

# Сучасні досягнення в області діабетології: спрощуємо складне

У грудні 2021 року в Києві відбулася науково-практична конференція «Століття успіху в лікуванні цукрового діабету. Підсумки 2021», організована Українською діабетологічною асоціацією. Під час заходу було підбито підсумки щодо нововведень у лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) і визначено найближчі перспективи. Участь у конференції взяли авторитетні вітчизняні і зарубіжні експерти. У своїх доповідях вони розповіли про результати низки досліджень і успішну терапію дуже складних випадків. Одним із найцікавіших блоків став майстер-клас «Майстерність лікування цукрового діабету», в якому було продемонстровано застосування сучасних досягнень у діабетології.

**Ключові слова:** цукровий діабет, гіпоглікемія, інсулін, агоністи рецепторів, ліраглутид, деглюдек, інсулінотерапія.



Зі вступним словом до аудиторії звернувся член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський. Він наголосив на важливості розробки нових

форм інсуліну, що дають пацієнтам можливість прожити не лише довге, але й якісне життя.

Ще 100 років тому ЦД був вироком. Сьогодні є багато сучасних препаратів, які допомагають боротися з діабетом. Зокрема, це препарат Ксалтофай® (від компанії Novo Nordisk) – для лікування ЦД 2 типу. Ксалтофай® значуще підвищує якість життя пацієнтам, адже вони отримали можливість відмовитися від багаторазових щоденних ін'єкцій інсуліну, причому в певний час. Ксалтофай® застосовують 1 раз на день незалежно від прийому їжі в зручний для пацієнта час. Цей препарат забезпечує не тільки комфорт і зручність, але й більшу ефективність і безпеку, якщо порівняти з монорежимами його компонентів. При цьому нормалізація глікемії відбувається без збільшення маси тіла, що характерно для інсуліну, і з мінімізацією епізодів гіпоглікемії. А вже в недалекому майбутньому розглядається розробка SMART-інсуліну. Його всмоктування безпосередньо залежатиме від рівня глюкози в крові.



Із першою доповіддю в згаданому блоці «1+1=3? Або переваги комбінованої терапії базальним інсуліном і агоністом рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1» виступила завідувач кафедри ендокринології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Наталія Олегівна

Перцева. Спікер зазначила, що ще 10 років тому застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) розцінювалось як перспектива, а зараз це доступне сьогодні.

Останні 5-6 років тема необхідності інтенсифікації терапії ЦД 2 типу за допомогою базального інсуліну широко обговорюється в медичному співтоваристві, але, на жаль, переважна більшість пацієнтів починають її із запізненням і не досягають цільових значень рівня глікованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 7\%$ . Таку ситуацію можна пояснити різними причинами, і передусім побоюваннями пацієнтів через імовірні епізоди гіпоглікемії і набір маси тіла, яка, своєю чергою, ускладнює досягнення цільового рівня  $HbA_{1c}$ . Крім цього суттєвою перешкодою вважається складний режим застосування інсуліну, що значно знижує комплаєнс, особливо в неорганізованих пацієнтів.

**Великим проривом в діабетології стала поява препарату Ксалтофай®, який об'єднує в собі 2 унікальні молекули:**

- інсулін деглюдек, що має масу переваг перед іншими базальними інсулінами;
- ліраглутид, який крім поліпшення глікемічного контролю забезпечує хороший кардіоваскулярний протекторний ефект.

Ця комбінація дає можливість знизити і рівень глюкози натщесерце, і постпрандіальну глікемію. Застосування комбінації деглюдек + ліраглутид збільшує ефективність терапії проти монорежиму прийому кожного компонента окремо за рахунок потенціювання їхньої дії. При цьому вираженість побічних ефектів знижується: збільшення ваги, притаманна базальному інсуліну, компенсується дією арГПП-1, а нудота, характерна для арГПП-1, знижується завдяки поступовому титруванню інсуліну. Тому поряд зі зручністю застосування препарату Ксалтофай® збільшується ефективність лікування і знижується вираженість побічних ефектів. Це було продемонстровано результатами клінічного дослідження DUAL в особливо складній групі пацієнтів, які були переведені на базальний інсулін, але не змогли досягти цільового рівня  $HbA_{1c}$ .

