Припинення лікування агоністами рецепторів ГПП-1 та інгібіторами НЗКТГ2 пацієнтами з цукровим діабетом 2-го типу

Карл-Еміль Лім, Бйорн Пастернак, Бйорн Еліассон, Петер Уеда

Резюме

Мета/гіпотеза

Нашою метою було оцінити переривання лікування, відновлення лікування та перехід між препаратами в межах одного класу агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та інгібіторів натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (НЗКТГ2) у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Методи

Ми використовували дані загальнонаціональних реєстрів Швеції для проведення аналізу всіх пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, які вперше отримали рецепт на агоніст рецептора ГПП-1 або інгібітор НЗКТГ2 у період з 2017 до 2021 року. Пацієнти вважалися такими, що перебувають на лікуванні протягом періоду, протягом якого вони отримували рецепти до передбачуваної дати закінчення дії останнього рецепта, включаючи 90-денний пільговий період, тобто час, дозволений між і після призначенням препаратів, до того, як лікування буде вважатися припиненим. Для оцінки кумулятивної частоти переривання та відновлення лікування використовували критерій Аалена-Йохансена, а для оцінки зв'язку клінічних змінних з ризиком переривання лікування — моделі ризику суброзподілу Файн-Грея.

Висновки/інтерпретація

Приблизно половина пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1 або інгібітори НЗКТГ2, припинили лікування протягом 5 років спостереження. Однак більше половини тих, хто припинив лікування, згодом відновили його, так що частка тих, хто продовжував лікування, становила приблизно 70–80 % для обох препаратів протягом 1–5 років після початку лікування. Це свідчить про те, що частка пацієнтів, які тривалий час приймають препарати, є більшою, ніж показує аналіз, зосереджений на припиненні лікування. Характеристики пацієнтів, пов'язані з припиненням лікування, були подібними для агоністів рецепторів ГПП-1 та інгібіторів НЗКТГ2.

Ключові слова: *прихильність, припинення, перехід на інший препарат, агоністи рецепторів ГПП-1, персистенція, відсоток охоплених пацієнтів, поновлення лікування, інгібітори НЗКТГ2, цукровий діабет 2-го типу.*

Карл-Еміль Лім
Відділ клінічної епідеміології, медичний факультет, Сольна, Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція

Бйорн Пастернак
Відділ клінічної епідеміології, медичний факультет, Сольна, Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція; Відділ епідеміологічних досліджень, Інститут сироватки крові, Копенгаген, Данія

Бйорн Еліассон
Медичний факультет, університетська лікарня Сальгренська, Гетеборг, Швеція

Петер Уеда
Відділ клінічної епідеміології, медичний факультет, Сольна, Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція

DoMc
№5 (XIV) | ВЕРЕСЕНЬ ЖОВТЕНЬ | 2025

Дослідження в контексті

Що вже відомо з цієї теми?

Агоністи рецепторів ГПП-1 та інгібітори НЗКТГ2 є ключовими препаратами в лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

У клінічних випробуваннях цих препаратів частка пацієнтів, які припинили лікування, коливалася від 10 % до 40 %, при цьому невизначеність щодо припинення лікування в рутинній клінічній практиці залишається.

Яке ключове питання?

Яка частка пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу у Швеції, які починають лікування агоністом рецепторів ГПП-1 або інгібітором НЗКТГ2, припиняють лікування, переходять на інший препарат того ж класу та знову починають лікування після припинення, а також які характеристики пацієнтів пов'язані з припиненням лікування?

Які нові дані?

Приблизно половина пацієнтів, які почали приймати агоністи рецепторів ГПП-1 або інгібітори НЗКТГ2, припинили лікування протягом 5 років спостереження. Однак, понад половина з них відновили лікування, таким чином, частка тих, хто продовжував лікування, становила приблизно 70–80 % для обох препаратів протягом 1–5 років після початку.

Характеристики пацієнтів, пов'язані з припиненням лікування, були подібними для обох препаратів, хоча зв'язок між вищим ІМТ та меншою ймовірністю припинення лікування був сильнішим для агоністів рецепторів ГПП-1.

Як це може вплинути на клінічну практику в найближчому майбутньому?

Припинення лікування агоністами рецепторів ГПП-1 та інгібіторами НЗКТГ2 було поширеним явищем у рутинній клінічній практиці; однак багато пацієнтів відновлювали лікування після припинення лікування, що свідчить про те, що тривале використання препаратів є вищим, ніж вказували попередні аналізи, що зосереджувалися на припиненні лікування.

Вступ

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (НЗКТГ2) є основними препаратами в лікуванні цукрового діабету 2-го типу, які покращують серцево-судинні та ниркові наслідки [1, 2, 3]. Міжнародні настанови рекомендують застосування обох препаратів для більшості пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу [4, 5, 6]. Хоча продовження лікування є необхідним для пацієнтів, залишається невизначеність щодо частоти припинення лікування в рутинній клінічній практиці.

У клінічних дослідженнях агоністів рецепторів ГПП-1 частота припинення лікування варіювала між дослідженнями та окремими препаратами [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Наприклад, загальна частота припинення лікування становила 27 % для семаглютиду у дослідженні SUSTAIN 6 (середній період спостереження 39,8 місяця) і 42 % для дулаглютиду у дослідженні REWIND (середній період спостереження 65 місяців). Крім того, хоча загальні показники частоти припинення лікування не повідомлялися, частка пацієнтів, які отримували активне лікування і припинили його через побічні ефекти, становила 10 % для ліраглутиду у дослідженні LEADER (медіана спостереження 46 місяців) і 12 % для перорального семаглутиду у дослідженні PIONEER 6 (медіана спостереження 15,9 місяця). Частота припинення лікування не була суттєво вищою порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.

У клінічних дослідженнях інгібіторів НЗКТГ2 при цукровому діабеті 2-го типу частота припинення лікування серед тих, хто отримував активне лікування, була менш варіабельною і становила від 21 % для дапагліфлозину протягом середнього періоду спостереження

50 місяців у дослідженні DECLARE-TIMI 58 до 29 % для канагліфлозину протягом середнього періоду спостереження 43 місяців у дослідженні CANVAS [14, 15, 16, 17, 18].

Клінічні дослідження проводяться в умовах суворого контролю, з моніторингом стану пацієнта та заохоченням до дотримання призначеного лікування. Тому очікується, що в рутинній клінічній практиці частота припинення лікування буде вищою. З іншого боку, на відміну від учасників клінічних досліджень, пацієнтам, які спостерігаються в рутинній клінічній практиці, дозволено переходити з одного препарату на інший в межах одного класу, що може знизити частоту переривання лікування.

У цьому дослідженні ми використовували загальнонаціональні реєстри Швеції для оцінки переривання, відновлення та переходу на лікування агоністами рецепторів ГПП-1 та інгібіторами НЗКТГ2 у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Методи

Джерела даних

Дані про досліджувані лікарські засоби були отримані зі Шведського національного реєстру рецептурних лікарських засобів [19], який містить індивідуальну інформацію про всі рецепти на лікарські засоби, виписані в усіх аптеках Швеції з липня 2005 року. Реєстр містить інформацію про терапевтичний хімічний код виписаного препарату, кількість препарату, лікарську форму (таблетки або ін'єкції) та дату виписки рецепта.

Дані про тип діабету, HbA1c, артеріальний тиск, ШКФ та статус куріння ми отримали зі Шведського національного реєстру діабету. Для цього загальнонаціонального реєстру дані збираються лікарями та медсестрами під час візитів пацієнтів з цукровим діабетом 1-го або 2-го типу до амбулаторій та клінік первинної медичної допомоги у Швеції. У період включення пацієнтів у наше дослідження (2017–2021 рр.) до реєстру було включено 85–96,5 % усіх пацієнтів, які отримують ліки від діабету у Швеції (зареєстровані в Національному реєстрі рецептурних препаратів) [20, 21, 22, 23, 24].

Дані про коди процедур та діагнози відповідно до Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду (МКХ-10; https://icd.who.int/browse10/2019/en) ми отримали з Національного реєстру пацієнтів [25]. Вони призначаються лікарями під час госпіталізації та амбулаторних візитів до спеціалістів у Швеції.

Індивідуальні дані про вік, стать, життєвий статус, місце народження, рівень освіти та дохід були отримані з Загального реєстру населення, який ведеться Шведським статистичним управлінням. Загальний реєстр населення був детально описаний раніше [26]. Дані про расову та етнічну приналежність були недоступні.

Згідно з шведським законодавством, для включення пацієнтів до національних реєстрів охорони здоров'я не потрібна індивідуальна згода. Проведення дослідження було схвалено Регіональним комітетом з етики в Стокгольмі, Швеція.

Популяція дослідження

Ми включили всіх пацієнтів, зареєстрованих як пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу в Національному реєстрі осіб з цукровим діабетом, які вперше отримали рецепт на агоніст рецептора ГПП-1, і, в окрему когорту, всіх пацієнтів, зареєстрованих як осіб з цукровим діабетом 2-го типу в Національному реєстрі осіб з цукровим діабет, які вперше отримали рецепт на інгібітор НЗКТГ2, в період з 1 січня 2017 року по 31 грудня 2021 року (з забезпеченням щонайменше 1-річного спостереження до кінця досліджуваного періоду, тобто до кінця дослідження, яке завершиться 31 грудня 2022 року). Дата першого призначення була визначена як початкова дата. Пацієнтів включали в обидві когорти, якщо вони отримали перший рецепт на обидва класи препаратів.

