

Нові можливості зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: позиція провідних вітчизняних експертів

Сьогодні можна з упевненістю констатувати той факт, що протягом останніх років відбулася кардинальна зміна пріоритетів у веденні пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу: на перший план виходить уже не контроль глікемії, а профілактика ускладнень цього серйозного захворювання, покращення прогнозу життя пацієнтів і підвищення його якості. Безумовно, насамперед це стосується запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень ЦД 2 типу, адже саме вони, як добре відомо, є провідною причиною смерті таких пацієнтів. Така, без перебільшення революційна, зміна парадигми ведення хворих на ЦД 2 типу стала можливою завдяки появі в розпорядженні лікарів інноваційних лікарських засобів, які поряд із власне цукрознижувальним ефектом переконливо довели здатність зменшувати ризик розвитку серцево-судинних ускладнень ЦД 2 типу, – агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2). Наразі препарати цих двох класів включені в консенсусні рекомендації Американської діабетологічної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD), оновлені наприкінці минулого року. Кому, коли та як саме слід призначати ці препарати та яким чином має бути налагоджена співпраця між ендокринологами й кардіологами в зазначеному напрямі – ці важливі практичні питання стояли на порядку денному Ради експертів щодо корекції серцево-судинних ризиків у пацієнтів із ЦД 2 типу, що відбулася 31 січня в м. Києві. Участь у цьому заході взяли провідні експерти в галузі ендокринології та кардіології з різних регіонів України.



професор Борис Микитюк Маньковський.

Із програмною доповіддю, присвяченою еволюції фармако-терапії ЦД 2 типу та її сучасним можливостям, виступив завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), заслужений діяч науки і техніки України, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Борис Микитюк Маньковський.

– Провідною причиною непрацездатності та смерті пацієнтів із ЦД 2 типу є саме серцево-судинні захворювання (ССЗ), на які страждають близько третини таких хворих. За даними систематичного огляду клінічних досліджень, виконаних протягом 2007-2017 рр., було вкотре підтверджено, що найпоширенішими ССЗ серед пацієнтів із ЦД 2 типу залишаються атеросклероз та ішемічна хвороба серця (Einarsson T.R. et al., 2018); смертність серед хворих на ЦД 2 типу все ще є вищою, ніж в осіб без цього захворювання. При цьому, на жаль, нині менш ніж 5% пацієнтів у світі отримують лікування інноваційними цукрознижувальними засобами з доведеними кардіопротекторними ефектами, тобто препаратами класів арГПП-1 та іНЗКТГ-2. Слід зазначити, що з-поміж представників класу арГПП-1 у нашій країні на сьогодні доступний ліраглутид, а з класу іНЗКТГ-2 – емпагліфлозін і дапагліфлозін. Згідно з аналізом лікарських призначень, зроблених 1 574 508 пацієнтам із ЦД 2 типу (база даних «Моріон», 2018), у 2018 р. в Україні арГПП-1 приймали 0,2% пацієнтів, іНЗКТГ-2 – 4% пацієнтів. Це свідчить про те, що наразі лікарі ще не повною мірою усвідомили факт існування препаратів, які дійсно впливають на прогноз захворювання та життя пацієнтів із ЦД 2 типу, та все ще перебувають у полоні концепції глюкозоцентричності – пріоритетності зниження рівнів глікемії як ключової мети лікування. Проте фактично у світлі останніх міжнародних рекомендацій, які побачили світ у другій половині 2019 р., препарати класів арГПП-1 та іНЗКТГ-2 у складі комплексного лікування сьогодні має отримувати переважна більшість пацієнтів із ЦД 2 типу, оскільки ці засоби дійсно дають змогу подовжити життя пацієнтів і покращити його якість за рахунок зниження частоти розвитку ускладнень, найперше з боку серцево-судинної системи та нирок. Серед наявних на українському фармацевтичному ринку представників цих двох класів інноваційних протидіабетичних засобів здатність знижувати серцево-судинну смертність (ССС) серед пацієнтів із ЦД 2 типу на сьогодні переконливо доведена для арГПП-1 ліраглутиду й іНЗКТГ-2 емпагліфлозину, дапагліфлозину.

