

Початкова ін'єкційна терапія при цукровому діабеті 2 типу: ключові міркування при виборі між агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інсуліном

Лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу є складним завданням, котре потребує ретельного розгляду таких факторів, як уподобання пацієнта, можливість самообслуговування, супутні захворювання та витрати. Цілі лікування діабету включають запобігання пов'язаних із захворюванням ускладнень і підтримання або покращення якості життя. Оскільки ЦД 2 типу є прогресуючим захворюванням, досягнення цих цілей часто вимагає ініціації ін'єкційної терапії. Зазвичай для цього використовують препарати інсуліну. Втім, сьогодні є не менш ефективні та більш безпечні альтернативні варіанти.

Вступ

За даними статистики, кожен четвертий пацієнт потребуватиме інсулінотерапії протягом 6 років після початку прийому пероральних цукрознижувальних засобів [1, 2]. У Сполучених Штатах інсулін був єдиним ін'єкційним засобом лікування ЦД 2 типу до 2005 року, поки не з'явився перший представник агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) ексенатид. Препарат був схвалений для використання Управлінням із контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA). Відтоді з'явилися п'ять інших препаратів цього класу: ліксисенатид, альбіглутид, дулаглутид, ліраглутид і семаглутид (альбіглутид було вилучено з ринку у 2018 році). Тим часом варіанти інсуліну також розширилися, включно з людськими інсулінами, численними аналогами інсуліну швидкої та тривалої дії, концентрованими препаратами інсуліну та преміксами. З огляду на розширення арсеналу ін'єкційних цукрознижувальних засобів важливо зважити ризики та переваги кожного варіанта та вивчити фактори з боку пацієнта, які можуть впливати на користь вибору того чи іншого препарату.

Чинні настанови Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету (ADA/EASD) щодо лікування ЦД 2 типу віддають перевагу застосуванню агоністів рецепторів ГПП-1 як першої лінії ін'єкційної терапії перед базальним інсуліном, за винятком випадків, коли:

- рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) >11%;
- присутні ознаки катаболізму, як-от втрата ваги, поліурія та полідипсія;
- існують підозри, що в пацієнта може бути ЦД 1 типу або панкреатогенний діабет [3].

Препарати класу агоністів рецепторів ГПП-1 були рекомендовані як стартова ін'єкційна терапія замість лікування інсуліном у зв'язку із зіставною ефективністю та наявністю низки вагомих переваг (втрата ваги, менший ризик гіпоглікемії, кардіопротекторні ефекти в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), переваги щодо інфаркту міокарда, інсульту та смерті від ССЗ та ін.) [3]. У цій статті ми розглянемо питання, пов'язані з ін'єкційними цукрознижувальними методами терапії ЦД 2 типу та особливостями їх застосування.

Глікемічна ефективність ін'єкційних засобів при ЦД

Агоністи рецепторів ГПП-1 проти базального інсуліну

Відомо, що агоністи рецепторів ГПП-1 індукують глюкозозалежну секрецію інсуліну, пригнічують секрецію глюкагону, уповільнюють спороження шлунка та підвищують відчуття насичення [6]. Наявні докази свідчать про те, що глікемічна ефективність є найвираженішою для семаглутиду в дозуванні один раз на тиждень, за яким у порядку спадання йдуть дулаглутид, ліраглутид, ексенатид, альбіглутид і ліксисенатид [3, 7]. Дослідження з порівняння ефективності агоністів рецепторів ГПП-1 із представниками базального інсуліну (гларгіну, деглімеїру та деглюдек) у пацієнтів без належного контролю HbA_{1c} на тлі пероральної цукрознижувальної терапії загалом продемонстрували подібну або вищу глікемічну ефективність зазначених засобів порівняно з базальним інсуліном [8, 9].

