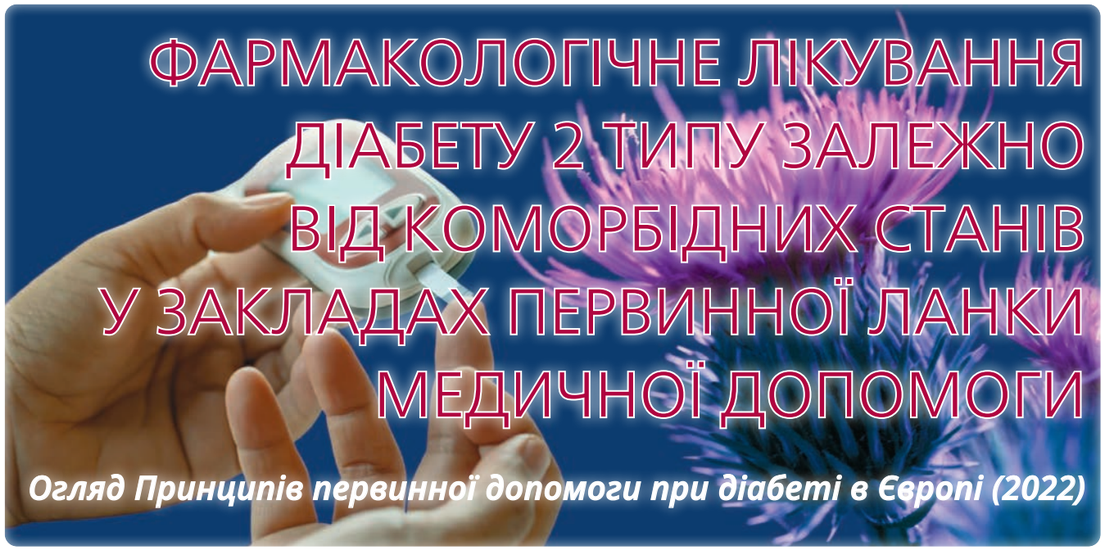

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД КОМОРБІДНИХ СТАНІВ У ЗАКЛАДАХ ПЕРВИННОЇ ЛАНКИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Огляд Принципів первинної допомоги при діабеті в Європі (2022)

Підготувала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королюк

На сьогодні 537 млн людей на планеті хворі на діабет, із них 90% – на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. За відсутності своєчасного й ефективного лікування погано контрольований ЦД 2 типу спричиняє загрозливі для життя ускладнення – серцево-судинні захворювання (ССЗ), хронічну хворобу нирок (ХХН), ампутації кінцівок і втрату зору. Більшості пацієнтів притаманна поліморбідність.

Однак основною причиною захворюваності та смертності в цій когорті є ССЗ. Комплексне лікування діабету передбачає не лише досягнення глікемічних цілей, а й обов'язкову стратифікацію серцево-судинного ризику (рис. 1) та первинну або вторинну профілактику ССЗ.

Встановлені ССЗ – загальновизнаний і найважливіший предиктор майбутніх великих несприятливих серцево-судинних подій (ВНССП). В осіб із ЦД 2 типу сильними незалежними предикторами ВНССП є також альбумінурія та зниження розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Ранній початок ЦД 2 типу вказує на агресивнішу форму хвороби з погляду серцево-судинного ризику. Отже, будь-яка зі вказаних характеристик означає дуже високий ризик. Інших пацієнтів автоматично вважають групою високого ризику, оскільки ЦД 2 типу – один з основних чинників ризику ССЗ.

ДУЖЕ ВИСОКИЙ РИЗИК встановлюють у пацієнтів, які мають будь-яку з таких ознак:

- ССЗ в анамнезі: ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання та захворювання периферичних артерій
  - Перенесені інфаркт міокарда, інсульт, артеріальна реваскуляризація
  - Клінічно значущий атеросклероз: попередня транзиторна ішемічна атака, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії, ампутація, застійна серцева недостатність II-IV класів за NYHA
  - Стеноз будь-якої артерії >50%, симптомна чи безсимптомна хвороба коронарних артерій, підтверджена методами візуалізації
- Наявність декількох неконтрольованих чинників ризику ССЗ (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, куріння та/або відсутність фізичної активності)
- ХХН ≥3 стадії: рШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2
- Альбумінурія
- Вік <40 років на момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу

Усіх інших пацієнтів із ЦД 2 типу, включно з пацієнтами віком ≥65 років, відносять до категорії високого ризику

