

# Хипогликемиите при ЗД тип 2 – главна бариера за постигане на успешен гликемичен контрол в клиничната практика

Проф. Жулиета Геренова

Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора

## Определение, честота, тежест на хипогликемиите при захарен диабет тип 2 (ЗД2)

Хипогликемията е често срещан проблем при пациенти със ЗД2, приемащи лекарства, които повишават нивата на инсулина, независимо от кръвната глюкоза, каквито са оралните инсулинови секретогози (сулфонилурейни препарати – СУП и глиниди) и екзогенния инсулин. За съжаление, все още няма стандартна дефиниция за хипогликемия, което прави трудно да се оцени нейната честота<sup>1</sup>. Работната група по хипогликемии към Американската диабетна асоциация (ADA) определя като хипогликемия „всяка необичайно ниска плазмена концентрация на глюкоза, което излага индивида на потенциална опасност“ с предложение за праг на плазмена глюкоза <3.9 mmol/L, с или без симптоми, под който невроендокринния контрарегулаторен отговор се активира и води до поведенческа защитна реакция с прием на бързи въглехидрати<sup>2</sup>. От друга страна, Европейската агенция по лекарствата (EMA) препоръчва по-нисък праг на плазмената глюкоза (<3 mmol/L) да се определи като хипогликемия<sup>3</sup>. Леки хипогликемии, обикновено дефинирани като епизоди, с които пациентът се справя сам, са по-чести от тежките хипогликемии, при които е необходима помощ от трето лице<sup>3,4</sup>. В допълнение, повтарящите се леки хипогликемични събития водят до безсимптомна „неразпозната“ хипогликемия, т.е. до невъзможност на пациентите да възприемат предупредителните симптоми на хипогликемия. Тежка хипогликемия се наблюдава все по-често в хода на развитието на напреднал ЗД2 с нарушени контрарегулаторни отговори<sup>5,6</sup>. При лечение със СУП рискът за тежка хипогликемия значително се увеличава с възрастта и с намаляването на бъбречната функция.

В обсервационно проучване, проведено в седем европейски страни с продължителност над една година, около 5 до 6% от пациентите със ЗД2 на перорална терапия са преживели тежка хипогликемия с епизоди, изискващи помощ от трето лице<sup>7</sup>. В друго обсервационно, многоцентрово проучване, проведено във Франция, с продължение 6 месеца 4% от пациентите, лекувани с комбинация от метформин и СУП, са отчели епизод на тежка хипогликемия<sup>8</sup>. В допълнение следва да се отбележи, че всички видове СУП не са равностойни по отношение на хипогликемичния риск. Проучването GUIDE показва, че гликлазид MR е сходен по ефективност на глимепирид, но се наблюдават значително по-малко потвърдени хипогликемични епизоди в сравнение с него<sup>9</sup>.

Всичко това води до увеличаване на хетерогенността на оценките за разпространението на хипогликемиите, съобщени от епидемиологичните проучвания.

## Клинични последици от прекарана хипогликемия

Хипогликемията е свързана с много неблагоприятни последици, които могат в някои случаи да компрометират ползите от стриктния гликемичен контрол. Дори леки епизоди имат неблагоприятен ефект, създавайки бариери за постигане на дълготраен гликемичен контрол. Докато тежките хипогликемични събития могат ясно да имат драматични последици, особено при по-възрастни, по-уязвими пациенти, при които дори и леки епизоди представляват значителен психологически проблем и са важен ограничаващ фактор в управлението на заболяването. По отношение на последиците няма „леки“ хипогликемични събития. От една страна, това може да доведе до нежелание на пациента

да приема лекарствата, както е предписано (намаляване или пропускане на дози); от друга страна, често се наблюдава непридържане към диетата (със „защитни хранения“ и леки закуски, за да се предотврати хипогликемия), както и избягване на физически упражнения. Тези промени в поведението водят до увеличаване на теглото при условие, че около 80 до 90% от пациентите се нуждаят от редукцията му<sup>10</sup>.