Отже, з плином часу терапія ЦД 2 типу зазнала еволюції: так, якщо початково як її мета розглядався виключно контроль глікемії, то згодом поруч із цим повноправними цілями лікування стали зниження

ССС і частоти тяжких небажаних серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular event, MACE), а нещодавно, у 2017-2018 рр., до них додалося також зниження частоти розвитку серцевої недостатності (СН) і ризику прогресування захворювань нирок. Окрім того, у XX-XXI ст. відбувалася й еволюція розуміння зв'язку між ЦД та ССЗ. Спочатку вважалося, що ЦД і параметри глікемії є факторами ризику ССЗ та ССС, а серцево-судинні ускладнення – основною причиною інвалідації та смерті хворих на ЦД. Згодом було продемонстровано, що контроль факторів серцево-судинного ризику в плані збільшення тривалості життя має більше значення, ніж глікемічний контроль при ЦД. І нарешті, нині ми розуміємо, що певні сучасні лікарські засоби, а саме арГПП-1 та іНЗКТГ-2, можуть стати не тільки антигіперглікемічними, а й кардіопротекторними препаратами.

Наприкінці минулого року було оновлено алгоритм і консенсусні рекомендації ADA та EASD із корекції гіперглікемії при ЦД 2 типу (Buse J.B. et al., 2019). Згідно з цим документом, першою лінією терапії залишаються метформін і корекція способу життя, включно з контролем маси тіла та фізичною активністю. При цьому експерти ADA й EASD рекомендують розглядати рішення про лікування пацієнтів групи високого ризику зі встановленим діагнозом ЦД 2 типу препаратом класу арГПП-1 або іНЗКТГ-2 з метою зниження частоти МАСЕ, госпіталізацій із приводу СН, серцево-судинної смерті чи сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) незалежно від вихідного рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) або індивідуального цільового рівня HbA_{1c}. З метою уникнення клінічної інерції слід регулярно переглядати та модифікувати терапію (кожні 3-6 міс). Водночас у виданих наприкінці серпня 2019 р. Рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства (ESC) та EASD із лікування та профілактики ССЗ у пацієнтів із ЦД або предіабетом (Cosentino F. et al., 2019) пропонується ще більш революційний підхід: пацієнтам із дуже високим / високим серцево-судинним ризиком (наприклад, пацієнтам з ураженням органів-мішеней або наявністю кількох



факторів ризику) та вперше діагностованим ЦД 2 типу першою лінією цукрознижувальної терапії слід призначати арГПП-1 або іНЗКТГ-2.

Якщо підсумувати ключові зміни, внесені експертами ADA й EASD в алгоритм лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, то можна вкотре констатувати закріплення позицій для двох класів сучасних цукрознижувальних препаратів – арГПП-1 та іНЗКТГ-2. Консесусний документ сформулював такі рекомендації:

- пацієнтам із ЦД 2 типу та діагностованим ССЗ атеросклеротичного генезу (перенесений інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, нестабільна стенокардія зі змінами на електрокардіограмі, ішемія міокарда, підтверджена даними візуалізаційного дослідження чи стрес-тесту, перенесена ревазуляризація коронарних, сонних або периферичних артерій), для котрих МАСЕ становлять найбільшу загрозу, оскільки найвищим рівнем доказовості в плані зниження їх ризику характеризуються арГПП-1;

- для зниження ризику МАСЕ призначення арГПП-1 може також бути розглянуте в пацієнтів із ЦД 2 типу без діагностованого ССЗ за наявності індикаторів високого ризику, а саме пацієнтам віком ≥ 55 років з істотним ($>50\%$) стенозом коронарних артерій, сонних артерій чи артерій нижніх кінцівок, гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), значенням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) <60 мл/хв/1,73 м² або альбумінурією.

Що стосується іНЗКТГ-2, то їх рекомендують призначати:

- пацієнтам із діагностованим ССЗ атеросклеротичного генезу чи без нього, але за наявності СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ ($<45\%$) або ХХН (рШКФ – від 30 до ≤ 60 мл/хв/1,73 м² або співвідношення альбумін/креатинін у сечі >300 мг/г), оскільки саме іНЗКТГ-2 характеризуються найвищим рівнем доказовості щодо сповільнення прогресування СН і ХХН;

- пацієнтам із ЦД 2 типу та СН (особливо за наявності зниженої ФВ ЛШ) з метою зниження частоти госпіталізацій із приводу СН, МАСЕ та ССС.