Агоністи рецепторів ГПП-1 проти прандіального інсуліну

Агоністи рецепторів ГПП-1 характеризуються здатністю зменшувати гіперглікемію натще та після їди. Агоністи рецепторів ГПП-1 короткої дії (ексенатид двічі на добу та ліксисенатид) мають значну постпрандіальну ефективність у разі виконання ін'єкції під час або одразу після прийому їжі, але незначну ефективність натще. Агоністи рецепторів ГПП-1 тривалої дії виявляють більший вплив на рівень глюкози натще [11, 12], тому, крім вивчення можливості застосування як альтернативи базальному інсуліну, їх також порівнювали з прандіальними та попередньо змішаними інсулінами і за наявності, і за відсутності базальної інсулінотерапії. В обох випадках агоністи рецепторів ГПП-1 продемонстрували таку ж ефективність, як інсулін. Отже, агоністи рецепторів ГПП-1 є ефективною альтернативою швидкодіючим інсулінам, хоча на практиці прандіальний інсулін рідко призначають пацієнтам з ЦД 2 типу як стартову ін'єкційну терапію.

Поєднання агоністів рецепторів ГПП-1 та інсуліну

Хоча поетапне додавання ін'єкційних цукрознижувальних препаратів зазвичай є кращою стратегією, ніж стартова комбінована терапія, останню можна розглянути, якщо рівень HbA_{1c} значно перевищує цільовий (тобто $\geq 1,5\%$) [3]. У 2016 році FDA схвалила два комбіновані препарати з фіксованими співвідношеннями агоніста рецепторів ГПП-1 і базального інсуліну: інсулін деглюдек + ліраглутид та інсулін гларгін + ліксисенатид [13, 14]. Згадані комбіновані препарати з фіксованою дозою виявилися більш ефективними щодо зниження HbA_{1c} порівняно з ініціацією ін'єкційної терапії лише базальним інсуліном (різниця -0,53%; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,66 до -0,40; $p < 0,001$) з еквівалентним ризиком гіпоглікемії та меншим набором ваги [15]. Відтак, фіксовану комбінацію агоніст рецепторів ГПП-1 + базальний інсулін можна розглядати як стартову ін'єкційну терапію для окремих пацієнтів із неконтрольованим діабетом.

Глікемічна ефективність проти результативності

Хоча, відповідно до результатів рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), ефективність терапії агоністами рецепторів ГПП-1 та інсуліну виглядає подібною, варто зазначити, що учасники, залучені в РКД, були ретельно відібраними та, ймовірно, більш мотивованими і прихильними до лікування. Отже, отримані дані не відображають реальної картини для пацієнтів у повсякденній клінічній практиці. Таким чином, ефективність цукрознижувальних засобів у реальних умовах може суттєво

відрізнитися від визначеної в РКД [4]. Автори нещодавнього дослідження порівняли ефективність агоністів рецепторів ГПП-1 (ексенатид, ліраглутид), отриману в РКД, зі встановленою за даними історій хвороб (електронні медичні записи) та виявили середню різницю показника HbA_{1c} -1,30% для РКД проти -0,52% для пацієнтів реальної клінічної практики [16]. Основною причиною такої розбіжності (75% випадків) була низька прихильність до лікування. Показники прихильності до лікування відрізняються в різних дослідженнях і зазвичай знижуються зі збільшенням тривалості дослідження [4]. Фактори, які впливають на прихильність та дотримання режиму терапії агоністами рецепторів ГПП-1, є загалом подібними та включають міркування щодо вартості, наявності побічних ефектів, зручності дозування і введення, занепокоєння щодо безпеки, зміни моделі компенсації вартості лікування державою тощо.

Нещодавнє дослідження Durden і співавт. виявило, що пацієнти з більшою ймовірністю дотримуватимуться режиму терапії агоністами рецепторів ГПП-1 протягом 18 місяців, якщо вони упродовж 3-6 місяців після початку лікування досягли зниження рівня HbA_{1c} на >1% (відношення шансів (ВШ) 1,59; 95% ДІ від 1,36 до 1,85) або зниження маси тіла на >3% (ВШ 1,18; 95% ДІ від 1,02, до 1,36) порівняно з тими, хто не отримав ранньої відповіді [18]. Пацієнти, які швидко відповіли на терапію, також мали значно нижчу ймовірність припинення лікування порівняно з пацієнтами без ранньої відповіді (зниження HbA_{1c} <1%; відносна різниця (ВР) 0,62; 95% ДІ від 0,53 до 0,72; зниження ваги <3%: ВР 0,81; 95% ДІ від 0,7 до 0,94) [18].