Переривання та відновлення лікування

Первинними результатами були переривання та відновлення лікування. Пацієнти вважалися такими, що отримували досліджуваний клас лікарських засобів протягом періоду, протягом якого рецепти на той самий клас лікарських засобів були поповнені до передбачуваної дати закінчення останнього рецепта, включаючи пільговий пері-

DoMc
№5 (XIV) | ВЕРЕСЕНЬ ЖОВТЕНЬ | 2025

од у 90 днів для врахування нерегулярного вживання препаратів. Анатомо-терапевтичні хімічні коди та орієнтовна кількість днів запасу наведені в електронному додатковому матеріалі [ESM] таблиця 1. Якщо пацієнт поповнював рецепт до закінчення терміну дії попереднього рецепта, що призводило до перекриття запасів лікарських засобів, ми застосовували підхід, заснований на накопиченні запасів, тобто припускали, що пацієнт використав усі ліки з попереднього рецепта до того, як почав вживати ліки з повторного рецепта.

Припинення лікування визначалося як відсутність поповнення запасу протягом 90 днів після передбачуваної дати закінчення останнього рецепта. Для пацієнтів, які припинили лікування протягом досліджуваного періоду, ми використовували день припинення лікування (визначений як передбачувана дата закінчення останнього призначення плюс пільговий період 90 днів) як початок спостереження для оцінки відновлення лікування, що визначався як перше нове призначення препарату того класу, прийом якого був припинений раніше.

Схеми лікування та переходи

Для пацієнтів, які розпочали лікування в період з 1 січня 2017 року по 31 грудня 2019 року, ми описали лікування протягом 3-річного періоду після початку лікування, включаючи до п'яти з наступних подій: (1) перший перехід в межах одного класу препаратів, (2) припинення лікування, (3) відновлення лікування, (4) смерть або еміграція та (5) продовження лікування. Пацієнти, які отримували за рецептом інший препарат у межах того самого класу, вважалися такими, що змінили ліки. Агоністи рецепторів ГПП-1 були класифіковані як семаглютид, ліраглютид та «інші агоністи рецепторів ГПП-1». Інгібітори НЗКТГ2 були класифіковані як емпагліфлозин, дапагліфлозин та «інші інгібітори НЗКТГ2». Перемикання в межах категорій інших агоністів рецепторів ГПП-1 та інших інгібіторів НЗКТГ2 розглядалися як перемикання, але не були далі розподілені за категоріями через низьку кількість таких перемикань.

Прихильність до лікування

Прихильність до лікування оцінювали шляхом розрахунку частки пройдених днів, яка визначається як кількість днів, пройдених досліджуваним препаратом (за винятком пільгового періоду) через 1 рік після дати отримання першого рецепта, поділена на 365 днів, для всіх пацієнтів, які були живі через 1 рік після початку прийому препарату.

Статистичний аналіз

Всі аналізи проводилися окремо в кожній когорті. За пацієнтами спостерігали з індексної дати до першого випадку припинення лікування, еміграції, смерті або кінця періоду дослідження (31 грудня 2022 року). Для аналізу поновлення лікування за пацієнтами спостерігали з дня припинення лікування до першого випадку поновлення лікування, еміграції, смерті або кінця періоду дослідження. Ми описали кумулятивну частоту переривання лікування серед усіх пацієнтів і відновлення лікування серед тих, хто перервав лікування, використовуючи оцінку Аалена-Йохансена (Aalen-Johansen). Для оцінки зв'язку соціально-демографічних змінних, супутніх захворювань та супутніх препаратів (визначених у ESM таблиці 2) з ризиком переривання лікування ми використовували аналіз моделі ризику суброзподілу Файн-Грея, скоригований на стать та вік. Для врахування конкуруючого ризику смерті використовували оцінку Аалена-Йохансена та моделі ризику суброзподілу Файн-Грея. Ми провели додатковий аналіз переривання та відновлення лікування, в якому використовували пільгові періоди тривалістю 60, 180 та 365 днів.

Ми провели підгруповий аналіз припинення лікування пацієнтів відповідно до наявності атеросклеротичного захворювання серцево-судинної системи (АССЗ), хронічної хвороби нирок або серцевої недостатності (ESM, таблиця 3), категорії ІМТ (<25, від ≥25 до <30, від ≥30 до <35 і ≥35 кг/м^2) та календарного року.

Враховуючи частку пропущених даних для ШКФ, ІМТ та інших змінних (ESM, табл. 2), ми використали множинну імпліфікацію (метод марковського ланцюга Монте-Кар-

ло) для заповнення пропущених даних. Ми оцінили десять наборів даних за допомогою зіставлення прогнозного середнього для неперервних змінних, логістичної регресії для дихотомічних змінних та багаточленної логістичної регресії для політомічних змінних. Всі аналізи, які включали пропущені змінні, були проведені для всіх імпліцитних наборів даних, а потім об'єднані відповідно до правил Рубіна [27].

Ми оцінювали частку пацієнтів, які дотримувалися лікування, відповідно до порогових значень частки ≥80, ≥90 і 100 % охоплених днів [28, 29, 30].

Оскільки показники переривання та відновлення лікування суттєво відрізнялися залежно від тривалості пільгового періоду, який використовувався для визначення переривання лікування, і оскільки багато пацієнтів відновлювали лікування після переривання, ми провели постфактум аналіз, щоб оцінити частку пацієнтів, охоплених лікуванням [31]. Частка пацієнтів, охоплених лікуванням, розраховувалася шляхом ділення кількості пацієнтів, які продовжували лікування, на загальну кількість пацієнтів, які були живі і не емігрували в кожний конкретний момент часу. Поточне лікування визначалося відповідно до визначення експозиції, яке використовувалося в основних аналізах, включаючи пільговий період у 90 днів, коли пацієнтам дозволялося переривати і відновлювати лікування кілька разів. Ми використовували частку охоплених пацієнтів, оскільки на неї менше впливає тривалість пільгового періоду порівняно з аналізом «час до події», і вона враховує не тільки переривання, але й відновлення лікування [31]. У додаткових пост-хок аналізах ми розрахували частку пацієнтів, охоплених лікуванням з використанням пільгових періодів тривалістю 30, 60, 180 і 365 днів.

Всі аналізи були виконані з використанням R версії 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія).

Результати

Популяція дослідження

Ми ідентифікували 73 895 нових користувачів агоністів рецепторів ГПП-1 та 113 207 нових користувачів інгібіторів НЗКТГ2 (табл. 1). Серед пацієнтів, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1, середній вік (± SD) становив 62,9 ± 12,2 року, 58,8 % були чоловіками, 67,1 % страждали на ожиріння (ІМТ ≥30 кг/ м^2) і 23,0 % мали в анамнезі АССЗ. Серед пацієнтів, які приймали інгібітори НЗКТГ2, середній вік (± SD) становив 65,1 ± 11,5 років, 64,8 % були чоловіками, 10,7 % мали в анамнезі серцеву недостатність, 15,3 % — хронічну хворобу нирок і 29,2 % — АССЗ.

Таблиця 1. *Характеристика нових користувачів інгібіторів НЗКТГ2 та агоністів рецепторів ГПП-1*

	Інгібітори НЗКТГ2 (N = 113 207)	**Агоністи рецепторів ГПП-1 (N = 73 895)**
Чоловіки	73 386 (64,8)	43 486 (58,8)
Вік (років)		
<40	2544 (2,2)	2946 (4,0)
40–49	8376 (7,4)	7198 (9,7)
50–59	22 990 (20,3)	17 040 (23,1)
60–69	35 385 (31,3)	22 340 (30,2)
70–79	34 294 (30,3)	19 636 (26,6)
≥80	9618 (8,5)	4735 (6,4)
Місце народження		
Скандинавські країни[a]	87 820 (77,6)	58 628 (79,3)
За межами Європи	15 716 (13,9)	9343 (12,6)
Решта Європи	9671 (8,5)	5924 (8,0)

№5 (XIV) | ВЕРЕСЕНЬ ЖОВТЕНЬ | 2025

Таблиця 1. *Характеристика нових користувачів інгібіторів НЗКТГ2 та агоністів рецепторів ГПП-1 (продовження)*

	Інгібітори НЗКТГ2 (N = 113 207)	Агоністи рецепторів ГПП-1 (N = 73 895)
Освіта		
Початкова школа та середня школа	88 388 (78,1)	57 263 (77,5)
Професійно-технічна або короткострокова вища освіта	12 271 (10,8)	8151 (11,0)
Середньо- або довгострокова вища освіта	12 548 (11,1)	8481 (11,5)
Дохід		
Низький дохід	28 338 (25,0)	18 505 (25,0)
Середній дохід	56 546 (49,9)	36 903 (49,9)
Високий дохід	28 323 (25,0)	18 487 (25,0)
Проживання з партнером/партнеркою	58 433 (51,6)	36 113 (48,9)
Історія хвороби		
АССЗ	33 018 (29,2)	16 973 (23,0)
Ішемічна хвороба серця або коронарна реваскуляризація	26 617 (23,5)	12 875 (17,4)
Ішемічний інсульт	6173 (5,5)	3494 (4,7)
Захворювання артерій (включаючи ампутацію)	5878 (5,2)	3751 (5. 1)
Фібриляція передсердь	13 754 (12,1)	7418 (10,0)
Серцева недостатність	12 166 (10,7)	6140 (8,3)
Хронічні захворювання нирок	17 305 (15,3)	16 058 (21,7)
Захворювання печінки	3036 (2,7)	2250 (3,0)
Панкреатит	1621 (1,4)	934 (1,3)
Діабетичні ускладнення з боку очей	17 349 (15,3)	11 914 (16,1)
Інші ускладнення діабету	17 088 (15,1)	12 573 (17,0)
Психічні розлади	17 510 (15,5)	13 068 (17,7)
Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання психоактивних речовин	6719 (5,9)	4434 (6,0)
Рецептурні препарати в попередньому році		
Інгібітори НЗКТГ2	-	19 701 (26,7)
Агоністи рецепторів ГПП-1	19 292 (17,0)	-
Інсулін	34 192 (30,2)	28 887 (39,1)
Інші неінсулінові препарати для лікування діабету[b]	103 933 (91,8)	66 667 (90,2)
Інгібітори тромбоцитів	10 135 (9,0)	4539 (6,1)
Статини	84 101 (74,3)	52 055 (70,4)
Інгібітори АПФ/блокатори рецепторів ангіотензину II	81 000 (71,6)	51 432 (69,6)
Антагоністи кальцію	41 717 (36,9)	27 207 (36,8)
β-блокатори	53 099 (46,9)	31 555 (42,7)
Діуретики	30 280 (26,7)	20 074 (27,2)
Час, що минув з моменту прийому першого препарату від діабету (років)		
<1	9865 (8,7)	6237 (8,4)
1–9	59 542 (52,6)	38 420 (52,0)
≥10 років	43 800 (38,7)	29 238 (39,6)
Кількість ліків від діабету[c]		
0	8021 (7,1)	6480 (8,8)
1 або 2	100 091 (88,4)	59 503 (80,5)

