

Контроль глікемії та зниження маси тіла — ключові складові лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Зростання поширеності ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2 типу – провідні загрози для громадського здоров'я у всьому світі. На долю ожиріння припадає 80-85% ризику розвитку ЦД 2 типу (Medical Research Council, 2015). З метою означення комбінації ожиріння, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та ЦД доктором Francine Kaufman було навіть запропоновано окремий термін – *diabesity*, що поєднує поняття діабету (*diabetes*) та ожиріння (*obesity*) (Chauhan H., 2012).

Запобігання набиранию ваги та зменшення маси тіла, навіть незначне (5%), здатні знизити ймовірність розвитку ускладнень діабету, а також загальний кардіоваскулярний ризик пацієнтів із ЦД 2 типу (Scheen A.J., Van Gaal L.F., 2014; Wing R.R. et al., 2011). В учасників програми Diabetes Prevention Program, які зменшили масу тіла на 5,6 кг за 2,8 року, відносний ризик розвитку ЦД 2 типу знизився на 58%, а застосування метформіну зменшило цей показник лише на 31% (Knowler W.C. et al., 2002). І навпаки, збільшення маси тіла під час протидіабетичного лікування є несприятливим та часто може бути причиною відтермінування необхідної інтенсифікації терапії (Ross S.A., 2013). Різні класи протидіабетичних препаратів по-різному впливають на масу тіла. Так, тіазолідиніони, препарати сульфонілсечовини, глініди й інсулін сприяють її збільшенню, а агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (ІНГКТ-2) – зменшенню (Garber A.J. et al., 2018). У провідних сучасних рекомендаціях з лікування ЦД 2 типу зазначається, що для терапії хворих з надмірною масою тіла чи ожирінням слід обирати медикаменти, які сприяють її зниженню або хоча б є нейтральними щодо неї (Davies M.J. et al., 2018).

Актуальність питання контролю глікемії та зменшення маси тіла в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу складно переоцінити. Саме цим аспектам діабетології були присвячені численні виступи провідних вітчизняних спеціалістів на онлайн-конференціях цього сезону.



Завідувачка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Надія Василівна Скрипник виступила з доповіддю «Сучасні підходи до лікування пацієнта із ЦД 2 типу», проілюструвавши свій виступ цікавим клінічним випадком.

За оцінками та прогнозами експертів, поширеність ЦД у віковій групі 20-79 років стрімко зростає; до 2040 року сумарна кількість хворих на ЦД зросте до 642 млн, 578 млн з яких становитимуть пацієнти із ЦД 2 типу. Паралельно відбуватиметься також збільшення кількості осіб з надмірною масою тіла чи ожирінням, в т. ч. дітей, що, ймовірно, є ключовим чинником зростання кількості хворих на діабет.

