Спрощення складних схем інсулінотерапії за умови збереження належного контролю глікемії при цукровому діабеті 2-го типу

Золтан Тайбані, Балаж Ботійк, Моніка Катко, Андраш Гімесі, Тамаш Варконі

Резюме

Вступ. *Пацієнтам з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, які мають значну гіперглікемію, часто призначають схему лікування, яка передбачає багаторазові щоденні ін'єкції (БЩІ) інсуліну. Якщо токсичні прояви гіперглікемії зникають, схему терапії теоретично можна спростити, але щодо цього немає конкретних настанов, і багато пацієнтів продовжують отримувати схему з БЩІ. У цій роботі ми мали на меті проспективно вивчити безпеку та ефективність переходу зі схеми з БЩІ на лікарський засіб IDegLira (ІДегЛіра) один раз на добу, що являє собою фіксовану комбінацію інсуліну деглюдек та ліраглутиду, у пацієнтів з відносно компенсованим (HbA1c ≤ 7,5%) діабетом 2-го типу, які отримують низьку загальну добову дозу (ЗДД) інсуліну.*

Методи. *У наше дослідження було залучено 62 дорослих пацієнти з діабетом 2-го типу (вік на початку дослідження — 64,06 ± 10,24 років, HbA1c 6,42 ± 0,68 %, ІМТ 33,53 ± 6,90 кг/м^2, маса тіла 93,81 ± 19,26 кг, ЗДД 43,31 ± 10,99 МО/добу, потреба в інсуліні 0,47 ± 0,13 МО/кг, тривалість діабету 10,84 ± 7,50 років (середнє значення ± СВ), які отримували БЩІ ± метформін. Попередні препарати інсуліну було відмінено та розпочато застосування ІДегЛіра один раз на добу. Дозу препарату ІДегЛіра пацієнти титрували до досягнення рівня самостійно вимірюваної глюкози в крові перед сніданком < 6 ммоль/л.*

Результати. *Після періоду спостереження, що тривав в середньому 99,2 доби, середнє значення HbA1c знизилося на 0,30 % до 6,12 ± 0,65 % (p < 0,0001), маса тіла — на 3,11 кг до 90,70 ± 19,12 кг (p < 0,0001), а ІМТ знизився до 32,39 ± 6,71 кг/м^2 (p < 0,0001). Через 3 місяці лікування середня доза препарату ІДегЛіра становила 20,76 ± 6,60 одиниць, а середня потреба в інсуліні знизилася до 0,23 ± 0,08 МО/кг. Було продемонстровано, що і до початку комбінованої терапії 28 пацієнтів (45 %) мали принаймні один епізод підтвердженої або симптомної гіпоглікемії, тоді як протягом періоду спостереження лише 6 (9,67 %) пацієнтів повідомили про 13 підтверджених епізодів гіпоглікемії.*

Висновки. *У повсякденній клінічній практиці перехід від схеми БЩІ з застосуванням невеликої добової дози інсуліну на лікування препаратом ІДегЛіра у пацієнтів з компенсованим ЦД 2-го типу є безпечним, може дозволити втратити зайву масу тіла та досягти аналогічного або кращого глікемічного контролю, а також істотно знизити потребу в інсуліні. Спрощення складних схем лікування зменшує терапевтичний тягар для пацієнтів і може покращити їх прихильність до терапії.*

Номер клінічного дослідження: *NCT04020445.*

Ключові слова: *деінтенсифікація; IDegLira; надмірне лікування; спрощення; цукровий діабет 2-го типу*

Z. Taybani
Перше ендокринологічне відділення, Центральна лікарня округу Бекеш у складі Лікарні Пал Реті, Угорщина

B. Bótyik
Перше ендокринологічне відділення, Центральна лікарня округу Бекеш у складі Лікарні Пал Реті, Угорщина

A. Gyimesi
Перше ендокринологічне відділення, Центральна лікарня округу Бекеш у складі Лікарні Пал Реті, Угорщина

M. Katkó
Підрозділ ендокринології, Кафедра внутрішніх хвороб, Медичний факультет, Дебреценський університет, Угорщина

T. Várkonyi
Перша кафедра внутрішньої медицини, Сегедський університет, Угорщина

Вступ

Пацієнтам з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, які мають значну гіперглікемію, часто призначають схему лікування, яка передбачає багаторазові щоденні ін'єкції (БЩІ) інсуліну. Якщо токсичні прояви гіперглікемії зникають, схему терапії теоретично можна спростити, але щодо цього немає конкретних настанов, і багато пацієнтів продовжують отримувати схему з БЩІ роками, через що значна частина з них зазнає надмірного лікування (надмірне лікування визначається як проведення лікування, навіть якщо потенційна шкода такого лікування перевищує його можливу користь) [1–4].

Вважається, що пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу, які отримують надто агресивну терапію цукрознижувальними засобами, через що рівень HbA1c в них постійно нижче від рекомендованого діапазону, зазнають надмірного лікування та надлишкової компенсації. Надмірне лікування ЦД 2-го типу цукрознижувальними препаратами є потенційно шкідливим, особливо у дуже ослаблених людей літнього віку або за наявності супутніх патологій, оскільки такий підхід може збільшувати ризик розвитку таких несприятливих явищ як гіпоглікемія та збільшення маси тіла, це накладає непотрібний терапевтичний тягар на пацієнта та погіршує якість його життя. Багато зовсім нещодавніх досліджень вказують на те, що надмірне лікування є поширеною, але назагал не визнаною проблемою в усьому спектрі пацієнтів з ЦД 2-го типу [5–7]. Іншим варіантом надмірного лікування вважають призначення непотрібно складних схем лікування пацієнтам з компенсованим ЦД 2-го типу замість більш простих альтернатив, які б забезпечували подібний глікемічний контроль, але з меншим терапевтичним тягарем.