## Влияние на страха от хипогликемии

При балансиране на желанието да се избегнат ефектите на хипогликемията и необходимостта от предотвратяване на дългосрочните усложнения незабавните неприятни последици могат да бъдат по-важни за пациента от бъдещите усложнения<sup>11</sup>. Симптомите и негативните последици, свързани с хипогликемията, или необходимостта от помощ от друго лице може да доведат до голямо безпокойство и страх у пациента от хипогликемия, които имат значителни клинични последици за управлението на диабета<sup>11, 12</sup>. Страхът от хипогликемия въздейства върху качеството на живот на пациентите и намалява удовлетворението и придържането към медикаментозното лечение<sup>7, 13-15</sup>. Pollack и сътр. анализират отговорите на 2074 пациенти със ЗД2 относно факторите, водещи до непридържане към предписаното лечение. Оказва се, че успоредно със страничните действия на медикаментите (най-вече запек/диария) проявите на хипогликемия и преживян епизод на хипогликемия през предходните две седмици са факторите, влошаващи най-значимо качеството на живот и намаляващи придържането към предписаната лечебна схема<sup>16</sup>.

## Влияние на преживяна хипогликемия върху качеството на живот

Много изследвания са показали, че хипогликемията оказва силно въздействие върху поведението и качеството на живот на хората с диабет. Като цяло, качеството на живот намалява с увеличаване на честотата и тежестта на хипогликемиите<sup>7, 8, 13-14</sup>.

## Влияние на преживяна хипогликемия върху разходите за лечение

Данните по отношение на разходите от преживяна хипогликемия са все още оскъдни. Наличните резултати обаче показват, че хипогликемични събития, особено тежките епизоди, водят до значителни преки и непреки разходи, свързани с медицинското обслужване и загубата на производителност на труда<sup>14, 17-20</sup>.

Проучване за период от 6 седмици показва, че тежка хипогликемия при пациент със ЗД2 води до загуба на средно 8.6 работни дни<sup>13</sup>. Изчислено е, че разходите за хипогликемия при ЗД2 са значително по-високи, отколкото при захарен диабет тип 1, поради по-дългия болничен престой, свързан с напредналата възраст, съпътстващите заболявания и употребата на повече медикаменти<sup>20</sup>.

## Потенциална връзка на хипогликемиите със сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност

Други опасения относно последиците на хипогликемиите са свързани със сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност<sup>21</sup>. Няколко са потенциално участващите механизми: хипогликемията отдавна е известен рисков фактор за сърдечна аритмия<sup>22-24</sup>; води до нарушена сърдечно-съдова автономна функция<sup>25</sup>; провокира сърдечна исхемия<sup>26, 27</sup> и промени в протромботичната агрегация<sup>28</sup>. Ретроспективен анализ на проучването ACCORD потвърди, че тежките хипогликемии са свързани с повишен риск от смърт както в интензивно лекуваната група, така и в групата с конвенционална терапия, което не обяснява разликата в смъртността, наблюдавана между двете рамена на проучването<sup>29</sup>. По-висока смъртност всъщност е наблюдавана при пациентите с труден контрол на кръвно-захарните нива и с липса на отговор към интензифициране на лечението<sup>30</sup>.

## Хипогликемия при пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст симптомите на хипогликемия могат да бъдат особено трудни за разпознаване, тъй като при тях е по-вероятно да има объркване, дезориентация или разнообразни невроглюкопенични симптоми, които могат да имитират други медицински състояния и проблеми. В допълнение, по-възрастните пациенти със ЗД2 субективно не разпознават хипогликемията, имат повишено реакционно време и намалена способност за предприемане на коригиращи действия, което допринася за увеличаване на вероятността за тежка хипогликемия<sup>31</sup>. Освен това тежките епизоди в тази възрастова група са свързани с по-сериозни усложнения, включително падане и значителна смъртност<sup>4, 32</sup>. Като цяло, по-голямо внимание трябва да се обръща на риска от хипогликемия при лечението на възрастни пациенти в по-напреднали стадии на ЗД2.