Вплив на масу тіла

Основною перевагою терапії агоністами рецепторів ГПП-1 перед інсуліном є їхня здатність сприяти клінічно значимому зниженню ваги, натомість лікування інсуліном часто асоціюється з її збільшенням. Це надзвичайно важливо, якщо враховувати негативний вплив ожиріння на контроль глікемії, а також формування хронічного кола – збільшення маси тіла спричиняє потребу в подальшій інтенсифікації медикаментозного лікування діабету. Слід зазначити, що зумовлене інсулінотерапією збільшення ваги відбувається не лише на початку лікування, а й має тенденцію до подальшого зростання із часом зі збільшенням дози інсуліну [19]. Одночасне застосування базального інсуліну та агоніста рецепторів ГПП-1 здатне компенсувати зумовлене інсуліном збільшення маси тіла [20, 21].

Втрата ваги, зафіксована в клінічних випробуваннях при застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1 протягом 30 тижнів, варіює від 1,5 до 6 кг [7, 22]. Отримані докази свідчать про те, що ефективність втрати ваги є найбільшою для семаглутиду один раз на тиждень (у середньому 4,11 кг порівняно з плацебо), а далі знижується у низхідному порядку: ліраглутид, дулаглутид,

ексенатид, альбіглутид і ліксисенатид [7, 22]. Інсулінотерапія, навпаки, супроводжується збільшенням маси тіла в межах від 3 до 9 кг протягом першого року від початку такого лікування [19]. Традиційно вважається, що пацієнти з ожирінням мають вищий ризик подальшого збільшення ваги на тлі інсулінотерапії [19], утім, дані реальної клінічної практики свідчать, що пацієнти з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) мають більший відносний приріст ваги порівняно з пацієнтами з ожирінням [23]. Це заслуговує на увагу, оскільки наразі існує тенденція призначати базальний інсулін замість агоніста рецепторів ГПП-1 як стартову ін'єкційну терапію пацієнтам із нормальним ІМТ [24], хоча насправді ця популяція має навіть вищий ризик пов'язаного із застосуванням інсуліну збільшення ваги та його подальших несприятливих наслідків.

Гіпоглікемія

Інсулін і похідні сульфонілсечовини пов'язані зі значним ризиком розвитку гіпоглікемії. На відміну від екзогенного інсуліну та стимуляторів секреції інсуліну агоністи рецепторів ГПП-1 збільшують ендогенну секрецію інсуліну залежно від рівня глікемії. Як наслідок, ризик гіпоглікемії при застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1 є низьким. Однак слід пам'ятати, що препарати цієї групи потенційно здатні підсилювати гіпоглікемічний потенціал інсуліну та сульфонілсечовини, сприяючи підвищенню ризику гіпоглікемії [5].

Утім, у дослідженні DUAL II (Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes) ці побоювання не справдилися. Пацієнти, які отримували раніше базальний інсулін і метформін (\pm сульфонілсечовина або глінеїди), були рандомізовані на прийом комбінації ліраглутид / інсулін деглюдек + метформін один раз на добу або інсулін деглюдек + метформін один раз на добу. Учасники мали зіставну частоту гіпоглікемії (ліраглутид / інсулін деглюдек 24% проти деглюдек 25%), незважаючи на значно нижчий середній HbA_{1c} у групі ліраглутид / інсулін деглюдек [26].

Таким чином, еквівалентна цукрознижувальна дія агоністів рецепторів ГПП-1 у поєднанні з меншим ризиком гіпоглікемії робить їх бажаною альтернативою інсуліну [7].