Деінтенсифікація — це процес спрощення схем лікування, зменшення доз або повної відміни певних ліків з метою зменшення ризику поліфармакотерапії (надлишкового медикаментозного лікування) та розвитку пов'язаних з нею побічних явищ. Незважаючи на високу частоту застосування складних схем лікування, деінтенсифікація є відносно рідкісним явищем у повсякденній клінічній практиці [8–10]. На жаль, наразі ми не маємо доказово обґрунтованих стратегій запобігання надмірного лікування в осіб з ЦД 2-го типу та спрощення схем інсулінотерапії з БЩІ. Крім того, на рівні медичних працівників, широкої громадськості та системи охорони здоров'я загалом відчувається багато перешкод щодо прийняття концепції деінтенсифікації терапії [11, 12].

Першим кроком до попередження шкідливих медичних наслідків та погіршення якості життя, спричинених надмірним лікуванням, мав би стати аналіз досліджень з подальшим спостереженням, покликаних оцінити результати спрощення підходів до лікування.

Комбінації з фіксованим співвідношенням (КФС), що складаються з базального інсуліну тривалої дії та агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (АР ГПП-1), являють собою новий підхід до інсулінотерапії. Одна з таких комбінацій — препарат IDegLira (ІДегЛіра), що містить базальний аналог інсуліну тривалої дії другого покоління (інсулін деглюдек, 100 Од/мл) та АР ГПП-1 ліраглутид (3,6 мг/дл). Якщо порівнювати з базально-болюсною терапією, препарат ІДегЛіра забезпечує аналогічний рівень глікемічного контролю, але має менший ризик гіпоглікемії та позитивно впливає на масу тіла [13].

У дослідженні, про яке йдеться у цій статті, ставили на меті проспективно вивчити безпеку та ефективність переходу від схеми з БЩІ на препарат ІДегЛіра один раз на день у пацієнтів з відносно компенсованим (HbA1c ≤ 7,5 %) ЦД 2-го типу із застосуванням низької загальної добової дози інсуліну (ЗДД).

Методи

Схема дослідження та учасники

Це проспективне клінічне дослідження в одній групі за участі пацієнтів з ЦД 2-го типу проводилося в умовах реальної клінічної практики. Дослідження проводили в Центрі діабету при Центральній лікарні округу

Бекеш у складі Лікарні Пал Реті (Бекешчаба, Угорщина) з січня 2016 року до 2019 року.

У дослідження увійшли пацієнти з ЦД 2-го типу у віці від 18 років, у яких вдавалося отримати рандомні показники сироваткового С-пептиду не натще (≥ 1,1 нг/мл; діапазон норми: 1,1–4,1 нг/мл), а рівень HbA1c становив ≤ 7,5 %; учасники повинні були отримувати цукрознижувальне лікування за схемою БЩІ (стабільні добові дози інсуліну вводили щонайменше протягом 90 днів до вступного візиту (ВВ)) ± метформін (МФ) з відносно низькою ЗДД інсуліну. Під час ВВ низьку ЗДД визначали як ЗДД ≤ 70 МО/добу або ЗДД ≤ 0,6 МО/кг/добу. Вочевидь «надмірно інсулінізовані» пацієнти, які мали тяжкі або повторні симптомні епізоди гіпоглікемії протягом місяця до ВВ з ЗДД ≤ 70 МО/добу або 0,8 > ЗДД > 0,6 МО/кг/добу, також допускалися до участі у дослідженні. Оскільки ІДегЛіра є відносно дорогим лікарським препаратом в Угорщині, навіть незважаючи на те, що його призначення покривається медичним страхуванням, до дослідження включали лише пацієнтів, які погодилися з такими витратами.

Критеріями виключення вважали цукровий діабет 1-го типу, лікування ЦД 2-го типу будь-якими цукрознижувальними засобами, крім інсуліну або метформіну, протягом 90 днів до ВВ, активну стадію злоякісного захворювання, анемію (гемоглобін < 100 г/л) та гостру чи хронічну хворобу нирок із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м^2.

Процедури у дослідженні

Під час ВВ усі попередні препарати інсуліну були скасовані, натомість призначали препарат ІДегЛіра за схемою один раз на день, який призначали у будь-який час дня незалежно від прийому їжі, і далі застосовували приблизно в один і той же час щодня. Препарат ІДегЛіра розпочинали вводити з 16 одиниць (кожна одиниця препарату містить 1 одиницю інсуліну деглюдек та 0,036 мг ліраглутиду), а титрування дози проводили кожні 3 дні на 2 одиниці з метою досягти самостійно вимірюваних рівнів глюкози крові (СВГК) перед сніданком в межах 5–6 ммоль/л [14]. Максимальна добова доза препарату ІДегЛіра становила 50 одиниць. Метформін розпочинали або продовжували і збільшували дозу на 500 мг щотижня до 3000 мг або до максимальної переносимої дози. Пацієнтів просили щодня розплановано вимірювати рівень глюкози в крові (одне вимірювання перед сніданком і один тест перед обідом або вечерею) та записувати результати СВГК у свої щоденники.

Через 2 тижні після зміни терапії пацієнти навідувалися до Центру діабету, де проводили повторну перевірку результатів їх самостійного титрування дози та побічних ефектів (візит 0).