Таблиця 1. *Характеристика нових користувачів інгібіторів НЗКТГ2 та агоністів рецепторів ГПП-1 (продовження)*

	Інгібітори НЗКТГ2 (N = 113 207)	**Агоністи рецепторів ГПП-1 (N = 73 895)**
≥3	5095 (4,5)	7912 (10,7)
Данні NDR		
АТ		
Норма	65 048 (57,5)	43 206 (58,5)
Гіпертонічна хвороба 1 стадії	40 759 (36,0)	26 350 (35,7)
Гіпертонічна хвороба 2 стадії	7400 (6,5)	4339 (5,9)
HbA1c		
≤48 ммоль/л (≤6,5 %)	11 891 (10,5)	6959 (9,4)
49–52 ммоль/л (6,6–6,9 %)	10 893 (9,6)	5875 (8,0)
53–63 ммоль/л (7,0–7,9 %)	38 555 (34,1)	22 942 (31,0)
64–74 ммоль/л (8,0–8,9 %)	26 365 (23,3)	18 563 (25,1)
≥75 ммоль/л (≥9,0 %)	25 503 (22,5)	19 556 (26,5)
ІМТ		
Нормальна маса тіла	12 856 (11. 4)	4371 (5,9)
Надмірна маса тіла	39 925 (35,3)	19 946 (27,0)
Ожиріння І ступеня	36 159 (31,9)	25 486 (34,5)
Ожиріння ІІ/ІІІ ступеня	24 267 (21,4)	24 092 (32,6)
ШКФ (мл/хв на 1,73 м²)		
≥90	49 629 (43,8)	31 942 (43,2)
60–89	50 281 (44,4)	28 133 (38,1)
30–59	12 969 (11,5)	12 995 (17,6)
15–29	313 (0,3)	771 (1,0)
<15	15 (0,0)	54 (0,1)
Куріння	15 673 (13,8)	10 191 (13,8)

Примітки: Показники вказані n (%). Детальні визначення характеристик наведено в ESM таблиці 2.

a — Скандинавські країни: Швеція, Норвегія, Данія та Фінляндія.
b — Метформін, сульфонілсечовини, інгібітори дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), тіазолідиндіони, глініди, акарбоза.
c — Без урахування інсуліну в обох когортах, інгібіторів НЗКТГ2 в когорті інгібіторів НЗКТГ2 та агоністів рецепторів ГПП-1 в когорті агоністів рецепторів ГПП-1.
АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент; NDR — Національний реєстр діабету.

Припинення лікування

Сукупна частота переривання та відновлення лікування серед пацієнтів, які застосовували агоністи рецепторів ГПП-1 та інгібітори НЗКТГ2 з різною тривалістю пільгових періодів, показана на рис. 1 та рис. 2 відповідно.

Для пацієнтів, які застосовували агоністи рецепторів ГПП-1, кумулятивна частота припинення лікування становила 23,6 % (95 % ДІ 23,2, 23,9) протягом 1 року і 38,5 % (95 % ДІ 38,2, 38,9) протягом 3 років при використанні пільгового періоду тривалістю 90 днів. Показники переривання значно знизилися до 16,2 % (95 % ДІ 16,0, 16,5) через 1 рік і 31,0 % (95 % ДІ 30,6, 31,4) через 3 роки при використанні пільгового періоду 180 днів, а також до 23,3 % (95 % ДІ 23,0, 23,7) через 3 роки при використанні пільгового періоду 365 днів. І навпаки, частота припинення лікування зросла до 28,1% (95% ДІ 27,7–28,4) через 1 рік і 43,6 % (95 % ДІ 43,2–44,0) через 3 роки при застосуванні пільгового періоду в 60 днів (ESM таблиця 4).

№5 (XIV) | ВЕРЕСЕНЬ ЖОВТЕНЬ | 2025

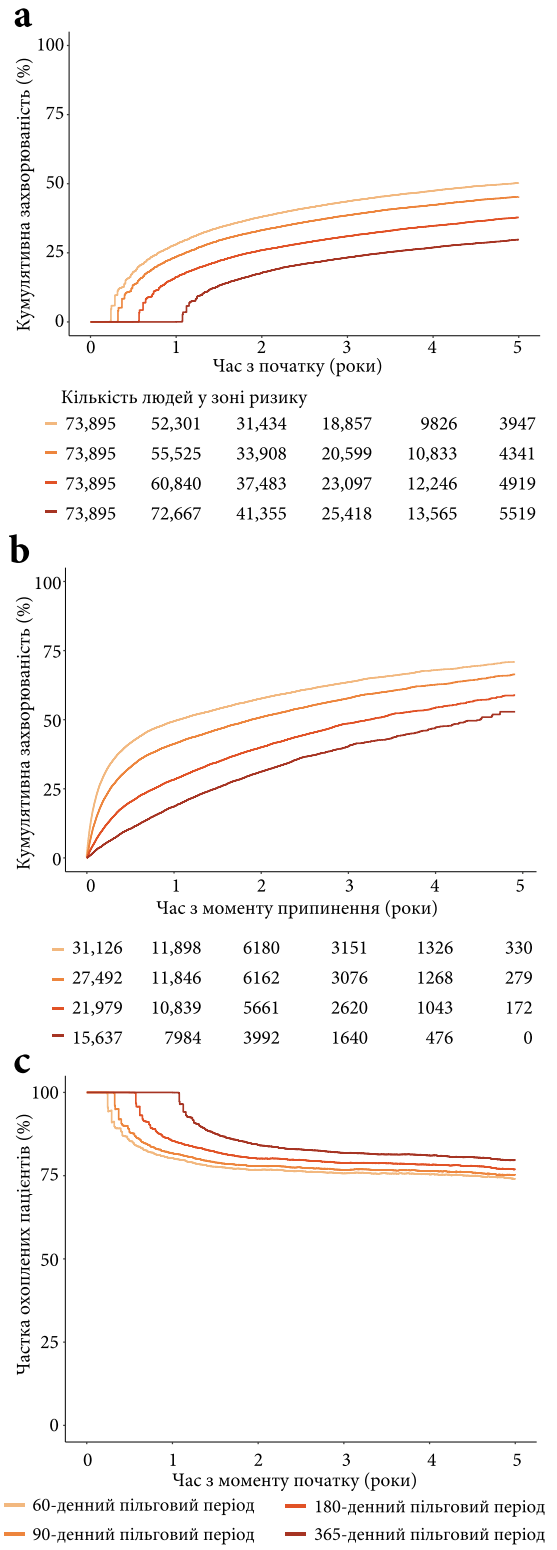

Рис. 1. *Припинення лікування (а), відновлення лікування (б) та частка пацієнтів, охоплених лікуванням (с), протягом різної тривалості пільгового періоду, що використовується для визначення переривання лікування серед пацієнтів, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1*

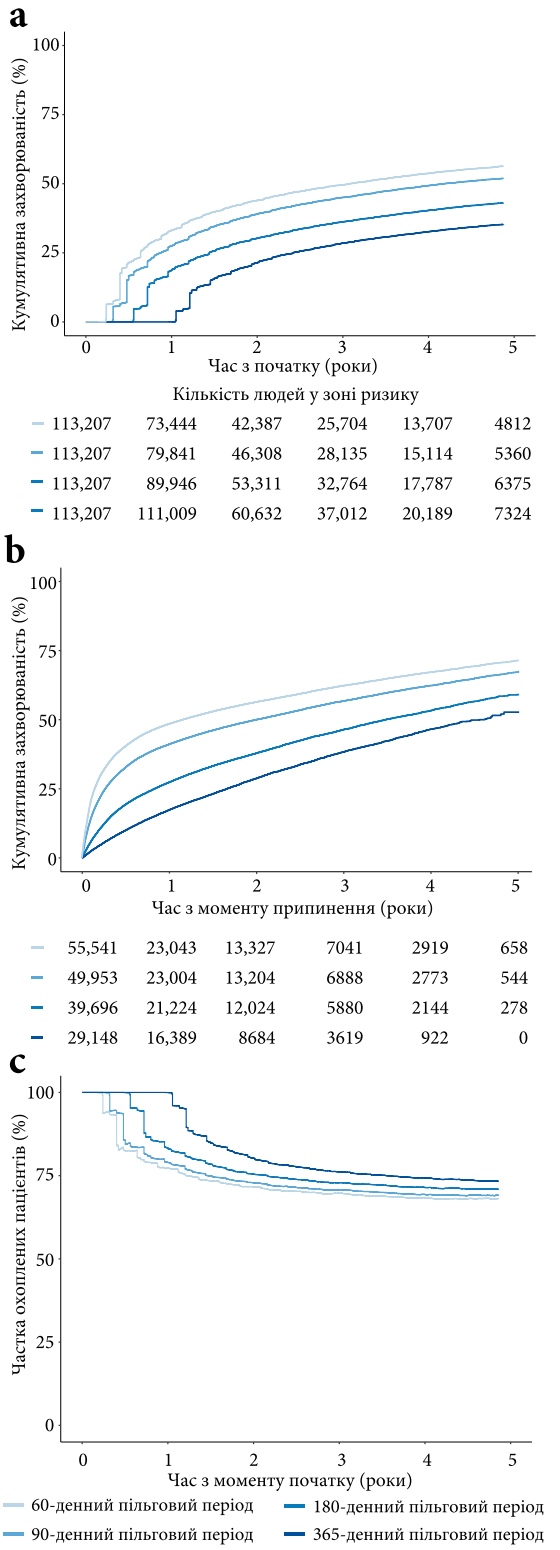

Рис. 2. *Припинення лікування (а), відновлення лікування (б) та частка пацієнтів, охоплених лікуванням (с), протягом різної тривалості пільгового періоду, що використовується для визначення переривання лікування серед пацієнтів, які застосовують інгібітори НЗКТГ2*