## Необходимост от ранна интервенция с цел свеждане до минимум на риска от хипогликемия

Достигане на оптимален гликемичен контрол трябва да се направи възможно най-рано в хода на заболяването, но също трябва да се сведе до минимум наличието на хипогликемии още от самото начало на лечението. Едно скорошно проучване показва, че интензивната орална комбинирана терапия и предшестваща хипогликемия водят до отслабване на физиологичната защита срещу последваща хипогликемия в групата пациенти с относително ранен ЗД2 (средна продължителност ~6 години)<sup>33</sup>. При пациенти с много лош първоначален контрол на HbA<sub>1c</sub> (гликиран хемоглобин) – 10.2%, след 6 месеца на агресивен гликемичен контрол (с тройна перорална терапия) нормализирането на HbA<sub>1c</sub> (6.7%) води до повишена честота от 3.2 хипогликемични епизода на пациенто-месец, с отслабен симпатико-адренален контрарегулаторен отговор<sup>33</sup>. Предполага се, че добрият контрол на диабета, постигнат възможно най-рано с минимизиране на риска от хипогликемия е процес, който може да предотврати загубата на контрарегулаторните механизми<sup>34</sup>.

## Значение на терапевтичния избор за минимизиране на риска от хипогликемии

ЗД2 е прогресивно заболяване, при което комбинацията от различни глюкозо-понижаващи медикаменти в добавка към промяната в начина на живот е необходима за поддържане на добър гликемичен контрол<sup>35</sup>. Становището на ADA и Европейската асоциация за изучаване на ЗД (EASD) е, че изборът на медикаментите трябва да става на базата на тяхната ефективност, поносимост, дългосрочна безопасност, цена, като се имат предвид предпочитанията и нуждите на пациента<sup>35</sup>.

Дипептидил пептидаза-4 (DPP-4)-инхибиторите свързват и инхибират ензима, който разцепва и инактивира двата основни инкретина, глюкагоноподобния пептид-1 (GLP-1) и стомашния инхибиторен полипептид (GIP). Инкретините са хормони, освободени от червата в отговор на приема на храна, и са отговорни за секрецията на инсулин, което се получава след орално глюкозно натоварване. Това се случва по глюкозозависим начин за разлика от инсулиновите секретогози, каквито са СУП и глиниди. Този „глюкозо-зависим“ начин предпазва от свръхстимулиране на секрецията на инсулин в отсъствие на повишени или нарастващи нива на глюкозата. По този начин инкретин-базираните терапии обикновено са свързани

ни с доста нисък хипогликемичен риск и отчасти поради по-малко свързаните с хипогликемиите защитни хранения също така са свързани с неутралност на телото. DPP-4-инхибиторите удължават активността и засилват действието на ендогенните инкретини, физиологично по време на тяхната секреция<sup>36</sup>.

## Основни резултати от приложението на Вилдаглиптин в рандомизирани клинични проучвания

Вилдаглиптин е DPP-4-инхибитор, проучен в голяма клинична програма с пациенти със ЗД2, участвали във фаза 3 рандомизирани клинични проучвания, където показва добра обща безопасност и поносимост, подобрява гликемичния контрол, когато се прилага като монотерапия или комбинирана терапия, с ниска степен на риск от хипогликемии (хипогликемията се определя като симптоми, предполагащи ниска кръвна захар (<3.1 mmol/L); тежката хипогликемия е дефинирана като епизод, при който има нужда от помощ от трето лице). Няколко проучвания във фаза 3, с продължителност от 24 седмици до 2 години, оценяват вилдаглиптин като терапия, добавена към метформин. Повечето от тези проучвания имат среден изходен HbA<sub>1c</sub> приблизително 8.4%, а добавянето на вилдаглиптин 2x50 mg дневно към метформин средно 2.1 mg дневно води за период от 24 седмици до понижение на HbA<sub>1c</sub> с 1.1%. В проучванията се докладва за липса на тежка хипогликемия и много ниска честота на леките епизоди (от 0.3 до 1.0%), сравнимо с това, което се наблюдава с монотерапия<sup>37-40</sup>.

