

Спільні рекомендації ESC та EASD щодо діабету, предіабету та ССЗ: акцент на агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

Поширеність цукрового діабету (ЦД) в усьому світі продовжує зростати, досягаючи в окремих країнах, як-от Китай, Індія, 10%. За статистичними оцінками, у 2017 р. на ЦД 2 типу страждали 60 млн дорослих європейців, причому в половини з них захворювання залишалося не діагностованим. Прогнози стверджують, що до 2045 р. ЦД 2 типу матимуть понад 600 млн осіб, і в такій ж кількості населення розвинеться предіабет (International Diabetes Federation, 2017).

Метааналіз 102 проспективних досліджень виявив, що ЦД (дані щодо типу діабету не враховувалися) супроводжується двократним зростанням ризику несприятливих судинних подій (ішемічної хвороби серця (ІХС), ішемічного інсульту, смерті внаслідок васкулярної патології) незалежно від інших факторів ризику (The Emerging Risk Factor Collaboration, 2010). Зростання ризику ІХС спостерігається у разі рівня глюкози ≥ 7 ммоль/л і є паралельним збільшенню глікемії.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC), укладені спільно з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) й опубліковані цього року наприкінці серпня, мають на меті покращити профілактику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і ЦД, а також лікування пацієнтів із ССЗ та ЦД або ризиком розвитку ЦД. Від часу публікації попередньої редакції рекомендацій (2013) було оприлюднено результати низки досліджень, присвячених кардіоваскулярній безпеці препаратів, що застосовуються для терапії ЦД 2 типу. Результати цих досліджень вражають, оскільки в них було виявлено не лише безпеку, а й сприятливий вплив зазначених засобів на перебіг ССЗ. У поточному перегляді рекомендацій (2019) представлені новітні дані з питань запобігання впливу ЦД на серце й судини та лікування наслідків цього впливу. У пропонуваному огляді окреслено аспекти застосування нових цукрознижувальних засобів, передусім агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1).

Контроль глюкози з досягненням цільових показників глікованого гемоглобіну ($HbA_{1c} < 7,0\%$ або < 53 ммоль/моль) знижує частоту мікріваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД. У спрощеному вигляді терапевтичні засоби для лікування гіперглікемії можна розділити на 5 груп: препарати, що збільшують чутливість до інсуліну (метформін, піоглітазон); препарати, що стимулюють синтез інсуліну (інсулін, препарати сульфонілсечовини, меглітиніди); препарати, що впливають на інкретини (арГПП-1 й інгібітори дипептидилпептидази-4); інгібітори всмоктування глюкози в шлунково-кишковому тракті (акарбоза); інгібітори зворотного захоплення глюкози в нирках. Алгоритм вибору оптимального цукрознижувального засобу в пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ представлено в таблиці.

Загалом для пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком рекомендовані такі нові цукрознижувальні засоби, як інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (ІНГК-2; емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин) та арГПП-1 (ліраглутид, семаглутид, дулаглутид). Застосування цих препаратів зменшує ризик кардіоваскулярних подій. Ліраглутид також рекомендований цим хворим з метою зниження смертності.

Вплив арГПП-1 на перебіг ССЗ та розвиток кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ЦД і високим кардіоваскулярним ризиком вивчався в 7 масштабних клінічних дослідженнях. Зокрема, учасників дослідження LEADER

($n=9340$; 81% – із ССЗ в анамнезі) було рандомізовано на групи ліраглутиду (0,6-1,8 мг 1 р/добу) та плацебо на фоні прийому інших цукрознижувальних засобів. Через 3,1 року було виявлено, що прийом ліраглутиду забезпечував істотне (на 13%) зниження частоти розвитку комбінованої кінцевої точки (кардіоваскулярна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт). Крім того, ліраглутид достовірно зменшував кардіоваскулярну та загальну смертність (на 22 та 15% відповідно) (Marso S.P. et al., 2016). Подальший аналіз дозволив з'ясувати, що на тлі прийому ліраглутиду спостерігалися нижчі рівні розвитку та прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) (Mann J.F. et al., 2017). Хоча механізми, за рахунок яких арГПП-1 знижують частоту несприятливих кардіоваскулярних подій, точно не встановлені, однією з причин позитивного впливу цих засобів на серцево-судинну систему може бути значна тривалість напіврозпаду діючої речовини. Слід також зазначити, що арГПП-1 покращують інші параметри кардіоваскулярного здоров'я, зокрема знижують систолічний артеріальний тиск, сприяють зменшенню маси тіла, мають власні сприятливі вазо- та кардіотропні ефекти (Nauck M.A. et al., 2017). Кардіоваскулярні переваги арГПП-1 ґрунтуються переважно на зниженні кількості несприятливих подій, пов'язаних з атеросклерозом.