Рис. 1. Стратифікація ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу

ТАБЛИЦЯ. Особливості гіпоглікемічних засобів різних класів

Препарат/клас Механізм дії	Прояви побічної дії	Практичні поради, способи зменшення небажаних ефектів
Метформін		
• Зменшення утворення глюкози в печінці	Шлунково-кишкові симптоми відзначають у ≈25%, повну непереносимість – у 5% (жінки, особи похилого віку)	Здебільшого шлунково-кишкові симптоми є дозозалежними та виникають на початку терапії; менш виражені за умови прийому препарату під час їди та поступового підвищення дози
Агоністи рецептора глюкагоноподібного пепетиду-1		
• Посилення глюкозозалежної продукції інсуліну • Пригнічення глюкозозалежної секреції глюкагону • Уповільнення спорожнення шлунка • Зниження апетиту	Шлунково-кишкові симптом (нудота, діарея, блювання, зниження апетиту, біль у животі, запор). Ризик гострого панкреатиту (дуже рідко). Ризик діабетичної ретинопатії для семаглутиду (дослідження SUSTAIN 6). Ризик холецистолітіазу та пов'язаних ускладнень – холециститу, непрохідності жовчних шляхів для ліраглутиду (аналіз дослідження LEADER)	Шлунково-кишкові симптоми переважно легкі/помірні та тимчасові (на початку терапії). Якщо пацієнт не толерує поступового підвищення дози, треба повернутися до нижчої дози; підвищення дози не раніше ніж за 1-2 тижні. Для зменшення нудоти рекомендується здорова негостра їжа невеликими порціями. Щоб уникнути місцевих реакцій, щотижня змінювати місце ін'єкції
Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу		
• Посилення виведення глюкози із сечею • Запобігання реабсорбції глюкози в канальцях	Інфекції сечостатевих шляхів (вищий ризик у жінок, потенційно більший вплив на якість життя людей похилого віку). Часті: гіповолемія при застосуванні ертугліфлозину. Рідкісні: зневоднення, артеріальна гіпотензія через поліурію, ризик ампутації нижніх кінцівок, кетоацидоз, гангрена Фурньє	Адекватна інтимна гігієна для уникнення генітальних грибкових інфекцій, моніторинг і лікування сечостатевих інфекцій. Моніторинг гіповолемії, тимчасове скасування в умовах зниженого перорального споживання рідини / втрат рідини (блювання, діарея, кровотеча). Канагліфлозин: обережно в осіб групи ризику переломів (переломи в анамнезі, ризик падінь)
Інгібітори дипептидилпептидази-4		
• Посилення глюкозозалежної продукції інсуліну • Пригнічення глюкозозалежної секреції глюкагону	Головний біль, назофарингіт, інфекції верхніх дихальних і сечостатевих шляхів. Нейтральний вплив на мікро- та макросудинні ускладнення, за винятком саксагліптину (!)	Уникати призначення саксагліптину пацієнтам із серцевою недостатністю (підвищує ризик госпіталізації)
Похідні сульфонілсечовини		
• Посилення секреції інсуліну	Збільшення маси тіла. Ризик розвитку гіпоглікемії	Гіпоглікемія зазвичай виникає при застосуванні високих доз; призначати з обережністю в ситуаціях із високою ймовірністю гіпоглікемії. Збільшенню маси тіла протидіє одночасне застосування метформіну Лише гліклазид можна призначати при ХХН ≥3 стадії. Дози інших препаратів треба зменшити в осіб із ШКФ 60-90 мл/хв/1,73 м^2; при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2 вони протипоказані. Навіть у разі застосування гліклазиду в таких пацієнтів можуть виникати тривалі епізоди гіпоглікемії
Піоглітазон		
• Посилює чутливість до інсуліну	Збільшення маси тіла, набряки, ризик перелому кісток, втрата кісткової маси	Не призначати пацієнтам з активним раком сечового міхура чи раком в анамнезі, а також особам із ризиком серцевої недостатності та переломів кісток (жінки після менопаузи, попередні переломи)
Глініди		
• Посилення секреції інсуліну	Помірне збільшення маси тіла. Ризик гіпоглікемії низький	
Інсулін		
• Стимулює інсуліновий рецептор, що збільшує викид інсуліну та знижує утворення глюкози	Ризик гіпоглікемії. Збільшення маси тіла	При гіпоглікемії розгляньте можливість зменшення дози або зміни часу ін'єкції. Щоб уникнути місцевих реакцій, доцільно змінювати місце ін'єкції
Акарбоза		
• Зменшує швидкість усмоктування вуглеводів	Метеоризм, діарея	Побічні ефекти можна пом'якшити, якщо повільно збільшувати дозу

Лікарі первинної ланки як експерти з «лікування людини загалом» мають використовувати свій досвід для розроблення комплексного плану терапії, що відповідатиме всім проблемам пацієнта. Загальний доказовий підхід – оптимальний шлях вирішення складних проблем, пов'язаних із поліморбідністю, й уникнення пасток ізольованого лікування кожної хвороби. Сімейний лікар має унікальну можливість прийняття спільних із пацієнтом рішень щодо встановлення основних терапевтичних цілей з урахуванням переваг і ризиків різних варіантів терапії (табл.), доступності, вартості ліків і можливостей відшкодування. Для спрощення вибору терапії запропоновано візуальну оцінку пацієнта (рис. 2).

Модифікація способу життя. У рамках терапії першої лінії всім пацієнтам показане індивідуальне комплексне консультування щодо змін способу життя, що передбачає контроль маси тіла, фізичну активність, дієтичне харчування та припинення куріння. Дотримання цих заходів та їхню ефективність треба контролювати під час кожного візиту що 3-6 місяців.