Для пацієнтів, які приймали інгібітори НЗКТГ2, кумулятивна частота припинення лікування становила 27,9 % (95 % ДІ 27,6–28,1) протягом 1 року і 45,9 % (95 % ДІ 45,5–46,2) протягом 3 років при використанні пільгового періоду тривалістю 90 днів. Показники переривання значно знизилися до 18,8 % (95 % ДІ 18,6, 19,0) через 1 рік і 36,8 % (95 % ДІ 36,5, 37,1) через 3 роки при використанні пільгового періоду 180 днів, а також до 28,8 % (95 % ДІ 28,5, 29,1) через 3 роки при використанні пільгового періоду 365 днів. І навпаки, частота переривання лікування зросла до 33,7% (95% ДІ 33,4–34,0) через 1 рік і 50,6 % (95 % ДІ 50,3–50,9) через 3 роки при використанні пільгового періоду в 60 днів (ESM таблиця 4).

На рисунку 3 показано, що, незважаючи на відсутність або невеликі відмінності в частоті припинення лікування між підгрупами за статусом АССЗ, хронічних захворювань нирок і серцевої недостатності серед пацієнтів, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1, частота припинення лікування була вищою серед осіб з нормальною вагою порівняно з іншими ваговими категоріями. Наприклад, ВР припинення лікування становив 0,65 (95 % ДІ 0,61, 0,68) для пацієнтів з ожирінням II/III ступеня порівняно з нормальною вагою (таблиця 2). На рисунку 4 показано, що частота припинення лікування інгібіторами НЗКТГ2 мало відрізнялася між підгрупами пацієнтів за статусом АССЗ, хронічної хвороби нирок та серцевої недостатності, хоча деякі відмінності були статистично значущими. Найбільша різниця спостерігалася між пацієнтами із серцевою недостатністю та пацієнтами без неї (ВР для припинення лікування 0,81, 95 % ДІ 0,79, 0,84) (табл. 2).

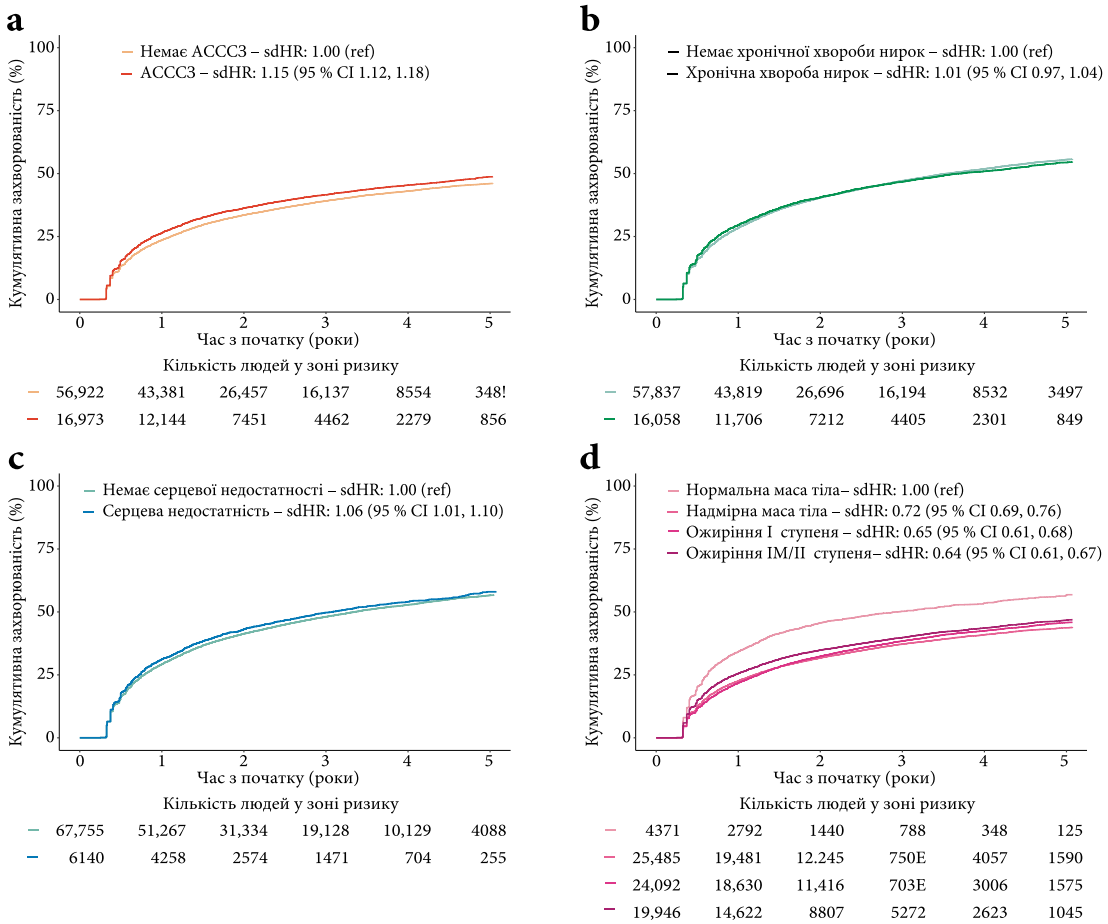

Рис. 3. *Припинення лікування в підгрупах АССЗ (a), хронічних захворювань нирок (b), серцевої недостатності (c) та ІМТ (d) серед пацієнтів, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1*

Примітка: Відсікання для класів ІМТ наведено в таблиці 2 ESM. sdHR, суброзподільча ДІ.

№5 (XIV) | ВЕРЕСЕНЬ ЖОВТЕНЬ | 2025

Таблиця 2. *Скоригована за статтю та віком частоти припинення лікування у нових пацієнтів, які застосовують агоністи рецепторів ГПП-1 та інгібітори НЗКТГ2*

Характеристики	Агоністи рецепторів ГПП-1	Інгібітори НЗКТГ2
Чоловіки	0.95 (0.93, 0.98)	0,84 (0,82, 0,85)
Вік (років)		
<40	Посилання	Посилання
40–49	0.73 (0.69, 0.78)	0,74 (0,70, 0,78)
50–59	0.61 (0.58, 0.64)	0,63 (0,60, 0,67)
60–69	0.57 (0.54, 0.60)	0,60 (0,58, 0,64)
70–79	0.61 (0.58, 0.64)	0,65 (0,62, 0,68)
≥80	0.77 (0.72, 0.82)	0,70 (0,66, 0,74)
Місце народження		
Скандинавські країни[a]	Посилання	Посилання
За межами Європи	1.67 (1.62, 1.73)	1.17 (1.14, 1.20)
Решта Європи	1.33 (1.27, 1.38)	1.16 (1.12, 1.19)
Освіта		
Початкова школа та середня школа	Посилання	Посилання
Професійна або короткострокова вища освіта	0.97 (0.94, 1.01)	0,95 (0,92, 0,97)
Середньо- або довгострокова вища освіта	0.92 (0.89, 0.96)	0,92 (0,89, 0,94)
Дохід		
Низький дохід	Посилання	Посилання
Середній дохід	0.83 (0.81, 0.86)	0,90 (0,88, 0,92)
Високий дохід	0.70 (0.68, 0.72)	0,79 (0,77, 0,81)
Проживання з партнером	0.92 (0.90, 0.94)	0,95 (0,93, 0,96)
Історія хвороби		
АССЗ	1.15 (1.12, 1.18)	0,93 (0,91, 0,95)
Ішемічна хвороба серця та коронарна реваскуляризація	1.14 (1.10, 1.17)	0,92 (0,90, 0,94)
Ішемічний інсульт	1.10 (1.04, 1.16)	0,92 (0,88, 0,95)
Захворювання артерій (включаючи ампутацію)	1.14 (1.09, 1.21)	1,03 (0,99, 1,07)
Фібриляція передсердь	0.98 (0.95, 1.03)	0,83 (0,81, 0,86)
Серцева недостатність	1.06 (1.01, 1.10)	0,81 (0,79, 0,84)
Хронічні захворювання нирок	1.01 (0.97, 1.04)	1.05 (0.99, 1.08)
Захворювання печінки	1.18 (1.11, 1.26)	1.07 (1.01, 1.12)
Панкреатит	1.24 (1.13, 1.37)	1,04 (0,97, 1,12)
Діабетичні ускладнення з боку очей	1.16 (1.12, 1.19)	1,00 (0,98, 1,03)
Інші діабетичні ускладнення	1.19 (1.16, 1.23)	1,01 (0,98, 1,03)
Психічні розлади	1.14 (1.11, 1.18)	1.07 (1.04, 1.09)
Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання психоактивних речовин	1.17 (1.12, 1.23)	1.08 (1.04, 1.12)
Ліки за рецептом у попередньому році		
Інсулін	1.17 (1.14, 1.20)	1,04 (1,02, 1,06)
Серцево-судинні препарати[b]	0.79 (0.76, 0.82)	0,73 (0,71, 0,75)
Діуретики	0.96 (0.94, 0.99)	0,89 (0,87, 0,91)