За пацієнтами проводили динамічне спостереження в межах звичайного для них медичного обслуговування, клінічні характеристики оцінювали на вихідному етапі та щоквартально (кожні три місяці) після початку застосування ІДегЛіра. У цій статті ми наводимо результати, отримані за три місяці терапії препаратом ІДегЛіра (тобто зібрані під час візиту 1).

Критерії оцінки ефективності

Первинною кінцевою точкою вважали зміни рівня HbA1c від вихідного рівня до 3 місяців. Додаткові точки включали зміни у масі тіла, ЗДД та частоту підтверджених (СВГК < 3,9 ммоль/л) або симптомних епізодів гіпоглікемії після 3 місяців лікування. Крім того, відстежували епізоди тяжкої гіпоглікемії, які потребували допомоги інших особ та інші клінічно значущі побічні явища.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз виконували у програмному забезпеченні Graph-Pad Prism 6 (GraphPad Software, Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Дані наводяться у вигляді середніх значень ± СВ або медіан з 25-м та 75-м процентилями (інтерквартильний діапазон, ІКД) для безперервних змінних із нормальним та ненормальним розподілами, відповідно, а також у кількісному вираженні n (%) для частотних даних. Клінічні та демографічні змінні, виміряні до та після переходу

на іншу терапію, порівнювали за допомогою двостороннього парного t-критерію для нормально розподілених даних та знакового рангового критерію Уілкоксона для ненормально розподілених даних. Значення $p < 0,05$ вказували на статистично значущі відмінності.

Етичне схвалення та інформована згода

Наше дослідження відповідало рекомендаціям Гельсінської декларації та Міжнародної конференції з питань гармонізації належної клінічної практики щодо медичних досліджень у людей. Протокол дослідження був схвалений комісіями з етичної експертизи закладу та Радою з досліджень у галузі медицини. Усі пацієнти надавали свою письмову інформовану згоду перед вступом у дослідження.

Результати

У період з лютого 2016 року по липень 2018 року 69 пацієнтів з ЦД 2-го типу, які відповідали критеріям включення у дослідження, були переведені на терапію препаратом ІДегЛіра. Незабаром після цього переходу троє пацієнтів припинили терапію з фінансових причин, один пацієнт поступово зменшував дозу і зрештою припинив застосування препарату ІДегЛіра через низькі рівні СВГК перед 1-м візитом, при цьому монотерапія метформіном дозволяла йому утримувати належну компенсацію діабету; інший пацієнт припинив лікування препаратом через кілька днів через появу помірних небажаних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, ще двоє пацієнтів не змогли відновити запланований рівень глікемічного контролю. Таким чином, на контроль через 3 місяці після початку лікування препаратом ІДегЛіра (1-й візит) з'явилися 62 пацієнти (вихідний вік 64,06 ± 10,24 років, HbA1c 6,42 ± 0,68%, ІМТ 33,53 ± 6,90 кг/м^2, маса тіла 93,81 ± 19,26 кг, ЗДД 43,31 ± 10,99 МО/добу, потреба в інсуліні 0,47 ± 0,13 МО/кг, тривалість діабету 10,84 ± 7,50 років; середнє значення ± СВ), дані яких були включені в аналіз (таблиця 1).

На вихідному рівні 49 (79 %) пацієнтів отримували базально-болюсну інсулінотерапію, що включала одну ін'єкцію базального інсуліну та три ін'єкції прандіального інсуліну (38 використовували людський інсулін, 11 — аналоги інсуліну), а 13 (21 %) пацієнтів отримували дві або три дози готових сумішей (премікс) людського або аналогового інсулінів (рис. 1). На момент ВВ 38 (61 %) пацієнтів приймали МФ (середня доза становила 1500 [0–2000] мг), середня кількість ін'єкцій інсуліну на день становила 3,69 ± 0,69, а середній рівень С-пептиду — 4,00 ± 2,52 нг/мл .

Після середнього періоду спостереження у 99,2 доби показники HbA1c, маси тіла та ІМТ значуще зменшилися (рис. 2, 3).

Середній рівень HbA1c зменшився на 0,30 % до 6,12 ± 0,65 % ($p < 0,0001$), маса тіла зменшилася на 3,11 кг до 90,70 ± 19,12 кг ($p < 0,0001$), а ІМТ знизився до 32,39 ± 6,71 кг/м^2 ($p < 0,0001$).

Через три місяці спостереження середня доза препарату ІДегЛіра становила 20,76 ± 6,60

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів на вихідному рівні та через 3 місяці спостереження

Параметр	Вихідний показник	Через 3 місяці (1-й візит)	Розрахункова середня різниця (95 % ДІ)	Значення p*
HbA1c (%)	6,42 (0,68)	6,12 (0,65)	– 0,30 (від – 0,42 до – 0,18)	p < 0,0001
Маса тіла (кг)	93,81 (19,26)	90,70 (19,12)	– 3,11 (від – 4,04 до – 2,18)	p < 0,0001
ІМТ (кг/м^2)	33,53 (6,90)	32,39 (6,71)	– 1,14 (від – 1,47 до – 0,81)	p < 0,0001
Загальна добова доза інсуліну (одиниці)	43,31 (10,99)	20,76 (6,60)	– 22,55 (від 24,96 до – 20,14)	p < 0,0001
Потреба в інсуліні (МО/кг)	0,47 (0,13)	0,23 (0,08)	– 0,24 (від – 0,27 до – 0,21)	p < 0,0001
Доза метформіну (мг/добу)	1500 [0–2000]	2000 [1000–2000]	н/д	p < 0,0001

Примітки: показники наводяться у вигляді середніх значень (СВ) або медіан [ІКД]. * Із застосуванням знакового рангового критерію Уілкоксона для дози метформіну та парного t-критерію для інших параметрів.

