

Новые возможности инъекционной терапии сахарного диабета 2-го типа

Численность больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в два раза. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040 г. СД будет страдать 642 млн человек. По данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2019, в России зарегистрировано более 4,5 млн больных СД, из них 4 238 503 человека с СД2. Однако эти данные неполные, поскольку по-прежнему сохраняются проблемы со своевременной диагностикой и активным выявлением нарушений метаболизма глюкозы. Высокие показатели гликемии в дебюте заболевания из-за поздней диагностики СД2, так же как выраженная декомпенсация на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов при длительном течении заболевания, требуют перевода пациентов на терапию инъекционными препаратами. О терапевтических возможностях современной комбинированной инъекционной терапии рассказывает заведующий отделением диабетической стопы НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, д.м.н., профессор Гагик Радикович Галстян.

New opportunities for injecting therapy of type 2 diabetes mellitus

Over the past decade, the number of people with type 2 diabetes mellitus (T2DM) has more than doubled globally. For 2040, it was estimated by the International Diabetes Federation that 642 million people will have diabetes. According to the Federal Register of Diabetes Mellitus as of January 01.2019, more than 4.5 million patients with diabetes are registered in Russia, of which 4,238,503 are people with type 2 diabetes. However, these data are incomplete, as problems with timely diagnosis and active detection of glucose metabolism disorders continue to exist. Due to late diagnosis of T2DM, high rates of glycemia in the onset of the disease, as well as pronounced decompensation in association with oral hypoglycemic drugs during a long course of the disease, require the transfer of patients to injection therapy. The head of Diabetic Foot Department of the Research Center for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor Gagik Radikovich Galstyan talks about the therapeutic possibilities of modern combined injection therapy.

— Гагик Радикович, по данным Регистра сахарного диабета на начало 2019 г., почти половина пациентов с СД2 в нашей стране имеет неудовлетворительный уровень гликированного гемоглобина. С чем это связано?

— К сожалению, и в нашей стране, и во многих других странах назначение инъекционной терапии неоправданно откладывается. По данным международных исследований, от момента диагностирования заболевания до назначения инсулинотерапии проходит в среднем 16 лет, как правило, назначается базальный инсулин. Между тем на этапе назначения терапии, возмещающей инсулиновый дефицит, уже требуются дополнительные препараты в помощь базальному инсулину. Консенсус ADA/EASD-2018 по управлению гипергликемией при СД2 предписывает новые возможности управления гипергликемией на этапе старта и продолжения инъекционной терапии. С учетом низкой приверженности к лечению в целом и сахароснижающей терапии в частности предлагаются новые формы готовых смесей инъекционных препаратов, представляющих комбинацию базального аналога инсулина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1). В частности, консенсусом ADA и EASD 2018 г. четко указывается, что фиксированная комбинация АР ГПП-1 и базального



Гагик Радикович Галстян, д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы НМИЦ эндокринологии МЗ РФ

инсулина может быть назначена пациентам с уровнем HbA1c свыше 10% и не получавшим ранее терапии или свыше 2% от цели, а также пациентам с уровнем HbA1c 9% и более на комбинированной таблетированной сахароснижающей терапии.

— В чем смысл рекомендации применения базального инсулина именно с АР ГПП-1?

— Препарат, недавно появившийся в нашей практике, содержит два компонента: хорошо известный и изученный базальный инсулин гларгин и ликсисенатид, который представляет класс АР ГПП-1 короткого действия. Оба препарата раздельно широко использовались в клинической практике уже более 10 лет. ГПП-1 — это полипептид, так называемый инкретиновый гормон, синтезируемый в желудочно-кишечном тракте человека, он вносит значимый вклад в контроль постпрандиальной гликемии, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина. При СД2 отмечается снижение инкретинового эффекта за счет недостаточности секреции ГПП-1 или его активности, что может быть компенсировано применением АР ГПП-1. Регуляция метаболизма глюкозы, осуществляемая ликсисенатидом, происходит преимущественно за счет задержки скорости опорожнения желудка и

замедленного всасывания углеводов в кишечнике, влияя на центральные механизмы регуляции аппетита и, соответственно, снижения потребления пищи, а также за счет глюкозозависимого снижения секреции контринсулярного гормона глюкагона и – в меньшей степени – глюкозозависимой секреции инсулина. Влияние на секрецию глюкагона является уникальным в действии АР ГПП-1 в целом и ликсисенатида в частности. В постпрандиальном состоянии у пациентов с СД2 имеет место парадоксальное повышение секреции глюкагона. У здорового человека после еды эндогенная продукция глюкозы печенью ограничена за счет подавления секреции глюкагона инсулином в отличие от ситуации при СД, когда имеет место снижение функциональной активности бета-клеток и секреции инсулина. У больных диабетом этого не происходит. И после еды создается парадоксальная ситуация, когда глюкоза поступает и из пищи, и из печени. Ликсисенатид подавляет продукцию глюкозы печенью после еды, причем делает это глюкозозависимым образом. Глюкоза снизилась до нормы – секреция глюкагона восстанавливается.