Таблиця 2. *Скоригована за статтю та віком частоти припинення лікування у нових пацієнтів, які застосовують агоністи рецепторів ГПП-1 та інгібітори НЗКТГ2 (продовження)*

Характеристики	Агоністи рецепторів ГПП-1	Інгібітори НЗКТГ2
Час з моменту першого прийому ліків від діабету (років)		
<1	Посилання	Посилання
1–9	0.89 (0.86, 0.93)	1,06 (1,02, 1,09)
≥10	0.97 (0.93, 1.02)	1.05 (1.02, 1.09)
Кількість ліків від діабету[c]		
0	Посилання	Посилання
1 або 2	0.76 (0.73, 0.79)	0,83 (0,81, 0,86)
≥3	0.65 (0.62, 0.69)	0,71 (0,68, 0,75)
Данні NDR		
АТ		
Норма	Посилання	Посилання
Гіпертензія 1 стадії	1.01 (0.98, 1.04)	1.04 (1.02, 1.06)
Гіпертензія 2 стадії	1.12 (1.07, 1.18)	1,06 (1,02, 1,11)
HbA1c		
≤48 ммоль/л (≤6,5 %)	Посилання	Посилання
49–52 ммоль/л (6,6-6,9 %)	0.90 (0.84, 0.95)	1,07 (1,03, 1,12)
53–63 ммоль/л (7,0-7,9 %)	0.90 (0.86, 0.94)	1,09 (1,05, 1,13)
64–74 ммоль/л (8,0-8,9%)	0.98 (0.93, 1.03)	1,12 (1,08, 1,16)
≥75 ммоль/л (≥9,0%)	1.15 (1.09, 1.20)	1.17 (1.13, 1.22)
ІМТ		
Нормальна маса тіла	Посилання	Посилання
Надмірна маса тіла	0.72 (0.69, 0.76)	0,92 (0,89, 0,95)
Ожиріння I ступеня	0.65 (0.61, 0.68)	0,88 (0,85, 0,91)
Ожиріння II/III ступеня	0.64 (0.61, 0.67)	0,91 (0,88, 0,94)
ШКФ (мл/хв/1,73 м²)		
≥90	Посилання	Посилання
60–89	0.95 (0.92, 0.98)	0,99 (0,97, 1,02)
30–59	0.95 (0.91, 1.00)	1,06 (1,02, 1,09)
15–29	1.08 (0.95, 1.22)	1,14 (0,95, 1,38)
<15	1.58 (1.05, 2.37)	0,46 (0,12, 1,78)
Куріння	1.20 (1.16, 1.24)	1.15 (1.12, 1.18)

Примітки: Значення є ВР (95 % ДІ). Детальні визначення характеристик наведені в таблиці 2 ESM.
a — Скандинавські країни: Швеція, Норвегія, Данія та Фінляндія.
в— Інгібітори тромбоцитів, статини, інгібітори АПФ/блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцію, β-блокатори.
c— Без урахування інсуліну в обох групах, інгібіторів НЗКТГ2 в групі інгібіторів НЗКТГ2 та агоністів рецепторів ГПП-1 в групі агоністів рецепторів ГПП-1.
АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент; NDR — Національний реєстр діабету.

На рис. 1 і 2 показано, що календарний рік початку прийому препарату мало впливав на кумулятивну частоту переривання лікування для обох досліджуваних препаратів.

Таблиця 2 показує, що кілька змінних були пов'язані з вищим або нижчим ризиком переривання лікування, причому ці зв'язки мали однаковий напрямок і силу як для споживачів

№5 (XIV) | ВЕРЕСЕНЬ ЖОВТЕНЬ | 2025

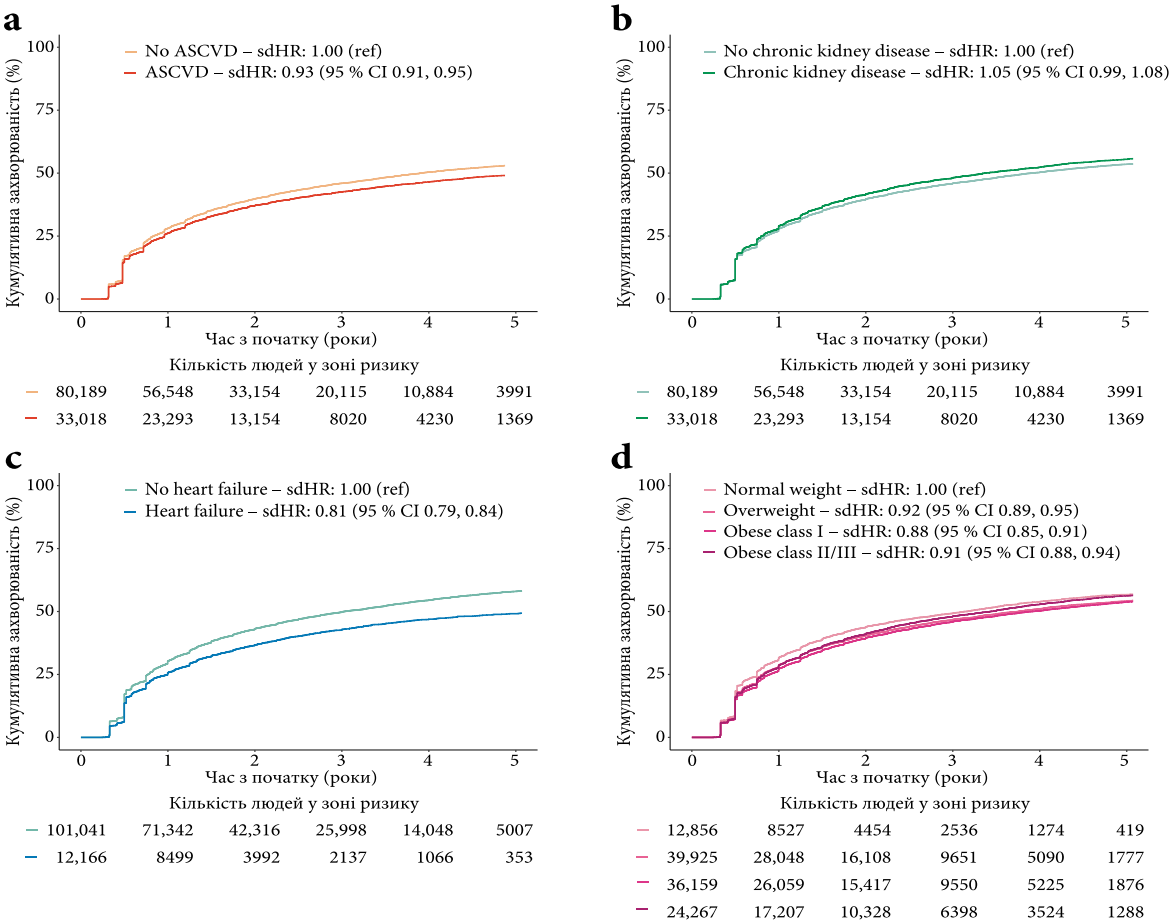

Рис. 4. *Припинення лікування в підгрупах ACCЗ (a), хронічних захворювань нирок (b), серцевої недостатності (c) та ІМТ (d) серед пацієнтів, які приймали інгібітори НЗКТГ2.*

Примітки: Межі для класів ІМТ наведені в таблиці 2 ESM. sdHR, суброзподільча ДІ.

агоністів рецепторів ГПП-1, так і для споживачів інгібіторів НЗКТГ2. Прикладами змінних, пов'язаних з вищим або нижчим ризиком припинення лікування для обох препаратів, були вік, місце народження, освіта, дохід та кількість вживаних препаратів для лікування діабету.

Поновлення лікування

Серед тих, хто припинив прийом агоніста рецептора ГПП-1, кумулятивна частота поновлення лікування становила 41,1 % (95 % ДІ 40,5, 41,7) через 1 рік і 57,4 % (95 % ДІ 56,7, 58,1) через 3 роки при використанні пільгового періоду 90 днів для визначення припинення лікування (рис. 1 і таблиця 5 ESM). Аналогічно, серед тих, хто припинив прийом інгібітору НЗКТГ2, кумулятивна частота відновлення лікування становила 40,4 % (95 % ДІ 39,9, 40,8) через 1 рік і 55,7 % (95 % ДІ 55,2, 56,2) через 3 роки при використанні пільгового періоду 90 днів (рис. 2 і таблиця 5 ESM). Відповідно до аналізу переривання лікування, частка пацієнтів, які поновлювали лікування, суттєво зменшувалася або збільшувалася відповідно при застосуванні довшого та коротшого пільгових періодів. При використанні пільгового періоду в 60, 90 або 180 днів для визначення переривання лікування більшість відновлень лікування відбувалися протягом першого року після його припинення, але ця закономірність не спостерігалася при застосуванні пільгового періоду в 365 днів.