Метформін – це економічно ефективний варіант гіпоглікемічної терапії та засіб I лінії для більшості пацієнтів із нещодавно встановленим ЦД 2 типу. Лікування асоціюється зі втратою маси тіла та меншою частотою епізодів гіпоглікемії порівняно з інсуліном або похідними сульфонілсечовини. Перевагою препаратів уповільненого вивільнення є менша поширеність небажаних шлунково-кишкових ефектів, а препарати пролонгованої дії сприяють зниженню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові. Є дані про користь метформіну при інфаркті міокарда (ІМ), але в тривалій перспективі його здатність знижувати ризик розвитку ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу чітко не визначена.

Якщо індивідуальні цілі глікемії не досягнуті через 3 місяці, треба інтенсифікувати лікування. З'являються докази на підтримку раннього призначення другого терапевтичного засобу на додачу до метформіну замість збільшення його дози. Подвійну терапію можна розглядати через 3 місяці після початку лікування метформіном у пацієнтів, які отримають користь від кращого глікемічного контролю, особливо за високого початкового рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Рішення про початок подвійної терапії приймається з огляду на індивідуальні характеристики пацієнта та цілі лікування. Для пацієнтів, які отримують подвійну терапію, але не досягають цілей, слід ретельно розглянути додаткову інтенсифікацію для кращого контролю глікемії й уникнення терапевтичної інертності.

ПАЦІЄНТИ З ДУЖЕ ВИСОКИМ СЕРЦЕВО-СУДИННИМ РИЗИКОМ

Останні дослідження продемонстрували зв'язок між зниженням HbA_{1c} та зменшенням частоти серцево-судинних подій завдяки застосуванню препаратів, які не спричиняють значної гіпоглікемії. Епізоди тяжкої гіпоглікемії часто виникають у разі надто суворих цілей глікемії та суттєво збільшують ризик смерті й несприятливих серцево-судинних подій. Метааналізи та довгострокові спостереження вказують на помірне зниження ризику певних макросудинних ускладнень на тлі довгострокової інтенсивної глюкозознижувальної терапії.

ПАЦІЄНТИ З АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМ ССЗ (АССССЗ)

За визначенням, АССССЗ – це атеросклероз, що призводить до ішемічної хвороби серця, цереброваскулярної хвороби або захворювання периферичних артерій. Саме ця група становить левову частку захворюваності та смертності в осіб із ЦД 2 типу. Коли постає питання вибору найбільш вдалого й ефективного глюкозознижувального засобу для застосування після або разом із метформіном, наявність АССССЗ аргументує вибір, який не тільки зменшить HbA_{1c}, а й мінімізує ризик смерті, погіршення АССССЗ та госпіталізації. У пацієнтів із високим ризиком інсульту важливим є ретельний контроль артеріального тиску.

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) рекомендовані для початкової інтенсифікації. Дослідження LEADER продемонструвало перевагу ліраглутиду порівняно з плацебо щодо зниження ризику серцево-судинної смерті, нефатальних ІМ та інсульту. У дослідженні SUSTAIN 6 сукупна частота смерті від ССЗ, нефатальних ІМ та інсульту в групі ін'єкційного семаглутиду була на 26% нижчою, ніж у групі плацебо без суттєвого збільшення кількості епізодів тяжкої гіпоглікемії. Дослідження PIONEER 6 порівнювало пероральну форму семаглутиду з плацебо та підтвердило відсутність серцево-судинного ризику. В обох дослідженнях у групах семаглутиду відзначено частіші ускладнення ретинопатії (крововилив у склоподібне тіло, сліпота чи потреба лікування інтравітреальним препаратом / фотокоагуляцією) за умови значного та швидкого зниження HbA_{1c}. Результати дослідження REWIND показали, що додавання дулаглутиду до попередньої терапії знижує первинний комплекс серцево-судинних подій протягом 5 років у широкого кола людей із ЦД 2 типу (лише 31% із ССЗ). Ризик ураження очей був вищим у групі

ДО ЯКОЇ КАТЕГОРІЇ НАЛЕЖИТЬ ВАШ ПАЦІЄНТ ІЗ ЦД 2 ТИПУ?

- Незважаючи на те що пацієнт може мати декілька супутніх захворювань, пов'язаних із діабетом 2 типу, **треба лікувати найважливіші**
- Усім пацієнтам показане консультування щодо **способу життя** (менеджмент маси тіла, фізична активність, дієта, відмова від куріння)

ГРУПА ДУЖЕ ВИСОКОГО РИЗИКУ

Пацієнти з атеросклеротичним ССЗ

- Розглянути комбінацію **метформін + іНЗКТГ-2/арГПП-1** замість покрокової монотерапії (E)
- Терапія I лінії: **метформін** (A)
- Терапія II лінії: **арГПП-1** або **іНЗКТГ-2** з доведеними серцево-судинними перевагами (A)
- Базальний інсулін лише за потреби контролю глікемії, якого не досягнуто іншими засобами (E)

Пацієнти із серцевою недостатністю

- Розглянути комбінацію **метформін + іНЗКТГ-2** замість покрокової монотерапії (E)
- Терапія I лінії: метформін (A)
- Терапія II лінії: **іНЗКТГ-2** (сприятливий вплив – A); **арГПП-1** можна розглядати індивідуально (E)
- Уникати піоглітазону (A) й іДПП-4 саксагліптину (A). Базальний інсулін з обережністю (B)