Таким чином, ADA й EASD роблять першу спробу диференціювати ці дві групи препаратів за клінічними перевагами кожної з них.

Отже, інноваційні препарати класів арГПП-1 та іНЗКТГ-2 отримують дедалі вагомішу доказову базу в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу саме як засоби кардіопротекції, вони мають бути обов'язково включені в усі режими цукрознижувальної терапії незалежно від рівня HbA_{1c}. Ці сучасні класи цукрознижувальних препаратів, без перебільшення, започаткували нову еру в лікуванні ЦД 2 типу, оскільки поряд з іншими перевагами вони демонструють наявність вираженого впливу на серцево-судинні ризики. Проте дотепер відкритими залишаються питання про механізми реалізації кардіопротекції на тлі застосування нових класів неінсулінових цукрознижувальних препаратів, про розробку алгоритму взаємодії кардіолога й ендокринолога при веденні коморбідного пацієнта (ЦД 2 типу + ССЗ або високий / дуже високий серцево-судинний ризик) і, найважливіше, про подальше диференціювання клінічних портретів пацієнтів, яким доцільно призначати саме іНЗКТГ-2 або арГПП-1.

Продовження на стор. 12.

Нові можливості зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: позиція провідних вітчизняних експертів

Продовження. Початок на стор. 11.



Керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, член-кореспондент НАМН України, член правління ESC, доктор медичних наук, професор Олександр

Миколайович Пархоменко розглянув особливості дизайну клінічних досліджень та їх основні результати щодо впливу арГПП-1 та іНЗКТГ-2 на серцево-судинні події в пацієнтів із ЦД 2 типу.

– Ми живемо в епоху зміни парадигми лікування хворого на ЦД 2 типу – від сфери компетенції суто ендокринологів до застосування командного, міждисциплінарного підходу, найбільш значущою ланкою якого, безумовно, є взаємодія між ендокринологами, кардіологами та сімейними лікарями. З'явилися інноваційні препарати для лікування ЦД 2 типу, що чинять позитивний вплив на серцево-судинний ризик, – арГПП-1 та іНЗКТГ-2. Було проведено значну кількість досліджень з оцінки клінічної безпеки цих лікарських засобів, змінилися також вимоги до реєстрації та планування клінічних випробувань.

Серед пацієнтів із ЦД 2 типу завжди велика частка хворих, які вже перенесли інфаркт міокарда, інсульт, мають стенокардію, СН й атеросклероз. У серпні 2019 р. були видані консенсусні Рекомендації ESC та EASD із лікування та профілактики ССЗ у пацієнтів із ЦД або предіабетом (Cosentino F. et al., 2019), у яких підкреслюється: саме кардіолог відіграє ключову роль у проведенні скринінгу ЦД 2 типу в пацієнтів із ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком, здійснює агресивне лікування патологічних станів, що є встановленими факторами ризику ССЗ, а віднедавна й може включати в схеми лікування хворих на ЦД 2 типу нові цукрознижувальні засоби з доведеними перевагами в плані зниження серцево-судинної захворюваності та смертності.

Нові рекомендації ESC та EASD із лікування та профілактики ССЗ у пацієнтів із ЦД або предіабетом змінили погляд на значущість серцево-судинних ризиків. Експерти ESC та EASD рекомендують призначати іНЗКТГ-2 й арГПП-1 як препарати першої лінії пацієнтам, які раніше не отримували фармакотерапії та мають ССЗ атеросклеротичного генезу чи високий / дуже високий серцево-судинний ризик, а також хворим, які вже отримували лікування метформіном і мають ССЗ атеросклеротичного генезу чи високий / дуже високий серцево-судинний ризик, причому незалежно від рівня HbA_{1c}. Ці рекомендації наразі мають рівень доказовості А в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

Безперечно, на прийняття лікарями конкретних клінічних рішень під час ведення пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ (або високим / дуже високим серцево-судинним ризиком) істотно впливають результати сучасних клінічних досліджень. Зміни макроваскулярного ризику на тлі застосування різних препаратів класів арГПП-1 та іНЗКТГ-2 вивчалися в цілій низці масштабних клінічних досліджень з оцінки серцево-судинних наслідків терапії: для іНЗКТГ-2 – у дослідженнях EMPA-REG OUTCOME (емпагліфлозин, n=7020), DECLARE-TIMI 58 (дапагліфлозин, n=17 160) і в програмі CANVAS (канагліфлозин, n=10 142); для арГПП-1 – у дослідженнях LEADER (ліраглутид, n=9340), SUSTAIN-6 (семаглутид, n=3297), PIONEER (пероральний семаглутид, n=3183) та REWIND (дулаглутид, n=9901).