Хоча індивідуальні пріоритети щодо контролю ваги в пацієнтів із ЦД 2 типу можуть відрізнитися, заходів з мінімізації ризику гіпоглікемії лікарі та пацієнти повинні дотримуватися завжди. Насамперед стосується пацієнтів з особливо високим ризиком гіпоглікемії – осіб похилого віку; тих, хто не відчуває гіпоглікемії та/або має порушення функції нирок [27]. Крім того, запобігання гіпоглікемії має важливе значення для людей, професійна діяльність яких пов'язана з високим ризиком, наприклад, для водіїв вантажовиків, пілотів, працівників правоохоронних органів і рятувальних служб та будь-кого, хто працює з важким обладнанням. У таких випадках бажано вичерпати всі (можливі) варіанти цукрознижувальних засобів із низьким гіпоглікемічним потенціалом перед переходом на прийом препаратів сульфонілсечовини або інсулінотерапію. Щоб мінімізувати ризик гіпоглікемії, не порушуючи глікемічного контролю, агоніст рецепторів ГПП-1 можна розглянути як препарат вибору для осіб, які з тих чи інших причин голодують протягом тривалого часу (наприклад, пацієнти, які дотримуються Рамадану) [28].

Дослідження серцево-судинного ризику

Важливим оновленням консенсусних положень ADA/EASD є рекомендація враховувати анамнез атеросклеротичних ССЗ, серцевого недостатності або хронічної хвороби нирок при виборі підходів до цукрознижувальної терапії [3]. Ця рекомендація базується на нових доказах того, що інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 (iN3KTT 2) і агоністи рецепторів ГПП-1 покращують кардіоваскулярні наслідки в пацієнтів з уже наявними ССЗ [3, 29].

За даними Rizzo та співавт., усі агоністи рецепторів ГПП-1, за винятком ліксенатиду, продемонстрували широкі переваги щодо наслідків атеросклеротичних ССЗ та/або смертності в пацієнтів із наявною серцево-судинною патологією.

До недавнього часу дулаглутид був єдиним представником агоністів рецепторів ГПП-1, для якого не накопичено даних про серцево-судинні наслідки. Однак у червні 2019 року було оприлюднено результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження REWIND, у якому було показано, що дулаглутид достовірно знижує ризик серцево-судинних подій.

Отже, з огляду на результати цього дослідження можна констатувати, що на сьогодні наявні позитивні дані щодо зниження кардіоваскулярної захворюваності на тлі застосування таких агоністів рецепторів ГПП-1, як ліраглутид, семаглутид, альбіглутид і дулаглутид.

Оскільки в дослідженні REWIND не було встановлено нижньої межі HbA_{1c} як критерію прийнятності та не було доказів гетерогенності на основі показника HbA_{1c} на момент входу, можливо, рекомендації щодо захисту серцево-судинної системи слід доповнити застосуванням агоністів рецепторів ГПП-1 з доведеною ефективністю щодо зменшення ризику серцево-судинних подій незалежно від того, чи досягає пацієнт цільового рівня глікемії [30].

Незважаючи на те що інсуліни безпечні для використання пацієнтами з уже наявними ССЗ, бракує доказів щодо користі цих засобів для серцево-судинної системи [32, 33]. Саме тому препаратом агоністів рецепторів ГПП-1 слід віддавати перевагу за необхідності ініціації ін'єкційної цукрознижувальної терапії [3]. Якщо інсулін необхідний для досягнення глікемічного контролю в пацієнтів із ССЗ, то застосування агоністів рецепторів ГПП-1 дозволяє зменшити ризик серцево-судинних катастроф [34]. Залишається не до кінця зрозумілим, чи захист серцево-судинної системи є класовим ефектом агоністів рецепторів ГПП-1, оскільки існують певні відмінності між кардіопротекторними властивостями цих препаратів, продемонстрованих в різних дослідженнях.

Ці моменти слід обговорювати з пацієнтами в процесі прийняття рішення щодо інтенсифікації терапії агоністами рецепторів ГПП-1, оскільки докази їхньої користі для серцево-судинної системи в пацієнтів із діагностованим ССЗ є різними. Необхідно враховувати й інші аспекти, які можуть впливати на прийняття рішення щодо вибору препарату цього класу.

