

Фармакологічні підходи до лікування глікемії: стандарти допомоги при цукровому діабеті – 2023

«Стандарти лікування діабету» Американської діабетичної асоціації (ADA) включають поточні клінічні практичні рекомендації ADA і дають інформацію про компоненти лікування діабету, загальні цілі лікування та лікувальні настанови, а також інструменти для оцінки якості медичної допомоги. Члени Комітету – з Професійної практики ADA, міждисциплінарного експертного комітету, відповідають за щорічне (або частіше, за необхідності) оновлення Стандартів лікування. Для ознайомлення з детальним описом стандартів, заявами і звітами ADA, а також із системою доказових практичних рекомендацій ADA для клінічної практики, та повним списком членів Комітету з професійної практики див. Вступ та Методологія. Читачі, які бажають прокоментувати Стандарти лікування, можуть зробити це на сайті professional.diabetes.org/SOC.

Продовження. Початок в №8 (274) 2023р.

Вибір цукрознижувальної терапії

Здоровий спосіб життя, самоконтроль цукрового діабету, навчання та підтримка, підтримка уникнення клінічної інертності, а також соціальні детермінанти здоров'я повинні враховуватися при цукрознижувальному лікуванні діабету 2-го типу. Фармакологічна терапія повинна враховувати персонально-орієнтовані фактори лікування, в тому числі супутні захворювання та цілі лікування. Фармакотерапію слід починати з моменту, коли діабет 2-го типу діагностовано, за винятком випадків наявності протипоказань. Необхідно застосовувати фармакологічні підходи, що забезпечують ефективність досягнення цілей лікування, такі як метформін або інші препарати, у тому числі комбіновану терапію, що забезпечують адекватну ефективність для досягнення та підтримання цілей лікування [45]. У дорослих з цукровим діабетом 2-го типу та встановленим/високим ризиком атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ASCVD), серцевою недостатністю (CH) та/або хронічним захворюванням нирок (ХЗН), схема лікування повинна включати засоби, що знижують серцево-нирковий ризик (див. рис. 9.3, табл. 9.2, розд. 10, «Серцево-судинні захворювання, Управління захворюваннями та ризиками» та Розділ 11 «Хронічна хвороба нирок і управління ризиками»). Необхідно розглянути фармакологічні підходи, що забезпечують ефективність досягнення цілей лікування, наприклад метформін або інші препарати, включаючи комбіновану терапію, які забезпечують адекватну ефективність для досягнення і підтримання цілей лікування (рис. 9.3 і табл. 9.2). Загалом, підходи з вищою ефективністю мають більшу ймовірність досягнення глікемічних цілей, особливо нижченаведені препарати, що вважаються дуже високоефективними для зниження рівня глюкози: GLP-1 RAs дулаглютид (високі дози) і семаглутид, інгібітор шлункового пептиду (GIP) і GLP-1 RA тирзепатид, інсулін, комбінована пероральна терапія та комбінована ін'єкційна терапія.

Контроль ваги є впливовим компонентом цукрознижувального лікування при цукровому діабеті 2-го типу [45, 46]. Схема цукрознижувальної терапії повинна враховувати підходи, які підтримують цілі управління масою тіла та мають дуже високу ефективність для зниження маси тіла, яка спостерігалась при застосуванні семаглутиду та тирзепатиду (рис. 9.3 і табл. 9.2) [45].

Метформін є ефективним і безпечним препаратом, що коштує недорого і може знизити ризик серцево-судинних подій та смерті [47]. Метформін доступний у формі з негайним вивільненням для прийому двічі на день або у вигляді препарату пролонгованого вивільнення, який можна приймати один раз на день. Порівняно з похідними сульфонілсечовини, метформін, як препарат першої лінії, сприятливо впливає на А1С, масу тіла та серцево-судинну смертність [48].

Основними побічними ефектами метформіну є шлунково-кишкова непереносимість через здуття живота, дискомфорт у животі та діарею; їх можна пом'якшити поступовим титруванням дози. Препарат виводиться шляхом ниркової фільтрації та його дуже високі рівні в циркуляції (наприклад, в результаті передозування або при гострій нирковій недостатності) супроводжувались ознаками лактоацидозу. Проте виникнення цього ускладнення зараз визнано дуже рідкісним, і метформін може застосовуватися у пацієнтів зі зниженою очікуваною ШКФ; FDA переглянула маркування для метформіну, щоб відобразити його безпеку для людей з ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² [49]. Рандомізовані дослідження підтвердили попередні спостереження того, що використання метформіну пов'язане з дефіцитом вітаміну В12 і погіршенням симптомів нейропатії [50]. Ці дані збігаються зі звітом Дослідження Результатів Програми Профілактики Діабету (DPPOS), що пропонує періодичне визначення рівнів вітаміну В12 [51] (див. Розділ 3, «Профілактика або відстрочка діабету 2-го типу та супутніх захворювань»).

Коли рівень А1С становить $\geq 1,5$ % (12,5 ммоль/моль) вище цільового рівня глікемії (див. Розділ 6, «Глікемічні цілі» для відповідних цілей), багатьом пацієнтам знадобиться подвійна комбінована терапія або більш потужний цукрознижувальний засіб для досягнення і підтримання їх цільового рівня А1С [45, 52] (рис. 9.3 і табл. 9.2). Інсулін має перевагу в ефективності перед іншими препаратами, тому він повинен бути компонентом будь-якої комбінованої схеми, особливо при тяжкій гіперглікемії та наявності катаболічних ознак (втрата ваги, гіпертригліцеридемія, кетоз). Поширеною практикою є початок введення інсуліну у людей, з рівнем глюкози в крові ≥ 300 мг/дл (16,7 ммоль/л) або А1С > 10 % (86 ммоль/моль), або якщо у людини є симптоми гіперглікемії (тобто поліурія або полідипсія) або ознаки катаболізму (втрата ваги) (рис. 9.4). Коли токсичність глюкози зникає, часто стає можливим спрощення режиму лікування та/або зміна на неінсулінові препарати. Однак, є докази того, що у людей із неконтрольованою гіперглікемією при діабеті 2-го типу також може бути ефективним лікування сульфонілсечовиною [53].