Достовірне зниження макроваскулярного ризику було констатовано в 4 завершених клінічних випробуваннях з оцінки інноваційних протидіабетичних препаратів: LEADER, SUSTAIN-6, EMPA-REG OUTCOME та в програмі CANVAS (Sattar N. et al., 2017). 3-поміж представників класу арГПП-1 достовірні переваги щодо зниження MACE в клінічних дослідженнях продемонстрували ліраглутид, альбіглутид і семаглутид.

Щодо іНЗКТГ-2 на підставі аналізу результатів досліджень EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58

і програми CANVAS було встановлено, що позитивний вплив препаратів цього класу на частоту розвитку MACE в пацієнтів із ЦД 2 типу реалізується за рахунок зменшення частоти госпіталізацій із приводу СН і ССС. Переваги іНЗКТГ-2 щодо впливу на частоту госпіталізацій із приводу СН були підтверджені в рамках як клінічних досліджень (EMPA-REG OUTCOME, програма CANVAS), так і досліджень з оцінки ефективності препаратів в умовах реальної практики (CVD-REAL, EASEL).

Якщо виділити два дослідження з оцінки арГПП-1 та іНЗКТГ-2, найбільш подібні за контингентом включених у них пацієнтів і кардіологічною складовою комплексного лікування (статиноterapia), то достатньо близькими за цими характеристиками будуть дослідження EMPA-REG OUTCOME (вивчався емплагліфлозин) і LEADER (вивчався ліраглутид). При порівнянні результатів цих двох масштабних клінічних досліджень виявляється, що в них вдалося досягти не лише зменшення частоти первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда та нефатальний інсульт), а й достовірного зниження показників власне ССС, а саме вона є одним із найважливіших критеріїв, що оцінюється при реєстрації нових показань до застосування препаратів при тій чи іншій патології. Цікаво, що не було виявлено вираженого впливу емплагліфлозину (як й інших іНЗКТГ-2) на частоту розвитку нефатального інсульту, а вплив на розвиток нефатального інфаркту міокарда також не був достовірним, хоча загалом відзначалася тенденція до зниження частоти його виникнення. При цьому, на відміну від арГПП-1, було виявлено неочікувано виражений вплив іНЗКТГ-2 на розвиток СН і частоту госпіталізацій із приводу СН. Отож основна відмінність між арГПП-1 та іНЗКТГ-2 полягає в особливостях їх впливу на конкретні серцево-судинні ускладнення, а отже, іНЗКТГ-2 матимуть клінічну перевагу в пацієнтів, які потребують вторинної профілактики прогресування СН (пацієнти з перенесеним інфарктом міокарда та вже наявною СН). Слід зазначити, що майже відразу після видання рекомендацій ESC та EASD було завершено клінічне дослідження DAPA-HF, результати якого також підтвердили викладену в цих рекомендаціях концепцію про пріоритетне призначення іНЗКТГ-2 як засобів для запобігання та лікування СН.

Що стосується арГПП-1, то на тлі застосування ліраглутиду в ході дослідження LEADER дуже істотно (на 22%) та достовірно знижувалися як власне ССС, так і частота досягнення комбінованої первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда та нефатальний інсульт). При цьому ліраглутид переконливо засвідчив свій високий профіль безпеки: на тлі його застосування не відзначалося достовірного збільшення частоти гіпоглікемій.

Отже, аналіз основних несприятливих MACE в клінічних дослідженнях з оцінки серцево-судинних наслідків демонструє, що **серцево-судинні переваги арГПП-1 більшою мірою специфічні для атеросклеротичних серцево-судинних подій** (нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт і серцево-судинна смерть), натомість **переваги іНЗКТГ-2 очевидні щодо госпіталізації з приводу СН і ССС**.