Клінічний випадок: пацієнтка К., 44 роки, скаржиться на підвищення цукру крові до 15,0 ммоль/л, підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/95 мм рт. ст., виражену слабкість, пітливість, надмірну вагу (маса тіла – 131 кг), оволосіння обличчя та середньої лінії живота, а також навколо ареол, порушення менструального циклу, пригнічення настрою, апатію. В анамнезі – ЦД (діагностовано близько 3 років тому), діабетична непроліферативна ретинопатія, дисліпідемія, синдром полікістозних яєчників, операція щодо кісти яєчника, гіпертонічна хвороба II ступеня, хронічна хвороба нирок (ХХН) I ступеня. Індекс маси тіла (ІМТ) – 45,0 кг/м², об'єм талії – 146 см, глікемічний профіль 10,2-11,4-8,6-12,5 ммоль/л, АТ на момент огляду – 147/86 мм рт. ст. Пацієнтка не курить, веде малорухливий спосіб життя. Обтяжена спадковість: мати хворіла на ЦД 2 типу та перенесла інсульт. Під час проведення дуплексного обстеження брахіоцефальних артерій виявлено атеросклеротичне ураження зі стенозом до 45%. Дані лабораторних аналізів: глікований гемоглобін (HbA_{1c}) 8,1%, інсулін крові 44,4 мкОд/мл, С-пептид 5,05 пг/мл (норма 0,9-7,1 пг/мл), індекс НОМА 10,25, лептин крові >100 нг/мл (норма 3,63-11,09 нг/мл), загальний холестерин (ЗХС) 5,7 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) 3,2 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) 0,9 ммоль/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) 32 Од, аланінамінотрансфераза (АЛТ) 56 Од, розрахована швидкість клубочкової фільтрації 94 мл/хв/1,73 м², альбумінурія 44 мг/добу; тиреотропний гормон, Т4 вільний, пролактин, тестостерон загальний – норма. Гіпоглікемії відсутні. На електрокардіограмі ритм синусовий, правильний, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Наразі приймає метформін 2000 мг/добу, еналаприл 10 мг/добу, аторвастатин 10 мг/добу. Повний діагноз пацієнтки мав такий вигляд: «ЦД 2 типу, середнього ступеня тяжкості в стадії декомпенсації. Інсулінорезистентність. Лептинорезистентність. Діабетична непроліферативна ретинопатія. ХХН I ступеня. Діабетична нефропатія. Альбумінурія. Жирова хвороба печінки. Неалкогольний діабетичний стеатоз (стеатогепатит). Ендокринно-обмінне ожиріння III ступеня. Дисліпідемія. Гіпертонічна хвороба II ступеня. Синдром полікістозних яєчників. Порушення менструального циклу. Гірсутний синдром. Метаболічний синдром. Атеросклероз».

Таких пацієнтів слід вести відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення діабету й Американської діабетичної асоціації (2019). Варто зауважити, що парадигма лікування ЦД за останні 10 років дуже змінилася; від

глюкозоцентричного підходу ми перейшли на пацієнт-орієнтований. Так, за наявності атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (ССЗ) препаратом першої лінії є метформін. Як препарати другої лінії можуть застосовуватися арГПП-1. Препарати цієї групи доцільно призначати й в разі переконливої потреби в мінімізації набрання маси тіла чи в її зниженні. Відповідно до стандартів лікування ЦД, виданих Американською діабетичною асоціацією (2020), під час обрання препарату другої лінії слід керуватися оцінкою встановлених ССЗ, ХХН або серцевої недостатності. В осіб з високим рівнем кардіоваскулярного ризику із встановленим ЦД 2 типу рішення щодо лікування арГПП-1 або ІНГКТ-2 для зниження ризику значимих кардіоваскулярних подій, серцевої недостатності, серцево-судинної смерті чи прогресування ХХН слід розглядати незалежно від вихідного рівня HbA_{1c} або індивідуалізованої цілі цього показника.

У прийнятих в Парижі перших спільних ендокринологічно-кардіологічних рекомендаціях Європейської асоціації з вивчення діабету та Європейського товариства кардіологів (2019) зазначається, що пацієнтам із ЦД і встановленими ССЗ атеросклеротичного генезу, а також високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком, які не приймають метформін, необхідно розпочинати лікування з арГПП-1 або ІНГКТ-2, а в разі недосягнення цільового HbA_{1c} необхідно додати метформін. Аналогічним хворим, котрі приймали метформін, варто додати до лікування арГПП-1 або ІНГКТ-2, а в разі недосягнення цільового HbA_{1c} – інший препарат із цих класів (потрійна терапія).

Згідно з настановами Європейського товариства кардіологів, ліраглутид рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ для зниження ризику смертності, а також значимих кардіоваскулярних подій.

Отже, пацієнтці притаманні типові ознаки, за наявності яких доцільно призначати арГПП-1: HbA_{1c} >7%, діагностоване ССЗ атеросклеротичного генезу, ІМТ ≥30 кг/м², високий / дуже високий кардіоваскулярний ризик. У такому випадку потрібно призначити ліраглутид (Віктоза®, «Ново-Нордиск») дозою 1,8 мг.