Частка охоплених пацієнтів

На рисунках 1 і 2 показано частку охоплених пацієнтів, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1 та інгібітори НЗКТГ2,

відповідно. Для агоністів рецепторів ГПП-1 частка охоплених пацієнтів становила 81,7 % протягом 1 року, 76,7 % протягом 3 років і 75,1 % протягом 5 років при використанні пільгового періоду 90 днів. Для інгібіторів НЗКТГ2 частка охоплених пацієнтів становила 78,5 % через 1 рік, 69,8 % через 3 роки і 68,2 % через 5 років при використанні пільгового періоду 90 днів. Результати були значною мірою схожими при різній тривалості пільгового періоду для обох препаратів (ESM, таблиця 6).

Прихильність

Серед 72 733 пацієнтів, які лікувались агоністами рецепторів ГПП-1, і які були живі через 1 рік після отримання першого рецепта, 68 % мали ≥80 % частки прийнятих днів, 60 % — ≥90 % частки прийнятих днів і 22 % — 100% частки прийнятих днів. Середній показник частки пролікованих днів за 1 рік становив 78 % (SD 39), а медіанний показник частки пролікованих днів за 1 рік — 95 % (IQR 63-100).

Серед 111 104 пацієнтів, які приймали інгібітори НЗКТГ2 і були живі через 1 рік після отримання першого рецепта, 64 % мали ≥80 % відсоток пройдених днів, 58 % — ≥90 % відсоток пройдених днів і 33% — 100 % відсоток пройдених днів. Середній показник частки покритих днів за 1 рік становив 77 % (SD 30), а медіана частки покритих днів за 1 рік — 97 % (IQR 55-100).

У таблиці 7 ESM показано середню та медіану частки пролікованих днів у підгрупах за статусом ASCVD, статус хронічної хвороби нирок, статус серцевої недостатності, категорією ІМТ та ріко початку лікування.

Лікування та перехід на інший препарат в межах одного класу

У період з 1 січня 2017 року по 31 грудня 2019 року 35 105 пацієнтів розпочали лікування агоністом рецептора ГПП-1 (ліраглутид: 22 008 [62,7 %]; семаглютид: 6714 [19,1 %]; інший агоніст рецептора ГПП-1: 6383 [18,2 %]) та 55 988 пацієнтів розпочали лікування інгібітором НЗКТГ2 (емпагліфлозин: 48 499 [86,6 %]; дапагліфлозин: 6929 [12,4 %]; інші інгібітори НЗКТГ2 560 [1,0 %]).

Через 3 роки після початку прийому препарату з 35 105 осіб, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1, 14 910 (42,5 %) припинили лікування, 18 481 (52,6%) продовжили лікування, а 1714 (4,9 %) померли або емігрували (рис. 5). Загалом 8032 (22,9 %) пацієнти змінили агоніст рецептора ГПП-1, причому найпоширенішою зміною препарату був перехід з ліраглутиду на семаглутид (n=5839; 26,5 % від усіх пацієнтів, які починали лікування ліраглутидом). З тих, хто припинив лікування, 8632 (57,9 %) пізніше відновили лікування, а 6278 (42,1 %) — ні.

Через 3 роки після початку прийому препарату з 55 988 пацієнтів, які приймали інгібітори НЗКТГ2, 28 961 (51,7 %) припинили лікування, 24 750 (44,2 %) продовжили лікування, а 2277 (4,1 %) померли або емігрували (рис. 6). Загалом 1156 (2,1 %) пацієнтів перейшли на інший інгібітор НЗКТГ2. З тих, хто припинив лікування, 15 851 (54,7 %) пізніше відновили лікування, а 13 110 (45,3%) Інші агоністи рецепторів ГПП-1— ні.

Обговорення

Це загальнонаціональне дослідження, в якому брали участь пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу, які розпочали лікування агоністами рецепторів ГПП-1 або інгібіторами НЗКТГ2, дало кілька ключових результатів. По-перше, приблизно 1 з 4 пацієнтів припинив лікування через 1 рік після початку лікування, а майже половина — через 3 роки, причому ці результати були значною мірою подібними для агоністів рецепторів ГПП-1 та інгібіторів НЗКТГ2. Приблизно половина тих, хто припинив лікування, відновили його протягом 3 років після припинення, таким чином, частка пацієнтів, які продовжували лікування (частка охоплених пацієнтів), становила приблизно 70–80 % для обох препаратів протягом 1–5 років після початку лікування. По-друге, тривалість пільгового періоду, тобто часу, дозволеного до і після призначення препаратів при визначення лікування, мала значний вплив на показники як переривання, так і відновлення лікування. По-третє, як частота припинення

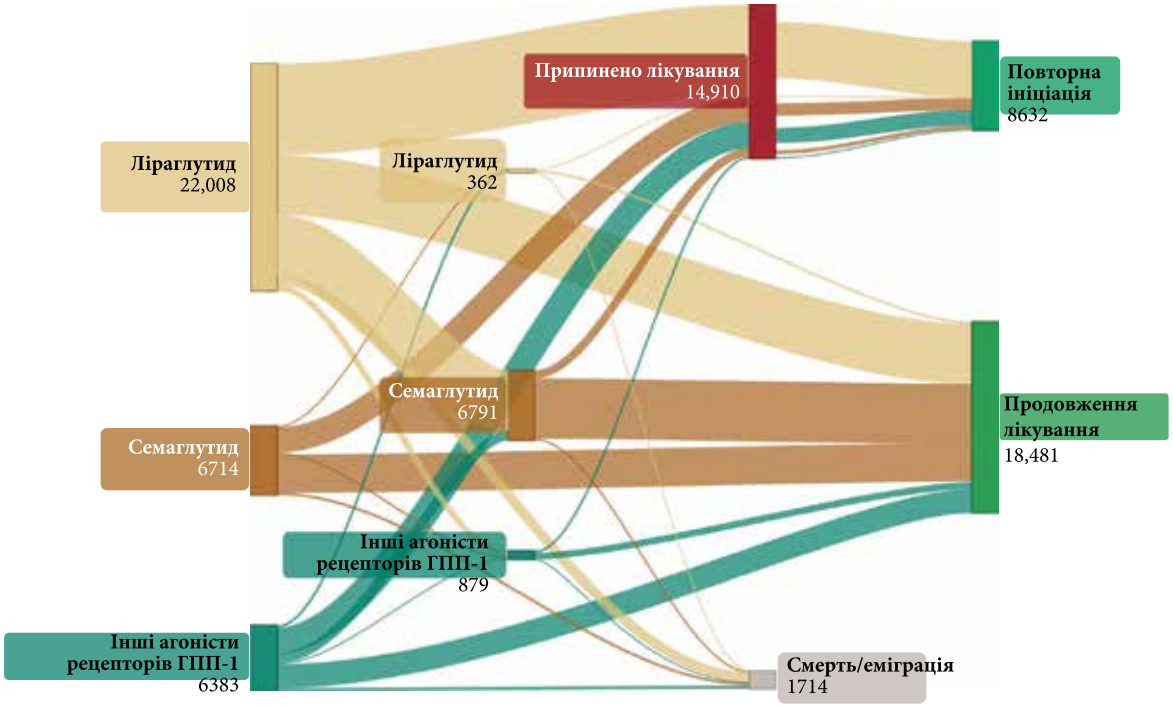

Рис. 5. *Лікування та переключення між препаратами в межах одного класу для агоністів рецепторів ГПП-1*

Примітки: «Інші агоністи рецепторів ГПП-1» включають ексенатид, ліксисенатид та дулаглутид.

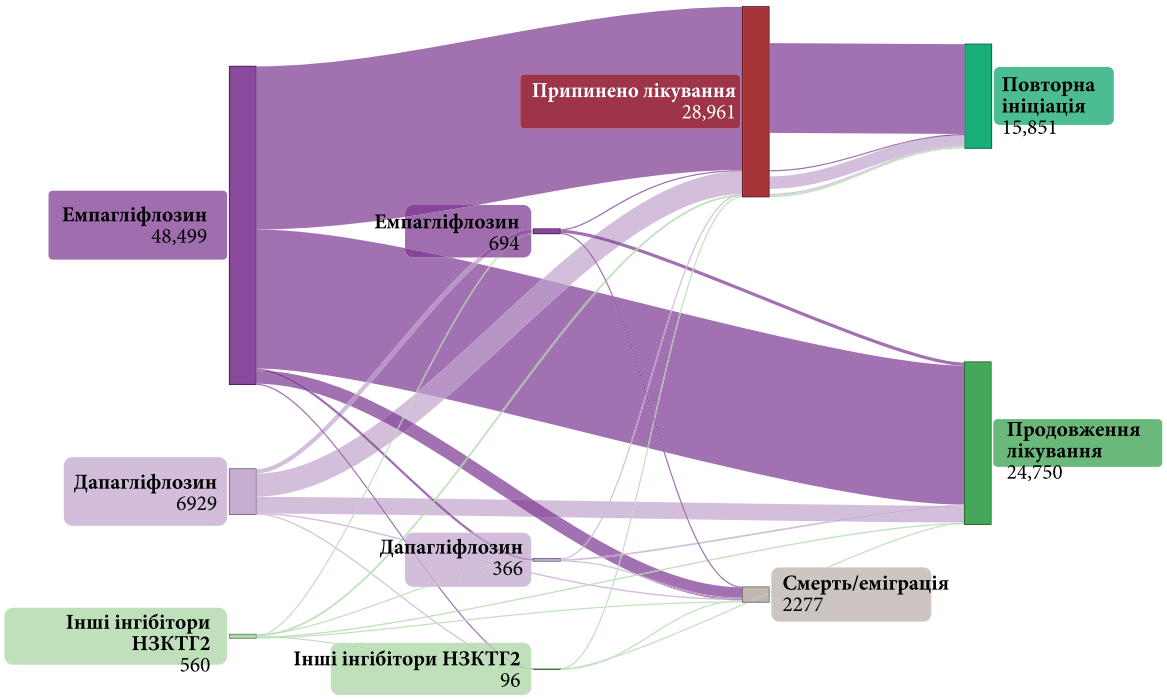

Рис. 6. *Лікування та перехід з одного препарату на інший в межах одного класу інгібіторів НЗКТГ2*

Примітки: «Інші інгібітори НЗКТГ2» включають канагліфлозин та ертугліфлозин.