Після програмних доповідей відбулася активна дискусія, під час якої експерти наголосили на вирішальному значенні розуміння ендокринологами, кардіологами та сімейними лікарями практичних аспектів упровадження новітніх рекомендацій із ведення пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим серцево-судинним ризиком. Звичайно, практика призначення цукрознижувальної терапії має змінитися, препарати з класів арГПП-1 та іНЗКТГ-2 повинні призначатися набагато ширше, ніж тепер. Було окреслено клінічні портрети пацієнтів, яким доцільно призначати саме арГПП-1, і хворих, у яких найкращим вибором стануть іНЗКТГ-2. Зокрема, акцент було зроблено на тому, що, оскільки крім кардіопротекторних властивостей терапія ліраглутидом характеризується достовірним позитивним впливом на масу тіла пацієнтів із її надлишком або ожирінням, зазначений арГПП-1 доцільно призначати саме цій дуже значній за своєю кількістю категорії хворих на ЦД 2 типу. Поза сумнівом, арГПП-1 також є препаратами першого вибору в пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ атеросклеротичного генезу, котрі вже мали MACE в анамнезі. Завдання лікарів первинної ланки охорони здоров'я та кардіологів – верифікувати маркери клінічної маніфестації атеросклеротичного ураження органів-мішеней у пацієнтів із ЦД 2 типу, тим самим виокремивши категорію осіб, яким насамперед показане призначення арГПП-1. З іншого боку, якщо в пацієнта із ЦД 2 типу має місце СН або ХХН, у цих клінічних ситуаціях пріоритет варто віддати призначенню іНЗКТГ-2. За потреби в одночасній кардіоренальній протекції можливе призначення комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ-2.

Підготувала **Олена Зотова**



РЕЗОЛЮЦІЯ РАДИ ЕКСПЕРТІВ

31 січня 2020 року, м. Київ

1. Ключові цілі терапії ЦД 2 типу – покращення якості життя пацієнтів і збільшення його тривалості.
2. У пацієнтів із ЦД 2 типу та високим / дуже високим серцево-судинним ризиком (або з діагностованими ССЗ) доцільно призначати два класи препаратів: іНЗКТГ-2 або арГПП-1.
3. арГПП-1 передусім доцільно рекомендувати пацієнтам із ЦД 2 типу з вираженими клінічними проявами атеросклеротичного ураження судин, а також хворим із надлишковою масою тіла чи ожирінням.
4. іНЗКТГ-2 передусім доцільно рекомендувати пацієнтам із ЦД 2 типу з метою профілактики розвитку та сповільнення прогресування СН, а також із метою сповільнення прогресування ХХН.
5. Із метою підвищення стандартів надання медичної допомоги пацієнтам із поєднаною патологією (ЦД 2 типу + ССЗ) необхідні співпраця кардіологів та ендокринологів для своєчасної діагностики серцево-судинних ризиків й оптимального підбору медикаментозної терапії, а також для каскадування знань щодо сучасних можливостей комплексного підходу до лікування ЦД серед лікарів, у тому числі лікарів первинної ланки.

Борис Микитович Маньковський
Член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Олександр Миколайович Пархоменко
Член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Марина Володимирівна Власенко
д.м.н., професор, завідувачка кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Надія Василівна Пасечко
д.м.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського

Аліна Мечиславівна Урбанович
д.м.н., професор, завідувачка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Любов Костянтинівна Соколова
д.м.н., керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Лариса Анатоліївна Міщенко
д.м.н., завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Олеся Вадимівна Зінич
д.м.н., завідувачка відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»



Після завершення Ради експертів керівник відділу діабетології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова відповіла на декілька запитань кореспондента газети «Здоров'я України».

? Діабетологія – наука, що швидко розвивається, про це свідчать практично щорічні зміни в стандартах ведення хворих на ЦД. У грудні 2019 р. опубліковано оновлений консенсус ADA/EASD із корекції гіперглікемії при ЦД 2 типу. Які основні відмінності цієї практичної настанови від раніше опублікованих?