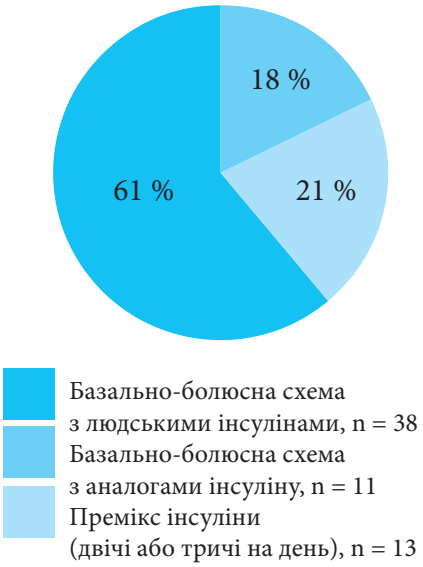

Рис. 1. *Частки пацієнтів, які застосовували різні типи інсулінотерапії на вихідному рівні*

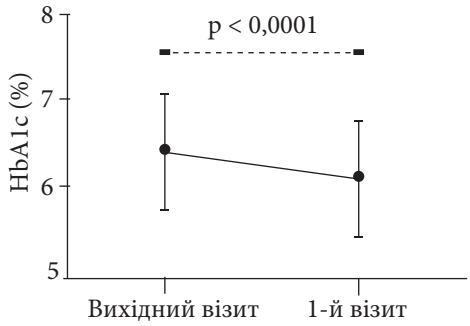

Рис. 2. *Рівень HbA1c (середнє ± СВ) у пацієнтів на вихідному рівні та через 3 місяці*

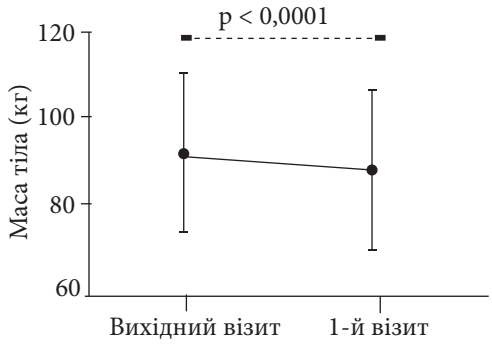

Рис. 3. *Маса тіла (середнє ± СВ) у пацієнтів на вихідному рівні та через 3 місяці*

одиниць (середня доза ліраглутиду — 0,75 мг), медіанна доза метформіну становила 2000 (1000–2000) мг, а середня потреба в інсуліні знизилася до 0,23 ± 0,08 МО/кг.

Встановлено, що комбінована терапія препаратом ІДегЛіра + метформін є безпечною і загалом добре переноситься. На минущі побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту (відсутність апетиту, нудоту чи діарею) скаржилися 14 пацієнтів (22,5 %), а один пацієнт — на минущу хронічну субдепресію (дистимію). Зареєстровано лише один випадок серйозного несприятливого явища (гострий інфаркт міокарда без підйому сегмента ST), який, на нашу думку, не був пов'язаний з терапією препаратом ІДегЛіра.

Протягом місяця до ВВ у 28 пацієнтів (45 %) було зафіксовано принаймні один епізод задокументованої (самостійно вимірювана глюкоза в плазмі крові < 3,9 ммоль/л) або симптомної гіпоглікемії, тоді як під час періоду спостереження тільки 6 (9,67 %) пацієнтів повідомили про 13 підтверджених епізодів гіпоглікемії (1 безсимптомний і 12 легких). Випадків тяжкої гіпоглікемії, яка потребувала допомоги інших осіб, зареєстровано не було (рис. 4).

Середньодобова кількість ін'єкцій змінилася з 3,69 до 1, а самі пацієнти повідомили про значне зменшення кількості аналізів глюкози крові, які вони виконували щодня.

Частка пацієнтів, які досягли рівня HbA1c ≤ 7% та HbA1c ≤ 6,5 %, становила

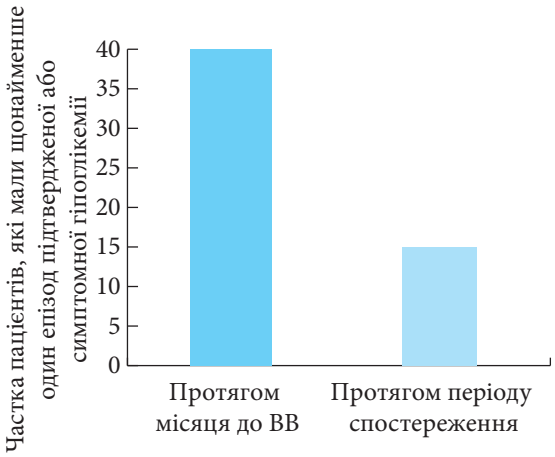

Рис. 4. *Частка пацієнтів, які мали щонайменше один епізод підтвердженої (самостійно вимірювана глюкоза в плазмі крові < 3,9 ммоль/л) або симптомної гіпоглікемії протягом місяця до вихідного візиту (ВВ), становила 45 %, а відповідний відсоток пацієнтів на контрольному візиті через 3 місяці складав 9,67 %*

92 % (n = 57) та 66 % (n = 41), відповідно (рис. 5). Частка пацієнтів, які досягли HbA1c ≤ 7 % та HbA1c ≤ 6,5 % без збільшення маси тіла, становила 79 % (n = 49) та 53 % (n = 33), відповідно. Частка пацієнтів, які досягли HbA1c ≤ 7 % та HbA1c ≤ 6,5 % без розвитку гіпоглікемії, становила, відповідно, 82,25 % (n = 51) та 56,45 % (n = 35). Нарешті, частка пацієнтів, які досягли рівня HbA1c ≤ 7 % та HbA1c ≤ 6,5 % без збільшення маси тіла та без розвитку гіпоглікемії, становила, відповідно, 72,58 % (n = 45) та 46,77 % (n = 29).