Агоністи рецепторів ГПП-1 також продемонстрували зниження відносного ризику ниркових ускладнень порівняно з плацебо. Цей ефект забезпечувався передусім зниженням показників макроальбумінурії [29, 30]. Для кращого розуміння потенційної користі агоністів рецепторів ГПП-1 щодо ниркових наслідків необхідні подальші дослідження.

Призначення ін'єкційних препаратів

На прихильність до терапії значною мірою впливають легкість доставки препарату, частота дозування й інші аспекти його введення [35, 36]. Наприклад, порушення режиму лікування є більш характерним для ін'єкційних засобів, ніж для таблеток, оскільки ін'єкційні препарати складніші у введенні та асоціюються з неприємними відчуттями [37]. Подібним чином прихильність до інсулінових шприців-ручок є кращою порівняно з інсуліном у флаконі.

Наразі агоністи рецепторів ГПП-1 доступні у формі шприців-ручок, однак різні системи доставки відрізняються за складністю використання. Так, шприц-ручка з пролонгованим вивільненням ексенатиду був значно складнішим у застосуванні порівняно з іншими препаратами агоністів рецепторів ГПП-1, оскільки потребував інтенсивного постукування ручкою по долоні ≥ 80 разів перед використанням для відновлення лікарського засобу.

На противагу цьому ліраглутид і семаглутид випускаються в багаторазових шприцах-ручках, при застосуванні яких пацієнту слід просто вибрати правильну дозу, зняти ковпачок з голки та ввести препарат. Різниця в складності між цими двома системами доставки може пояснити кращу прихильність до лікування при застосуванні ліраглутиду порівняно з ексенатидом у реальних умовах [4].

Також відомо, що прихильність до лікування обернено пропорційна кількості щоденних ін'єкцій [39]. За винятком ексенатиду в дозуванні двічі на добу, всі інші агоністи рецепторів ГПП-1 передбачають таку ж або меншу кількість ін'єкцій порівняно з базальним інсуліном (зазвичай вводиться один раз на добу). Високою прихильністю до лікування характеризуються також пролонговані представники агоністів рецепторів ГПП-1, які вводяться один раз на тиждень.

Зазвичай початок інсулінотерапії вимагає суттєвих змін у поведінці пацієнта, які спрямовані на підвищення ефективності та безпеки лікування (наприклад, послідовність прийому їжі або підрахунок кількості спожитих вуглеводів, регулярний самоконтроль рівня глюкози в крові для титрування інсуліну та скринінг на гіпоглікемію). Тягар самоконтролю може суттєво сприяти прогресуванню цукрового діабету в пацієнтів, які розпочинають лікування інсуліном [40]. Оскільки агоністи рецепторів ГПП-1 характеризуються мінімальним ризиком гіпоглікемії, в пацієнтів немає потреби контролювати рівень глюкози, крім випадків одночасного застосування з іншими препаратами з високим гіпоглікемічним потенціалом. Отже, вибір на користь агоністів рецепторів ГПП-1 як стартової ін'єкційної терапії звільняє пацієнтів від тягара самоконтролю та покращує прихильність до лікування.

Безпека і переносимість

Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту є найпоширенішими побічними ефектами терапії агоністами рецепторів ГПП-1 та основною причиною відміни їх прийому [7, 43, 42]. Серед широко використовуваних агоністів рецепторів ГПП-1 найвищі показники частоти нудоти та блювання має семаглутид, за ним у порядку зниження розташовуються дулаглутид, ліраглутид, ексенатид.

Цікаво, що в дослідженні DUAL II [26], де порівнювалася комбінація ліраглутиду / інсулін деглюдек з інсуліном деглюдек окремо, шлунково-кишкові побічні ефекти в групі ліраглутиду / інсуліну деглюдек виникали значно рідше порівняно з даними, отриманими в інших дослідженнях [46]. Автори дослідження DUAL II пов'язують такі результати з низькими дозами стартової терапії та повільним титруванням.