Почему сочетание базального инсулина и АР ГПП-1 является на сегодняшний день предпочтительным? До недавнего времени на этапе необходимости инъекционной терапии эндокринологи выбирали один из препаратов этих двух групп. На более ранних этапах развития заболевания, как правило, предпочтение отдавалось аналогам глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Если говорить о более поздних этапах – в приоритете инсулинотерапия. Уникальность комбинированного препарата определяется сочетанием этих двух компонентов базального инсулина и АР ГПП-1. Базальный инсулин преимущественно воздействует на уровень гликемии натощак, в то время как аГПП-1 короткого действия контролирует гликемию после приемов пищи. Кроме того, назначение инсулинотерапии и улучшение показателей гликемии, устранение глюкозурии, как правило, сопровождаются прибавкой массы тела. При выраженной декомпенсации заболевания инсулинотерапия включает инъекции как базального, так и короткодействующего инсулина либо готовых смесей инсулина в целях контроля постпрандиальной гликемии. В этих случаях происходит еще более существенная прибавка в весе. АР ГПП-1 короткого действия путем влияния на центральную нервную систему регулируют чувство насыщения и обладают свойством снижать аппетит. За счет этого у пациентов, получающих комбинированный препарат, при более выраженном снижении показателей гликемии удается избежать прибавки массы тела, что чрезвычайно актуально при СД2, особенно у пациентов с уже имеющимся избытком массы тела или ожирением. Эта особенность препарата позволяет преодолеть важнейший, иногда даже психологический, барьер, препятствующий своевременному переходу на инъекционную терапию.

Стоит заметить: при назначении данного препарата нет необходимости расчета хлебных единиц на прием пищи, а также частого самоконтроля гликемии перед каждым приемом пищи. Титрация дозы препарата осуществ-

ляется один раз в неделю на основании показателей гликемии натощак. Таким образом, пациент освобождается от необходимости постоянных расчетов хлебных единиц и измерения уровня гликемии перед каждой инъекцией, что обеспечивает более высокую приверженность к лечению.

Пациенты с достаточно высоким уровнем декомпенсации и гликированного гемоглобина обычно получают многокомпонентную таблетированную терапию. При назначении препарата, содержащего инсулин гларгин и ликсисенатид, следует отменить препараты сульфонилмочевины или ингибиторы ДПП-4. На сегодняшний день наиболее изученной является возможность комбинации нового препарата с метформином, базовым препаратом, который назначается на старте фармакотерапии и терапия которым продолжается далее на протяжении всего заболевания при отсутствии противопоказаний. В результате лечение становится для пациента более простым, ограниченным одной инъекцией и приемом метформина. При этом значительно улучшается контроль заболевания.

– Располагает ли препарат, содержащий комбинацию инсулина гларгина и ликсисенатида, доказательной базой? Что о его возможностях говорят исследовательские данные?

– Безусловно, с обсуждаемым препаратом были проведены международные многоцентровые исследования. Так, в исследовании LixiLan-O сравнивались эффекты перевода пациентов, не достигших целевого HbA1c при применении пероральных сахароснижающих препаратов, либо на комбинацию инсулина гларгина и ликсисенатида, либо на терапию инсулином, либо на терапию ликсисенатидом.