Застосування цукрознижувальних препаратів у веденні діабету 2 типу

ЗДОРОВИЙ СПОСІБ ЖИТТЯ; НАВЧАННЯ САМОКОНТРОЛЮ І ПІДТРИМЦІ ПРИ ДІАБЕТІ (DSMES); СОЦІАЛЬНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ЗДОРОВ'Я (SDON)

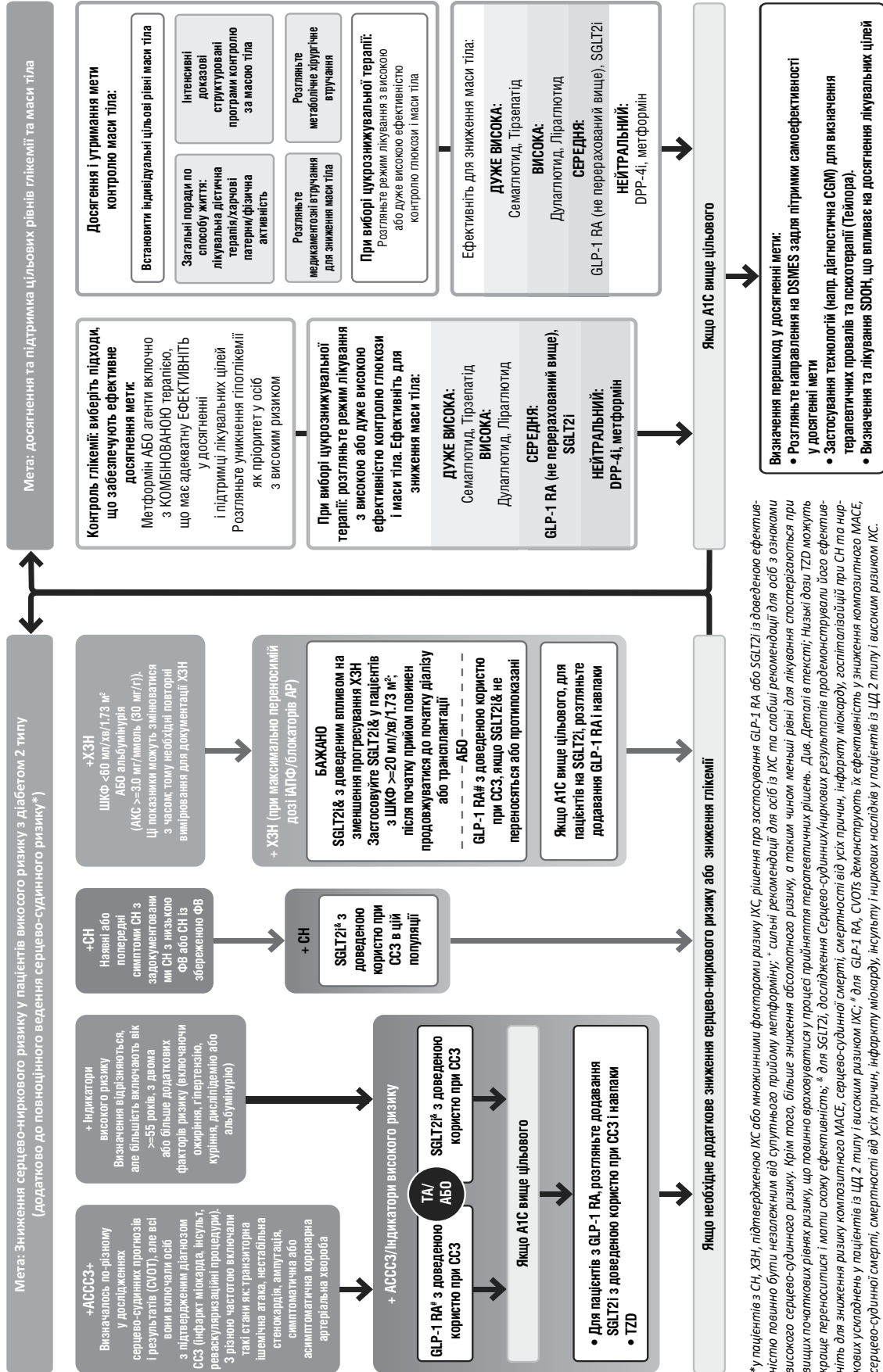


Рис. 9.3. Застосування цукрознижувальних препаратів у лікуванні діабету 2 типу. ІАПФ, інгібітор ангіотензинуперетворювального ферменту; АСР, співвідношення альбуміну/креатиніну; БРА, блокатор рецепторів ангіотензину; АСVD, атеросклеротичне серцево-судинне захворювання; CGM, безперервний моніторинг глюкози; ХЗН, хронічна хвороба нирок; CV, серцево-судинна; ССЗ, серцево-судинні захворювання; CVOT, дослідження серцево-судинних результатів; DPP-4i, інгібітор дипептидилпептидази 4; eGFR, оцінена клубочкова швидкість фільтрації; GLP-1 RA, агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1; CH, серцева недостатність; HFREF, серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду; HFREF, серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; HNF, госпіталізація з приводу серцевої недостатності; MACE, великі серцево-судинні події; IM, інфаркт міокарда; SDON, соціальні детермінанти здоров'я; SGLT2i, інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2; ЦД 2 типу, діабет 2 типу; TZD, тiazолідидіон. Адаптовано з Davies et al. [45].

