

Нова парадигма лікування цукрового діабету 2 типу

15 січня в онлайн-режимі відбулася експертна нарада, присвячена питанням оптимізації та безпеки лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Провідні вітчизняні ендокринологи обговорили стан контролю ЦД 2 типу в Україні та світі, основні причини недосягнення цільових глікемічних показників і можливі варіанти покращення ситуації.



Розпочав роботу заходу член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Борис Микитович Маньковський**, який присвятив свою доповідь розгляду альтернативних варіантів базисно-болюсної інсулінотерапії у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Цілі лікування ЦД як 1 типу, так і 2 типу добре відомі лікарям і не потребують додаткових коментарів. Так, згідно з останніми рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA, 2021), рекомендований рівень HbA_{1c} має становити <7%, глікемія натще –

4,4-7,2 ммоль/л, пікова глікемія після прийому їжі – не більше 10 ммоль/л.

Значний внесок у визначення цільових рівнів глікемічного контролю зробило дослідження UKPDS, що продемонструвало чітку залежність частоти розвитку ускладнень діабету від рівня HbA_{1c}. Виявилось, що за показників HbA_{1c} >7% ризик розвитку ускладнень починає стрімко зростати.

Втім, незважаючи на велику кількість сучасних цукрознижувальних препаратів, досягти цільових показників глікемічного контролю досить непросто. Оскільки ЦД 2 типу є постійно прогресуючим захворюванням, що супроводжується неухильним зниженням функції β-клітин підшлункової залози, пацієнти потребують своєчасного посилення цукрознижувальної терапії, включно з інсулінотерапією. Але, як виявляється на практиці, призначення інсуліну – вагомий

бар'єр як для пацієнта, так і для лікаря. Так, за даними міжнародних досліджень, пацієнтам із ЦД 2 типу починають призначати інсулін досить пізно, коли рівень HbA_{1c} складає у середньому 9,8% (Smith et al., 2006).

Однак навіть призначення інсуліну зовсім не гарантує належного контролю ЦД 2 типу.

Після застосування інсулінотерапії показники HbA_{1c} у більшості пацієнтів знижуються приблизно до 8,4% та продовжують залишатися в межах цього значення протягом багатьох років.

В Україні серед пацієнтів із ЦД 2 типу у 2018 році, які отримували інсулін та проводили аналіз HbA_{1c}, лише приблизно 20% мали рівень HbA_{1c} ≤7%, а в >55% цей показник дорівнював ≥8%.

Чому так відбувається? По-перше, дуже складно вмовити пацієнта із ЦД 2 типу розпочати застосовувати інсулін. Якщо лікарю вдається це зробити, він вважає своє завдання виконаним. Однак призначити інсулін – половина справи. В подальшому на пацієнта очікує складний шлях підбору дози інсуліну з усіма ризиками та незручностями інсулінотерапії. Насамперед це ризик гіпоглікемії, розвиток якої у пацієнтів похилого віку, а також у хворих із супутніми серцево-судинними захворюваннями, є украй небезпечним. Також не слід забувати про таке ускладнення інсулінотерапії, як збільшення маси тіла (особливо при базисно-болюсному режимі інсулінотерапії), що посилює інсулінорезистентність та погіршує перебіг ЦД 2 типу. Хворі на ЦД 2 типу – переважно особи літнього віку, котрі мають когнітивні розлади різного ступеня вираженості; і чим складнішою є схема лікування, тим меншою буде ймовірність того, що хворий її дотримуватиметься.

З'являється потреба в альтернативних варіантах інтенсифікації терапії базальним інсуліном для пацієнтів із ЦД 2 типу, і такі варіанти є.

На сьогодні встановлено 8 різних патогенетичних механізмів ЦД 2 типу, що отримали назву «смертельний октет»: зниження секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, підвищення секреції глюкагону α-клітинами, погіршення утилізації глюкози периферичними тканинами, підвищення її продукції у печінці та реабсорбції у нирках, зниження інкретинового ефекту, посилення ліполізу, дисфункція нейротрансмітерів.

Саме тому сьогодні все частіше говорять про необхідність проведення комбінованої терапії ЦД 2 типу із включенням препаратів з різними механізмами дії.

Згідно зі спільними рекомендаціями ADA і EASD, виданими ще у 2018 році, в пацієнтів, які не досягають контролю ЦД 2 типу за допомогою пероральних цукрознижувальних препаратів, була запропонована стартова ін'єкційна терапія агоністом рецепторів ГПП-1 (арГПП-1). На жаль, в Україні така стратегія використовується дуже рідко, і, як правило, таким пацієнтам призначається базальний інсулін. Що ж робити, коли і базальний інсулін не допомагає досягнути компенсації діабету? Згідно з оновленими рекомендаціями ADA (2021), рекомендовано додавання до інсуліну арГПП-1 або застосування фіксованої комбінації цих препаратів. Іншим варіантом інтенсифікації терапії є додавання до базального інсуліну болюсного, тобто перехід на базисно-болюсний режим інсулінотерапії. І задачею наради експертів було з'ясувати який з цих варіантів інтенсифікації є кращим.