лікування, так і фактори, пов'язані з ним, були подібними для агоністів рецепторів ГПП-1 та інгібіторів НЗКТГ2, що вказує на те, що причиною припинення лікування є фактори, специфічні для пацієнта, а не для препарату (наприклад, побічні ефекти).

Винятком був вищий ІМТ, який продемонстрував сильніший зв'язок з нижчою частотою припинення лікування серед пацієнтів, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1, ніж пацієнти, які приймали інгібітори НЗКТГ2. Нарешті, для агоністів рецепторів ГПП-1 було характерним переключення з одного препарату на інший в межах одного класу: приблизно кожен четвертий пацієнт, який розпочав лікування агоністом рецептора ГПП-1 в нашому дослідженні, змінював препарат принаймні один раз.

Технічне визначення припинення лікування суттєво вплинуло на результати нашого дослідження. Варіювання пільгового періоду від 60 до 365 днів означало, що частота припинення лікування через 3 роки після початку лікування коливалася від 23 % до 44 % серед пацієнтів, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1, і від 29 % до 51 % серед пацієнтів, які приймали інгібітори НЗКТГ2. Однак зміна тривалості пільгового періоду мала менш виражений вплив на результати при оцінці частки пацієнтів, які продовжували лікування (частка пацієнтів, охоплених дослідженням [31]). Більше того, для обох досліджуваних препаратів частка пацієнтів, охоплених лікуванням, була стабільно вищою, ніж частка пацієнтів, які не припинили лікування (оцінена як 1 мінус кумулятивна частота припинення лікування), причому ці відмінності зростали протягом періоду спостереження. Це пояснюється тим, що частка пацієнтів, охоплених лікуванням, включає також тих, хто відновив лікування після його переривання, тобто включає всіх пацієнтів, які продовжують лікування на певний момент часу після початку лікування.

Ці висновки вказують на те, що дослідження, які використовують дані рутинної клінічної практики, повинні представляти аналіз для різних пільгових періодів і надавати оцінки використання лікарських засобів, які враховують як переривання, так і відновлення лікування, і є менш чутливими до технічного визначення переривання лікування [31], а не зосереджуватися на одному довільному визначенні переривання лікування. Наші результати також вказують на те, що немає очевидної різниці між перериванням лікування та низькою прихильністю в цьому типі даних: чи слід вважати пацієнтів, які мають тривалі перерви між прийомами препаратів, такими, що перервали та поновили лікування, чи такими, що мають низьку прихильність, не зрозуміло.

На цьому тлі порівняння результатів нашого та попередніх досліджень, які використовували різні пільгові періоди [32, 33, 34, 35, 36], не є простим. Два дослідження з Данії [32, 36], в яких використовувався пільговий період 90 днів (як і в нашому основному аналізі), показали, що приблизно 20 % пацієнтів, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1 [32, 36] та інгібітори НЗКТГ2 [32], припинили лікування впродовж 1 року після початку лікування. В іншому дослідженні з використанням даних зі Стокгольма, Швеція, використовувався коротший пільговий період у 60 днів, а показники припинення лікування протягом 1 року були вищими (34 % для пацієнтів, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1, і 35 % для пацієнтів, які приймали інгібітори НЗКТГ2) [33].

Порівняно з клінічними дослідженнями [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18], ми спостерігали вищий рівень переривання лікування як для агоністів рецепторів ГПП-1, так і для інгібіторів НЗКТГ2. Нижчий рівень переривання лікування в цих дослідженнях можна пояснити моніторингом пацієнтів та заохоченням до дотримання протоколу та/або селективним включенням пацієнтів, які з більшою ймовірністю будуть дотримуватися лікування.

Агоністи рецепторів ГПП-1 та інгібітори НЗКТГ2 мають різні механізми дії та профілі побічних ефектів. Припинення лікування агоністами рецепторів ГПП-1 було нижчим серед пацієнтів з високим

№5 (XIV) | ВЕРЕСЕНЬ ЖОВТЕНЬ | 2025

ІМТ, тоді як для інгібіторів НЗКТГ2 не спостерігалося подібних асоціацій. Цей результат може відображати можливість того, що відчутна користь від зниження ваги, пов'язана з прийомом агоністів рецепторів ГПП-1, мотивує продовжувати лікування. На противагу цьому, для більшості інших характеристик пацієнтів, оцінених у нашому дослідженні, асоціації з припиненням лікування були подібними для інгібіторів НЗКТГ2 та агоністів рецепторів ГПП-1. Більше того, загальна частота припинення лікування була подібною для обох препаратів. Хоча виникнення різних побічних ефектів може призводити до подібних загальних показників переривання лікування, ці дані свідчать про те, що значна частина випадків переривання лікування зумовлена не специфічними для препарату факторами (включаючи побічні ефекти або пероральне чи підшкірне введення), а факторами, які впливають на прихильність до лікування різними типами препаратів (наприклад, побічні ефекти чи підшкірне введення).

Прикладами специфічних для пацієнта факторів, які потенційно можуть впливати на переривання лікування та прихильність до нього, є неможливість або небажання покривати витрати на ліки, поліпрагмазія, зміна медичних потреб, мовний бар'єр, що призводить до непорозуміння з медичними працівниками, а також пріоритети пацієнта. Важливо зазначити, що багато випадків припинення лікування пов'язані з медичними потребами пацієнта, а не з низькою прихильністю пацієнта до призначеного лікування.

Найпоширеніший перехід в межах одного класу препаратів спостерігався серед агоністів рецепторів ГПП-1, а саме з ліраглутиду на семаглутид. Потенційно це може бути пов'язано з тим, що лікарі рекомендують семаглютид через його більший вплив на рівень HbA1c та масу тіла. Крім того, пацієнти можуть надавати перевагу щотижневим ін'єкціям семаглютиду перед щоденними ін'єкціями ліраглутиду, на що вказує нижча частота відміни щотижневих ін'єкцій порівняно з щоденними ін'єкціями агоністів рецепторів ГПП-1, що спостерігалася в деяких дослідженнях [36, 37, 38, 39].

Майбутні дослідження можуть бути необхідними для визначення та оцінки втручань, спрямованих на зменшення частоти переривання лікування та покращення прихильності до лікування. Для розробки більш персоналізованих втручань можуть бути використані аналітичні методи, такі як групове моделювання траєкторій, для групування пацієнтів на основі моделей припинення прийому та прихильності до лікування з плином часу [40].

Сильні та слабкі сторони

Сильними сторонами цього дослідження є використання великої, неселективної досліджуваної популяції з рутинної клінічної практики, яка включає майже всіх пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу у Швеції, а також використання загальнонаціональних реєстрів, які надають високоякісні дані про використання рецептурних препаратів, діагнози, зареєстровані під час госпіталізації та амбулаторних візитів, і клінічні змінні, такі як ІМТ і HbA1c, а також маркери соціально-економічного статусу.

Це дослідження не було позбавлене обмежень. Хоча ми мали повне охоплення даних про виписані рецепти, інформація про те, чи приймали пацієнти ліки і як саме, була недоступна. Ми також не мали інформації про причини припинення лікування. Крім того, хоча діагнози і коди процедур, зареєстровані в Шведському реєстрі пацієнтів, мають високу чутливість і позитивну прогностичну цінність [25], на наші висновки може вплинути неправильна класифікація певних супутніх захворювань пацієнтів, які були визначені за допомогою цих реєстрів. Нарешті, Швеція надає універсальну медичну допомогу з дуже низькими витратами пацієнтів на візити до лікаря та рецептурні препарати; тому можна припустити, що в деяких інших країнах спостерігаються вищі показники переривання та нижчі показники повторного початку лікування.

Висновки

Приблизно половина пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, які почали приймати агоністи рецепторів ГПП-1 або інгібітори НЗКТГ2, припинили лікування протягом 5 років спостереження. Однак більше половини тих, хто припинив лікування, згодом відновили його, так що частка тих, хто продовжував лікування, становила приблизно 70–80 % для обох препаратів протягом 1–5 років після початку лікування. Це свідчить про те, що частка пацієнтів, які тривалий час приймають препарати, є більшою, ніж показано в аналізах, що зосереджуються на припиненні лікування. Характеристики пацієнтів, пов'язані з припиненням лікування, були подібними для агоністів рецепторів ГПП-1 та інгібіторів НЗКТГ2.

Скорочення

АССЗ — атеросклеротичне серцево-судинне захворювання;
ГПП-1 — глюкагоноподібний пептид-1;
НЗКТГ2 — натрійзалежний котранспортер глюкози 2 типу.

Вперше опубліковано: Lim, CE., Pasternak, B., Eliasson, B. et al. Treatment discontinuation among users of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors in a national population of individuals with type 2 diabetes. Diabetologia (2025).

https://doi.org/10.1007/s00125-025-06439-x.