Таблиця 9.2. Засоби для зниження рівня глюкози, зведена характеристика

Препарат	Ефективність	Гло-глікемія	Зміни маси тіла	CV ефекти		прогресія ДХН	Вплив на нирки		Оральний/ПШ	Вартість	Клінічні аспекти
				вплив на МАСЕ	SN		особливості дозування і прийому	особливості дозування і прийому			
Метформін	Висока	Ні	Нейтральний (потенційно незначне зниження)	Потенційна користь	Нейтральний	Нейтральний	• Протипроліферативний при ШКФ <30 мл/хв/1.73 м ² .	Оральний	Низька	<ul style="list-style-type: none"> Часті шлунково-кишкові побічні ефекти; для послаблення ШК побічних ефектів застосуйте повільне титрування дози; прийом препаратів із повільним вивільненням речовини, а не разом із їжею Потенційно дефіцит вітаміну В12; моніторинг з регулярними інтервалами 	
SGTZ інгібітори	Від середньої до високої	Ні	Зниження (середній ступінь)	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин	Користь: Канагліфлозин, Демпагліфлозин, Емпагліфлозин, Ертугліфлозин	Користь: Канагліфлозин, Демпагліфлозин, Емпагліфлозин	<ul style="list-style-type: none"> Див. Інструкцію для визначення ниркових доз для індивідуальних препаратів Немає корисних ефектів для Дулаглотиду, Ліраглотиду, Семалоглотиду Моніторинг функції нирок при початку прийому або при збільшенні дози у пацієнтів з ураженнями нирок, можливі важкі шлунково-кишкові реакції 	Оральний	Висока	<ul style="list-style-type: none"> Ризик ДКА; рідко при ЦД2 типу, зупинити прийом, оцінити стан і швидко лікувати при підозрі; пам'ятайте про фактори ризику і клінічні варіанти (включно з еуліміємією ДКА); припинити перед плановим хірургічним втручанням (за 3–4 дні); при критичному захворюванні, або під час довготривалої дієти з обмеженням вуглеводів Підвищений ризик мікробної інфекції гепатитів Некротизуючий фасцит променина (гангрена форне), виникає рідко, у випадку підозри почати лікування якомога швидше Увага до статусу об'єму рідини, контроль артеріального тиску; відкоректувати інші препарати, що впливають на об'єм рідини в організмі 	
GLP-1 RA	Від високої до дуже високої	Ні	Зниження (від середнього до дуже сильного) Нейтральний: Екзенатид один раз на тиждень, ліксенатид	Користь: Дулаглотид, Ліраглотид, Семалоглотид (ПШ)	Нейтральний	Користь для ниркових кінцевих точок в CVOT, за рахунок альбумінури: Дулаглотид, Ліраглотид, Семалоглотид (ПШ)	<ul style="list-style-type: none"> Див. Інструкцію для визначення ниркових доз для індивідуальних препаратів Немає корисних ефектів для Дулаглотиду, Ліраглотиду, Семалоглотиду Моніторинг функції нирок при початку прийому або при збільшенні дози у пацієнтів з ураженнями нирок, можливі важкі шлунково-кишкові реакції 	ПШ; Оральний (семалоглотид)	Висока	<ul style="list-style-type: none"> Ризик тиреоїдних С-клітинних пухлин у гризунів; значимість для людей не визначена Консультація пацієнтів стосовно можливих ШК побічних ефектів та їх типової тимчасової природи; надання поради щодо дитячих змін для пом'якшення ШК побічних ефектів (зменшення об'єму спожитої їжі, розумне споживання (наприклад, припинити їсти при настанні насичення), зменшення споживання жирної або гострої їжі спеціями їжі), повільніше титрування дози для пацієнтів із ШК проблемами Пакреатит спостерігався у клінічних дослідженнях, однак його причини не були підтверджені. Припинити прийом препаратів у випадку підозри на панкреатит. Обстежити на предмет хворочкоякої хвороби у випадку підозри на холелітаз або холецистит 	
GIP та GLP-1 RA	Дуже висока	Ні	Зниження (дуже сильне)	Досліджується	Досліджується	Досліджується	<ul style="list-style-type: none"> Див. Інструкцію для визначення ниркових доз Корегування дози не потрібне Моніторинг функції нирок при початку прийому або при збільшенні дози у пацієнтів з ураженнями нирок, можливі важкі шлунково-кишкові реакції 	ПШ	Висока	<ul style="list-style-type: none"> Ризик тиреоїдних С-клітинних пухлин у гризунів; значимість для людей не визначена Консультація пацієнтів стосовно можливих ШК побічних ефектів та їх типової тимчасової природи; надання поради щодо дитячих змін для пом'якшення ШК побічних ефектів (зменшення об'єму спожитої їжі, розумне споживання (наприклад, припинити їсти при настанні насичення), зменшення споживання жирної або гострої їжі спеціями їжі), повільніше титрування дози для пацієнтів із ШК проблемами Пакреатит спостерігався у клінічних дослідженнях, однак його причини не були підтверджені. Припинити прийом препаратів у випадку підозри на панкреатит. Обстежити на предмет хворочкоякої хвороби у випадку підозри на холелітаз або холецистит 	
ДПП-4 інгібітори	Середня	Ні	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний (потенційний ризик, саксаглілін)	Нейтральний	<ul style="list-style-type: none"> Потребує ниркових корегувань доз (саклілін, саксаглілін, алолілін); може застосовуватись при ураженні нирок Корегування дози не потрібне для лінагліліну 	Оральний	Висока	<ul style="list-style-type: none"> Пакреатит спостерігався у клінічних дослідженнях, однак його причини не були підтверджені. Припинити прийом препаратів у випадку підозри на панкреатит. Біль у суглобах Бульозний пемфігоїд (постмаркетингові дослідження); припинити прийом при наявності підозри 	
Тіазолідінони	Висока	Ні	Збільшення	Потенційна користь: Політазон	Підвищений ризик	Нейтральний	<ul style="list-style-type: none"> Корегування дози не потрібне Завжди не рекомендуваний при ураженні нирок через потенційну затримку рідини 	Оральний	Низька	<ul style="list-style-type: none"> Застійна СН (політазон, розагітазон) Застійна рідина (набрех, СН) Позитивний ефект при неалкогольному стеатогепатиті (NASH) Ризик переломів кісток Збільшення маси тіла: розгляньте зменшення дози для зменшення набору маси тіла та набравів 	
Сульфонілсечовина (2 покоління)	Висока	Так	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	<ul style="list-style-type: none"> Глібурид; завжди не рекомендуваний при ХНН Плечовид та гіпемієнд; починайте лікування обережно щодо уникнення гіпоглікемії 	Оральний	Низька	<ul style="list-style-type: none"> Обстеження попередження FDA про підвищений ризик CV смерті на основі досліджень попередніх препаратів сульфонілсечовини (толбутамід); лікарський вазодилататор доведено безпечним для серцево-судинної системи (див. текст) Використання із обережністю у осіб із ризиком гіпоглікемії 	
Інсулін (людський аналог)	Від високої до дуже високої	Так	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	<ul style="list-style-type: none"> При зниженні ШКФ потрібні нижчі дози інсуліну; титрувати в залежності від клінічної відповіді 	ПШ; інгаляційний ПШ	Низька (ПШ) Висока	<ul style="list-style-type: none"> Реакції в місці ін'єкції Підвищений ризик гіпоглікемії при прийомі людського інсуліну (NPH або пре-мікс препарати) у порівнянні з аналогами 	