#### Ключові результати клінічних досліджень DUAL

- В усіх 9 дослідженнях препарат ІДегЛіра (Ксалтофай®) знижував середній показник  $HbA_{1c}$  до  $<7\%$  (6,0-6,9%).
- Після застосування базального інсуліну перехід на препарат ІДегЛіра (Ксалтофай®) сприяв схудненню.
- Препарат ІДегЛіра (Ксалтофай®) пов'язаний із низьким ризиком гіпоглікемії (0,2-3,5 епізоду / претестова вірогідність (ПрВ).

У дослідженнях DUAL ІДегЛіра (Ксалтофай®) призначали в дозі 1 ін'єкція на добу.

Із 2014 року препарат ІДегЛіра (Ксалтофай®) схвалено до застосування в 55 країнах світу. Із появою цього препарату схема інтенсифікації терапії пацієнтів із ЦД 2 типу стала більш реальною і доступною. Перехід на фіксовану комбінацію комфортніший для пацієнтів, які не досягли цільових значень  $HbA_{1c}$  на тлі застосування лише базального інсуліну або лише арГПП-1, завдяки як ефективності, так і зручності застосування, що було продемонстровано в дослідженні DUAL V за участю пацієнтів, які не досягли контролю ЦД на базальному інсуліні. Учасників випробування було поділено на дві групи, одна з яких отримувала препарат ІДегЛіра ( $n=278$ ), а інша – ІГлар U100 ( $n=279$ ). У групі препарату ІДегЛіра вдалося досягти значущого зниження рівня  $HbA_{1c}$  – до 6,6%, тоді як в групі препарату ІГлар U100 середнє значення  $HbA_{1c}$  становило 7,1%, незважаючи на збільшення дози, зміни харчування і фізичної активності.

**Дуже важливим аспектом є зміна маси тіла, і попри наявність інсуліну в комбінованому препараті ІДегЛіра, пацієнти в середньому втратили -1,4 кг, тоді як в групі препарату**

**ІГлар U100 набір ваги становив +1,8 кг. Таким чином, різниця маси тіла в двох групах становила 3,2 кг.**

Дуже важливу роль відіграє ризик розвитку нічної гіпоглікемії, що є бар'єром до збільшення дози інсуліну в багатьох пацієнтів. У цьому дослідженні група, яка отримувала Ксалтофай®, показала в декілька разів меншу кількість епізодів гіпоглікемії порівняно з ІГларом, який вважається одним із найбезпечніших інсулінів стосовно ризику гіпоглікемії.

Отже, за результатами дослідження DUAL V лікування препаратом ІДегЛіра (Ксалтофай®) є ефективнішим за лікування препаратом ІГлар U100 в аспекті:

- зниження рівня  $HbA_{1c}$ ;
- зміни маси тіла;
- частоти підтверджених епізодів гіпоглікемії.

Статистично більша кількість пацієнтів досягла цільових значень рівня  $HbA_{1c}$  і комбінованих кінцевих точок при застосуванні препарату ІДегЛіра, ніж при застосуванні препарату ІГлар U100. Середня добова доза інсуліну в групі препарату ІДегЛіра (Ксалтофай®) на 38% нижча проти ІГлар U100 (41 Од і 66 Од відповідно). Частота небажаних явищ, у тому числі серйозних, була подібна в обох групах пацієнтів.

Важливо, що Ксалтофай® поліпшував глікемічний контроль у пацієнтів, які до включення в дослідження отримували 50-60 Од базального інсуліну, незважаючи на те що початкова доза Ксалтофай® була 16 КД (кроків дози).

Завдяки здатності ліраглутиду знижувати масу тіла застосування препарату Ксалтофай® асоціюється зі втратою ваги або відсутністю впливу на неї на відміну від збільшення маси тіла на тлі застосування тільки базального інсуліну. Однак варто зазначити, що ця комбінація може бути показана не тільки пацієнтам із зайвою вагою. Ксалтофай® також може бути призначений хворим із нормальним індексом маси тіла (ІМТ).

#### «Деінтенсифікація – інтенсифікація навпаки або щось інше?»

Таку назву мала доповідь члена-кореспондента НАМН України, професора Б.М. Маньковського.

В останні 2 роки в діабетології з'явився термін «деінтенсифікація», який передбачає спрощення схем лікування, зниження доз або скасування деяких ліків для зниження ризику поліпрагмазії та розвитку побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Але, як і раніше, маючи на меті компенсацію ЦД, досягати її більш ефективно, безпечно і просто.