Обговорення

Схему інсулінотерапії з БЩІ спеціалісти рекомендують призначати у якості початкової пацієнтам, у яких рівень глюкози крові перевищує 16,7 ммоль/л, HbA1c ≥ 10 % або наявні симптоми гіперглікемії (тобто поліурія, полідипсія) [15]. Основна перевага інсуліну перед іншими цукрознижувальними препаратами полягає в тому, що він знижує рівень глюкози дозозалежно у широкому діапазоні та практично до будь-якого цільового показника глікемії. Найважливішою перешкодою у реалізації його потужного цукрознижувального потенціалу є ризик гіпоглікемії, який існує при застосуванні багатьох схем введення інсуліну. Коли у пацієнта починають зникати прояви токсичного впливу високих рівнів глюкози, теоретично складну схему терапії, яка запроваджується від початку, можна спростити, але наразі відсутні клінічні рекомендації щодо деінтенсифікації медикаментозного лікування, і велика кількість пацієнтів протягом багатьох років так і отримують надмірне лікування за схемою з БЩІ [1–3]. Надмірне лікування також має місце у тих випадках, коли пацієнти з ЦД 2-го типу досягають тривалого глікемічного контролю в межах цільового діапазону показників глюкози на тлі занадто складної схеми інсулінотерапії. Це призводить до накопичення значущого терапевтичного тягаря та погіршення якості життя, ніж у разі застосування більш простих альтернативних схем лікування, які, проте, дозволяють не гірше контролювати глікемію.

Клінічні протоколи давно зосереджені на питанні інтенсифікації терапії з метою дуже швидкого досягнення цільових показників HbA1c після встановлення діагнозу діабету. Інтенсифікація лікування наразі передбачає поетапне додавання нових неінсулінових цукрознижувального засобів, початок інсулінотерапії або перехід на більш складну схему застосування інсуліну. Тривалий інтенсивний глікемічний контроль може зменшувати ризик розвитку опосередкованих діабетом мікросудинних ускладнень, але вирішальну роль в успіху терапії відіграють тип лікування

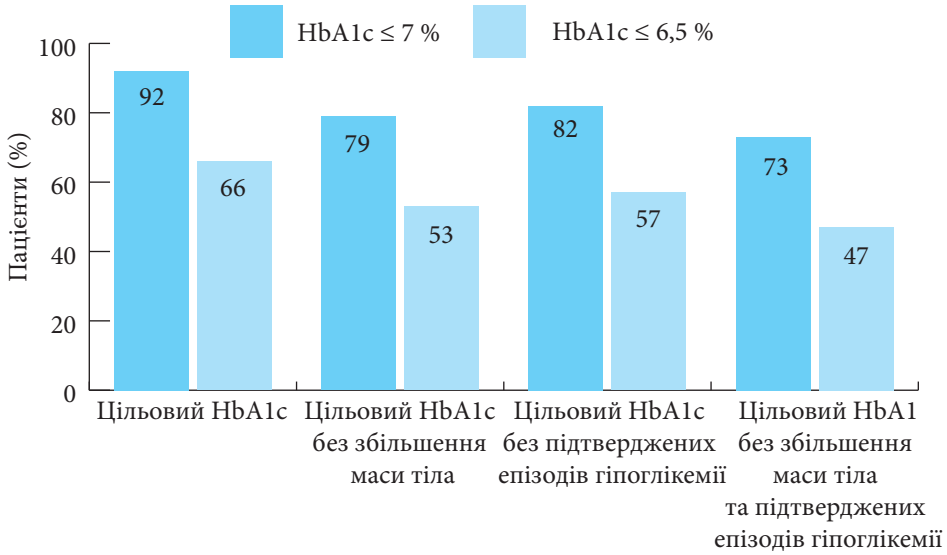

Рис. 5. *Частки пацієнтів, які досягли різних цільових показників глікемії на момент 1-го візиту*

та стан пацієнта. Застосування інтенсивної, але складної схеми інсулінотерапії у більш літніх пацієнтів з різними супутніми захворюваннями може призвести до того, що пацієнт досягне ідеального рівня HbA1c, але при цьому отримає підвищений ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла [5, 16]. Такий варіант надмірного лікування є згубним для більшості пацієнтів [17]. З огляду на це, останні протоколи рекомендують деінтенсифікацію схем лікування у літніх людей [3]. Крім того, загальновизнано, що як більш старші, так і молодші пацієнти зазнають надмірного лікування, якщо отримують занадто агресивну терапію, а показники HbA1c в них надовго залишаються нижчими за їх індивідуально визначені цільові діапазони. Нещодавні дослідження свідчать про те, що надмірне лікування є поширеною, але назагал не визнаною проблемою серед пацієнтів з ЦД 2-го типу, і частота випадків деінтенсифікації фармакотерапії у повсякденній клінічній практиці залишається низькою, оскільки обґрунтовані доказові стратегії запобігання надмірного лікування та правил спрощення схем терапії досі не розроблені [5–9]. Загалом, деінтенсифікація терапії при ЦД 2-го типу передбачає зменшення доз ліків, відміну якогось препарату та спрощення складної схеми терапії.