CV, серцево-судинна; CVOT, дослідження серцево-судинних результатів; ДКА, діабетичний ketoацидоз; ДХН, діабетична хвороба DPP-4, дипептидилпептидаза 4; eGFR, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; FDA, управління харчових продуктів і медикаментів США; ШКТ, шлунково-кишковий тракт; GIP, шлунковий інгібіторний поліпептид; GLP-1 RA, агоніст рецептора глюкоколічного пептиду 1; СН, серцева недостатність; NASH, неалкогольний стеатогепатит; МАСЕ, серйозні несприятливі серцево-судинні події; SGLT2, натрій-глюкозний котранспортер 2; ПШ, підшкірний; ЦД 2 типу, цукровий діабет 2 типу.
* Для отримання рекомендацій щодо дозування для конкретного засобу див інформацію від виробників. 1. Цапас та ін. [62]. 2. Цапас та ін. [114]. Передруковано з Davies et al. [45].

Комбінована терапія

Через те, що цукровий діабет 2-го типу є прогресуючим захворюванням у багатьох осіб, підтримання цільових рівнів глюкози часто вимагає застосування комбінованої терапії. Традиційні рекомендації використовували поетапне додавання ліків до метформіну для підтримки цільового рівня А1С. Перевага цього способу полягає в можливості надати чітку оцінку позитивного і негативного впливу нових ліків і зменшити можливі побічні ефекти та витрати [54]. Однак є дані, які підтверджують, що початкова комбінована терапія дає можливість більш швидкого досягнення глікемічних цілей [55, 56], а подальша комбінована терапія сприяє більшій стійкості глікемічного ефекту [57]. Дослідження VERIFY (Ефективність вілдагліптину в комбінації з метформіном при ранньому лікуванні діабету 2-го типу) продемонструвало, що початкова комбінована терапія є кращою, ніж послідовне додавання ліків, з точки зору розвитку первинної та вторинної недостатності лікування [58]. У дослідженні VERIFY учасники, які отримували початкову комбінацію метформіну і інгібітор дипептидилпептидази 4 (DPP-4) вілдагліптин, мали повільніше зниження глікемічного контролю, в порівнянні з метформіном окремо та з вілдагліптином, доданим послідовно до метформіну. Ці результати не були узагальнені для інших пероральних препаратів, крім вілдагліптину, але вони свідчать про те, що більш інтенсивне раннє лікування має деякі переваги і повинно розглядатися у процесі спільного прийняття рішень. Початкову комбіновану терапію слід розглянути для осіб з рівнями А1С на 1,5–2,0 % вище цільового значення. Нарешті, впровадження терапії з високою глікемічною ефективністю або терапії для зниження серцево-судинного/ниркового ризику (наприклад, GLP-1 RA, інгібітори SGLT2) може дозволити відступити від поточного режиму лікування, зокрема препаратів, які можуть підвищувати ризик гіпоглікемії. Таким чином, інтенсифікація лікування не обов'язково повинна складатися з послідовного додавання препаратів, а натомість має відображати будівництво терапевтичної схеми відповідно до особистісно орієнтованих лікувальних цілей (рис. 9.3).

Рекомендації щодо інтенсифікації лікування для людей, що не досягли цілей лікування, не слід відкладати. Спільне прийняття рішень є важливим при дискусії щодо інтенсифікації лікування. Вибір препаратів для додавання до початкової терапії базується на клінічних характеристиках особи та її уподобань. Важливі клінічні характеристики включають наявність встановлених АСССЗ або показники високого ризику АСССЗ, СН, ХЗН, ожиріння, неалкогольної жирової хвороби печінки або неалкогольного стеатогепатиту, а також ризик конкретних побічних ефектів ліків, як і безпечність, переносимість і вартість препаратів. Результати порівняльних мета-аналізів ефективності вказують на те, що кожен новий клас неінсулінових препаратів, доданий до початкової терапії метформіном, в цілому знижує А1С приблизно на 0,7–1,0 % [59, 60] (рис. 9.3 і табл. 9.2).