Багатогра́нний механізм дії ГПП-1, отже, й арГПП-1 включає пригнічення синтезу глюкози та ліпогенезу *de novo* в печінці, посилення чутливості тканин до інсуліну, сповільнення евакуації їжі зі шлунка, зниження апетиту, підвищення біосинтезу інсуліну, зниження глюकोзалежної секреції глюкагону, посилення проліферації β-клітин підшлункової залози, зменшення їх апоптозу, кардіо- та нейропротекцію. Мережевий метааналіз, у якому було порівняно зниження HbA_{1c} щодо вихідного рівня, з'ясував, що Віктоза® дозою 1,2 мг зменшує цей показник на 1,02%, а дозою 1,8 мг – на 1,18%. Ці результати перевищують зниження HbA_{1c} на тлі застосування плацебо, канагліфлозину 300 мг (0,79%), дапагліфлозину 10 мг (0,37%), емпагліфлозину 25 мг (0,61%) та ситагліптину 100 мг (0,58%).

Контроль маси тіла при ЦД 2 типу – другий за важливістю після контролю HbA_{1c} аспект лікування; її зниження на 5-10% сприяє нормалізації АТ, толерантності до глюкози, ліпідного профілю крові. За допомогою низки досліджень LEAD (LEAD1-6) доведено, що застосування ліраглутиду як монотерапії або додавання його до інших цукрознижувальних засобів забезпечує достовірне зменшення маси тіла (порівняно з контрольованою групою). Монотерапія ліраглутидом дозою 1,2 мг сприяла зниженню маси тіла на 2,1 кг, а дозою 1,8 мг – на 2,5 кг. Механізм впливу арГПП-1 на зниження маси тіла має потрійний характер: вплив на травну

систему полягає у сповільненні спорожнення шлунка та зменшенні секреції пепсину, вплив на гіпоталамус – у посиленні відчуття насичення та зниженні споживання енергії, а вплив на жирову тканину – в зменшенні кількості вісцерального жиру.

Крім того, ліраглутид зменшує ЗХС і ХС ЛПНЩ вираженіше за препарати, як-от розиглітазон (у серії досліджень LEAD на тлі прийому цього препарату ці показники навіть зростали), глімепірид, інсулін гларгін, ексенатид.

Лікування зазначеної хворої було змінено та включало такі компоненти: метформін 2000 мг/добу, Віктоза® (0,6 мг/добу підшкірно, через 1 тиждень – 1,2 мг/добу, через 1 тиждень – 1,8 мг/добу тривало), валсартан 160 мг/добу, розувастатин 20 мг/добу. Через 4 місяці лікування лабораторні показники значно покращилися: HbA_{1c} 7,1%, глікемічний профіль 6,2-8,4-9,4-6,5 ммоль/л, лептин крові 52,6 нг/мл, ЗХС 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВЩ 1,2 ммоль/л, АСТ 24 Од, АЛТ 36 Од. Пацієнтка схудла на 12 кг, АТ становив 130/75 мм рт. ст.

Професор Н.В. Скрипник підсумувала, що ліраглутид – це сила трьох ефектів: зниження глюкози, зменшення маси тіла та мінімізація кардіоваскулярних ризиків.



Доцент кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Надія Миколаївна Жердєва у своєму виступі також навести цікавий клінічний випадок пацієнта А., 1975 року народження, у якого вперше діагностували ЦД 2 типу.

Основні клініко-лабораторні параметри хворого були такими: зріст 172 см, маса тіла 167 кг, ІМТ 56,6 кг/м², HbA_{1c} 8,0%, індекс НОМА 7,4, лептин 25,39 нг/мл, тестостерон – вільний 2,03 нмоль/л (норма 8,04-28,10 нмоль/л), кортизол у добовій сечі – норма. Скарги на підвищений АТ, слабкість, біль у кінцівках, затерпання кінцівок. Протягом 2 років спостерігається в уролога щодо безпліддя, вводить препарати тестостерону. За порадою невропатолога (консультація стосовно затерпання кінцівок) звернувся до ендокринолога.

