbA_{1c} від базового рівня було найвираженішим у разі застосування фіксованих комбінацій порівняно з монотерапією іншими агентами, що входили до складу тієї чи іншої комбінації.

Крім того, в групах фіксованих комбінацій більша частка пацієнтів досягла цільових показників HbA_{1c} (<7 та ≤6,5%). Середній показник маси тіла зменшився за використання комбінованої терапії та зріс на тлі терапії базальним інсуліном. Особи, які отримували терапію фіксованими комбінаціями, повідомили про меншу кількість побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (порівняно з монотерапією агоністом рецепторів GLP-1) [25, 26].

Post hoc-аналізи продемонстрували переваги застосування кожної з досліджуваних фіксованих комбінацій порівняно з терапією окремими її компонентами щодо зниження рівня HbA_{1c} у пацієнтів з вихідним рівнем HbA_{1c} ≥9% [27, 28].

Відео 5. Лікування фіксованою комбінацією інсулін / агоніст рецепторів GLP-1 після неефективної попередньої терапії агоністом рецепторів GLP-1

У представлений доповіді автори розглядають результати рандомізованих відкритих досліджень III фази, які оцінювали ефективність та безпеку терапії фіксованими комбінаціями в осіб із ЦД 2 типу із прогресуванням захворювання на тлі попереднього лікування агоністом рецепторів GLP-1. До 26-тижневого дослідження LixiLan-G залучили дорослих пацієнтів, які отримували метформін 2 р/день у максимальній переносимій дозі та котрі щотижня застосовували агоніст рецепторів GLP-1 з піоглітазоном або без нього та/або інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2). Порівнювали ефективність продовження лікування агоністом рецепторів GLP-1 та переходу на комбінацію iGlarLixi [29]. В дослідженні DUAL-III пацієнти, які отримували максимальні дози агоніста рецепторів GLP-1 (ліраглутид 1 р/день або екзенатид 2 р/день) з пероральними препаратами (окремо метформін або з терапією піоглітазоном та/або сульфонілсечовиною), були рандомізовані до групи iDegLira 1 р/день або до групи подальшого прийому агоніста рецепторів GLP-1, продовжуючи застосування пероральних препаратів у попередньому дозуванні [30].

В обох дослідженнях серед пацієнтів, котрі отримували фіксовані комбінації, середнє зниження показника HbA_{1c} від вихідного рівня було вираженішим порівняно із призначенням агоніста рецепторів GLP-1. Частка осіб, які досягли цільових показників HbA_{1c} у групах комбінованої терапії також виявилася вищою. Зміна маси тіла та частота побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту були вищими в групах лікування фіксованими комбінаціями. Можливо, це було наслідком переходу від попередньої терапії агоністом рецепторів GLP-1.

Результати post hoc-аналізу дослідження LixiLan-G відповідно до С-пептидного кuartиля продемонстрували значніше зниження рівня HbA_{1c} iGlarLixi, ніж у групі агоніста рецепторів GLP-1 у всіх С-пептидних кuartилях. Це свідчить про те, що вираженість дисфункції β-клітин загалом має незначний вплив на ефективність лікування iGlarLixi [31].

Автори також обговорили показники опитувальника прихильності до лікування [32], порівнюючи результати учасників, які отримували iGlarLixi в дослідженні LixiLan-L [33], з показниками учасників, котрі отримували базально-болісну інсулінотерапію в дослідженні GetGoal Duo-2 [34]. За результатами цього аналізу зроблено припущення, що інтенсифікація лікування за допомогою iGlarLixi може бути ефективнішою стратегією і краще переноситься пацієнтами порівняно із застосуванням базально-болісного інсуліну [32].

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**