Професор Б.М. Маньковський нагадав експертам, що сумарна дія інсуліну й арГПП-1 дає змогу забезпечити цільову дію майже на всі органи-мішені залучені до патогенезу цукрового діабету і навіть результати дослідження застосування фіксованої комбінації аналогу ГПП-1 ліраглутиду і аналогу базального інсуліну деглюдек у порівнянні з застосуванням базисно-болюсної інсулінотерапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (DUAL VII).

Так, арГПП-1 впливає на:
 > головний мозок (зменшення споживання калорій та підвищення відчуття насичення);

ТРЕСІБА
БЕЗПЕКА
МАЄ ЗНАЧЕННЯ

ПОДБАЙ
ПРО БЕЗПЕКУ
ЗІ СТАРТУ
ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ

* згідно рекомендацій ADA 2019¹

novo nordisk

TRESIBA™
 insulin degludec [rDNA origin] injection

- підшлункову залозу (глюкозозалежна секреція інсуліну та глюкагону, синтез інсуліну);
- шлунково-кишковий тракт (сповільнює евакуацію вмісту шлунка до дванадцятипалої кишки);
- печінку (пригнічення глікогенолізу та глюконеогенезу).

Базальний інсулін впливає на:

- жирову тканину (активація рецепторів інсуліну);
- скелетні м'язи (підвищення утилізації глюкози);
- печінку (пригнічення глікогенолізу та глюконеогенезу).

Згідно з результатами дослідження DUAL VII, фіксована комбінація інсуліну деглюдек і ліраглутиду забезпечує зниження HbA_{1c}, що не поступається базисно-болісному режиму, але при цьому пацієнт не наражається на ризики, притаманні базисно-болісному режиму, а саме гіпоглікемії і збільшенню ваги. Таким чином, альтернатива базисно-болісній терапії у вигляді фіксованої комбінації інсуліну деглюдек і ліраглутиду безпечніше для пацієнта та сприяє більшому дотриманню режиму лікування, оскільки замість 4-5 ін'єкцій інсуліну на день, йому потрібна лише одна.

Щоб вирішити, який варіант інтенсифікації терапії при неефективності базального інсуліну є найкращим, група експертів у складі: Л.К. Соколової, доктора медичних наук, завідувачки відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», А.М. Урбанович, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Н.О. Кравчун, доктора медичних наук, професора, заслуженого лікаря України, медичного директора багатопрофільного медичного центру LifePark, М.В. Власенко, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, та О.В. Зінич, доктора медичних наук, керівника відділу вікової ендокринології і клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», обговорили переваги і недоліки цих варіантів на прикладах реальних пацієнтів.

М.В. Власенко та Н.О. Кравчун представили пацієнтів, яким лікування було інтенсифіковано шляхом додавання болісного інсуліну. Доповідачки відмітили, що такий варіант інтенсифікації не завжди дозволяє досягти адекватного контролю діабету, дотримання такого режиму є складним для пацієнта за рахунок збільшення кількості ін'єкцій на день і має недоліки у вигляді більшого ризику гіпоглікемії та прибавки ваги.

Л.К. Соколова навела історію пацієнтки, якій до базального інсуліну було додано аналог ГПП-1. Серед переваг такого варіанту є покращення контролю глікемії за рахунок сумарного впливу інсуліну й аналога ГПП-1, однак ця схема має й недоліки, а саме збільшення кількості ін'єкцій і вартості лікування, що може вплинути на можливість пацієнтки застосовувати зазначений режим тривалий час.

А.М. Урбанович та О.В. Зінич навели приклади пацієнтів, яким би вони призначили фіксовану комбінацію аналогів ГПП-1 і базального інсуліну. Експертки відмітили, що такий варіант інтенсифікації більш зручний для пацієнта, оскільки забезпечує досягнення оптимального глікемічного контролю без гіпоглікемії та з більшою комплаєнтністю пацієнта. О.В. Зінич також звернула увагу на необхідність роз'яснення лікарям практичних аспектів застосування фіксованої комбінації.

Логічним продовженням засідання робочої групи було створення резолюції Національної наради експертів «Нова парадигма лікування цукрового діабету 2 типу», яку ми представляємо до уваги читачів.

Підготував В'ячеслав Килимчук

РЕЗОЛЮЦІЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ НАРАДИ ЕКСПЕРТІВ «НОВА ПАРАДИГМА ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ»

1. Враховуючи, що ключовими ланками патогенезу ЦД 2 типу є не лише порушення функції β-клітин підшлункової залози й інсулінорезистентність, а й наявність інкретинового дефекту, застосування фіксованої комбінації базального інсуліну ультратривалої дії та аналога ГПП-1 забезпечує комплексний вплив майже на всі складові патофізіологічного процесу.