– Після появи спільних рекомендацій ESC/EASD, які були представлені на конгресі ESC у 2019 р., виникло дуже багато дискусій із приводу місця нових класів цукрознижувальних препаратів, ролі метформіну в лікуванні ЦД 2 типу. Нові рекомендації викликали значний інтерес не тільки в ендокринологів, а й у кардіологів.

Ключовою відмінністю консенсусу ADA/EASD від вищезгаданих рекомендацій є спонукання до максимальної індивідуалізації лікування та використання конкретних цукрознижувальних засобів. Препарати, що належать до класу іНЗКТГ-2 й арГПП-1, довели свою перевагу в пацієнтів із ССЗ атеросклеротичного генезу. Включення їх до схеми терапії відповідних категорій пацієнтів забезпечує істотне поліпшення прогнозу, в тому числі зниження ССС. Принциповою відмінністю нового консенсусу є положення, згідно з яким ці препарати обов'язково мають входити до схеми терапії пацієнтів із ЦД 2 типу та високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком, незалежно від рівня HbA_{1c}.

У новому консенсусі ADA/EASD істотно розширився фокус уваги до зміни способу життя, навчання пацієнтів контролю захворювання. Крім того, сформульовано принципово нові положення, важливі не тільки в розрізі призначення цукрознижувальної терапії, а й загалом для ведення пацієнтів із ЦД 2 типу. Імовірно, найсуттєвішою зміною став вибір медикаментозної терапії у хворих на ЦД 2 типу із ССЗ атеросклеротичного генезу, ХХН і СН. З'явилися рекомендації щодо вибору терапії в пацієнтів, які мають певну пріоритетну патологію або індивідуальні особливості (ожиріння, ризик гіпоглікемії, обмежена доступність до терапії в умовах низького доходу).

? На які показники необхідно зважати, призначаючи цукрознижувальну терапію хворим на ЦД 2 типу?

– Перш ніж призначити цукрознижувальну терапію, лікарю необхідно взяти до уваги спосіб життя хворого, наявність коморбідних станів (атеросклеротичні ССЗ, ХХН і СН), вік, масу тіла, рівень HbA_{1c}, наявність депресії, соціально-економічний статус. Потрібний аналіз клінічних факторів, які безпосередньо впливають на вибір конкретного лікарського засобу (індивідуальний цільовий рівень HbA_{1c}, вплив препарату на масу тіла, ризик розвитку гіпоглікемії, профіль побічних ефектів). Важливо також отримати згоду пацієнта з планом лікування, що безпосередньо пов'язано з досяжністю цілей запропонованої терапії.

? Чи зміг метформін зберегти позиції лідера в терапії ЦД 2 типу?

– У консенсусі ADA/EASD рекомендовано застосування метформіну як препарату вибору для стартової терапії ЦД 2 типу. Ця рекомендація також перейшла в нову настанову ADA (2020), тому можна впевнено казати, що позиція зазначеного препарату збережена.

? Які позиції сучасних цукрознижувальних препаратів – арГПП-1 та іНЗКТГ-2? Чи є диференціація в підходах до їх призначення: кому слід переважно призначати арГПП-1, а кому – іНЗКТГ-2?

– Позиції нових класів цукрознижувальних препаратів – іНЗКТГ-2 й арГПП-1 – є провідними, оскільки ці засоби обов'язково повинні бути присутніми в терапії пацієнтів із ЦД 2 типу та високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком. арГПП-1 мають призначатися пацієнтам із ЦД 2 типу, котрі мають встановлені атеросклеротичні ССЗ, адже переважна більшість клінічних досліджень довела здатність цього класу препаратів знижувати ризик розвитку великих кардіоваскулярних подій (ВКП). Найпотужніша доказова база щодо зниження ризику ВКП отримана для препарату ліраглутид. Так, дослідження LEADER (2019), в якому застосовувався ліраглутид, стало ключовим для розуміння переваг арГПП-1 у пацієнтів із високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком. У пацієнтів із ЦД 2 типу та високим кардіоваскулярним ризиком може також бути використаний представник іНЗКТГ-2, для якого доведена ефективність у зниженні ВКП. Для препаратів класу іНЗКТГ-2 доведено перевагу в запобіганні прогресуванню СН і ХХН. Саме наявність у пацієнта цих коморбідних станів є критерієм для вибору препаратів класу іНЗКТГ-2 як цукрознижувальної терапії.