Враховуючи високу ймовірність шлунково-кишкових симптомів, важливо обговорити це з пацієнтом перед початком застосування агоністів рецепторів ГПП-1. Терапію цими засобами доцільно розпочинати з найнижчих доз і проводити титрування з урахуванням скарг пацієнта з боку шлунково-кишкового тракту.

Пацієнти, у яких виникають реакції в місці ін'єкції, також мають велику ймовірність припинення терапії [5]. Загалом ці реакції є рідкісними, однак ризик їх розвитку є вищим порівняно з аналогами інсуліну ($\leq 0,1\%$ для аналогів інсуліну) [47]. Згідно з результатами дослідження SUSTAIN, ексенатид із пролонгованим вивільненням мав найвищий ризик розвитку місцевих реакцій шкіри – 22 проти 1,2% у групі семаглутиду [45].

З погляду безпеки основною перевагою агоністів рецепторів ГПП-1 перед інсуліном є зниження ризику гіпоглікемії. Однак

існують занепокоєння, що агоністи рецепторів ГПП-1 можуть збільшувати ризик медулярного раку щитоподібної залози, а також захворювань підшлункової залози та жовчного міхура. Загалом агоністи рецепторів ГПП-1 здатні підвищувати рівень ліпази й амілази в сироватці крові, хоча це не асоціюється зі зростанням ризику панкреатиту [48]. У сліпих довгострокових дослідженнях не було виявлено суттєвих відмінностей у частоті панкреатиту, раку підшлункової залози або медулярного раку щитоподібної залози між групами агоністів рецепторів ГПП-1 і плацебо [49]. Утім, існують дані, що свідчать про підвищення ризику жовчнокам'яної хвороби на тлі застосування агоністів рецепторів ГПП-1, хоча це не призводить до збільшення ризику гострого панкреатиту, пов'язаного із жовчнокам'яною хворобою [48, 50, 51].

Останнім міркуванням безпеки, яке варто відзначити, є вищий ризик ускладнень ретинопатії, котрий спостерігався при застосуванні семаглутиду в дослідженні SUSTAIN6 [52]. Це відбувалося переважно в пацієнтів зі швидким покращенням глікемічного контролю. Подібна тенденція мала місце також у дослідженні DCCT серед пацієнтів, яким із метою інтенсифікації лікування діабету призначали інсулін. Для пояснення причини цього ускладнення та його подальших наслідків необхідні добре сплановані довгострокові дослідження.

Міркування щодо вартості

Мабуть, основним обмеженням для широкого використання агоністів рецепторів ГПП-1 є їхня вартість. Однак дослідження економічної ефективності, які включають не лише вартість ліків, а й інші витрати, пов'язані з охороною здоров'я та якістю життя, вказують на те, що витрати на придбання агоністів рецепторів ГПП-1 компенсуються скороченням інших витрат, асоційованих з охороною здоров'я. Відтак, широке застосування агоністів рецепторів ГПП-1 вважається економічно доцільним

[4, 54]. Примітно, що застосування агоністів рецепторів ГПП-1 виключає необхідність самоконтролю рівня глюкози, натомість застосування інсуліну постійно пов'язане із цими додатковими витратами. Також слід враховувати, що вартість аналогів інсуліну за останні кілька років суттєво зросла, тому для пацієнтів із середнім HbA_{1c} 8-8,5% (як у РКД) паритет вартості агоністів рецепторів ГПП-1 та аналогів інсуліну в багатьох випадках є подібним [59, 60].

Людські інсуліни дешевші порівняно з агоністами рецепторів ГПП-1, хоча їх прямі порівняння в дослідженнях не проводили.