Пацієнти з хронічною хворобою нирок

- Розглянути комбінацію **метформін + іНЗКТГ-2** замість покрокової монотерапії (E) відповідно до затверджених обмежень доз і показань за індивідуальним показником рШКФ
- Терапія I лінії: **метформін** для пацієнтів із рШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2 (A)
- Терапія II лінії: **іНЗКТГ-2** у дозуванні за показником рШКФ відповідно до інструкції з використання (A)
- Терапія III лінії або погана толерантність попереднього лікування: **арГПП-1 тривалої дії (A)** → **іДПП-4 (A)**; дозування за показником рШКФ відповідно до інструкції з використання
- При значному порушенні функції нирок зменшити дозу або скасувати: похідні сульфонілсечовини (скасувати при рШКФ <45 мл/хв/1,73 м^2), метформін, глініди для зменшення ризику гіпоглікемії (A)

Пацієнти віком <40 років на момент встановлення діагнозу

- Уникати терапевтичної інерції, розглядати подвійну терапію при встановленні діагнозу діабету
- Інтенсивний багатофакторний контроль ризику
- Обирати фармакотерапію з урахуванням інших чинників ризику (ССЗ, ХХН, маса тіла тощо)

ГРУПА ВИСОКОГО РИЗИКУ:

за умови первинної профілактики суворий глікемічний контроль забезпечує тривалі серцево-судинні переваги

Пацієнти з високим серцево-судинним ризиком без встановленого ССЗ

- Розглянути комбінацію **метформін + іНЗКТГ-2/арГПП-1/іДПП-4** замість покрокової монотерапії (E)
- Терапія I лінії: **метформін** (A)
- Терапія II лінії: **іНЗКТГ-2**, або **арГПП-1**, або **іДПП-4**, якщо вартість терапії не є перешкодою (A). Доцільно обирати **іНЗКТГ-2** й **арГПП-1** із доведеними серцево-судинними перевагами (E)
- Якщо потрібно зменшити вартість лікування: похідні сульфонілсечовини нових генерацій із кращим профілем безпеки або глініди (A)
- Піоглітазон має сприятливий вплив у разі, коли домінує інсулінорезистентність, за неалкогольної жирової хвороби печінки / неалкогольного стеатогепатиту (A); уникати призначення особам із високим ризиком раку сечового міхура / переломів (жінки після менопаузи)
- Базальний інсулін лише за потреби контролю глікемії, якого не досягнуто іншими засобами (E); базально-болюсна інсулінотерапія лише у виняткових ситуаціях (E)

Пацієнти з ожирінням або надмірною масою тіла

- Розглянути комбінацію **метформін + арГПП-1/іНЗКТГ-2** замість покрокової монотерапії (E)
- Терапія I лінії: **метформін** (A)
- Терапія II лінії: **арГПП-1**, препарати тривалої дії забезпечують значне зниження маси тіла / **іНЗКТГ-2** забезпечують помірне зниження маси тіла (A)
- Уникати інсуліну, похідних сульфонілсечовини й інших засобів, які збільшують масу тіла (A)
- Якщо є потреба в базальному інсуліні, розглянути можливість його застосування в комбінації з арГПП-1

Пацієнти похилого віку (≥65 років) / кволі пацієнти

- Якщо пріоритетом є запобігання серцево-судинним подіям, слід розглядати класи з доведеною ефективністю: **іНЗКТГ-2** або **арГПП-1**
- Якщо пріоритетом є якість життя, клас вибору – **іДПП-4** через добрий профіль безпеки та мінімум побічних ефектів
- Часто оцінювати прихильність до терапії та дотримання пацієнтом режиму лікування, перевіряти когнітивну функцію, проводити освітні програми для опікунів і доглядачів
- Уникати суворих глікемічних цілей, поліпрагмазії, ін'єкцій і препаратів, які підвищують ризик гіпоглікемії

Рис. 2. Візуальна оцінка пацієнта із ЦД 2 типу та рекомендації щодо лікування

Примітки: A – чіткі докази з добре проведених узагальнених рандомізованих контрольованих досліджень із відповідною потужністю; B – підтверджувальні докази з добре проведеного когортного дослідження або дослідження типу «випадок – контроль»; E – висновок експерта. арГПП-1 – агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; іНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу; іДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4.

дулаглутиду порівняно з плацебо. Ліксисенатид та ексенатид не показали значного покращення серцево-судинних наслідків. Нещодавній систематичний огляд арГПП-1 вказує на ефективність цього класу в зниженні ризику настання ВНССП, серцево-судинної смерті та смерті від усіх причин.

За умови застосування арГПП-1 потрібно обговорити з пацієнтом значні індивідуальні коливання їхнього впливу на рівень HbA_{1c} та втрату маси тіла. Доцільність продовження лікування треба оцінювати через 6 місяців після початку терапії.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2). Емпагліфлозин (дослідження EMPA-REG OUTCOME) та канагліфлозин (програма CANVAS) продемонстрували сприятливий вплив на зниження частоти ВНССП у пацієнтів з АССС3. Дослідження DECLARE-TIMI 58 (≈40% пацієнтів із ССЗ) не продемонструвало значного зниження ризику ВНССП під впливом дапагліфлозину порівняно з плацебо, але показало зниження частоти серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН). Дослідження CVOT VERTIS не виявило переваг ертугліфлозину над плацебо щодо зменшення серцево-судинних подій у пацієнтів дуже високого ризику. Отже, зменшення частоти серйозних серцевих подій було статистично значущим лише для канагліфлозину й емпагліфлозину.