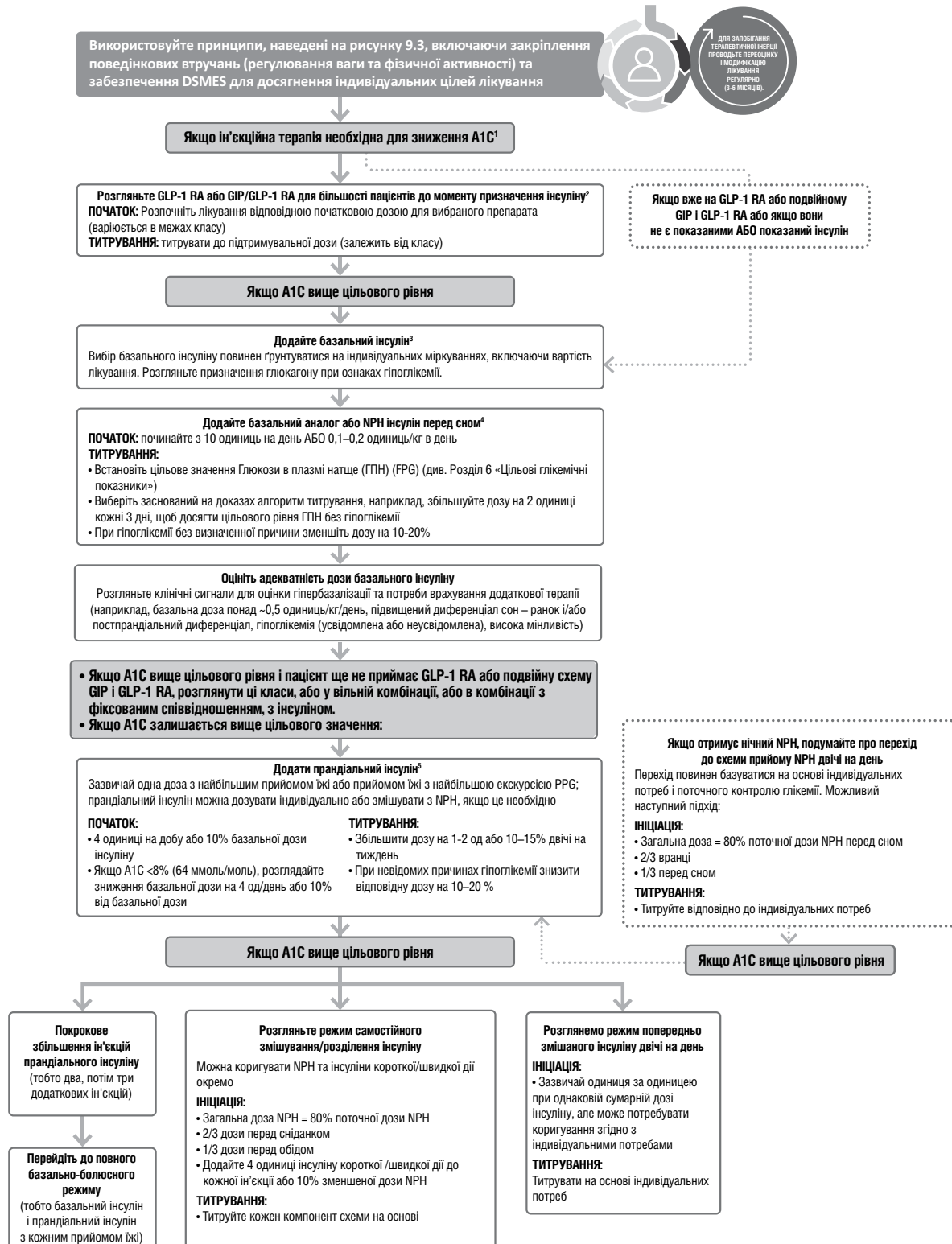
Для людей з цукровим діабетом 2-го типу та підтвердженням АСССЗ або показниками високого ризику АСССЗ, СН або ХЗН, рекомендованим є інгібітор SGLT2 та/або GLP-1 RA з доведеною ефективністю щодо ССЗ (див. табл. 9.2, табл. 10.3В, табл. 10.3С і Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання, Управління захворюваннями та ризиками» як частина цукрознижувального лікування незалежно від рівня А1С, незалежно від застосування метформі-

ну та з урахуванням індивідуальних факторів (рис. 9.3). Для людей без встановленого АСССЗ, високого ризику АСССЗ, СН або ХЗН, вибір ліків залежить від ефективності їх для підтримки індивідуального рівня глікемії та цілей контролю маси тіла, уникнення побічних ефектів (особливо гіпоглікемії і збільшення ваги), вартості/доступності та індивідуальних уподобань [61]. Систематичний огляд і мережевий мета-аналіз свідчить про найбільше зниження рівня А1С при лікуванні схемами з інсуліном та специфічними GLP-1RA, доданих до фонової терапії на основі метформіну [62]. У всіх випадках схеми лікування необхідно постійно перевіряти на ефективність, побічні ефекти та навантаження (табл. 9.2). У деяких випадках пацієнт може потребувати зменшення або припинення прийому ліків. Серед поширених причин цього є неефективність, нестерпні побічні ефекти, витрати або зміна глікемічних цілей (наприклад, у відповідь на розвиток супутніх захворювань або зміни цілей лікування). Розділ 13 «Літні люди» містить повне обговорення міркувань щодо лікування літніх людей, у яких є поширеною необхідність змін цільових рівнів глікемії та деескалації терапії.

Потреба в більш потужних ін'єкційних ліках є поширеною, зокрема у людей з більшою тривалістю діабету. Додавання базального інсуліну, або людського NPH, або одного з аналогів інсуліну тривалої дії, до схеми лікування пероральними засобами є поширеним підходом, ефективним для багатьох людей. Крім того, докази підтверджують корисність GLP-1 RA у людей, які ще не досягли цільового рівня глікемії. Хоча більшість GLP-1 RA є ін'єкційними, пероральна форма семаглутиду комерційно доступна [63]. У дослідженнях порівняння додавання ін'єкційного препарату GLP-1 RA або інсуліну в людей, які потребують подальшого зниження глюкози, глікемічна ефективність ін'єкційного GLP-1 RA була подібною або більшою, ніж у базального інсуліну [64–70]. GLP-1 RA у цих дослідженнях мали менший ризик гіпоглікемії та демонстрували корисний вплив на масу тіла, порівняно з інсуліном, хоч і з більшою вираженістю шлунково-кишкових побічних ефектів. Отже, результати досліджень підтримують використання GLP-1 RA як бажану опцію для осіб, що потребують підсилення ін'єкційної терапії для контролю рівня глюкози (рис. 9.4).