Рандомизирано, двойно-сляпо, сравнително проучване, включващо пациенти със ЗД2, неадекватно контролирани (HbA<sub>1c</sub> 6.5–8.5%), на монотерапия с метформин, сравнява резултатите при добавяне на вилдаглиптин или глимепирид<sup>41</sup>. Пациентите получават вилдаглиптин (2x50 mg дневно) или глимепирид (до 6 mg дневно), прибавени към метформин. Общо 3118 пациенти са рандомизирани (вилдаглиптин, n=1562; глимепирид, n=1556). От подобни изходни стойности (HbA<sub>1c</sub> 7.3%) след 2 години промяната в HbA<sub>1c</sub> е сравнима между лечението с вилдаглиптин и глимепирид. Сходен процент от пациентите са достигнали HbA<sub>1c</sub> <7% (36.9 и 38.3%, съответно), но с вилдаглиптин повече пациенти са достигнали тази цел без хипогликемия (36.0% срещу 28.8%, p=0.004). Първоначалният отговор е бил поддържан при средно 309 (244) дни с вилдаглиптин в сравнение с 270 (223) дни за глимепирид (p<0.001). Независимо от продължителността на болестта, възрастта е предиктор за ефект на устойчивост. По-малко пациенти са имали хипогликемия с вилдаглиптин (2.3% срещу 18.2% с глимепирид) с 14-кратна разлика в броя на хи-

погликемичните събития (59 срещу 838). Вилдаглиптин има благоприятен ефект върху телесното тегло – средна промяна от изходното ниво – 0.3 (0.1) kg; разликата между двете групи е -1–5 kg;  $p < 0.001$ . Изводът на авторите е, че вилдаглиптин, добавен към метформин, има сходна ефикасност с глимепирид след приложение от 2 години, с подчертано намален риск от хипогликемии и ненаддаване на тегло<sup>41</sup>.

## Основни резултати от приложението на Вилдаглиптин в обсервационни проучвания EDGE

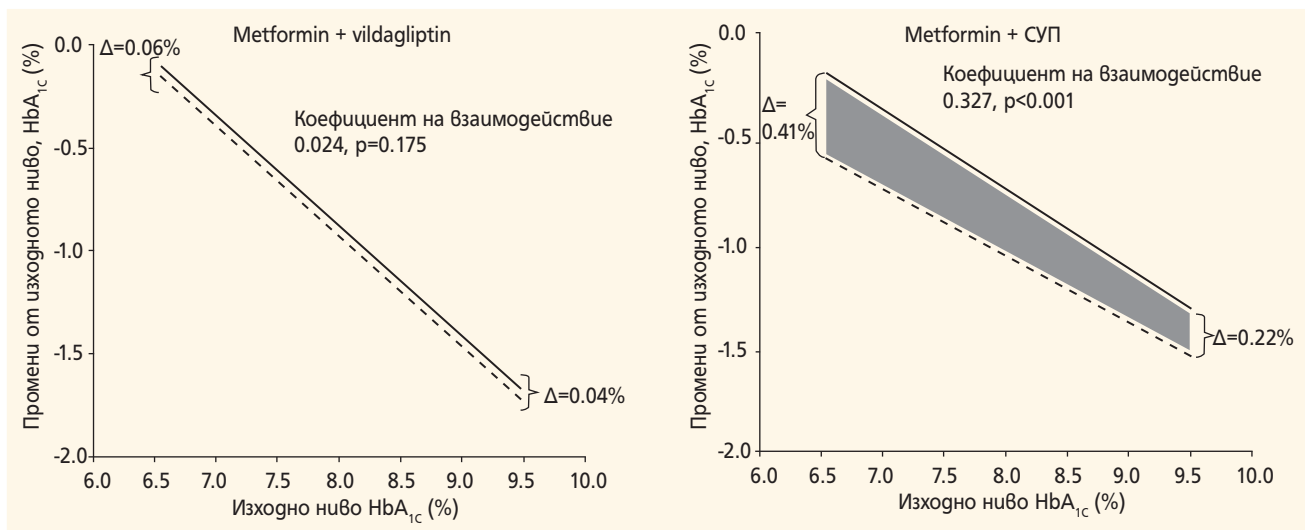
(Effectiveness of Diabetes control with vildagliptin and vildagliptin/metformin) е проспективно, едногодишно, обсервационно, в реалния живот, в световен мащаб проучване, обхващащо 45 868 пациенти със ЗД2, не достигнали гликемичните цели с монотерапия. 2957 лекари докладват за ефекта от добавяне на втори перорален антидиабетен медикамент. Лекарите са могли да добавят всички перорални антидиабетни медикаменти и пациентите са влезли в проучването или на лечение с вилдаглиптин или в сборна сравнителна кохорта. Това проучване, обхващащо повече от 45 000 пациенти, наблюдавани в нормалната клинична практика, показва, че вилдаглиптин е много ефективен и се понася добре, потвърждавайки по този начин резултатите от множество рандомизирани клинични проучвания (РКП)<sup>37–41</sup>. Предизвикателство е големият брой лекари, участващи и обсервационния характер на проучването (отворено, нерандомизирано). Освен това, въпреки че са нямали стимул за избора на втора линия на перорална антидиабетна терапия, лекарите са избрали новия медикамент – вилдаглиптин, и разпределението е приблизително 2:1. Средният изходен  $HbA_{1c}$  от 8.2% потвърждава високата честота на недостатъ-