Інсулін можна застосовувати лише тоді, коли пацієнт не досягнув цільових рівнів глікемії внаслідок інших варіантів терапії, оскільки немає досліджень, які вивчали би серцево-судинну безпеку в цій когорті. Декілька практичних клінічних настанов рекомендують арГПП-1 як перше ін'єкційне лікування до призначення інсуліну.

Зрештою, іНЗКТГ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин) і арГПП-1 (ліраглутид, семаглутид, альбіглутид, дулаглутид) були єдиними класами препаратів, які продемонстрували доведену користь щодо ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу й АССС3.

ПАЦІЄНТИ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Поширеність СН у пацієнтів із ЦД 2 типу сягає 40% із середнім терміном виживання ≈4 роки. Ризик СН підвищується за поганого контролю глікемії та використання інсуліну. Зважаючи на несприятливий прогноз, варіантів ефективної терапії небагато.

іНЗКТГ-2. Емпагліфлозин (дослідження EMPA-REG OUTCOME) та канагліфлозин (програма CANVAS) першими продемонстрували здатність знижувати ризик госпіталізації з приводу СН у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Дапагліфлозин знижує частоту серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу СН у широкій популяції (СН лише в 10%). Дослідження DAPA-HF вивчало популяцію пацієнтів зі встановленою СН і показало зменшення частоти смерті та госпіталізації з приводу СН незалежно від наявності діабету (16,3% у групі дапагліфлозину проти 21,2% у групі плацебо). У дослідженні EMPEROR-Reduced емпагліфлозин зменшив частоту госпіталізації з приводу СН у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ незалежно від наявності діабету. У дослідженні SOLOIST-WHF пацієнти із ЦД 2 типу та нещодавнім погіршенням СН отримували сотагліфлозин або плацебо. Частота загальної кількості серцево-судинних смертей, госпіталізацій і невідкладних звернень із приводу СН була нижчою в групі сотагліфлозину (51,0 проти 76,3 на 100 пацієнто-років). У дослідженні SCORED порівнювали сотагліфлозин із плацебо щодо зменшення кількості серцево-судинних подій у пацієнтів високого ризику із ЦД 2 типу та ХХН (рШКФ – 25-60 мл/хв/1,73 м^2). Первинна кінцева точка (серцево-судинна смерть, госпіталізація / невідкладні звернення з приводу СН) була нижчою в групі сотагліфлозину (5,6 проти 7,5 події на 100 пацієнто-років). Отже, є вагомі докази користі іНЗКТГ-2 у лікуванні СН навіть у пацієнтів без діабету.

У пацієнтів із СН та зниженою ФВ ЛШ важливо також своєчасно титрувати інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, β-блокатори й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів до цільових або максимально переносимих доз.

Значно менш вивченою є СН зі збереженою ФВ ЛШ. Дослідження CVDREAL показало зниження ризику госпіталізації внаслідок СН і смертності в пацієнтів, які приймали іНЗКТГ-2. Клінічні випробування, котрі вивчали іНЗКТГ-2 у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ, показали, що емпагліфлозин знижує комбінований ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу СН незалежно від наявності діабету.

Незважаючи на переваги, пацієнти та лікарі мають знати про низку небажаних ефектів, які можуть виникати при застосуванні цього класу препаратів (табл.).

Тіазолідиндіони. Дослідження PROactive продемонструвало, що в групі піоглітазону кількість госпіталізацій із приводу СН була на 50% вищою, ніж у групі плацебо. Метааналіз, який оцінював його ефект у вторинній профілактиці, вказує на підвищений ризик СН, незважаючи на зниження ризику повторних ІМ та інсульту. Пряме порівняння піоглітазону з іншими класами проводилося лише в дослідженні TOSCA.IT з похідними сульфонілсечовини глімепіридом і гліклазидом. Встановлено статистично незначущий, але численно вищий ризик СН на тлі терапії піоглітазоном. Отже, піоглітазон не рекомендований для цієї когорти через доведено вищий ризик побічних серцево-судинних ефектів, пов'язаних із СН.

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП-4). На сьогодні немає підтверджених переваг цього класу препаратів щодо серцево-судинних наслідків. Особливі застереження щодо саксагліптину: дослідження SAVOR-TIMI 53 вказує на підвищення відносного ризику госпіталізації з приводу СН. Аналітичний аналіз дослідження EXAMINE вказує на невелике збільшення частоти госпіталізації з приводу СН у пацієнтів, які отримували алогліптин. Дослідження TECOS (ситагліптин) і CARMELINA (лінагліптин) не продемонстрували суттєвої різниці в частоті госпіталізації з приводу СН порівняно з плацебо. Дослідження CAROLINA порівнювало лінагліптин із глімепіридом: частота госпіталізації з приводу СН становила 3,7 та 3,1% відповідно.