При інтенсифікації цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) в пацієнтів із ЦД 2 типу і призначенні базально-болюсної (ББ) терапії дуже важливо дотримуватися пацієнтоорієнтованого підходу, тобто враховувати основні показники пацієнта, ритм його життя і специфічні фактори, які впливатимуть на вибір лікування, зокрема на складність – частоту



і режим введення. Від цього залежить успішність у досягненні цільових показників глікемії. Пацієнт має брати участь в обговоренні вибору терапії, розуміти всі її плюси й мінуси. А лікар має переконатися, що пацієнт дотримуватиметься узгодженої модифікації терапії. Причому важливо врахувати ймовірну наявність когнітивних порушень, адже навіть дисципліновані та відповідальні особи можуть забувати вчасно робити ін'єкції. Пацієнти з ЦД 2 типу, що ведуть активний спосіб життя, можуть стикнутися зі значним психоемоційним напруженням і стресами, їхній нефіксований режим дня і нерегулярний прийом їжі часто стають причиною пропуску введення інсуліну. До того ж багато хто з таких пацієнтів почуваються дуже некомфортно через необхідність частих ін'єкцій і підсвідомо намагаються їх уникнути, аби відчувати себе умовно здоровою людиною.

**Важливо врахувати всі аспекти і допомогти пацієнтам спростити режим застосування, але при цьому нормалізувати рівень  $HbA_{1c}$ , глікемію натщесерце і постпрандіальну глікемію; не збільшувати ризик гіпоглікемії та набору ваги. Усім цим вимогам відповідає фіксована комбінація ІДегЛіра. Препарат вводять 1 раз на день незалежно від прийому їжі, крім цього препарат має легкий алгоритм титрування.**

Надмірне лікування є поширеною, але не визначальною проблемою терапії хворих на ЦД 2 типу. Воно є потенційно шкідливим, найперше в пацієнтів літнього віку або за наявності супутньої патології – може збільшувати ризик розвитку таких несприятливих явищ, як гіпоглікемія і збільшення маси тіла, і погіршувати якість життя. Тому в пацієнтів старшого віку з кардіоваскулярними ризиками цільова терапія має бути менш агресивною – рекомендований час у цільовому діапазоні не 70%, а 50%, допустимий ризик гіпоглікемії не 4%, а менше 1% часу на добу, тому що гіпоглікемія – це загрозливий стан для хворих із ЦД, якщо це особи літнього віку або з факторами ризику. Кожен епізод гіпоглікемії може обернутися серцево-судинною катастрофою.

**Спрощення складних режимів інсулінотерапії при збереженні цільового глікемічного контролю в разі ЦД 2 типу на прикладі впровадження в клінічну практику комбінації дезглюдек + ліраглутид в Угорщині**

#### Критерії включення

- Рівень  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ .
- Рівень С-пептиду натщесерце  $\geq 1,1$  нг/мл (норма 1,1-4,1 нг/мл).
- Отримували багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну  $\pm$  метформін. Загальна добова доза інсуліну становила  $\leq 70$  Од/добу або  $\leq 0,6$  Од/кг/добу.

#### Критерії виключення

- ЦД 1 типу.
- Лікування ЦД 2 типу будь-якими ЦЗП, крім інсуліну та метформіну, протягом останніх 90 днів.
- Активна стадія злоякісного захворювання.
- Анемія ( $Hb < 100$  г/л).
- Гостра або хронічна хвороба нирок – швидкість клубочкової фільтрації  $\leq 30$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>.

#### Дизайн дослідження

- Попереднє застосування інсуліну було припинено і розпочато лікування за допомогою препарату Ксалтофай® 1 раз на день у будь-який час доби.
- Ксалтофай® починали з 16 КД і титрували по 2 КД кожні 3 дні до досягнення цільового діапазону глікемії натще 5-6 ммоль/л з метою поступового збільшення дози ліраглутиду, щоб уникнути вираженої нудоти в пацієнта і відмови від терапії.
- Метформін починали або продовжували і титрували від 500 мг на тиждень до 3000 мг або до досягнення максимально допустимої дози.

- Пацієнтам потрібно було вимірювати рівень цукру в крові двічі на добу у визначений час (натще і перед обідом або вечерею).

#### Наступні спостереження протягом 7 міс показали, що:

- рівень  $HbA_{1c}$  знизився в середньому на 0,16%;
- вага знизилася в середньому на 4,3 кг;
- частка пацієнтів з  $\geq 1$  епізодом гіпоглікемії знизилася із 48 до 18%;
- кожен другий пацієнт досяг зниження рівня  $HbA_{1c} < 6,5\%$  без збільшення маси тіла і гіпоглікемії.

