

# ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМБІНАЦІЇ ІНСУЛІНУ ДЕГЛЮДЕК/ЛІРАГЛУТИДУ

Переклала й адаптувала  
канд. мед. наук Лариса Стрілчук



Досягнення оптимального контролю рівня глюкози у пацієнтів з декомпенсованим цукровим діабетом (ЦД) 2 типу є складним. Значна частина цих хворих потребує початку терапії базальним інсуліном, а згодом — інтенсифікації інсулінотерапії.

Хоча рекомендованого рівня глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ )  $<7,0\%$  досягає  $<1/3$  пацієнтів, які приймають базальний інсулін, більшість із них продовжує таке неуспішне лікування і надалі (Curtis B., Lage M.J., 2014; Blak B.T. et al., 2012). Зазвичай інтенсифікація лікування у таких випадках проводиться за рахунок подальшого підвищення дози базального інсуліну або додавання однієї чи кількох ін'єкцій прандіального інсуліну. Обидва ці варіанти підвищують ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Крім того, підвищення дози інсуліну може мати обмежену ефективність незалежно від обраного режиму терапії.

## **Інерція у перекладі з латини — бездіяльність**

Одним із бар'єрів на шляху до хорошого контролю глікемії є страх гіпоглікемії, що утримує пацієнтів від оптимізації інсулінотерапії, а лікарів — від встановлення агресивнішої мети лікування. Прихильність пацієнтів до лікування також знижується внаслідок збільшення складності лікування та занепокоєння потенційним збільшенням маси тіла (Kunt T., Snoek F.J., 2009; Peyrot M. et al., 2012; Carver C., 2006). Крім того, лікарі вказують як перешкоду до початку, модифікації та інтенсифікації

інсулінотерапії нестачу досвіду й часу (Cuddihy R.M. et al., 2011). Наведені факти формують феномен так званої терапевтичної інерції, що у цьому випадку характеризується відсутністю інтенсифікації лікування для досягнення цільових показників  $HbA_{1c}$  відповідно до поточних рекомендацій (Harris S. et al., 2020).

Для покращення можливостей інтенсифікації терапії запропоновано застосовувати комбінацію базального інсуліну й агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (АРГПП-1; Inzucchi S.E. et al., 2015). Як ефективний препарат для введення 1 раз/день, що асоціюється зі зниженням маси тіла та низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, інсулін деглюдек/ліраглутид (ІДегЛіра, Ксалтофай) може сприяти подоланню низки перешкод на шляху до інтенсифікації лікування пацієнтів, які приймають базальний інсулін.

## **DUAL V: кращий контроль $HbA_{1c}$ менше епізодів гіпоглікемії з ІДегЛіра**

У багатоцентровому рандомізованому клінічному дослідженні DUAL V ( $n=557$ ) порівнювали відносну ефективність і безпечність оптимізованого й необмеженого титрування доз базального інсуліну гларгін (ІГлар) 1 раз на добу та фіксованої

комбінації базального інсуліну деглюдек (межа дози 50 ОД) та АРГПП-1 ліраглутиду (межа дози 1,8 мг) 1 раз на добу у пацієнтів з неконтрольованим ЦД 2 типу, які лікувалися гларгіном і метформіном.

Через 26 тижнів лікування у групі ІДегЛіра рівень  $HbA_{1c}$  стабілізувався на відмітці 6,6%, а у групі ІГлар — 7,1%, тобто зниження концентрації  $HbA_{1c}$  становило 1,81 та 1,13% відповідно (рис. 1).

Таким чином, було доведено перевагу ІДегЛіра над ІГлар. Крім того, у групі ІДегЛіра спостерігалось зниження середньої маси тіла на  $1,4 \pm 3,5$  кг, натомість у групі ІГлар середня маса тіла зросла на  $1,8 \pm 3,6$  кг (рис. 2).

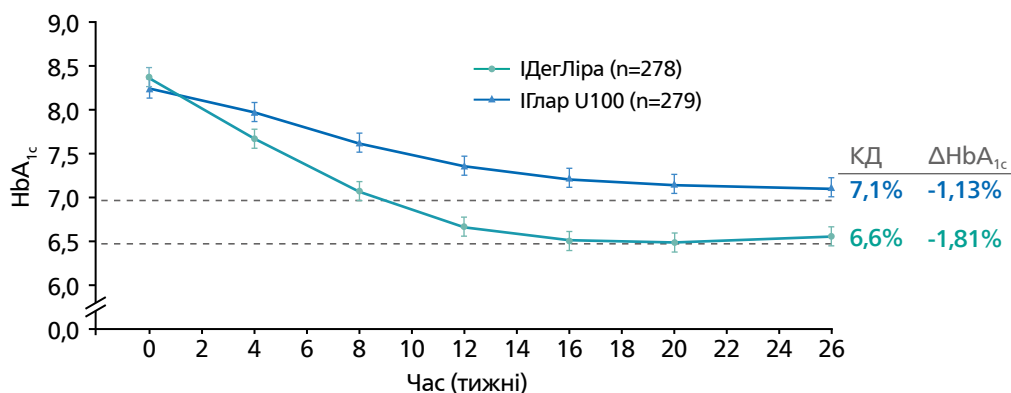
Випадки гіпоглікемії були підтверджені у 28,4% учасників групи ІДегЛіра та у 49,1% — ІГлар (відповідно 2,23 та 5,05 на пацієнто-рік застосування препарату; відношення частот 0,43; 95% ДІ 0,30-0,61;  $p < 0,001$ ). Підтверджені нічні епізоди гіпоглікемії також достовірно рідше виникали у групі ІДегЛіра, ніж ІГлар (6,1 проти 24,4%; 0,22 та 1,23 випадки на пацієнто-рік відповідно; відношення частот 0,17; 95% ДІ 0,10-0,31;  $p < 0,001$ ).