В цього пацієнта, безперечно, наявна інсулінорезистентність. Такому феномену властиві 4 рівні: за наявності останнього рівня пацієнти втрачають контроль над власним апетитом, що сприяє поглибленню ожиріння, отже, прогресуванню метаболічних розладів. Підвищений АТ, що спостерігається в цього хворого, є наслідком морбідного ожиріння, оскільки адипоцити здатні виробляти мінералокортикоїди, активуючи ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Можна сказати, що центральною проблемою пацієнта є саме ожиріння, оскільки ним опосередковані високий АТ, розлади сперматогенезу, а також метаболічні зміни (певною мірою). Ожиріння, інсулінорезистентність та ЦД 2 типу являють собою своєрідне хибне коло. 80% пацієнтів із ЦД 2 типу мають надмірну масу тіла чи ожиріння, а при перевищенні ідеальної маси тіла на 35-40% чутливість тканин до інсуліну знижується приблизно на 40%.

На жаль, великою проблемою є відсутність сприйняття ожиріння як захворювання: такий стан вважають хворобою лише 68% хворих і 88% лікарів. Часто вузькі спеціалісти лікують лише «свій» вузькопрофільний патологічний стан, не звертаючи уваги на фонове захворювання і не встановлюючи ожиріння як діагноз.

Зазначений пацієнт близько 20 років тому вже відзначав збільшення маси тіла та мав кілька невдалих спроб її зниження, однак категорично відмовився від метаболічної хірургії. Згодом було погоджено лікування за допомогою арГПП-1 (Віктоза®, «НовоНордиск»), яке швидко продемонструвало ефект: знизився АТ, нормалізувалися глікемія та індекс НОМА, дещо підвищився вміст тестостерону, зменшилася маса тіла. Під час локдауну через коронавірусну інфекцію пацієнт продовжив лікування Віктозою дозою 1,8 мг/добу і навіть за наявності підвищеного ризику набрання маси тіла при перебуванні в домашніх умовах зберіг попередні

Продовження на стор. 42.

Контроль глікемії та зниження маси тіла — ключові складові лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Продовження. Початок на стор. 41.

показники щодо неї. Слід зауважити, що під час карантинних заходів, коли пацієнт не може отримати очну консультацію лікаря в будь-який час, доцільно призначати максимально безпечну терапію, тобто препарати, що не спричиняють гіпоглікемії.

В обговоренні цього клінічного випадку брав участь завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан. Професор зауважив, що велике значення має контакт з пацієнтом, а також встановлення стосунків між хворим і лікарем на основі позитивних емоцій. Застосування негативних емоцій («заклювання» пацієнтів) є високоефективним на перших етапах спілкування, однак у довгостроковій перспективі такі хворі уникають свого лікаря та стають тривожними.



Завідувачка відділення клінічної ендокринології та вікової ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Оксана Олегівна Хижняк на Українському ендокринологічному практикумі представила до уваги аудиторії доповідь, присвячену оптимізації лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та підвищеною масою тіла.

На початку свого виступу професор О.О. Хижняк нагадала слухачам про сумні тенденції зростання поширеності ЦД та ожиріння, а також про взаємозв'язок цих станів, який реалізовується через інсулінорезистентність.

Патофізіологія ЦД 2 типу є добре вивченою; основні її ланки – резистентність тканин до інсуліну, зниження інкретинового ефекту, функціональна недостатність та зменшення кількості β -клітин. Всі ці елементи зазвичай наявні вже на стадії переддіабету. Фоновим станом є підвищена маса тіла чи ожиріння. Інкретиновий ефект – дуже важливий чинник природної регуляції глікемії; саме завдяки йому пероральне вживання глюкози супроводжується вираженим зростанням концентрації інсуліну в сироватці крові, ніж внутрішньовенне введення. Дією інкретинів обумовлено до 70% постпрандіальної секреції інсуліну. В пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігається інкретиновий дефект, тобто зниження інкретинового ефекту.

ГПП-1 являє собою природний гормон родини інкретинів, який секретується L-клітинами кишечника у відповідь на прийом їжі. ГПП-1 стимулює секрецію інсуліну лише тоді, коли рівень глікемії підвищений. Слід зауважити, що ГПП-1 впливає на всі етапи біосинтезу інсуліну та запобігає виснаженню його запасів. Активізація рецепторів ГПП-1, розташованих на епітеліальних клітинах підшлункової залози, зумовлює посилення проліферації та зниження апоптозу β -клітин, тобто спричиняє зростання їх кількості.