В осіб, які перейшли на інтенсифіковану інсулінотерапію, комбінована терапія з GLP-1 RA демонструє доведено більшу ефективність і довговічність ефекту глікемічного лікування, а також позитивний вплив на вагу та частоту гіпоглікемії, ніж інтенсифікація лікування тільки з інсуліном [45]. Проте вартість і питання переносимості GLP-1 RA залишаються важливими питаннями при їх використанні.

Витрати на ліки від діабету різко зросли за останні два десятиліття, і найбільша частина цього зростання зараз покладається на пацієнтів та їхні родини [71]. У таблиці 9.3 надано інформацію про вартість наразі затверджених препаратів для неінсулінової терапії. Варто зазначити, що ціни, вказані в таблиці, є середніми оптовими цінами [72] і Національні Середні Витрати на Придбання ліків (NADAC) [73] відокремлює деякі заходи для забезпечення порівняння цін на ліки, але не враховує дію знижок або інших корегувань ціни, які впливають на фактичні витрати, понесені пацієнтом. Витрати на ліки можуть бути джерелом великого стресу для хворих на діабет і сприяти погіршенню поведінки з прийому ліків [74]; у деяких випадках стратегії зниження витрат можуть покращити прихильність пацієнтів до прийому ліків [75].



1. Розгляньте інсулін як перший ін'єкційний препарат, якщо є докази триваючого катаболізму, симптоми гіперглікемії, коли рівень А1С (>10% [86 ммоль/моль]) або рівень глюкози в крові (300 мг/дл [16,7 ммоль/л]) дуже високі, або існує ймовірність діагнозу діабету 1 типу.
2. Вибираючи GLP-1 RA, враховуйте індивідуальні переваги, зниження А1С, ефект зниження ваги або частоту ін'єкцій. Якщо є серцево-судинні захворювання, розгляньте GLP-1 RA з доведеною користю щодо серцево-судинних захворювань. Оральний або ін'єкційні GLP-1 RA можуть застосовуватися.
3. Для людей, які отримують комбінацію GLP-1 RA та базального інсуліну, розгляньте можливість використання комбінованого препарату з фіксованим співвідношенням (IDegLira або IGLarLixi).
4. Розгляньте можливість переходу з вечірнього NPH на базальний аналог, якщо у людини розвивається гіпоглікемія та/або вона часто забуває вводити NPH увечері, і очікується що контроль буде кращим за умови ранкового дозування базального інсуліну тривалого дії.
5. У разі додавання прандіального інсуліну до NPH, розгляньте можливість початку схеми інсуліну, змішаного самостійно або попередньо змішаного, щоб зменшити кількість необхідних ін'єкцій.

Рис. 9.4. Інтенсифікація до ін'єкційної терапії діабету 2 типу. DSMES, навчання та підтримка самоконтролю діабету; ГПН, глюкоза плазми натще; GLP-1 RA, агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1; PPG, постпрандіальна глюкоза. Адаптовано з Davies et al. [43].

Дослідження серцево-судинних результатів

Зараз є кілька великих рандомізованих контрольованих досліджень, що повідомляють про статистично значущі дані зниження частоти серцево-судинних подій у дорослих з діабетом 2-го типу, які лікуються інгібіторами SGLT2 або GLP-1 RA; див. розділ 10, «Серцево-судинні захворювання та Управління ризиками» для отримання детальної інформації. Учасники, залучені у багатьох серцево-судинних дослідженнях, мали A1C $\geq 6,5$ %, з них понад 70 % приймають метформін як основний початковий препарат, з аналізами, що вказують на користь з або без метформіну [45]. Таким чином, практичне поширення цих результатів на клінічну практику полягає в тому, щоб використовувати ці ліки переважно у людей з діабетом 2-го типу та встановленим ACCC3 або ознаками високого ризику ACCC3. Для таких пацієнтів рекомендоване вклучення в схему лікування одного з інгібіторів SGLT2 та/або GLP-1 RA з підтвердженим корисним впливом на серцево-судинні захворювання (див. рис. 9.3, табл. 9.2 і Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та Управління ризиками»). Нові дані свідчать, що використання обох класів ліків буде забезпечувати додаткову серцево-судинну користь та користь для нирок; таким чином, комбінована терапія інгібітором SGLT2 і GLP-1 RA може розглядатися для забезпечення додаткових результатів і переваг, пов'язаних з цими класами препаратів [76]. У дослідженнях серцево-судинних кінцевих результатів емпагліфозин, канагліфозин, дапагліфозин, іраглутид, семаглутид і дулаглутид демонстрували позитивний вплив на показники ХЗН, при цьому дослідження, присвячені нирковим кінцевим результатам, показали переваги специфічних інгібіторів SGLT2. Дивись Розділ 11 «Хронічна хвороба нирок та управління ризиками», щоб визначити, як ХЗН може вплинути на вибір лікування. Додаткові великі рандомізовані дослідження інших препаратів у цих класах тривають.