Середній рівень глюкози плазми крові натще та середній показник самостійно вимірюваного

рівня глюкози однаково знизилися в обох групах, однак ІДегЛіра забезпечував швидше зниження останнього. Цільових значень  $HbA_{1c}$  ( $i < 7,0\%$ ,  $i < 6,5\%$ ) досягли достовірно більше пацієнтів групи ІДегЛіра, ніж групи ІГлар, при чому це відбулося без збільшення маси тіла та/або розвитку гіпоглікемії.

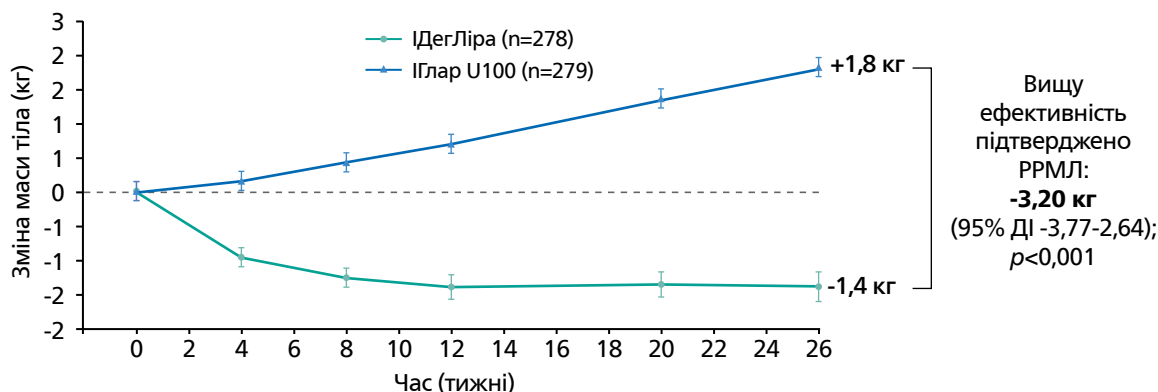
Опитування пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36 дало змогу виявити покращення фізичних можливостей і зменшення больових відчуттів на тлі застосування ІДегЛіра та погіршення фізичних можливостей і посилення болю на тлі використання ІГлар. Опитування за допомогою анкети TRIM-D дало можливість зафіксувати покращення за всіма субдоменами в обох групах, але підвищення оцінки було більш вираженим у групі ІДегЛіра. Цей результат головним чином забезпечувала перевага комбінованого препарату стосовно загального тягаря лікування і складності контролю діабету (Lingvay I. et al., 2016).

Таким чином, лікування препаратом ІДегЛіра є ефективнішим, ніж ІГлар, в аспектах зміни рівня  $HbA_{1c}$ , маси тіла, частоти підтверджених епізодів гіпоглікемії. На тлі прийому ІДегЛіра цільового



**Рис. 1. Динаміка зниження рівня  $HbA_{1c}$  на тлі застосування ІГлар та ІДегЛіра у дослідженні DUAL V**

Примітки: горизонтальними пунктирними лініями відмічено цільовий рівень  $HbA_{1c}$  за ADA/EASD ( $< 7,0\%$ ) та AACE ( $\leq 6,5\%$ ); AACE — Американська асоціація клінічних ендокринологів; ADA — Американська діабетологічна асоціація; EASD — Європейська асоціація з вивчення діабету; КД — кінець дослідження; ІГлар U100 — інсулін гларгін 100 ОД/мл (Lingvay I. et al., 2016).



**Рис. 2. Динаміка зміни маси тіла у дослідженні DUAL V**

Примітки: ДІ — довірчий інтервал; РРМЛ — розрахована різниця між методами лікування (Lingvay I. et al., 2016).

рівня HbA<sub>1c</sub> і комбінованих кінцевих точок досягла статистично більша кількість пацієнтів, ніж при застосуванні ІГлар. Наприкінці дослідження середня добова доза інсуліну в групі ІДегЛіра була на 38% нижчою порівняно з групою ІГлар (41 і 66 ОД відповідно). Частота небажаних явищ, у тому числі серйозних, була зіставна в обох групах. Важливо, що ІДегЛіра покращував 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.