Публікується згідно ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Література

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2024) 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes – 2024. Diabetes Care 47(Suppl 1):S158–S178. https://doi.org/10.2337/dc24-er07a
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al (2020) 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 43(2):487–493
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al (2020) 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 41(2):255–323. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486
4. Lim C-E, Pasternak B, Eliasson B, Danaei G, Ueda P (2022) Use of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists according to the 2019 ESC guidelines and the 2019 ADA/EASD consensus report in a national population of patients with type 2 diabetes. Eur J Prev Cardiol 30(8):634–643
5. Colling C, Atlas SJ, Wexler DJ (2021) Application of 2021 American Diabetes Association glycemic treatment clinical practice recommendations in primary care. Diabetes Care 44(6):1443–1446. https://doi.org/10.2337/dc21-0013
6. Nargesi AA, Jeyashanmugaraja GP, Desai N, Lipska K, Krumholz H, Khera R (2021) Contemporary national patterns of eligibility and use of novel cardioprotective antihyperglycemic agents in type 2 diabetes mellitus. J Am Heart Assoc 10(13):21084
7. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P et al (2024) Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 391(2):109–121. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347
8. Davies M, Færch L, Jeppesen OK et al (2021) Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 397(10278):971–984
9. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al (2019) Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 394(10193):121–130. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3

10. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al (2019) Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 381(9):841–851. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118
11. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK et al (2020) Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab 46(2):100–109
12. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al (2016) Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 375(19):1834–1844. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 375(4):311–322. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827
14. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al (2020) Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med 383(15):1425–1435. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al (2019) Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 380(4):347–357. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 377(7):644–657
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al (2019) Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 380(24):2295–2306
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 373(22):17–18
19. Wettermark B, Hammar N, Fored CM et al (2007) The new Swedish Prescribed Drug Register – opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. Pharmacoepidemiol Drug Saf 16(7):726–735
20. Eeg-Olofsson K, Åkesson K, Nåtman J et al (2022) National Diabetes Register, annual report 2021. Available from https://ndr.registercentrum.se/statistik/arsrapporter/p/Skf28_I3i. Accessed 9 Apr 2025
21. Eeg-Olofsson K, Miftaraj M, Ann-Marie S et al (2021) National Diabetes Register, annual report 2020. Available from https://ndr.registercentrum.se/statistik/arsrapporter/p/Skf28_I3i. Accessed 9 Apr 2025
22. Gudbjörnsdottir S, Miftaraj M, Svensson A-M et al (2020) National Diabetes Register, annual report 2019. Available from https://ndr.registercentrum.se/statistik/arsrapporter/p/Skf28_I3i. Accessed 9 Apr 2025
23. Gudbjörnsdottir S, Svensson A-M, Eliasson B et al (2019) National Diabetes Register, annual report 2018. Available from https://ndr.registercentrum.se/statistik/arsrapporter/p/Skf28_I3i. Accessed 9 Apr 2025
24. Gudbjörnsdottir S, Svensson A-M, Eliasson B et al (2018) National Diabetes Register, annual report 2017. Available from https://ndr.registercentrum.se/statistik/arsrapporter/p/Skf28_I3i. Accessed 9 Apr 2025
25. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekbom A et al (2011) External review and validation of the Swedish national inpatient register. BMC Public Health 11(1):1–16
26. Ludvigsson JF, Almqvist C, Bonamy AKE et al (2016) Registers of the Swedish total population and their use in medical research. Eur J Epidemiol 31(2):125–136. https://doi.org/10.1007/s10654-016-0117-y
27. Rubin D (1987) Multiple imputation for nonresponse in surveys. Wiley, New York
28. Lim MT, Ab Rahman N, Teh XR et al (2021) Optimal cut-off points for adherence measure among patients with type 2 diabetes in primary care clinics: a retrospective analysis. Ther Adv Chronic Dis 12:2040622321990264. https://doi.org/10.1177/2040622321990264
29. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC (2009) Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. Curr Med Res Opin 25(9):2303–2310. https://doi.org/10.1185/03007990903126833
30. Loucks J, Zuckerman AD, Berni A, Saulles A, Thomas G, Alonzo A (2022) Proportion of days covered as a measure of medication adherence. Am J Health Syst Pharm 79(6):492–496. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab392
31. Rasmussen L, Pratt N, Hansen MR, Hallas J, Pottegård A (2018) Using the "proportion of patients covered" and the Kaplan-Meier survival analysis to describe treatment persistence. Pharmacoepidemiol Drug Saf 27(8):867–871. https://doi.org/10.1002/pds.4582
32. Malik ME, Falkentoft AC, Jensen J et al (2023) Discontinuation and reinitiation of SGLT-2 inhibitors and GLP-1R agonists in patients with type 2 diabetes: a nationwide study from 2013 to 2021. Lancet Reg Health Eur 29:100617
33. O'Hara DV, Janse RJ, Fu EL, Jardine MJ, Carrero J-J (2024) Adherence and persistence to novel glucose-lowering medications in persons with type 2 diabetes mellitus undergoing routine care. Diabetes Res Clin Pract 213:111745
34. Svensson AM, Toll A, Lebrec J, Miftaraj M, Franzén S, Eliasson B (2021) Treatment persistence in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in clinical practice in Sweden. Diabetes Obes Metab 23(3):720. https://doi.org/10.1111/dom.14276
35. de Germay S, Pambrun E, Pariente A, Grenet G, Bezin J, Faillie JL (2024) Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in France: analysis of French nationwide health insurance database. Diabetes Obes Metab 26(5):1678–1686. https://doi.org/10.1111/dom.15472
36. Lassen MCH, Johansen ND, Modin D et al (2024) Adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment in type 2 diabetes mellitus: a nationwide registry study. Diabetes Obes Metab 26(11):5239–5250. https://doi.org/10.1111/dom.15872
37. Uzoigwe C, Liang Y, Whitmire S, Paprocki Y (2021) Semaglutide once-weekly persistence and adherence versus other GLP-1 RAs in patients with type 2 diabetes in a US real-world setting. Diabetes Ther 12(5):1475–1489. https://doi.org/10.1007/s13300-021-01053-7
38. Polonsky WH, Arora R, Faurby M, Fernandes J, Liebl A (2022) Higher rates of persistence and adherence in patients with type 2 diabetes initiating once-weekly vs daily injectable glucagon-like peptide-1 receptor agonists in US clinical practice (STAY study). Diabetes Ther 13(1):175–187. https://doi.org/10.1007/s13300-021-01189-6
39. Mody R, Yu M, Nepal B, Konig M, Grabner M (2021) Adherence and persistence among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with semaglutide and exenatide BCise: 6-month follow-up from US real-world data. Diabetes Obes Metab 23(1):106–115. https://doi.org/10.1111/dom.14195
40. Nagin DS, Odgers CL (2010) Group-based trajectory modeling in clinical research. Annu Rev Clin Psychol 6(1):109–138. https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413

Treatment discontinuation among users of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors in a national population of individuals with type 2

Lim, CE., Pasternak, B., Eliasson, B. et al.

Abstract

Aims/hypothesis

Our aim was to assess treatment discontinuation, reinitiation and switching between drugs within the same drug class for glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in individuals with type 2 diabetes.

Methods

We used data from nationwide registers in Sweden to perform separate analyses for all patients with type 2 diabetes who filled a first prescription of a GLP-1 receptor agonist or an SGLT2 inhibitor between 2017 and 2021. Patients were considered to be on treatment for the period during which prescriptions were refilled before the estimated end date of the most recent prescription, including a 90-day grace period, i.e. the time allowed between and after prescriptions before treatment is considered as discontinued. We used the Aalen–Johansen estimator to estimate cumulative incidences of discontinuation and reinitiation, and Fine–Gray sub-distribution hazard models to assess the association of clinical variables with the risk of discontinuation.

Results

Among 73,895 new users of GLP-1 receptor agonists, the cumulative incidence of treatment discontinuation was 23.6 % at 1 year and 38.5 % at 3 years. Among patients who discontinued, the cumulative incidence of treatment reinitiation was 41.1 % at 1 year and 57.4 % at 3 years after discontinuation. Among 113,207 new users of SGLT2 inhibitors, the cumulative incidence of treatment discontinuation was 27.9 % at 1 year and 45.9 % at 3 years, with a cumulative incidence of reinitiation of 40.4 % at 1 year and 55.7% at 3 years after discontinuation. When varying the grace period between 60 days and 365 days, treatment discontinuation rates at 3 years ranged from 23.3 % to 43.6 % among GLP-1 receptor agonist users and from 28.8 % to 50.6 % among SGLT2 inhibitor users. The proportion of patients who had ongoing treatment, regardless of previous discontinuation episodes, ranged between approximately 70 % and 80 % for both drugs during a 1–5 year period after treatment initiation across analyses using various grace periods. In terms of switching, 22.9 % of the GLP-1 receptor agonist users and 2.1 % of the SGLT2 inhibitor users switched between drugs within the same drug class. Patient characteristics associated with treatment discontinuation were similar for GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors, although the association between higher BMI and a lower likelihood of treatment discontinuation was stronger for GLP-1 receptor agonists.

Conclusions/interpretation

Approximately half of type 2 diabetes patients who had started using GLP-1 receptor agonists or SGLT2 inhibitors had discontinued treatment within 5 years of follow-up. However, more than half of those who discontinued treatment subsequently reinitiated treatment, such that the proportion with ongoing treatment was approximately 70–80 % for both drugs during a 1–5 year period after treatment initiation. This suggests that the proportion of patients with long-term use of the medications is larger than indicated by analyses focusing on treatment discontinuation. Patient characteristics associated with treatment discontinuation were similar for GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors.

Keywords: Adherence, Discontinuation, Drug switching, GLP-1 receptor agonists, Persistence, Proportion of patients covered, Reinitiation, SGLT2 inhibitors, Type 2 diabetes