Важливо, що відповідно до даних плацебо-контрольованих досліджень, усім арГПП-1 властива нейтральна дія на ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності, завдяки чому можливе їх застосування у пацієнтів із цим ускладненням ССЗ (Maruthur N.M. et al., 2016; Bain S. et al., 2017).

Окремим контингентом пацієнтів є особи з ХХН, що розвивається на тлі ЦД. Така коморбідна патологія асоціюється з надзвичайно високим ризиком ССЗ (The Emerging Risk Factor Collaboration, 2010) та потребує відповідного лікування. За визначенням, ХХН являє собою зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м² та/або стійку протеїнурію (співвідношення альбумін/креатинін у сечі > 3 мг/ммоль), які зберігаються понад 90 днів. Нормалізація глікемії може знизити ризик прогресування нефропатії (Wong M.G. et al., 2016), але досягти нормальних рівнів глюкози в пацієнтів із діабетичною ХХН досить складно. Причиною цього є те, що зменшення ШКФ обмежує застосування певних пероральних цукрознижувальних засобів (Roussel R. et al., 2015). Наприклад, метформін вважається сприятливим для пацієнтів із ХХН 1-3 стадії, однак тайванське обсерваційне дослідження зафіксувало зростання смертності на 35% у пацієнтів із ХХН 5 стадії, які приймали метформін (Hunq S.C., 2015). Таким чином, пацієнтам із ШКФ на рівні 30 мл/хв/1,73 м² слід призначати метформін з обережністю. Своєю чергою, ХХН може спричинити накопичення препаратів сульфонілсечовини, які виводяться нирками, підвищуючи тим самим імовірність розвитку гіпоглікемії (Scheen A.J., 2013). У міру погіршення функції нирок зростає роль інсуліну в досягненні глікемічного контролю, зокрема в пацієнтах на межі призначення нирковозамісної терапії. арГПП-1 ліраглутид, дулаглутид, семаглутид можуть застосовуватися за умов ШКФ > 15 мл/хв/1,73 м². Слід зауважити, що, відповідно до новітніх досліджень, ліраглутид характеризується нефропротекторною дією (Marso S.P. et al., 2016).

Довідка «ЗУ»

Єдиним ліраглутидом на фармацевтичному ринку України є препарат Віктоза («Ново Нордиск», Данія). Відмінні цукрознижувальні, а також кардіоваскулярні та нефропротекторні властивості лікарського засобу Віктоза обґрунтовують доцільність його застосування в пацієнтів із ЦД та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

Повний текст рекомендацій доступний онлайн за посиланням:
2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes,
and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration With the EASD:
The Task Force for Diabetes, Pre-Diabetes,
and Cardiovascular Diseases of the European Society
of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study
of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2019; Aug 31; [Epub ahead of print].