Висновки

Сучасні настанови в більшості випадків рекомендують використовувати агоністи рецепторів ГПП-1 як стартову ін'єкційну терапію в пацієнтів із ЦД 2 типу замість базального інсуліну. Перевагами цих препаратів є подібна або вища глікемічна ефективність, зниження ваги, менший ризик гіпоглікемії, а також кардіопротекторні ефекти в пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ. Дані реальної клінічної практики свідчать про те, що прихильність є неоптимальною як для агоністів рецепторів ГПП-1, так і для інсуліну. Основною причиною недотримання прийому агоністів рецепторів ГПП-1 є несприятливі шлунково-кишкові симптоми. За умов дотримання прихильності до терапії агоністами рецепторів ГПП-1 пацієнти отримують численні переваги порівняно з базальним інсуліном, насамперед за рахунок зменшення тягара самоконтролю.


Стаття друкується в скороченні.

Alexopoulos A., Buse J.B. Initial injectable therapy in type 2 diabetes: key considerations when choosing between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and insulin. *Metabolism*. 2019 Sep; 98: 104-111. Published online 2019 Jun 27. doi: 10.1016/j.metabol.2019.06.012.


Переклад з англ. В'ячеслав Килимчук




Три доведені переваги Віктоза®




Зниження кардіо-васкулярних ризиків^{1, 2}



Суттєве зниження HbA_{1c} ³⁻⁹



Істотне зниження маси тіла³⁻⁹




Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу^a
За рекомендаціями ADA 2022 слід обрати аРГПП-1, перш ніж призначити інсулін, коли це можливо.¹⁰

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІКТОЗА® (VICTOZA®)***
 Регистраційне посвідчення № UA/12124/01/01, Назва МОЗ України № 341 від 29.03.2017.
Склад: діюча речовина: ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкоколонітного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропілгалленол, фенол, натрію гідроксид, кислота хлоридна, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма:** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкоколонітного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B02. **Клінічні характеристики. Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатності контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих, підлітків та дітей віком від 10 років із доповненням до дієти та фізичних вправ - у монотерапії, коли застосування метформи вважається недостатнім через переносимість або протипоказання; у комбінаті 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.** Дозування 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. **Спосіб введення.** Віктоза® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньочеревно. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними ефектами препаратом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічались нудота і діарея, часто - блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкового тракту розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх виразність протягом декількох днів або тижнів зазвичай зникає. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно і з сульфонілсечовиною. Порушення метаболізму і живлення. Розлади нервової системи. Розлади травної системи. Розлади серцево-судинної системи. Розлади імунної системи. Інфекції та інвазії. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади функцій нирок та сечовидільних шляхів. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Розлади з боку печінки та жовчних проток. **Лабораторні дослідження.** Терми придатності: 30 місяців. Після першого застосування - 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C - 8°C) подаль від морозильної камери. Не заморозувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C - 8°C). Не заморозувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** АТ Ново Нордиск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду:** 20.01.2021


Під: Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу мається на увазі лікування недостатності контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих. ADA - American Diabetes Association; аРГПП-1 - агоністи рецепторів глюкоколонітного пептиду-1.
***Ново Нордиск.** ** Віктоза®. *** Інформацію подано скорочено.
 Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах медичної тематики.

Посилання:
 1. Miano 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 для медичного застосування лікарського засобу ВІКТОЗА® (VICTOZA®)
 3. Prateley RE, Nauck M, Bailey T, et al; LEAD-6 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel group, open-label trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65(4):397-407. 4. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traber H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lisdexamfetamine add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1501-1509.
 5. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;381(9861):117-124.
 6. Prateley RE, Nauck M, Barnett AM, et al; Harmony 7 Study Group. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):289-297.
 7. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
 8. Dungan KM, Provedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357.
 9. Prateley RE, Nauck M, Bailey T, et al; 1866-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9724):1447-1456.
 10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. *Diabetes Care*. 2022;45 (Suppl. 1):S125-S143.

UKAZV00012



ТОВ «Ново Нордиск Україна», вул. Болсуновська 13-15, ІТ Бізнес Центр, 7-й поверх, 01014, Київ, тел. +38 044 389 4400, www.novonordisk.ua, www.diabet.org.ua



ВІКТОЗА® ліраглутид