Інсулін може спричинити затримку натрію та набряки, особливо в поєднанні з тіазолідиндіонами. Оцінити, чи лікування інсуліном погіршує СН, доволі складно, оскільки пацієнти на інсулінотерапії здебільшого мають клінічно тяжчий перебіг, довшу тривалість діабету та значну поліморбідність. Проте нещодавній метааналіз показав, що лікування інсуліном у пацієнтів із СН асоціюється з вищим ризиком смерті та госпіталізації з приводу СН незалежно від тривалості діабету. Отже, треба ретельно зважувати переваги суворішого контролю глікемії та ризики погіршення СН унаслідок інсулінотерапії.

арГПП-1. Нещодавній метааналіз оцінював вплив арГПП-1 на СН. Було зроблено висновок, що цей клас препаратів не підвищує ризику розвитку СН, але й не асоціюється з його зниженням.

ПАЦІЄНТИ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Пацієнти з ХХН становлять 25-40% усіх хворих на ЦД 2 типу. Мікроциркуляторне русло нирок особливо чутливе до шкідливого впливу гіперглікемії, що призводить до порушення функції нирок. Зниження рШКФ істотно обмежує глюкозознижувальну терапію, що ускладнює контроль глікемії. З іншого боку, для сповільнення прогресування ХХН заохочуються суворі цілі глікемії, якщо їх можна безпечно досягти. Пацієнти з нижчими рівнями рШКФ мають вищий відсоток смертей і госпіталізацій унаслідок ССЗ, ніж пацієнти з іншими серцево-судинними чинниками ризику.

Метформін треба застосовувати з обережністю та скасовувати при показниках рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2.

Похідні сульфонілсечовини можна застосовувати виключно з урахуванням рШКФ і ризику гіпоглікемії. Насамперед треба уникати призначення глібенкламіду через високий рівень гіпоглікемії. У дослідженні ADVANCE інтенсивне зниження глікемії гліклазидом із модифікованим вивільненням (MR) істотно зменшило ризики: мікроальбумінурію – на 9%, макроальбумінурію – на 30%, нефропатію – на 21%, термінальну стадію ниркової недостатності – на 65%. Гліклазид і гліклазид MR мають нижчий ризик гіпоглікемії та не потребують зниження дози при рШКФ >30 мл/хв/1,73 м^2. Порівняно з іншими препаратами цього класу лікування гліклазидом асоціювалося з нейтральним впливом на масу тіла та меншим ризиком ССЗ.

Глініди прискорюють секрецію інсуліну та можуть призначатися пацієнтам із ХХН через переважання печінкового шляху екскреції. Для обмеження ризику гіпоглікемії рекомендовано призначення менших доз.

іДПП-4 – важливий варіант для пацієнтів із ХХН, які не досягають цільових рівнів глікемії. Різні представники цього класу метаболізуються та виводяться по-різному, тому перед призначенням важливо звіритися з інструкцією щодо потреби зменшення дози залежно від рШКФ. Лінагліптин виводиться переважно печінковим шляхом і може застосовуватися на всіх стадіях ХХН без корекції дози.

арГПП-1 мають доведений позитивний вплив на функцію нирок, зокрема на зменшення альбумінурії. Отже, цей клас препаратів є корисним для пацієнтів навіть із серйозними порушеннями функції нирок. Поки що немає доказів і рекомендацій стосовно їх застосування в пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності. Немає потреби в зниженні доз ліраглутиду, дулаглутиду та семаглутиду тривалої дії в пацієнтів із рШКФ >15 мл/хв/1,73 м^2, оскільки ці препарати не виводяться нирками.

іНЗКТГ-2 рекомендовано клінічними практичними настановами KDIGO для профілактики та лікування діабетичної нефропатії з рШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2 як терапію першої лінії разом із метформіном. Проте спеціалісти первинної ланки мають завжди зважати на діапазон рШКФ, указаний у місцевих інструкціях для застосування цих препаратів. Дослідження EMPA-REG OUTCOME (емпагліфлозин), CREDENCE (канагліфлозин), DECLARE-TIMI 58 (дапагліфлозин) і декілька метааналізів продемонстрували здатність до зниження ризику комбінованої точки, яка включала нефропатію, подвоєння рівня креатиніну та потребу замісної ниркової терапії. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин знизив первинну кінцеву точку (сукупність стійкого зниження рШКФ ≥50%, термінальної стадії ниркової недостатності, смерть від ниркових чи серцево-судинних причин) на 39%, причому переваги не залежали від глікемічного статусу. Сукупний показник серцево-судинної

смерті / госпіталізації з приводу СН зменшився на 29%, загальна смертність – на 31%. У цьому дослідженні не було повідомлень про нові сигнали безпеки (перелом, ампутація, діабетичний кетоацидоз або серйозні порушення функції нирок). У дослідженні EMPEROR-Reduced одним із вторинних результатів був рівень річного зниження рШКФ; група емпагліфлозину забезпечила кращі результати порівняно з плацебо (-0,55 проти -2,28 мл/хв/1,73 м^2 на рік). Отже, доказів пріоритетного застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із рШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м^2 й альбумінурією достатньо. Цей клас забезпечує ренопротекцію навіть у пацієнтів, які досягли цільової глікемії.