Результати деінтенсифікації схем лікування вивчали лише у декількох дослідженнях на невеликій вибірці пацієнтів з ЦД 2-го типу більш старшого віку, які отримували цукрознижувальні препарати, тоді як опублікованих даних щодо процесу спрощення складних схем інсулінотерапії у пацієнтів з добре компенсованим діабетом взагалі немає [12]. Метою нашого проспективного дослідження в умовах реальної практики було вивчити безпеку та ефективність переходу від схеми терапії з БЩІ на застосування препарату ІДегЛіра один раз на день у пацієнтів з відносно добре компенсованим ЦД 2-го типу (HbA1c ≤ 7,5 %), що отримують низьку ЗДД інсуліну. На вихідному рівні більшість пацієнтів, які застосовували складні схеми інсулінотерапії, що були включені до нашого дослідження, мали оптимальний глікемічний контроль. У цих випадках фармакотерапію спрощували задля зменшення терапевтичного тягаря та покращення якості життя. Однак, оскільки у деяких наших пацієнтів показники HbA1c були занадто низькими, що давало високий ризик розвитку гіпоглікемії, додатковими цілями дослідження ми вважали зменшення частоти епізодів гіпоглікемії та досягнення належного глікемічного контролю.

Результати дослідження у пацієнтів похилого віку з ЦД 2-го типу (n = 65) з одним або кількома епізодами гіпоглікемії, виявленими протягом безперервного моніторингу глюкози (БМГ), показали, що перехід зі схеми з БЩІ на схему однієї ін'єкції базального інсуліну (гларгін U100) може зменшувати ризик гіпоглікемії та стресу, пов'язаного із хворобою, без шкоди для глікемічного контролю [11]. У нашому дослідженні замість однієї ін'єкції базального інсуліну тривалої дії ми використовували препарат ІДегЛіра (комбінований препарат з фіксованим співвідношенням базального інсуліну тривалої дії та АР ГПП-1) для деінтенсифікації схеми фармакотерапії, оскільки було встановлено, що ІДегЛіра дозволяє досягти значно більш відчутного поліпшення загального глікемічного контролю, ніж базальний інсулін (завдяки ефекту від ліраглутиду натще та після їди), а також значущого зменшення частоти розвиту епізодів гіпоглікемії та позитивного впливу на масу тіла [18, 19]. Порівняно з монотерапією обома компонентами у високих дозах, ми використовуємо менші дози як інсуліну деглюдек, так і ліраглутиду в комбінації з їх фіксованим співвідношенням, що може давати менший ризик побічних ефектів.

Інші публікації в літературі також спонукали нас до застосування ІДегЛіра для спрощення схеми з БЩІ. Наприклад, дослідження DUAL VII показало, що ІДегЛіра виявляє цукрознижувальний ефект, що є зіставним з ефектом від схеми з БЩІ, у пацієнтів з некомпенсованим ЦД 2-го типу, які отримують гларгін U100 разом із метформіном. Це дослідження показало, що застосування препарату ІДегЛіра супроводжується

меншою частотою епізодів гіпоглікемії та зниженням маси тіла порівняно із збільшенням маси тіла при застосуванні схеми з БЩІ. Крім того, дослідження з оцінки серцево-судинних результатів LEADER та DEVOTE підтвердили серцево-судинні переваги та безпеку застосування ліраглутиду та інсуліну деглюдек[13, 20, 21].

Зважаючи на те, що С-пептид є широко використовуваним показником функції бета-клітин підшлункової залози, ми включали у наше дослідження лише пацієнтів, у яких вдавалося визначати показники цього маркера. С-пептид виробляється в еквімолярних кількостях з ендогенним інсуліном, але виводиться з більш стабільною швидкістю протягом більш тривалого періоду [22].

Одним з описових параметрів, проаналізованих у нашому дослідженні, була ЗДД. Середня добова продукція інсуліну у здорових чоловіків становить приблизно 0,7–0,8 МО/кг. Середня ЗДД при ЦД 2-го типу може значно варіювати в залежності від рівня інсулінорезистентності та функції бета-клітин, але у пацієнтів європеоїдної раси, які отримували схеми з БЩІ, ЗДД зазвичай становить від 0,9 до 1,4 Од/кг маси тіла [13, 23, 24]. Нами було зроблено припущення, що у разі, коли за низької ЗДД інсуліну вдається досягти нормального або майже нормального рівня HbA1c, мабуть це пояснюється збереженою до певної міри ендогенною секрецією інсуліну. Низьку потребу в інсуліні ми визначали як середню ЗДД на рівні ≤ 0,6 МО/кг маси тіла, і використовували це визначення разом із рівнем С-пептиду для визначення потенційних кандидатів-учасників нашого дослідження. Незважаючи на низький вихідний рівень ЗДД, комбіноване застосування ліраглутиду та інсуліну деглюдек призвело до подальшого зниження ЗДД та підтримки відмінного глікемічного контролю.