#### Переваги інтенсифікації ЦЗТ за допомогою препарату Ксалтофай®

- Безпечний контроль адекватної глікемії.
- Значне зниження ризику гіпоглікемії.
- Зниження ваги.
- Спрощення складного режиму лікування.



Тему переваг фіксованої комбінації ІДегЛіра продовжила лікар-ендокринолог клінічного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Яна Андріївна Саєнко. У своїй доповіді «Чи є альтернативи ББ терапії? Історія однієї сім'ї» вона навила успішні приклади переведення декомпенсованих пацієнтів на препарат Ксалтофай®.

#### Клінічний випадок 1

Пацієнтка, 71 рік, ІМТ 35 кг/м<sup>2</sup>, тривалість ЦД 16 років.

**Лікування:** 2005-2015 рр. – метформін, похідні сульфонілсечовини (рівень  $HbA_{1c}$  9,2%, ІМТ 28 кг/м<sup>2</sup>); 2015 року госпіталізована з ознаками катаболізму – призначено метформін, міксований інсулін 34 Од/добу ( $HbA_{1c}$  9,9%, ІМТ 26,5 кг/м<sup>2</sup>); 2018 рік – призначено гларгін 32 Од/добу + інсулін глюлізин 30-36 Од/добу ( $HbA_{1c}$  9,1%, ІМТ 28 кг/м<sup>2</sup>).

**Скарги:** епізоди гіпоглікемії (денні та нічні), нестабільність глікемії та збільшення маси тіла на 17 кг за період першої хвили карантину, підвищення артеріального тиску, погіршення пам'яті.

**Супутні захворювання:** діабетична ретинопатія, проліферативна форма, хронічна хвороба нирок, 3 ст., артеріальна гіпертензія 2 ст., дисліпідемія, ожиріння 2 ст., вузловий зоб 2 ст., еутиреоз.

У цьому разі раннє введення інсуліну виправдане рекомендаціями ADA, які дозволяють розглянути цей крок за наявності ознак тривалого катаболізму (втрата маси тіла), симптомів гіперглікемії або рівнів  $HbA_{1c} \geq 10\%$  або глюкози крові  $\geq 16,7$  ммоль/л. Загалом також не рекомендується зволікати з інтенсифікацією терапії в пацієнтів, у яких не вдається досягти цілей лікування. Схему і прийом ліків необхідно оцінювати щоразу через однакові інтервали часу (кожні 3-6 міс) і за необхідності корекції з урахуванням конкретних факторів, що впливають на вибір лікування. Згідно з алгоритмом інтенсифікації ЦЗТ (ADA, 2021) до початку інсулінотерапії як ін'єкційна терапія на першому етапі мають бути розглянуті арГПП-1. У реальній клінічній практиці в разі ЦД 2 типу значна гіперглікемія потребує інтенсивної інсулінотерапії із застосуванням багаторазових щоденних ін'єкцій – ББ режим. Після усунення глюкозотоксичності складний режим може бути спрощено. Однак більшість пацієнтів залишаються на ББ режимі роками, і значна їх частина лікується занадто інтенсивно.

На момент візиту до лікаря пацієнтка мала такі показники: глікемія натщесерце – 8,8 ммоль/л, постпрандіальна глікемія – 12,4 ммоль/л, рівень  $HbA_{1c}$  – 8,7%, ІМТ – 35 кг/м<sup>2</sup>, доза інсуліну – 0,63 Од/кг/добу, С-пептид не визначали

(у пацієнтів, які отримують високі дози інсуліну, він може бути зниженим). Рекомендації Угорської діабетичної асоціації (MDT) 2020 дозволяють інтенсифікувати ЦЗТ фіксованою комбінацією базального інсуліну з арГПП-1 у пацієнтів із рівнем  $HbA_{1c} \geq 9\%$ , які отримують метформін + інсулінотерапію. Тому пацієнтці були зроблені такі призначення: метформін 1000 мг, дапагліфлозін 10 мг; Ксалтофай® 16 КД увечері. Контроль глікемії – 1 раз у день натщесерце, цільові значення – 4,4-7,2 ммоль/л. Титрування: двічі на тиждень на 2 Од, виходячи із середнього рівня глюкози в крові натщесерце за 3 попередні дні. За 10 тиж терапії доза препарату Ксалтофай® була збільшена до 30 КД, глікемія натщесерце знизилася на 2 ммоль/л і стабілізувалась, епізоди глікемії не розвивались, самопочуття покращилось, апетит зменшився, маса тіла знизилася на 5 кг. На сьогодні – через 5 міс лікування – пацієнтка досягла рівня  $HbA_{1c}$  7,3%, глікемія в цільовому діапазоні 4,6-10,5 ммоль/л, епізоди гіпоглікемії за період титрування не розвивались, вага знизилася на 10 кг.