ПАЦІЄНТИ З ВИСОКИМ СЕРЦЕВО-СУДИННИМ РИЗИКОМ

Ці пацієнти становлять майже половину хворих на ЦД 2 типу. Доведено, що ця когорта має значно вищий ризик, аніж особи без діабету, тому первинна профілактика ССЗ є вкрай важливою. Якщо в пацієнтів із дуже високим ризиком суворі цілі HbA_{1c} можуть бути невиправданими (тяжка гіпоглікемія підвищує ризик несприятливих макросудинних подій), то пацієнти без ССЗ із більшою очікуваною тривалістю життя можуть мати мікросудинні переваги.

Похідні сульфонілсечовини залишаються одними з найпотужніших засобів зниження $HbA_{1c.}$ Останні дослідження продемонстрували, що тривалість терапії цим класом зіставна з такою нових препаратів, але асоціюється з вищим ризиком гіпоглікемій, збільшенням маси тіла та більшою часткою пацієнтів, які потребують інтенсифікації лікування. Нещодавні аналізи препаратів II-III поколінь указують на відсутність посилення ризику серцево-судинної смерті та макросудинних подій порівняно з іншими методами лікування. Це підтверджують результати дослідження CAROLINA, які показали відсутність різниці щодо ВНССП у разі лікування глімепіридом порівняно з іДПП-4 лінагліптином у пацієнтів із високим ризиком, хоча ризик гіпоглікемій був значно вищим. Завдяки сильному впливу на контроль глікемії та нижчій вартості порівняно з іншими класами ці препарати широко використовуються. Гліклазид – найкращий представник цього класу завдяки добрій тривалості лікування, нижчому ризику гіпоглікемії та нейтральному впливу на смертність і ССЗ (дослідження ADVANCE). За відсутності гліклазиду можна застосовувати глімепірид. Глібенкламід асоціюється з високою смертністю та ризиком тяжкої гіпоглікемії порівняно з іншими похідними сульфонілсечовини.

Доступ до ліків та економічні чинники часто обмежують лікування. Якщо доступ і вартість не є проблемою, іДПП-4, іНЗКТГ-2 або арГПП-1 мають переваги перед похідними сульфонілсечовини як терапія II лінії.

Глініди (натеглінід і репаглінід) також стимулюють секрецію інсуліну, але тривалість їхньої дії коротша, а ризики гіпоглікемій і збільшення маси тіла нижчі, ніж у похідних сульфонілсечовини. Серцево-судинні ефекти цього класу докладно не вивчені.

Піоглітазон є варіантом для пацієнтів, які не досягли цільових показників HbA_{1c}, особливо осіб із метаболічним синдромом. Він забезпечує подібне до метформіну зниження HbA_{1c}, сприятливо впливає на ліпідний профіль і зменшує ризик АССС3. Антиатеросклеротичний ефект піоглітазону вищий, аніж у глімепіриду. Зменшуючи вміст жиру та фіброз у печінці, препарат має додаткову користь у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та неалкогольним стеатогепатитом. Препарат не варто призначати пацієнтам з ожирінням, симптоматичною СН, високим ризиком переломів кісток і раку сечового міхура (табл.).

Інгібітор α-глюкозидази акарбоза уповільнює швидкість травлення та всмоктування складних вуглеводів, зменшуючи постпрандіальну гіперглікемію й помірно знижуючи $HbA_{1c.}$ Більшість рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчали акарбозу, включали пацієнтів із предіабетом. Зокрема, дослідження STOP-NIDDM показало суттєве зниження ризику серцево-судинних подій порівняно з плацебо, чого не підтвердило дослідження ACE, яке включало пацієнтів дуже високого ризику. Кокранівський систематичний огляд не знайшов доказів впливу акарбози на захворюваність і смертність. Незважаючи на відносно скромний вплив на контроль глікемії, акарбоза доволі безпечна (табл.) та залишається популярним варіантом у деяких частинах світу, де переважає високовуглеводна дієта.

арГПП-1 тривалої дії ліраглутид, семаглутид і дулаглутид мають кардіопротекторну дію, але більшість учасників досліджень LEADER і SUSTAIN 6 мали встановлені ССЗ. Докази захисної ролі ліраглутиду та підшкірного семаглутиду для первинної профілактики обмежені. Проте близько 70% учасників дослідження REWIND не мали ССЗ і лікування дулаглутидом істотно знижувало частоту ВНССП. Цей клас забезпечує ефективний контроль глікемії без ризику гіпоглікемії, на тлі терапії можуть спостерігатися невелике зниження артеріального тиску та збільшення частоти серцевих скорочень.

іНЗКТГ-2. Більшість учасників дослідження EMPA-REG OUTCOME (>99%) і програми CANVAS (>60%) мали встановлені ССЗ. У дослідженні DECLARE-TIMI 58 (дапагліфлозин проти плацебо) лише 40,6% учасників мали АССС3; встановлено нижчий ризик серцево-судинної смерті та госпіталізації внаслідок СН. Окрім того, цей клас асоціюється зі значущим зниженням артеріального тиску, що може бути корисним для контролю гіпертензії.