Ліраглутид (Віктоза®, «НовоНордіск») – аналог ендогенного ГПП-1 з гомологічністю структури до 97%. Нативному ГПП-1 людини властивий малий час напіврозпаду (1-2 хв після внутрішньовенного введення, 1,5 год після підшкірного введення), натомість пролонгована дія ліраглутиду (період напіврозпаду – 13 год) дозволяє вводити його 1 р/добу. Ключовими сприятливими ефектами ліраглутиду є зростання синтезу інсуліну, підвищення чутливості β -клітин до інсуліну, зниження глюкозозалежної секреції глюкозону, посилення відчуття насичення, зниження кардіоваскулярного ризику.

Потрійний вплив ліраглутиду на мозок, травну систему та жирову тканину дає змогу цьому препарату сприяти зниженню маси тіла за рахунок пришвидшення насичення, сповільнення спорожнення шлунка та зменшення вмісту вісцерального жиру. Важливо, що ліраглутид (Віктоза®) переважно впливає саме на вісцеральну жирову тканину, зменшуючи її вміст удвічі потужніше, ніж вміст підшкірної жирової клітковини, яка не має виразних ендокринно-метаболических ефектів. Численні дослідження реальної клінічної практики, що вивчали питання зменшення маси тіла на тлі лікування ліраглутидом, виявили, що цей препарат сприяє зниженню маси тіла на 1,5-8,1 кг (у більшості досліджень – на 3,5-4,1 кг) залежно від когорти пацієнтів, тривалості дослідження й інших чинників. Ліраглутиду притаманний також сприятливий вплив на індекс НОМА-В, який переважає аналогічний вплив ситагліптину.

В одній з доповідей, представлених на 80-х наукових читаннях Американської діабетичної асоціації (2020,

онлайн-формат), було представлено результати дослідження, яке продемонструвало, що додавання арГПП-1 до двох пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) забезпечує вираженіше зниження HbA_{1c} та маси тіла, ніж додавання третього ПЦЗП або інсуліну. Мережевий метааналіз також виявив, що ліраглутид (Віктоза®) дозою 1,2 та 1,8 мг дає можливість знизити HbA_{1c} на 1,02 та 1,8% відповідно.

Одним з наріжних каменів доказової бази ліраглутиду є випробування LIRA-PRIME – рандомізоване дослідження ліраглутиду порівняно із ПЦЗП в умовах первинної ланки медичної допомоги в пацієнтів із ЦД 2 типу та неможливістю досягти контролю за допомогою метформіну. Автори випробування ставили собі запитання щодо того, чи зможе додавання ліраглутиду до метформіну забезпечити кращу підтримку глікемії, ніж додавання ще одного ПЦЗП. ПЦЗП, що призначалися пацієнтам цього дослідження, включали ІНГКТ-2 (47,9%), інгібітори дипептидилпептидази-4 (39,7%), препарати сульфонілсечовини (10,8%), тіазолідиндіони (1,1%), інгібітори альфа-глюкозидази (0,5%). Період часу до неадекватного контролю глікемії на тлі прийому ліраглутиду був на 44 тиж довшим, ніж на тлі прийому ПЦЗП. Що стосується HbA_{1c} , то вихідний середній рівень цього показника у групах ліраглутиду та ПЦЗП становив 8,2 та 8,1% відповідно, а після лікування знизився на 1,4% у групі ліраглутиду та на 1,1% у групі ПЦЗП ($p < 0,0001$).

У дослідженні LEADER, що стосувалося серцево-судинних ризиків у пацієнтів із ЦД 2 типу, взяли участь 9340 хворих, рандомізованих у групи ліраглутиду та плацебо. Усім призначалася стандартна терапія ССЗ. Імовірність серцево-судинної смерті у групі ліраглутиду була на 22% меншою, нефатального інфаркту – на 12% меншою, а нефатального інсульту – на 11% меншою, ніж у групі плацебо.