? Як часто слід контролювати показники глікемії й оцінювати ефективність терапії, щоб уникнути клінічної інерції?

– Основним принципом лікування ЦД 2 типу є пацієнт-орієнтований підхід. Тривалий моніторинг і підтримка хворого є пріоритетними. Важливо оцінювати не тільки переносимість лікування та лабораторні показники, а й емоційний стан пацієнта. Моніторинг рівня HbA_{1c} здійснюється кожні 3-6 міс терапії. Залежно від отриманого показника проводять корекцію схеми лікування, що дає можливість уникнути клінічної інерції.

3



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВИНИ FDA

У США схвалено маркетинг першого генерика інгальційного аерозолі альбутеролу сульфату

24 лютого Управління за контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (The U.S. Food and Drug Administration – FDA) схвалило маркетинг першого генерика інгальційного аерозолі ProAir HFA (альбутеролу сульфат) для лікування чи профілактики бронхоспазму в пацієнтів віком >4 років зі зворотними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів, а також для запобігання бронхоспазму, зумовленого фізичним навантаженням.

«Затвердження першого генеричного лікарського препарату для одного з найпоширеніших інгальторів у США є частиною нашої програми з розширення доступу пацієнтів до недорогих і високоякісних генеричних лікарських засобів, які настільки ж безпечні й ефективні, як і оригінальні ліки, а також надання можливості для виведення на фармацевтичний ринок генеричних копій складних препаратів», – заявив комісар FDA Стівен М. Хан (Stephen M. Hahn). – Схожі дозовані інгальтори відомі як складні генерики, котрі традиційно важче створювати через їх формули чи спосіб доставки. У результаті дуже багато складних лікарських засобів не мають конкуренції навіть після того, як патенти та виняткові права більше не перешкоджають схваленню генериків. Підтримка розробки та затвердження копій цих препаратів були центром наших зусиль щодо поліпшення конкуренції, доступу, а також зниження цін на ліки. Виведення на ринок генериків складних ліків є ключовим пріоритетом економії коштів наших споживачів».

За даними Національного інституту серця, легень і крові, бронхоспазм виникає тоді, коли м'язи, що оточують дихальні шляхи, набрякають і напружуються, здавлюючи їх та утворюючи в них вузький прохід. Вправи й інші фізичні навантаження можуть спричинити симптоми в більшості людей, які страждають на астму; це може траплятися як під час активності, так і після фізичних навантажень. Астма супроводжується періодичними хрипами (свистячим звуком при диханні), задишкою й кашлем. Кашель часто посилюється вночі чи рано вранці. Астма вражає людей будь-якого віку, але найчастіше починається в дитинстві. У США астма діагностована в понад 26 млн людей, близько 7 млн – діти.

Найпоширеніші побічні ефекти, пов'язані з інгальціями сульфату альбутеролу, – головний біль, прискорене серцебиття, біль, запаморочення, біль у горлі, риніт, біль у грудях, тремор і нервозність.

Препарат виробляє фармацевтична компанія Perrigo Pharmaceutical Co.

У США з'явиться перший генерик піриметаміну для лікування токсоплазмозу

28 лютого FDA затвердило перший генерик препарату Данаприм (піриметамін) для лікування токсоплазмозу (інфекції, збудником якої є *Toxoplasma gondii*) при використанні із сульфонамідами (групою лікарських засобів, що використовуються для лікування бактеріальних інфекцій).

«FDA має давню прихильність до посилення конкуренції на тих ринках, де є обмеження чи відсутність альтернативи наявним методам лікування. У рамках програми Drug Competition Action Plan FDA працює над усуненням бар'єрів із розробки генериків, не тільки підвищуючи ефективність розробки, аналізу та схвалення генериків, але також

і закриваючи різноманітні лазівки, котрі давали би змогу компаніям розігрувати правила так, щоб відтермінувати конкуренцію й використовувати ліки тільки відомих брендів», – заявив Стівен М. Хан. – Схвалення особливо важливе для груп населення, що найбільш уразливі до інфекцій токсоплазмозу (наприклад, вагітні та люди з ВІЛ)».