Підготувала **Лариса Стрільчук**

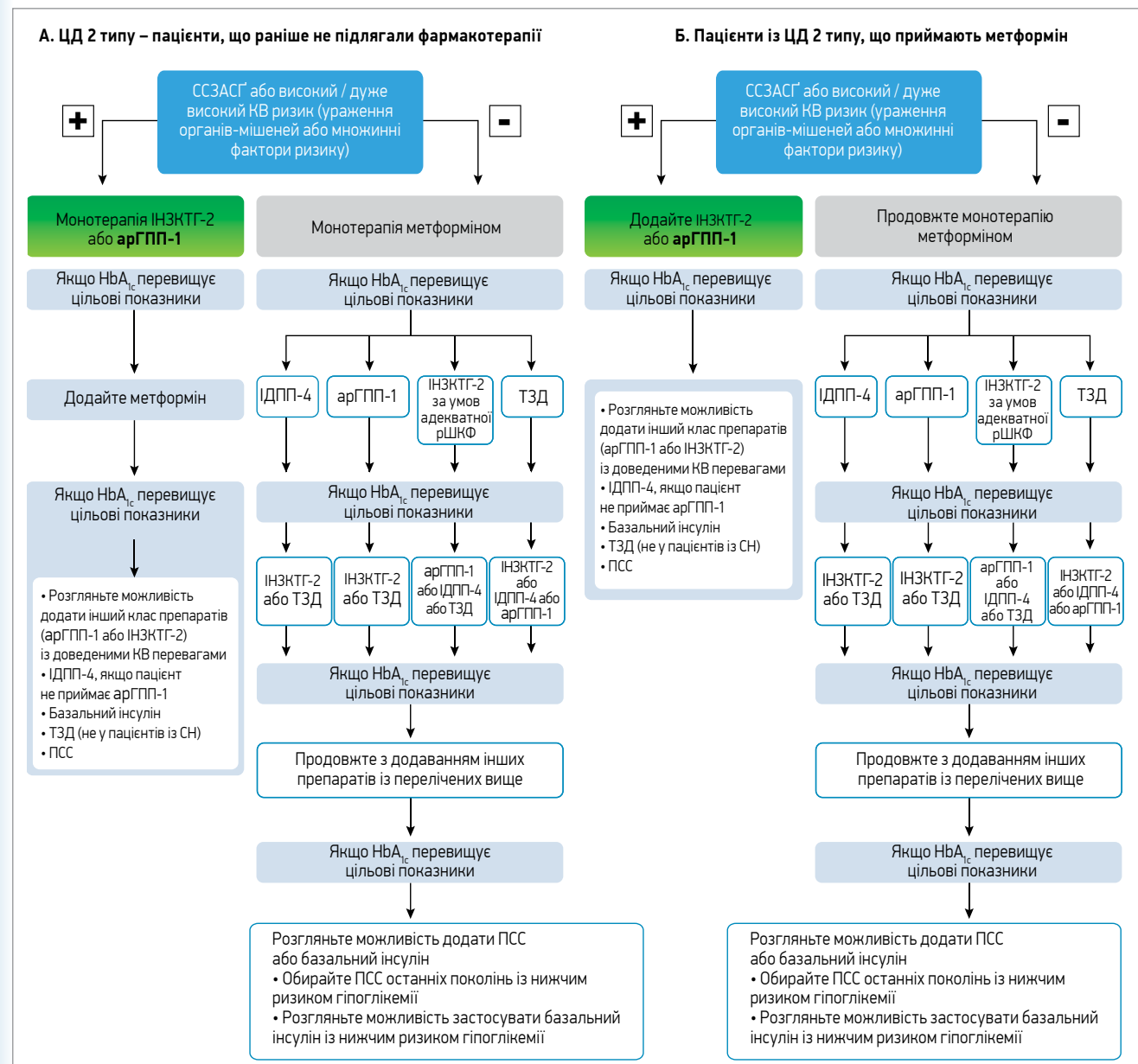


Рис. Алгоритм лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗАСГ або високим / дуже високим КВ ризиком

Примітки: ССЗАСГ – серцево-судинні захворювання атеросклеротичного генезу; КВ – кардіоваскулярний; ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2; арГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; ІДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4; ТЗД – тiazолідіоні; СН – серцева недостатність; ПСС – препарати сульфонілсечовини; рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації; HbA_{1c} – глікований гемоглобін.

VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

Доведені переваги
для пацієнтів
з цукровим
діабетом 2 типу^{1,2}



Істотне зниження
маси тіла²



Глюкозозалежне
зниження HbA1c²



Зниження ризиків
серцево-судинних
катастроф^{1,2*}

✓ Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу
2018 ADA^{***}/EASD консенсус рекомендує арГПП-1
з доведеним серцево-судинними перевагами³

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®)†

Реєстраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017. **Склад:** діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза — 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, ґрунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тіазолідиніону. При цьому дози метформіну і тіазолідиніону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктози® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з гліметіридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною — дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності. Порушення метаболізму і живлення: часто — гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто — зневоднення*. Розлади нервової системи: часто — головний біль, запаморочення. Розлади травної системи: дуже часто — нудота, діарея; часто — блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроентерогастральна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко — кишкова непрохідність; дуже рідко — (панкреатит, в тому числі некротичний панкреатит). Розлади серцево-судинної системи: часто — підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Розлади імунної системи: рідко — анафілактичні реакції. Інфекції та інвазії: часто — назофарингіт, бронхіт. Загальні розлади та стан місця введення: часто — втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто — нездужання. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів: нечасто — гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: часто — висипання; нечасто — кропив'янка, свербіж. Розлади з боку печінки та жовчних проток: нечасто — жовчнокам'яна хвороба, холецистит. Лабораторні дослідження: часто — підвищений рівень ліпази*, підвищений рівень амілази*. * Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювались. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C — 8°C) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C — 8°C). Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція з медичного застосування препарату Віктоза®.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. 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. 2018;41(12):2669-2701. * У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** Ново Нордск. *** Віктоза® — ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

ТОВ «Ново Нордск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.