Отже, ліраглутид – це не лише якісний контроль глікемії та HbA_{1c} , а й зменшення маси тіла і зниження кардіоваскулярного ризику. Останнє відображено в чинних клінічних рекомендаціях ендокринологічного та кардіологічного профілю.



Завідувачка кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Марина Володимирівна Власенко також висвітлює у своїй доповіді тему ін'єкційної терапії ЦД 2 типу за допомогою ліраглутиду.

Незважаючи на всі удосконалення в галузі діабетології, головною проблемою в лікуванні ЦД залишається неможливість досягти цільового рівня глікемії. Для більшості дорослих пацієнтів із ЦД рекомендовані цільові показники є такими: $HbA_{1c} < 7\%$, глікемія натще 4,4-7,2 ммоль/л, пікова глікемія після їжі – 10 ммоль/л. Останній показник має визначатися через 1-2 год після початку прийому їжі, якщо, незважаючи на досягнення цільової глікемії натще, рівень HbA_{1c} залишається високим.

За статистичними даними, понад 50% хворих із ЦД 2 типу перебувають поза межами показників контролю глікемії. Відповідно до даних дослідження GUIDANCE ($n=7597$), HbA_{1c} не перевищує 7% лише в 36% італійських пацієнтів, 39% британських і 49% німецьких хворих. Серед проаналізованих європейських країн найкращою є ситуація в Нідерландах, де цільового показника досягають 71% пацієнтів із ЦД 2 типу. Слід зауважити, що й після призначення інсуліну компенсація ЦД спостерігається не завжди.

За проектом Changing Diabetes Barometer, який в Україні проведено у 2013 році, в усіх регіонах країни було встановлено експрес-аналізатори для визначення HbA_{1c} (1000 шт.) і надано 100 тест-систем на кожен прилад. Відповідно до результатів 85 500 вимірювань, проведених у рамках цього проекту, HbA_{1c} у межах 4-7% спостерігався у 25% обстежених, 7-9% – у 28%, 9-14% – в 43%, >14% – в 4%.

За даними І.М. Кондрацької (2019), тест на визначення HbA_{1c} проводився лише 64% вітчизняних пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують інсулін. У понад половини з них отриманий результат перевищував 8%. У 87% хворих було діагностовано декомпенсацію діабету.

Наведена вище статистика є дуже сумною, оскільки встановлено, що частота ускладнень ЦД залежить від рівня HbA_{1c} . Так, сумарна частота усіх ускладнень за умов $HbA_{1c} < 6\%$ становить 35,9/1000 пацієнтів на рік, а за умов $HbA_{1c} > 10\%$ – уже 124,9/1000 пацієнтів на рік. Аналогічна тенденція спостерігається щодо смертності від діабету та смертності від усіх причин, інфаркту міокарда, інсульту, ампутацій нижньої кінцівки, мікроангіопатій, серцевої недостатності.

В патофізіологічному ланцюгу розвитку ЦД беруть участь резистентність тканин до інсуліну, функціональна недостатність та зменшення кількості β -клітин, інкретиновий дефект. Підґрунтям цих станів часто є ожиріння.

Сучасні алгоритми лікування ЦД передбачають визначення лікарської тактики на основі наявності ССЗ атеросклеротичного генезу та ХХН. Пацієнтам з діагностованими ССЗ рекомендовано призначення метформіну, а як другу лінію – нові цукрознижувальні засоби з доведеними кардіоваскулярними перевагами, зокрема препарати групи арГПП-1 (ліраглутид).

У дослідженні LIRA-PRIME ефективність ліраглутиду порівнювалася з ефективністю ПЦЗП; контингент дослідження склали пацієнти із ЦД 2 типу, які лікувалися на первинній ланці медичної допомоги та не досягли контролю діабету за допомогою метформіну. Більшість хворих із ЦД 2 типу лікуються саме на первинній ланці, однак рандомізовані контрольовані дослідження продовжують проводитися на рівні спеціалізованої медичної допомоги. У зв'язку із прогресивною природою ЦД 2 типу для підтримки рівня цільових показників часто необхідна інтенсифікація лікування, але в реальній клінічній практиці перешкодою часто є терапевтична інерція. Інтенсифікація лікування нерідко супроводжується фрустрацією, розчаруванням і відчуттям особистої поразки в пацієнтів.