Існує два основних пояснення інсулінозберігаючої дії ліраглутиду. З одного боку, ліраглутид має потужний цукрознижувальний ефект, що випливає із глюкозозалежного посилення секреції інсуліну та інгібування секреції глюкагону. З іншого боку, застосування ліраглутиду пов'язане з істотною втратою маси тіла, через що знижується потреба в інсуліні. Безпеку наших пацієнтів забезпечував сам дизайн дослідження, оскільки максимальна добова доза ІДегЛіра становила 50 одиниць, тоді як до участі у дослідженні ми допускали лише пацієнтів, які станом на ВВ мали ЗДД ≤ 70 Од/добу, з тим, аби вони могли подолати побічні наслідки попередньої складної схеми лікування. Терапевтичний успіх деінтенсифікації спостерігався і за іншими параметрами, окрім зменшення вдвічі середньої потреби в інсуліні та середньої втрати 3 кг від вихідної маси тіла. Незважаючи на те, що вихідний глікемічний контроль був прийнятним, ми спостерігали подальше зниження середнього рівня HbA1c, а під час контрольного візиту через 3 місяці було встановлено, що ризик гіпоглікемії знизився значуще. Переваги деінтенсифікації підкреслюються тим, що на контрольному візиті у 92 % наших пацієнтів рівень HbA1c становив ≤ 7 %, а 72 % учасників досягали цього цільового показника без збільшення маси тіла або епізодів гіпоглікемії.

Наші спостереження показують, що комбінована терапія препаратом ІДегЛіра + метформін є безпечною і загалом добре переноситься. Про минущі несерйозні побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (відсутність апетиту, нудота чи діарея) повідомили 14 пацієнтів (22,5 %), а в одного пацієнта була зафіксована минуща дистимія. Частота, тяжкість та минуща природа цих симптомів з боку ШКТ були подібними до тих, про які повідомляли в іншому дослідженні ІДегЛіра у пацієнтів з ЦД 2-го типу [13]. У нашому дослідженні протягом періоду спостереження стався лише один випадок серйозного несприятливого явища (гострий інфаркт міокарда без підйому сегмента ST), який, на нашу думку, не був пов'язаний з терапією препаратом ІДегЛіра.

Однією з наших цілей було описати характеристики пацієнтів з компенсованим ЦД 2-го типу, які отримують лікування за схемою з БЩІ, але підходять під критерії спрощення фармакотерапії; ми бажали

продемонструвати можливість переходу зі схеми з БЩІ на препарат ІДегЛіра у пацієнтів цієї групи у повсякденній клінічній практиці. Результати нашого дослідження показали, що у дорослих пацієнтів з ЦД 2-го типу, які отримують низькі дози інсуліну (ЗДД ≤ 0,6 МО/кг або ЗДД ≤ 70 МО/добу), з HbA1c ≤ 7,5 % та рандомно визначеним рівнем С-пептиду в сироватці крові не натще (≥ 1,1 нг/мл), що вказує на наявність деякої ендогенної секреції інсуліну, можна спрощувати складні схеми інсулінотерапії. Ми шукали пацієнтів з добре компенсованим діабетом, але протягом дослідження було встановлено, що деякі з наших учасників мали надмірну компенсацію, оскільки отримували надто агресивну терапію та мали показники HbA1c нижче цільового діапазону, через що вони зазнавали високого ризику гіпоглікемії.

Як показали отримані нами результати, вимірювання рівнів HbA1c, С-пептиду та обчислення ЗДД може допомогти клініцистам у виявленні компенсованих, але надмірно лікованих пацієнтів, яким буде краще від деінтенсифікація фармакотерапії. Ми показали, що фізіологічно цілком можливо переводити пацієнтів зі схеми з БЩІ на ІДегЛіра, оскільки пацієнти, які від початку отримували надмірне лікування, у нашому дослідженні досягали аналогічних або кращих значень HbA1c, мали менше епізодів гіпоглікемії, втрачали масу тіла і при цьому робили лише одну ін'єкцію ІДегЛіра після переходу з попередньої складної схеми інсулінотерапії. Наші спостереження підтверджують гіпотезу про те, що комбіноване лікування ліраглутидом з інсуліном деглюдек має довгострокові переваги перед схемою терапії з БЩІ. Досягнення цільового значення HbA1c знижує ризик розвитку мікросудинних ускладнень, а втрата маси тіла, що спостерігається при застосуванні ІДегЛіра, доповнює сприятливий вплив цього ефекту на чутливість до інсуліну. Крім того, необхідність вводити ін'єкції лише один, а не 2–4 рази на добу, а також зменшення ризику розвитку гіпоглікемії при застосуванні ІДегЛіра помітно покращують якість життя та дотримання режиму терапії.

Однак наше проспективне дослідження з аналізом даних до та після втручання, проведене в умовах реальної практики, все ж має ряд обмежень. Дослідження було нерандомізованим, не засліпленим, без контрольних груп та проводилося в одному центрі. Крім переходу на ІДегЛіра, титрування дози метформіну також впливало на ефективність зниження рівня HbA1c, але ми не могли оцінити потужність цього ефекту. Можливо також, що у пацієнтів, які отримували людський інсулін, перехід на аналог базального інсуліну другого покоління призводив до зниження ризику гіпоглікемії та більш якісного глікемічного контролю. Крім того, період спостереження був досить коротким, а розмір вибірки був порівняно невеликим, тому в нашому центрі триває набір учасників, оскільки ми хочемо підтвердити наші результати у більш широкій групі пацієнтів та протягом більш тривалого періоду подальшого спостереження.