Токсоплазмоз – це інфекція, спричинена *Toxoplasma gondii*, що в тяжких випадках може завдати шкоди мозку, очам або іншим органам. Зараження токсоплазмою може відбуватися при вживанні в їжу непровареного чи забрудненого м'яса, молюсків, питної води, забрудненої токсоплазмою, або її випадковим потраплянням при контакт з інфікованими котячими фекаліями. Токсоплазмоз вважається основною причиною смерті в структурі зумовленої харчовими отруєннями летальності в США. Тяжкий токсоплазмоз частіше трапляється у вагітних та осіб зі слабкою імунною системою (наприклад, у хворих на ВІЛ або СНІД, у тих, хто отримує певні види хіміотерапії, та в тих, хто нещодавно переніс трансплантацію органів). Однак іноді навіть люди зі здоровою імунною системою можуть зазнати пошкодження очей від токсоплазмозу.

Піриметамін належить до групи синтетичних антибактеріальних засобів. Активний щодо еритроцитарних форм усіх видів збудників малярії (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*), а також прееритроцитарних тканинних форм і гамонтів. Ефективний щодо збудників токсоплазмозу.

Найпоширеніші побічні ефекти для піриметаміну включають реакції гіперчутливості, що можуть бути часом тяжкими, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (дві форми одного й того самого небезпечного для життя захворювання, що спричиняє висип, лущення шкіри та рани на шкірі слизових оболонок), мультиформна еритема (шкірний розлад з ураженням очей), анафілаксія (сильна алергічна реакція, котра може супроводжуватися утрудненням диханням і шоком) і гіперфеніланіємія (підвищена концентрація амінокислоти феніланіну в крові), особливо коли піриметамін уводять одночасно із сульфонамідом.

При дозах піриметаміну, що використовуються для лікування токсоплазмозу, можуть виникнути анорексія та блювання. Дози, що застосовуються при лікуванні токсоплазмозу, можуть спричинити мегалобластну анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, панцитопенію, нейтропенію, атрофічний глосит, гематурію й порушення серцевого ритму. Проте гематологічні ефекти можуть спостерігатися і при використанні низьких доз у певних осіб. Повідомляється про поодинокі випадки розвитку легеневої еозинофілії.

Піриметамін не слід застосовувати пацієнтам із відомою до нього гіперчутливістю чи з документально підтвердженою мегалобластною анемією через дефіцит фолату. Жінки, котрі приймають піриметамін, повинні запобігати вагітності. Піриметамін слід зберігати в недоступному для дітей місці.

Пацієнтам із судомними порушеннями рекомендується починати терапію з невеликої (початкової) дози препарату, щоб уникнути потенційної токсичності нервової системи піриметаміном. Піриметамін слід застосовувати з обережністю хворим із порушенням функції нирок або печінки та пацієнтам із можливим дефіцитом фолатів – людям із синдромом мальабсорбції, алкоголізмом або вагітністю, а також тим, хто отримує терапію фенітоїном (антиепілептичний препарат), що впливає на рівень фолатів.

Спонсором затвердженої генеричної версії таблеток Данаприм є компанія Cergovene Inc.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

Підготувала Ольга Татаренко

ВІКТОЗА® ліраглутид

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®)#

Рестрація 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 Віктоз® застосовують для лікування недостатнього контролювання цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформином вважається недостатнім 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, 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 Віктоз® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформином або комбінацією метформи́ну і тiazолідиндіону. При цьому дози метформи́ну і тiazолідиндіону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоз® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформи́ну 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 вводити 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 метформином, з глімеріпідом (з метформином або без), сульфонілсечовиною (з метформином або без) або з метформином + 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-кишкової розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування ці вираження протягом декількох днів або тижнів звичайно зникають. Також часто відзначалися головний біль і назорингіт. 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 (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 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 зникання 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, gastroезофагальна 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 — назорингіт, 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, холестестин. Лабораторні дослідження: часто — підвищений рівень ліпіди*, підвищений рівень аліамілаз*. *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°С – 8°С) подаль і після морозильної камери. Не заморозувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°С або в холодильнику (2°С – 8°С). Не заморозувати. 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, симпозіумах, 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 Нордскіс. *** Віктоза® – ліраглутид – аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

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



Victoza® ***
ВІКТОЗА® ліраглутид