чен гликемичен контрол в световен мащаб на пациентите със ЗД2 на монотерапия.

EDGE доказва, че в реалния живот при пациентите със ЗД2, при които е необходимо включване на втори перорален антихипергликемичен медикамент, вилдаглиптин може успешно да понижи  $HbA_{1c}$  до  $< 7\%$ , без увеличаване на тегло, хипогликемии или периферни отоци, които са наблюдавани при по-голяма част от контролните медикаменти. Не се установяват различия в отчетения брой нежелани събития или сериозни нежелани реакции в сравнение с данните от рандомизираните клинични проучвания с вилдаглиптин<sup>37–41</sup>.

По-голямата част от пациентите, участващи в EDGE, са получавали метформин като първоначална монотерапия, сулфанилурейните производни са най-често срещаният за сравнение перорален антидиабетен медикамент. Резултатът показва, че гликемичният отговор с вилдаглиптин е по същество същият в реалния живот, както в РКП, докато при лечението със СУП ефективността е по-малка<sup>42</sup>.

Много от участниците са имали измерване на  $HbA_{1c}$  след 24 седмици лечение като част от стандартните медицински грижи. Во Ahren и сътр. правят post hoc анализ на данните от EDGE, който сравнява приноса на вилдаглиптин и сулфанилурейните медикаменти, добавени към метформин, за намаляване на  $HbA_{1c}$  на 6-ия месец в РКП и реалния живот. Намаляването на  $HbA_{1c}$  е анализирано спрямо базовия  $HbA_{1c}$ . Резултатите показват, че гликемичният отговор със СУП е по-малък в реалния живот, отколкото в РКП; докато гликемичният отговор с вилдаглиптин е по същество същият<sup>43</sup> (фиг. 1). Важна разлика между вилдаглиптин и сулфанилурейните медикаменти е по-високият риск за хипогликемия със СУП. Предполага се, че страхът от хипогликемията, която обикновено се свързва със сулфанилурейните медикаменти<sup>44</sup>, както и страхът от наддаване на тегло, свързан със защитно хранене, може да доведе до



Фиг. 1. Ефикасност на Vildagliptin спрямо СУП като добавена терапия към Metformin: сравнение на данните от рандомизирани и обсервационни проучвания



намалено придържане към сулфанилурейната терапия и/или до липса на агресивно повишаване на дозата в обсервационните проучвания, както е според протокола. В контраст с вилдаглиптин, рискът от хипогликемия (и свързаните защитни приеми на храна) са значително по-ниски, като по този начин резултатите в реалния живот са както в РКП. Телесното тегло при лечението със СУП (малък спад в EDGE и значително увеличение в РКП) е в съответствие с по-горните разсъждения.