Інсулінотерапія

Багато дорослих, що хворіють на діабет 2-го типу, з часом починають потребувати і отримують користь від інсулінотерапії (рис. 9.4). Дивіться розділ «Техніка ін'єкції інсуліну» вище, для вказівок щодо безпечного та ефективного введення інсуліну. Прогресуючий характер діабету 2-го типу слід регулярно і об'єктивно пояснювати пацієнтам, а клініцистам слід уникати використання інсуліну як загрози або описувати його як ознаку особистої невдачі чи покарання. Навпаки, на користь і важливості інсуліну для підтримки глікемічного контролю у випадках, коли прогресування захворювання долає дію інших засобів, слід підкреслювати і наголошувати. Навчання і залучення пацієнтів до лікування інсуліном завжди є корисним. Наприклад, навчання осіб з діабетом 2-го типу на початку інсулінотерапії самостійному титруванню доз інсуліну на основі моніторингу рівня глюкози покращує глікемічний контроль [77]. Всебічне навчання щодо контролю рівня глюкози в крові, харчування, а також уникнення та відповідне лікування гіпоглікемії є критично важливим для будь-якого індивідуального використання інсуліну.

Базальний інсулін

Базальний інсулін є найзручнішим початковим лікуванням інсуліном і може бути доданий до метформіну та інших неінсулінових ін'єкційних препаратів. Початкові дози можна оцінити на основі маси тіла (0,1–0,2 од./кг/добу) і ступеня гіперглікемії, з наступним індивідуальним титруванням протягом днів або тижнів у міру необхідності. Основна дія базального інсуліну полягає в пригніченні вироблення глюкози в печінці і обмеженні гіперглікемії протягом ночі і між прийомами їжі [78, 79]. Контролю рівня глюкози натще можна досягти за допомогою людського NPH інсуліну або аналогового інсуліну тривалої дії (U-100 гларгін або дегемір) продемонстрували зниження ризику симптоматичної та нічної гіпоглікемії, порівняно з інсуліном NPH [80–85], хоча ці переваги були скромні і могли не зберігатися [86]. Базальні аналоги більш тривалої дії (U-300 гларгін або деглюдек) можуть спричиняти менший ризик гіпоглікемії, в порівнянні з гларгіном U-100, при застосуванні в поєднанні з пероральними засобами [87–93]. Клініцисти повинні знати про можливість надмірної базалізації при інсулінотерапії. Клінічні сигнали, які можуть підштовхнути лікаря до оцінки надмірної базалізації, включають базальну дозу більше 0,5 од./кг, високий диференціал рівня глюкози перед сном – вранці або після їди (наприклад, диференціал рівня глюкози перед сном – вранці ≥ 50 мг/дл), гіпоглікемію (усвідомлену чи неусвідомлену) і високу мінливість рівня глікемії. Ознаки гіпербазалізації мають спонукати до термінової переоцінки і подальшої індивідуалізації терапії [94].

Вартість інсуліну стабільно зростає протягом останніх двох десятиліть, швидкість зростання в кілька разів перевищує зростання інших медичних витрат [95]. Ці витрати складають значне навантаження на пацієнтів, через те, що інсулін став зростаючою «дірою в кишені» для хворих на цукровий діабет, а прямі витрати пацієнтів сприяють зменшенню прихильності пацієнтів до прийому ліків [95]. Тому розгляд вартості є важливою складовою ефективного менеджменту. Для багатьох людей з діабетом 2-го типу (наприклад, особи з м'якими цілями A1C, низькими показниками гіпоглікемії та помітною інсулінорезистентністю, а також особи, для яких вартість лікування складає проблему), людський інсулін (NPH і звичайний) може бути доречним вибором терапії, і клініцисти повинні бути знайомими з його використанням [96]. Людський звичайний інсулін, NPH і 70/30 NPH/звичайний інсулін можна придбати значно дешевше, ніж ціни на AWP і NADAC. Крім того, схвалення біопрепаратів інсуліну гларгіну, першого взаємозамінного продукту інсуліну гларгіну, а також дженериків версії аналогових інсулінів можуть розширювати економічні варіанти лікування.

Прандіальний інсулін

Багато людей з діабетом 2-го типу потребують інсуліну перед їжею, в доповнення до базального інсуліну для досягнення цільового рівня глікемії. Якщо особа ще не отримує лікування GLP-1 RA, тоді GLP-1 RA (або у вільній комбінації, або комбінація з фіксованим співвідношенням) має бути розглянуте перед прандіальним інсуліном для подальшого вирішення питання прандіального контролю та мінімізації ризику гіпоглікемії й збільшення ваги, що пов'язані з інсулінотерапією [45]. Для осіб, які переходять на прандіальний інсулін, доза прандіального інсуліну 4 одиниці або 10 % від кількості базаль-

ного інсуліну перед найбільшим прийомом їжі або перед їжею з найбільшою постпрандіальною екскурсією вважається безпечною для початку терапії. Схема лікування прандіальним інсуліном може бути інтенсифікована виходячи з індивідуальних потреб (рис. 9.4). Особи з діабетом 2-го типу, як правило, більш стійкі до інсуліну, ніж ті, що мають діабет 1-го типу, потребують вищих добових доз (1 од./кг) та мають нижчі показники гіпоглікемії [97]. Титрування може ґрунтуватися на домашньому моніторингу рівня глюкози або А1С. При необхідності значних доповнень до прандіальних доз інсуліну, особливо після вечері, слід розглянути зниження дози базального інсуліну. Мета-аналізи випробувань, що порівнюють швидкодіючі аналоги інсуліну зі звичайним людським інсуліном при діабеті 2-го типу, не засвідчили важливих відмінностей рівня А1С або гіпоглікемії [98, 99].