Во всех трех группах был достигнут положительный результат. Но самое существенное снижение уровня HbA1c произошло в группе больных, которые получали препарат Соликва, – 6,4%, в группе на гларгине, соответственно, 7,3%, получавших ликсисенатид – 7,5%. Наиболее впечатляющим результатом применения комбинированного препарата представляется не сам факт снижения HbA1c, а то, что более 70% пациентов достигли целевого уровня гликированного гемоглобина меньше 7% и поддерживали его на протяжении 30-недельного периода наблюдения. При этом риск гипогликемии оказался таким же, как в группе инсулинотерапии, что очень важно с точки зрения безопасности препарата. Таким образом, при лучшем контроле гликемии риск развития гипогликемических состояний при применении препарата, содержащего инсулин гларгин и ликсисенатид, не отличался от такового при инсулинотерапии, отсутствовала прибавка массы тела в отличие от группы инсулинотерапии. Более скромные результаты по снижению гликированного гемоглобина были отмечены в группе ликсисенатида, но при этом были продемонстрированы лучшие результаты по снижению массы тела и по риску гликемий. То есть еще раз было показано, что на данной стадии заболевания инсулинотерапия необходима, но лучший результат достигается при сочетании базального инсулина и АР ГПП-1.

В исследовании изучался и такой важный аспект, как нежелательные явления со стороны ЖКТ: тошнота, рвота и диарея, которые иногда ограничивают применение аГПП-1. Тошнота и диарея возникают почти у 20% пациентов, особенно на этапе старта терапии. У некоторых больных эти симптомы столь выражены, что они отказываются от дальнейшей терапии. Инсулин гларгин и ликсисенатид в желтой ручке препарата находятся в соотношении 1 : 2. Старт терапии с 10 ЕД препарата предполагает в два раза меньшую дозу ликсисенатида, нежели при начале монотерапии этим препаратом. Более медленная титрация дозы препарата, которая фактически производится по увеличению дозы инсулина раз в неделю на 2–3 ЕД, обеспечивает постепенное, более отсроченное увеличение дозы ликсисенатида, хотя все свои эффекты он начинает проявлять уже с 5 мкг. В результате переносимость комбинированного препарата оказывается значительно выше, чем ликсисенатида, что и было отмечено в исследовании LixiLan-O. Наша собственная клиническая практика полностью подтверждает эти выводы: пациенты значительно реже жалуются на легкую тошноту, которая легче переносится и не приводит к необходимости отмены препарата. Нежелательное явление в виде диареи в нашей практике мы не наблюдали.

В исследовании LixiLan-L приняли участие пациенты с СД2, получавшие базальный инсулин более 6 месяцев в стабильной дозе 15–40 ЕД в день, без/с пероральными сахароснижающими препаратами и уровнем HbA1c 7,5–10%. Больные были рандомизированы на две группы, в одной из которых продолжилась титрация дозы базального инсулина, а пациентам второй группы был назначен комбинированный препарат. В зависимости от исходной дозы выбирались желтая или зеленая ручки. Исследование показало, что дальнейшая титрация базального инсулина может дать снижение гликированного гемоглобина, но оно носит незначительный характер, поскольку ресурс базального инсулина ограничен. У пациентов второй группы за счет более значимого снижения гликемии после еды эффект оказался значительно более выраженным. Более 50% больных достигли целевого показателя HbA1c, что на данной стадии заболевания является уникальным результатом. Не отмечено значимых различий в частоте гипогликемий между группами лечения. У пациентов, получающих лечение Соликой, прибавка в весе отсутствовала в отличие от небольшой прибавки в группе инсулинотерапии.

– Известно, что препараты группы аГПП-1 весьма дороги. Не послужит ли это препятствием к применению нового препарата?

– Да, агонисты – это, как правило, дорогостоящие препараты. В то же время препарат, содержащий инсулин гларгин и ликсисенатид, имеет весьма привлекательную стоимость, которая немного превышает стоимость базального инсулина.

Можно ли просто объединить терапию агонистом и инсулином? Можно. Но нужно понимать, что, во-первых, это будет две инъекции, отсюда худшая приверженность

к лечению, во-вторых, в зависимости от типа препарата это может быть более обременительным с точки зрения стоимости препарата. Конечно, если есть хороший ответ на терапию аГПП-1 длительного действия, но при этом есть необходимость улучшения контроля гликемии, можно дополнить терапию добавлением базального инсулина. Безусловно, каждый раз решение об оптимизации сахароснижающей терапии должно быть индивидуализировано с учетом как особенностей течения заболевания, так и финансовых возможностей.

– Гагик Радикович, поделитесь, пожалуйста, собственным опытом применения комбинированного препарата.