#### Клінічний випадок 2

Пацієнт, 65 років, фермер, стаж ЦД 8 років, ІМТ 25,7 кг/м<sup>2</sup>, рівень  $HbA_{1c}$  7,2%. Попередня ЦЗТ: перші 3 роки глібенкламід, останні 5 років рекомбінантний ізофан-інсулін людини Р 24 Од/добу і рекомбінантний ізофан-інсулін людини Н 32 Од/добу. Скарги на часті епізоди гіпоглікемії протягом доби зі втратою свідомості на кілька годин.

**Супутні захворювання:** когнітивні порушення, артеріальна гіпертензія.

**ВВ! Рівень  $HbA_{1c}$  не дає повної інформації про якість контролю діабету і не може використовуватися як єдиний показник, оскільки не вказує на перенесені гіпоглікемії. Рівень  $HbA_{1c}$  може зберігатися в межах цільових значень через часті і тривалі епізоди гіпоглікемії. Так само в різних пацієнтів з однаковою глікемією натщесерце буде значуще відрізнятися коефіцієнт варіабельності, що також потребує ретельного моніторингу на етапі вибору оптимальної терапії і титрування дози. Це дуже важливий аспект, тому що до 10% смертей унаслідок ЦД пов'язують саме з гіпоглікемією.**

*Можливості мінімізації ризику гіпоглікемії під час інсулінотерапії*

1. Вибір інсулінів нового покоління з низьким ризиком гіпоглікемії.
2. Комбінація базального інсуліну з аналогом ГПП-1.

Пацієнтові було обрано другий варіант і призначено комбінований препарат Ксалтофай® – починаючи з 16 КД, збільшуючи на 2 КД кожні 4 дні при середньому показнику глікемії вище цільових значень або знижуючи на 2 КД при середньому показнику глікемії нижче цільових значень. Нині пацієнт отримує 32 КД, його рівень  $HbA_{1c}$  становить 7,0%, ІМТ не змінився, 82% часу пацієнт перебуває в цільових значеннях глікемії, жодного епізоду гіпоглікемії зафіксовано не було.

\*\*\*

**Підсумовуючи інформацію, представлену доповідями, можна стверджувати, що поява інноваційних препаратів суттєво спростила життя пацієнтам із ЦД 2 типу і дала можливість ефективніше контролювати захворювання, а відповідно – знизити ризики і підвищити якість життя.**

Підготувала Ірина Чумак

# КСАЛТОФАЙ — нова ера в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Вперше



Вихідний рівень 8,2 %

-1,5 %

HbA<sub>1c</sub>

1 ін'єкція на добу<sup>1, 2</sup>

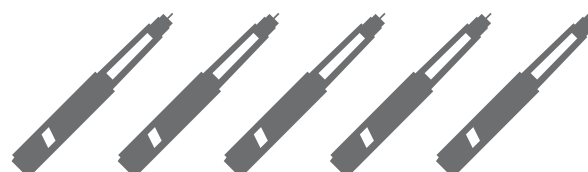


Базал + Болюс  
Вихідний рівень 8,2 %

-1,5 %

HbA<sub>1c</sub>

до 5 ін'єкцій на добу<sup>2</sup>



## СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСАЛТОФАЙ (ХУЛТОФУ)<sup>\*\*\*</sup>

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.08.2020 № 1896. Реєстраційне посвідчення № UA/18253/01/01. **Склад:** діючі речовини: інсулін деглудек, 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 А10АЕ56. **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 наддтим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду.** 11.01.2022.

### Посилання:

1. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Ксалтофай (Xultophy).

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

\* Ново Нордиск®.

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

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

§ Estimated treatment difference -0.02% [95% CI -0.16, 0.12]; -0.2 mmol/mol [95% CI -1.7, 1.3], confirming noninferiority versus basal-bolus (P < 0.0001).

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



**Xultophy**<sup>®\*\*</sup>

insulin degludec/liraglutide  
[rDNA origin] injection