Концентровані інсуліни

Наразі доступні кілька концентрованих препаратів інсуліну. U-500 звичайний інсулін, за визначенням, у п'ять разів більш концентрований, ніж звичайний інсулін U-100. Звичайний інсулін U-500 має чітку фармакокінетику з відстроченим початком і більш тривалий час дії, демонструє характеристики, більше схожі на інсулін середньої дії (NPH), і може використовуватися як дві або три щоденні ін'єкції [100]. U-300 гларгін і U-200 деглудек у три і у два рази концентрованіші, ніж їхні форми U-100, відповідно, і дозволяють уведення вищих доз базального інсуліну при однаковому об'ємі препарату. U-300 гларгін має більший термін дії, ніж U-100 гларгін, але дещо нижчу ефективність на введену одиницю [101, 102]. FDA також схвалило концентрований препарат інсуліну швидкої дії лізпро, U-200 (200 одиниць/мл) та інсулін лізпроаабс (lisproaabc) (U-200). Ці концентровані препарати можуть бути зручнішими для застосування у вигляді ін'єкцій та можуть покращити виконання плану лікування у тих, хто має резистентність до інсуліну та потребують великих доз інсуліну. Поки звичайний інсулін U-500 доступний в обох формах (попередньо заповнені ручки та флакони), інші концентровані інсуліни доступні тільки у вигляді ручок, щоб мінімізувати ризик помилки дозування.

Альтернативні шляхи введення інсуліну

Інсуліни з різними шляхами введення (інгаляційне, болюсне введення інсуліну патч-насос) також доступні [45]. Інгаляційний інсулін доступний у вигляді інсуліну швидкої дії; дослідження в осіб з діабетом 1-го типу засвідчили швидку фармакокінетику препарату [8]. Дослідження, що порівнювали інгаляційний інсулін з ін'єкційним інсуліном, продемонстрували швидкий початок і коротшу тривалість його дії, порівняно зі швидкодіючим інсуліном лізпро, а також клінічно значне зниження А1С і маси тіла, у порівнянні з інсуліном аспарт протягом 24 тижнів [103–105]. Використання інгаляцій інсуліну може призвести до зниження функції легень (зниження об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ1)). Інгаляційний інсулін протипоказаний особам з хронічними захворюваннями легень, такими як астма та хронічне обструктивне захворювання легень, і не рекомендується особам, які курять або нещодавно кинули курити. Всім пацієнтам необхідне проведення спірометрії (ОФВ1) для виявлення потенційних захворювань легень до і після початку прийому інгаляційної інсулінотерапії.

Комбінована ін'єкційна терапія

У випадку, якщо базальний інсулін титрували до досягнення прийнятної рівня глюкози в крові натще (або якщо доза становить >0,5 од./кг/добу і все ще є ознаки необхідності іншої терапії) і А1С залишається вище цільового значення, розгляньте перехід до комбінованої ін'єкційної терапії (рис. 9.4). При цьому підході можна використовувати GLP-1 RA або подвійну комбінацію GIP і GLP-1 RA, додані до базального інсуліну або багаторазових доз інсуліну. Комбінація базального інсуліну і GLP-1 RA має потужну дію на зниження глюкози та менший набір маси тіла і гіпоглікемії, порівняно з посиленою інсуліновою схемою [106–111]. Рандомізоване контрольоване дослідження The DUAL VIII (Стійкість дії комбінації інсулін Деглудек плюс ліраглутид у порівнянні з інсуліном гларгіном U100 як початкової ін'єкційної терапії при діабеті 2-го типу) продемонструвало більшу стійкість лікувального ефекту на рівень глікемії при застосуванні комбінації GLP-1 RA–інсулінотерапія порівняно з додаванням лише базального інсуліну [57]. У деяких пацієнтів складні комплексні схеми інсулінотерапії також можна спростити за допомогою комбінації GLP-1 RA–інсулінотерапія при діабеті 2-го типу [112]. Доступні два різних продукти з фіксованими подвійними комбінаціями для прийому раз на день, що містять базальний інсулін та GLP-1 RA: інсулін гларгін плюс ліксисенатид (iGlarLixi) та інсулін деглудек плюс ліраглутид (IDegLira).

Інтенсифікацію лікування інсуліном можна здійснити шляхом додавання доз прандіального інсуліну до базального інсуліну. Початок з однієї прандіальної дози разом із найбільшим прийомом їжі є простим і ефективним підходом, він може прогресувати до режиму з кількома прандіальними дозами за необхідності [113]. Як альтернативу, особам, які отримують базальний інсулін і яким потрібне додаткове прандіальне покриття, режим лікування можна змінити на дві дози попередньо змішаного інсуліну. Кожен підхід має переваги і недоліки. Наприклад, базально-прандіальні схеми пропонують більшу гнучкість для людей, які не мають стабільного графіку прийому їжі. З іншого боку, дві дози попередньо змішаного інсуліну є простим, зручним засобом розтягнення інсуліну протягом всього дня. Крім того, рецептури людських інсулінів – окремо, власноруч змішаних або попередньо змішаний препарат NPH/звичайний (70/30) є дешевшими альтернативами аналогам інсуліну. На рисунку 9.4 показані ці варіанти, а також рекомендації щодо подальшої інтенсифікації терапії для досягнення цільових рівнів глікемії за необхідності. На початку комбінованої ін'єкційної терапії лікування метформіном слід продовжувати, при цьому прийом препаратів сульфонілсечовини та інгібіторів DPP-4 зазвичай зменшують або припиняють. В осіб із субоптимальним контролем рівня глюкози в крові, особливо у тих, хто потребує великих доз інсуліну, додаткове застосування тіазолідиндіону або інгібітора SGLT2 може допомогти покращити контроль глікемії і зменшити необхідну кількість інсуліну, однак необхідно також брати до уваги їх можливі побічні ефекти. Як тільки базально-болюсний режим введення інсуліну розпочато, важливим є титрування дози, з коригуванням як інсуліну під час їди, так і базального інсуліну, залежно від рівня глюкози в крові та розуміння фармакодинамічного профілю кожного препарату (також відоме як контроль шаблону або керування шаблоном). Із старінням людей з діабетом 2-го типу може стати необхідним спростити складні режими інсулінотерапії (див. розділ 13, «Літні люди»).

Перелік літератури знаходиться в редакції.