## Коливання глікемії протягом доби

Мета лікування ЦД включає не лише досягнення цільового рівня HbA<sub>1c</sub>, а й зменшення коливань глікемії протягом доби. На жаль, навіть у пацієнтів із прийнятним рівнем HbA<sub>1c</sub> можливі значущі коливання глікемії протягом 24 годин (Chon S. et al., 2013). Результати досліджень свідчать, що високі добові коливання глікемії є незалежним чинником ризику розвитку ускладнень ЦД, у тому числі судинних, та предикторами гіпоглікемії (Nalysnyk L. et al., 2010; Qu Y. et al., 2013; Cavalot F. et al., 2006). У зв'язку з цим, обираючи оптимальний препарат для лікування ЦД, слід обирати засіб, здатний водночас знизити рівень HbA<sub>1c</sub> та коливання глікемії. А.В. King та співавт. (2017) проаналізували 9-точкові профілі самостійного моніторингу рівня глюкози крові (СМРГК) та дані безперервного моніторингу глюкози пацієнтів досліджень DUAL I та DUAL II і виявили, що порівняно з інсуліном деглюдек та ліраглутидом, призначеними окремо, препарат ІДегЛіра забезпечував підтримку показників СМРГК у цільових межах (3,9-9,0 ммоль/л) у більшій частки учасників. Перевага ІДегЛіра спостерігалась для усіх пре- та постпрандіальних вимірювань, а також для повного профілю 9-разового вимірювання. Дані безперервного моніторингу глюкози продемонстрували, що ІДегЛіра більш виражено зменшує коливання інтерстиційного рівня глюкози та його постпрандіальне підвищення, ніж інсулін деглюдек.

## ІДегЛіра (Ксалтофай) у фахових рекомендаціях

Ефективність і безпечність ІДегЛіра у пацієнтів із ЦД 2 типу була добре вивчена у масштабній програмі клінічних досліджень DUAL, у якій цей препарат продемонстрував кращі або не гірші результати, ніж усі препарати порівняння, а також вагому додаткову перевагу нижчого ризику розвитку гіпоглікемії та збільшення маси тіла порівняно

з іншими режимами інсулінотерапії (Gough S.C. et al., 2014; Buse J.B. et al., 2014; Linjawi S. et al., 2017; Rodbard H.W. et al., 2017; Billings L.K. et al., 2018; Harris S.B. et al., 2017).

Успіх цієї клінічної програми у численній популяції пацієнтів забезпечив схвалення ІДегЛіра з 2014 р. у 55 країнах світу. У Європі та з лютого 2019 р. у США ІДегЛіра показаний для застосування у дорослих із недостатньо контрольованим ЦД 2 типу з метою покращення глікемічного контролю як додаткова терапія до належного харчування, фізичних навантажень і пероральних протидіабетичних препаратів (Tibaldi J. et al., 2020). У поточних настановах ADA та EASD рекомендовано інтенсифікувати лікування пацієнтів із ЦД 2 типу до ін'єкційної терапії у випадках, коли пероральні цукрознижувальні препарати не забезпечують досягнення контролю глікемії. У більшості випадків як засіб першої лінії рекомендовано застосовувати АРГПП-1 (ADA, 2020; Davies M.J. et al., 2018). У пацієнтів з рівнем HbA<sub>1c</sub> >10% чи >2% від індивідуалізованого цільового показника як перший ін'єкційний засіб доцільно використовувати фіксований комбінований препарат на кшталт ІДегЛіра (Davies M.J. et al., 2018).

## «Розумний старт»: догляд медичної сестри

При інтенсифікації лікування шляхом підвищення дози базального інсуліну її титрацію необхідно ретельно контролювати. Однак цьому не завжди приділяється достатньо уваги внаслідок високого завантаження лікарів і нерозуміння важливості досягнення цільових показників HbA<sub>1c</sub> пацієнтами. Таких пацієнтів можна переводити на Ксалтофай, оскільки при цьому час, необхідний для титрації дози та отримання компенсації, скорочується. Досягненню цільових показників допомагає також програма «Розумний старт»: пацієнт має можливість купити свою першу шприц-ручку Ксалтофай ФлексТач за акційною ціною не вище ніж 30 грн 00 коп., отримати набір навчальних матеріалів і зареєструватися у програмі. Після цього спеціально підготовлена медична сестра навчить його усього необхідного: допоможе опанувати користування шприц-ручкою, пояснить, як слід вводити інсулін, навчить контролювати ефективну дозу Ксалтофай і повідомить, у яких випадках слід звертатися до лікаря. Програма «Розумний старт» спрямована на подолання перешкод до інтенсифікації інсулінотерапії та розвантаження лікарів, оскільки більша частина питань вирішується спеціально підготовленими медичними сестрами.