До дослідження було залучено 1994 осіб із ЦД 2 типу віком >18 років з HbA_{1c} 7,5-9,0%, які не досягли контролю за допомогою монотерапії метформіном. Середній вік хворих становив 57,4 року, середня тривалість ЦД – 7,2 року, 47,6% складали жінки. Терапію цих пацієнтів інтенсифікували за допомогою ліраглутиду (1,8 мг/добу) чи різних ПЦЗП (ІНГКТ-2, інгібіторів дипептидилпептидази-4, препаратів сульфонілсечовини тощо). Середня зміна HbA_{1c} від вихідного рівня до останнього вимірювання на тлі лікування ліраглутидом склала 1,4%, на тлі прийому ПЦЗП – 1,1%. Час до неадекватного контролю глікемії за прийому ліраглутиду був на 44 тиж довшим, ніж за вживання ПЦЗП (109 проти 65 тиж), а час до передчасного припинення лікування з будь-якої причини – на 28 тиж довшим (80 проти 52 тиж). Автори зробили висновок, що в пацієнтів із ЦД в умовах реальної клінічної практики на рівні первинної ланки медичної допомоги інтенсифікація ліраглутидом спричиняла кращу підтримку глікемічного контролю і вираженіше зниження HbA_{1c} та маси тіла порівняно із ПЦЗП на тлі однакової частоти небажаних побічних ефектів, а також епізодів гіпоглікемії.

Висока ефективність ліраглутиду обумовлена багатогранною дією ГПП-1 в організмі людини: зниженням ліполізу, пригніченням апетиту, підсиленням відчуття насичення, а також синтезу інсуліну та зменшенням синтезу глюкозону, активацією утилізації глюкози, сповільненням спорожнення шлунка тощо. Перелічені властивості роблять препарати групи арГПП-1 своєрідною «мрією діабетолога», оскільки вони не лише забезпечують стабільний глікемічний контроль, а й мають перспективи для профілактики ЦД 2 типу, покращують контроль над харчуванням, володіють потенціалом до зниження ССЗ і смертності, а також профілактики й лікування нейродегенеративних захворювань.

Підґрунтям патофізіологічного впливу ЦД на розвиток ССЗ є розвиток окисного стресу й активація протеїніназ унаслідок гіперглікемії, інсулінорезистентності та збільшення вмісту вільних жирних кислот. Своєю чергою, окисний стрес і каскади реакцій, запущені протеїніназами, сприяють розвитку запалення, вазоконстрикції та тромбозів, а арГПП-1 здатні протидіяти цим процесам, покращуючи функцію ендотелію, зменшуючи проліферацію гладких м'язів судин, запобігаючи васкулярному запаленню і накопиченню ліпідів. Комплексний кардіометаболічний вплив арГПП-1 на глікемію, масу тіла, АТ, метаболізм ліпідів і запалення дозволяє виражено знижувати кардіоваскулярні ризики. Програма випробувань ліраглутиду LEAD довела, що він сприяє зменшенню систолічного АТ на 2,7-2,9 мм рт. ст. (залежно від дози) та зниженню ЗХС, ХС ЛПНЩ і тригліцеридів, а дослідження LEADER продемонструвало кардіоваскулярні переваги цього препарату, що проявляються зменшенням кардіоваскулярної смертності, а також нефатальних інфарктів міокарда й інсультів.

Отже, в сучасній діабетології найважливішими складовими лікування ЦД 2 типу є контроль HbA_{1c} і маси тіла пацієнта. Застосування таких препаратів, як ліраглутид, дозволяє одночасно досягти цих результатів.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

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
2019 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 тіазолідиндіону. При цьому дози метформіну і тіазолідиндіону, 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'єкції 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 глімепіридом (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, гастроєзофагеальна 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 вимірювалися. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C — 8°C). 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 Нордиск, 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. Buse, John B., et al. "2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." Diabetologia (2019): 1-8.
- * У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** Ново Нордиск. *** Віктоза® — ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

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