Висновки

Наші попередні дані свідчать про те, що переведення пацієнтів з добре компенсованим (або надмірно компенсованим) ЦД 2-го типу різного віку зі схеми БЩІ з низькою ЗДД інсуліну на ІДегЛіра в повсякденній клінічній практиці є безпечним методом, який дозволяє отримати аналогічний або кращий глікемічний контроль, значно знижує потребу в інсуліні та спричиняє втрату зайвої маси тіла. Слід зазначити, що такий підхід, однак, може бути пов'язаний з минущими травними симптомами.

Спрощення складних схем терапії зменшує терапевтичний тягар і може покращити прихильність пацієнтів до лікування.

Вперше опубликовано: Z. Taybani, B. Botyik. Monika Katko, A. Gyimesi, T. Varkonyi. Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes. Diabetes Ther (2019) 10:1869–1878. https://doi.org/10.1007/s13300-019-0673-8.

Стаття надрукована за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Література

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38:140–9.
2. Jermendy G, Gaa l Z, Gero} L, Hidvegi T, et al. Clinical practice guideline—diagnosis, antihyperglycaemic treatment and care of patients with diabetes in adulthood. Diabetol Hungar. 2017;25(1):3–77.
3. American Diabetes Association. 11. Older adults: standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl. 1):S119–25.
4. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. JAMA. 1998;280(11):1000–5.
5. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. JAMA Intern Med. 2015;175(3):356–62.
6. Tseng CL, Soroka O, Maney M, Aron DC, Pogach LM. Assessing potential glycemic overtreatment in persons at hypoglycemic risk. JAMA Intern Med. 2014;174(2):259–68.
7. McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Treated glycosylated hemoglobin levels in individuals with diabetes mellitus vary little by health status: a retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2016;95(24):e3894.
8. Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, et al. Rates of deintensification of blood pressure and glycemic medication treatment based on levels of control and life expectancy in older patients with diabetes mellitus. JAMA Intern Med. 2015;175(12):1942–9.
9. McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Treatment deintensification is uncommon in adults with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(4):e003514.
10. Maciejewski ML, Mi X, Sussan J, et al. Overtreatment and deintensification of diabetic therapy among Medicare beneficiaries. J Gen Intern Med. 2018;33(1):34–41.
11. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. JAMA Intern Med. 2016;176(7):1023–5.
12. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Deintensification of hypoglycaemic medications—use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2018;32(4):444–50.
13. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. Diabetes Care. 2018;41(5):1009–16.
14. Gough SC, Jain R, Woo VC. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. Expert Rev Endocrinol Metab. 2016;11(1):7–19.
15. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl. 1):S90–102.
16. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, et al. Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. Diabetes Care. 2015;38(4):588–95.
17. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia versus overtreatment in glycaemic management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):266–8. https://doi. org/10.1016/S2213-8587(17)30339-X.
18. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(11):885–93.
19. Gough SC, Bode BW, Woo VC, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. Diabetes Obes Metab. 2015;17(10):965–73.
20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311–22.
21. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(8):723–32.
22. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(3):475–87.
23. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents. Diabetes Care. 2008;31(1):20–5.
24. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal–bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. Clin Ther. 2008;30(11): 1976–87.

Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes

Zoltán Taybani, Balázs Bótyik, Mónika Katkó, András Gyimesi,Tamás Várkonyi

Abstract

Introduction. Type 2 diabetic patients suffering from severe hyperglycemia are often assigned a regimen involving multiple daily injections (MDI) of insulin. If the glucose toxicity resolves, the regimen can potentially be simplified, but there are no guidelines for this, and many patients are left on the MDI regimen. We aimed to prospectively examine the safety and efficacy of switching from MDI to once-daily IDegLira, a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide, in relatively well controlled (HbA1c ≤ 7.5 %) subjects with type 2 diabetes on a low total daily insulin dose (TDD).

Methods. 62 adults with type 2 diabetes (baseline age 64.06 ± 10.24 years, HbA1c 6.42 ± 0.68%, BMI 33.53 ± 6.90 kg/m^2, body weight 93.81 ± 19.26 kg, TDD 43.31 ± 10.99 IU/day, insulin requirement 0.47 ± 0.13 IU/kg, duration of diabetes 10.84 ± 7.50 years, mean ± SD) treated with MDI ± metformin were enrolled in our study. Previous insulins were stopped and once-daily IDegLira was started. IDegLira was titrated by the patients to achieve a self-measured pre-breakfast blood glucose concentration of < 6 mmol/L.

Results. After a mean follow-up period of 99.2 days, mean HbA1c had decreased by 0.30% to 6.12 ± 0.65% ($p < 0.0001$), body weight had decreased by 3.11 kg to 90.70 ± 19.12 kg ($p < 0.0001$), and BMI had reduced to 32.39 ± 6.71 kg/m^2 ($p < 0.0001$). After 3 months of treatment, the mean dose of IDegLira was 20.76 ± 6.60 units and the mean insulin requirement had decreased to 0.23 ± 0.08 IU/kg. IDegLira ± metformin combination therapy was found to be safe and generally well tolerated. During the month before the baseline visit, 28 patients (45 %) had at least one episode of documented or symptomatic hypoglycemia, while only 6 (9.67 %) patients reported a total of 13 documented episodes during the follow-up.

Conclusion. In everyday clinical practice, switching from low-dose MDI to IDegLira in patients with well-controlled type 2 diabetes is safe, may result in weight loss and similar or better glycemic control, and substantially reduces the insulin requirement. Simplifying complex treatment regimens decreases treatment burden and may improve adherence to therapy.

Keywords: Deintensification, IDegLira, Overtreatment, Simplification, Type 2 diabetes.

Clinical Trial Number: NCT04020445.