Обобщените данни от рандомизираните клинични и обсервационни проучвания показват, че:

- Вилдаглиптин запазва напълно ефективността си, определена в контролираните проучвания, при приложение в условията на реалната клинична практика;

- СУП са по-малко ефективни в реалната практика, отколкото в РКП;

- Страхът от хипогликемии и наддаване на тегло, свързан със СУП, може да обясни неагресивното повишаване на дозата на терапия в обсервационните проучвания, при които стриктното спазване на режима на дозиране според протокола на изпитването не е необходимо в сравнение с РКП.

### Научни данни и хипотези, обясняващи ниския риск от хипогликемии при лечение с вилдаглиптин

Търсейки обяснение на наблюдаваните резултати, Во Ahren и сътр. детайлно са сравнили 3059 пациенти със ЗД2, участвали в двойно сляпо проучване на лечение с вилдаглиптин и с глимепирид в различни дозировки. Сравненията са направени между вилдаглиптин (2x50 mg дневно) и глимепирид (подгрупи от пациенти на 2 mg дневно, 6 mg дневно и „други“ и като цяло подгрупа, лекувана с глимепирид). Рискът от хипогликемия е бил значително по-нисък при пациенти, получаващи вилдаглиптин, в сравнение с пациентите, които остават на глимепирид 2 mg дневно по време на проучването, с подобни резултати за последния HbA<sub>1c</sub>. Рискът от хипогликемия е бил много нисък при лечение с вилдаглиптин в целия обхват на HbA<sub>1c</sub>, докато рискът с глимепирид 2 mg дневно се повишава в спектъра на по-ниските стойности на HbA<sub>1c</sub>. Анализът показва, че отчетените резултати за

риска от хипогликемии при лечението със СУП не се дължи на високите дози на глимепирид, а вероятно на различия между пациентите по отношение на податливостта им към хипогликемия при лечение със сулфанилурейни медикаменти<sup>45</sup>.

Доказа се, че докато метформин не засяга неблагоприятно контрарегулаторния отговор към хипогликемия<sup>46</sup>, СУП значително увреждат глюкагоновия отговор при ЗД2 пациенти<sup>47,48</sup>. Освен това се установи, че намаляването на инсулиновата секреция по време на хипогликемия е по-изразено при лечението с вилдаглиптин в сравнение с плацебо. Това е първото доказателство, че DPP-4-инхибиторът повишава ефективността на ниските нива на плазмената глюкоза да потискат инсулиновата секреция<sup>48</sup>. Съществуват доказателства, че DPP-4-инхибирането с вилдаглиптин подобрява както α- и β-клетъчната глюкозна чувствителност, така и стимулира освобождаването на глюкагон и потиска секрецията на инсулин<sup>48</sup>. Това може да обясни наблюденията, че хипогликемичните епизоди при пациенти със ЗД2 са по-рядко и с по-малка тежест при лечение с вилдаглиптин в сравнение с плацебо, добавени към инсулинова терапия<sup>49,50</sup>. Това може също да обясни ниския риск от хипогликемия с вилдаглиптин, широко документирано по време на големия брой клинични проучвания.

### Заклучение

- Хората със захарен диабет тип 2 са изправени пред многобройни предизвикателства за постигане на оптимален контрол на кръвната захар.

- Ранното стартиране на антихипергликемично лечение в началото на развитието на болестта може да има дългосрочни ползи, особено върху свързаните с диабета усложнения.

- Целите за съвременната терапия на ЗД тип 2 трябва да бъдат избрани с внимание. Необходимо е да се индивидуализира терапевтичният подход при всеки пациент.

- Единната стратегия за лечение на ЗД тип 2 трябва да осигурява минимален риск от усложнения и максимална полза от терапията при всеки пациент.

Статията се издава с подкрепата на Новартис

### Литература

1. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010;33:1389-1394.
2. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1245-1249.
3. Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1333-1342.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.