– В течение последних 6 месяцев в нашей клинике мы имели возможность назначения препарата, содержащего комбинацию инсулина гларгина и ликсисенатида, разным категориям пациентов с СД2, в основном это были пациенты на старте инъекционной терапии или не достигающие контроля на фоне уже получаемой инсулинотерапии. Наши пациенты уже пользуются препаратом и отмечают очень хорошие результаты. Я бы хотел привести один клинический пример: пациент с СД2 в течение более 15 лет получал лечение инъекциями препарата инсулина готовых смесей три раза в день в течение трех лет. На начальном этапе назначения готовых смесей инсулина пациент отметил значительное улучшение самочувствия, снижение показателей гликемии с 20 до 7–12 ммоль/л, однако уже в первые месяцы старта инсулинотерапии отмечалось увеличение массы тела, которое суммарно на момент осмотра в нашем центре составило около 15 кг. Также неудовлетворительными оказались показатели контроля гликемии – HbA1c – 9,2. Пациент, понимая необходимость контроля веса, отмечал, что не в состоянии соблюдать предписанные правила питания из-за повышенного аппетита, особенно в вечернее время суток и ночью. Было принято совместное решение о переводе на препарат, содержащий комбинацию инсулина гларгина и ликсисенатида. С учетом начальной дозы инсулина 46 ЕД и предполагаемого ограничения приема пищи было принято решение начать с 30 ЕД препарата в желтой ручке с последующей титрацией дозы. В настоящее время по прошествии 4 месяцев пациент получает суммарную дозу 36 ЕД. Было отмечено значительное ограничение суточного потребления калорий, на этом фоне снижение веса на 8 кг. Гликемия в течение суток от 6,0 до 9,0 ммоль/л по данным самоконтроля. Пациент сам удивлен такому результату, у него появился стимул восстановить двигательную активность и продолжить лечение комбинированным препаратом.

Еще одно достоинство препарата – быстрота достигнутого эффекта. В стационарах достаточно много пациентов, нуждающихся в стабилизации состояния в максимально короткие сроки. Старт инсулинотерапии предполагает дальнейшую титрацию дозы в течение 8–16 недель, что никак не укладывается в нормативы сроков госпитализации. Применение Солики позволяет сократить сроки достижения целевых показателей. Исследо-

вания показывают, что средний период титрации инсулина составляет от 8 до 16 недель. Трудно представить в реальной клинической практике, чтобы пациент 16 недель оставался в поле зрения амбулаторного врача, – максимум 3–4 недели. Появляется удовлетворенность лечением у пациента и большая уверенность врача в правильности выбранной тактики лечения.

– Как бы Вы определили профиль пациента, нуждающегося в назначении нового препарата?

– Назначение препарата, содержащего комбинацию инсулина гларгина и ликсисенатида, – это не стартовая терапия для многих больных. Она может быть стартовой в случае запоздалого диагноза, когда пациент впервые попадает к врачу уже с декомпенсированным диабетом и HbA1c 10–11%. В этой ситуации препарат может быть стартовой терапией вместе с метформинем. К счастью, таких больных не очень много. Большая часть – это пациенты, которые ранее уже получали многокомпонентную терапию, но со временем декомпенсировались в силу прогрессирующего течения заболевания, как правило, это уже через 9–10 лет от момента постановки диагноза СД2. В таком случае, если нет противопоказаний, лучше начинать инъекционную терапию не с базального инсулина, а с препаратов готовых смесей базального инсулина и AP

ГПП-1. Это позволит отменить пероральные препараты, воздействовать на гликемию после еды и ожидать с большей вероятностью, чем на терапии базальным инсулином, достижения цели. При этом иметь меньшие издержки с точки зрения риска прибавки веса, что особенно важно у пациентов с избыточной массой тела, ожирением. Очень важно отметить, что даже небольшое снижение веса может благотворно сказаться в целом на течении заболевания и попытка изменения образа жизни должна осуществляться на любом этапе лечения.

Терапия комбинированным препаратом – более простая с точки зрения организации и более физиологичная. Я рад, что сегодня у нас есть возможности сделать лечение более эффективным, комфортным и доступным. Многие пациенты и даже врачи о ней еще не знают. Поэтому кратко приведу схему подбора лечения. Начинается терапия с желтой ручки, с минимальной дозы 10 ЕД, с последующей титрацией 1 раз в неделю по показателям гликемии натощак. Оливковая ручка рассчитана на пациентов, которые уже получали инсулинотерапию, или при необходимости дальнейшего увеличения дозы препарата более 40 ЕД. Предельная доза в оливковой ручке 60 ЕД.



Подготовила Ирина Филиппова



ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИском
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426,
khitrov@remedium.ru