Інсулін можна розглядати в пацієнтів, які не досягли цільових рівнів глікемії під впливом іншої терапії. У схильних до гіпоглікемії пацієнтів варто віддавати перевагу аналогам базального інсуліну. Аналоги інсуліну I покоління (інсуліни гларгін і детемір) демонструють нижчий ризик нічної гіпоглікемії порівняно з інсулінами старших генерацій. Аналоги інсуліну II покоління (інсуліни деглюдек і гларгін U300) демонструють нижчий ризик гіпоглікемії порівняно з аналогами I покоління. Вибір базального інсуліну здійснюють з огляду на вподобання пацієнта, вартість, доступність, ризик гіпоглікемії та вплив на якість життя. Повну базально-болюсну терапію слід розглядати лише як крайній засіб, коли інші варіанти недоступні. Для пацієнтів, які не досягають цільових рівнів глікемії після застосування базального інсуліну, можна спробувати комбінацію інсуліну з арГПП-1, що асоціюється з менш вираженим збільшенням маси тіла порівняно з інсулінотерапією, але еквівалентним або кращим контролем глікемії. Оскільки безпека більшості нових препаратів не досліджена під час вагітності, в жінок репродуктивного віку треба розглядати лікування метформіном та інсуліном.

ПАЦІЄНТИ З ОЖИРІННЯМ

Переважна більшість пацієнтів із ЦД 2 типу мають надмірну масу тіла, близько 45% – ожиріння. Користь від схуднення на 5-10% від початкової маси тіла доведена. Отже, це мета для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу та мотивація для кращого контролю діабету шляхом модифікації способу життя. Пацієнтам цієї когорти бажано не призначати похідні сульфонілсечовини, глініди, піоглітазон та інсулін. Помірне зниження маси тіла спостерігається внаслідок терапії іНЗКТГ-2, а також арГПП-1 ліксисенатидом (-0,7 кг порівняно з плацебо) та дулаглутидом (-1,5 кг порівняно з плацебо). Істотніше схуднення забезпечують ліраглутид (-2,3 кг порівняно з плацебо) та підшкірний і пероральний семаглутид (-4,3 та -3,4 кг порівняно з плацебо).

ПАЦІЄНТИ ПОХИЛОГО ВІКУ ТА КВОЛІ ПАЦІЄНТИ

Ризик розвитку діабетичних ускладнень є вищим в осіб віком ≥65 років через довшу тривалість хвороби, значну фізичну та психічну слабкість і високий ризик ССЗ. Популяція людей похилого віку дуже гетерогенна, тому якщо метою лікування є профілактика серцево-судинних подій, то треба розглядати іНЗКТГ-2 або арГПП-1. Систематичний огляд і метааналіз 11 досліджень за участю ≈94 тис. пацієнтів оцінював серцево-судинні ефекти цих класів у пацієнтів із ЦД 2 типу віком ≥65 років. Встановлено, що арГПП-1 знижували частоту ВНССП та їхніх компонентів (ІМ, інсульту й серцево-судинної смертності); іНЗКТГ-2 знижували частоту ВНССП, не впливаючи на окремі компоненти, але покращували ниркові результати та зменшували частоту госпіталізації з приводу СН. У кволих пацієнтів із короткою очікуваною тривалістю життя пріоритетом є не профілактика серцево-судинних подій, а якість життя. Отже, жорсткі цілі глікемії не виправдані через високий ризик гіпоглікемії. Іншою складною проблемою в цій когорті є поліпрагмазія та прихильність до лікування. Через зниження когнітивних функцій або обмежену незалежність пацієнтам потрібні прості схеми лікування. З іншого боку, поганий глікемічний контроль підвищує ризик розвитку саркопенії – основної причини вікової слабкості. Негативно впливають на якість життя такі наслідки гіперглікемії, як рецидивний цистит, мікоз, свербіж, сонливість, ніктурія та нетримання сечі.

Усі ці проблеми треба обов'язково брати до уваги при визначенні тактики та цілей терапії. Лікування має бути не лише ефективним, а й безпечним. У цій когорті краще уникати попередньо змішаного інсуліну, багаторазових щоденних ін'єкцій, пероральних препаратів короткої дії та більшості похідних сульфонілсечовини. Якщо слабкість пов'язана зі втратою маси тіла, недоцільно призначати гіпоглікемічні засоби, які сприяють її зменшенню. Ослабленим пацієнтам не варто призначати іНЗКТГ-2 через ризик гіповолемії та падінь.

У пацієнтів із когнітивними розладами арГПП-1 тривалої дії з дозуванням 1 раз на тиждень може бути хорошим варіантом, якщо особи, які забезпечують догляд, можуть виконати ін'єкцію. Іншим хорошим варіантом можуть бути іДПП-4 через невелику кількість побічних ефектів, помірне зниження HbA_{1c} без підвищеного ризику гіпоглікемій.

Література

Seidu S., Cos X., Brunton S., Harris S.B., Jansson S.P.O., Mata-Cases M., Neijens A.M.J., Topsever P., Khunti K. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. Prim. Care Diabetes. 2022 Apr; 16 (2): 223-244. doi: 10.1016/j.pcd.2022.02.002.