2. При призначенні базисно-болісної інсулінотерапії хворому із ЦД 2 типу і лікар, і пацієнт мають низку проблем. З боку лікаря – збільшення часу на навчання пацієнта відповідному режиму харчування і фізичного навантаження, необхідність виконання додаткового контролю цукру крові з урахуванням можливості розвитку прихованих і явних гіпоглікемії, а також імовірне набрання додаткової маси тіла внаслідок додавання болісного інсуліну. З боку пацієнта – незручна й обтяжлива схема лікування, що не відповідає його ритму життя внаслідок збільшення кількості ін'єкцій і частоти самоконтролю рівня глюкози, набрання додаткової маси тіла, підвищення ризику гіпоглікемії.

3. На відміну від використання комбінації базального та болісного інсулінів у складі базисно-болісної інсулінотерапії, призначення фіксованої комбінації базального інсуліну ультратривалої дії, а також аналога ГПП-1

асоціюється з меншим ризиком гіпоглікемії та забезпечує більшу комплаєнтність пацієнтів за рахунок зменшення кількості ін'єкцій. Додатково цукрознижувальний ефект фіксованої комбінації базального інсуліну ультратривалої дії та аналога ГПП-1 не поступається базисно-болісній інсулінотерапії при застосуванні меншої дози інсуліну.

4. Призначення фіксованої комбінації базального інсуліну й аналога ГПП-1 може бути першою лінією інтенсифікації терапії, коли базального інсуліну недостатньо для контролю діабету. Така комбінація надасть змогу вплинути на ключові патогенетичні ланки прогресування ЦД 2 типу та його ускладнень. Крім того, такий варіант лікування пов'язаний з меншою кількістю ін'єкцій і меншим ризиком гіпоглікемії порівняно з вільною комбінацією аналога ГПП-1, базального інсуліну та з базисно-болісною інсулінотерапією.

5. Імплементация цього варіанта інтенсифікації лікування ЦД 2 типу в Україні потребує проведення науково-практичних семінарів, присвячених потребі покращення контролю глікемії у лікуванні ЦД 2 типу, та розроблення методичних рекомендацій із практичних аспектів застосування фіксованої комбінації базального інсуліну ультратривалої дії та аналога ГПП-1.

VICTOZA®
ВІКТОЗА® ліраглутид

Доведені переваги
для пацієнтів
з цукровим
діабетом 2 типу^{1,2}



Істотне зниження
маси тіла²



Глюкозозалежне
зниження HbA1c²



Зниження ризиків
серцево-судинних
катастроф^{1,2*}



Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу
2019 ADA^{***} / EASD консенсус рекомендує арГПП-1
з доведеним серцево-судинними перевагами³

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®)

Регістраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017. Склад: діюча речовина: liraglutide, 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна попередньо заповнена шприц-доза містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл допоміжних речовин: натрію гідрофосфат дигідрат, пропілгліколію, фенолу, натрію гідроксиду, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовують при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B02. Показання. Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: • монотерапія, коли застосування метформіну вважається недостатнім через непереносимість або протипоказання; • у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. Протипоказання. Пацієнтам з тяжкою хронічною нирковою недостатністю або внутрішнім кровотечам. Препарат Віктоза® вводить 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна вводити підшкірно в ділянку передньої черевної стіни, стегна або плеча. Місце і час ін'єкції можна змінювати без корекції дози. Проте не можна вводити препарат Віктоза® приблизно в одній і тій же найбільш зручній частині. Побічні реакції. У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з гліпепіридом (з метформіном або без), сульфонілієвіном (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкової розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай зникає. Також часто відзначалися головний біль і нозофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілієвіном — дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перші за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілієвіном. Додатково зустрічалися побічні реакції, зокрема: розлади органів травлення, частіше — біль у черевній порожнині, нудота, діарея, блювання, диспепсія, біль у верхній частині черевної порожнини, запор, гострий панкреатит, метеоризм, здуття живота, гастроінтестинальна рефлюксна хвороба, дискофорія у шлунку, зубний біль, рідко — кишкова непрохідність, дуже рідко — (панкреатит, в тому числі некротичний панкреатит). Розлади серцево-судинної системи: часто — підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Розлади імунної системи: рідко — анафілактичні реакції. Інфекції та інвазії: часто — нозофарингіт, бронхіт. Загальні розлади та стан місця введення: часто — втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто — нежудкість. Розлади функцій нирок та сечовивідних шляхів: нечасто — гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: часто — висипання; нечасто — кропив'янка, свербіж. Розлади з боку печінки та жовчних проток: нечасто — жовчочонокізна хвороба, холестатит. Лабораторні дослідження: часто — підвищений рівень ліпаз, підвищений рівень оліпази*. Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вивчалися. Термін придатності, 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) підовлі від морозильної камери. Не заморозувати. Після першого застосування зберігати при температурі не вище 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморозувати. Для забезпечення дії сайту зберігати шприц-дозу із закритим колпачком. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: A/S Novo Nordisk, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформація надана скорочено. Будь-яка, озаглавлена з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Література

1. Marsch SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція з медичного застосування препарату Віктоза®.
3. Vase, John B., et al. "2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetologia* (2019): 1-8.

* У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** Ново Нордиск. *** Віктоза® — ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.



VICTOZA®
ВІКТОЗА® ліраглутид