

Застосування сучасних цукрознижувальних препаратів і зменшення серцево-судинного ризику в пацієнтів із ЦД 2 типу

За матеріалами XX Національного конгресу кардіологів України, 25-27 вересня, м. Київ

На ювілейному форумі, який відвідали провідні фахівці з України, Польщі, Литви, Вірменії, США, обговорювалися найважливіші питання кардіології на всіх етапах медичної допомоги – від лікаря первинної ланки до рівня інвазивної медицини. Складні клінічні випадки було представлено на секціях «Школа практикуючого лікаря» та «Клінічні аспекти невідкладних станів у кардіології». Робота конгресу також передбачала проведення навчальних курсів «Кардіологія для сімейних лікарів» і «Базисні основи аритмології», секції стендових робіт і конкурсу молодих учених. У рамках закладу відбулася Генеральна асамблея Всеукраїнської асоціації кардіологів.

Поряд із вузькоспеціальними кардіологічними проблемами учасники конгресу обговорили питання, актуальні для лікарів суміжних спеціальностей. Зокрема, ендокринологів зацікавили кардіологічні переваги сучасних цукрознижувальних препаратів та нові можливості зменшення серцево-судинного ризику в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.



Доктор медичних наук Олесь Вадимівна Зінич (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ) представила доповідь «Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у практиці кардіолога: про що не можна мовчати».

– Сучасний алгоритм вибору цукрознижувального препарату передбачає оцінку вихідного рівня кардіоваскулярного ризику та з'ясування питання

щодо того, яке захворювання превалює серед коморбідних станів пацієнта. Має значення також попереднє лікування – призначені препарати, їхнє дозування й отриманий завдяки ним результат. У низці клінічних досліджень (LEADER, SUSTAIN, HARMONY Outcomes, ELIXA, EXSCEL, PIONEER 6) агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) продемонстрували здатність знижувати кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із ЦД 2 типу.

В експериментальній моделі було показано, що введення ліраглутиду скорочує зону некрозу міокарда при інфаркті в порівнянні з контрольною групою, зменшує гіпертрофію міокарда за відношенням маси серця до маси тіла, покращує систолічну функцію лівого шлуночка (Noyan-Ashraf M.H. et al., 2009). Подібні дані були отримані і в інших клінічних дослідженнях. Так, у пацієнтів із острим інфарктом міокарда та дисфункцією лівого шлуночка після успішної реперфузії на тлі введення ліраглутиду покращувалася фракція викиду лівого шлуночка на 11% та знижувався індекс локальної скоротливості на 21% у порівнянні з групою стандартної терапії.

арГПП-1 притаманні певні сприятливі плейотропні ефекти, як-от зниження рівня маркерів кардіоваскулярного ризику (інгібітора активатора плазміногену-1, мозкового натрійуретичного пептиду, високочутливого С-реактивного протеїну), кардіопротекторний вплив (зниження рівня каспази-3, що зумовлює апоптоз кардіоміоцитів; підвищення вмісту антиоксиданта гемсинтети-1, інгібітора апоптозу Bcl-2, фосфорильованої серин/треонінової кінази Akt), збільшення продукції оксиду азоту, протизапальна дія. Імовірно, саме ці ефекти є підґрунтям здатності арГПП-1 запобігати виникненню несприятливих кардіоваскулярних подій. У когорті пацієнтів із ЦД 2 типу ліраглутид зменшує серцево-судинну смертність на 22%, імовірність нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту – на 13%. Своєю чергою,

інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) емпагліфлозин знижує серцево-судинну смертність на 38%, імовірність нефатального інфаркту міокарда – на 12%, однак при цьому не демонструє сприятливого впливу на частоту інсультів.

Окремим важливим питанням є вибір цукрознижувальних препаратів для осіб із ЦД 2 типу, серцевою недостатністю (СН) і хронічною хворобою нирок (ХХН). У цих випадках перевагу надають іНЗКТГ2, що здатні сповільнювати прогресування ХХН і зменшувати прояви СН. Якщо іНЗКТГ2 погано переносяться або протипоказані, слід призначити арГПП-1, надаючи перевагу ліраглутиду. Доведено, що арГПП-1 мають нейтральний вплив на перебіг СН, тому можуть розглядатися для лікування ЦД у цього контингенту пацієнтів.

Причинами СН можуть виступати ішемічна хвороба серця й артеріальна гіпертензія; токсичне, імунологічне та запальне ушкодження міокарда; його інфільтрація (метастази, амیلлідоз); метаболічні розлади; генетичні аномалії; клапанні та міокардіальні структурні дефекти; пери- чи ендокардіальні порушення; перевантаження серця об'ємом (зокрема, при нирковій недостатності) тощо. Для своєчасного попередження СН за наявності серцево-судинних захворювань (ССЗ) необхідно призначити препарати, які знижують імовірність розвитку цих станів, наприклад арГПП-1.

Слід зауважити, що більшість пацієнтів із СН належать до групи похилого віку. Відомо, що швидкість клубочкової фільтрації з віком зменшується. Подібна тенденція також супроводжує зростання ступеня СН за класифікацією New York Heart Association (NYHA). У зв'язку із цим постає питання: чи доцільно призначити цим хворим іНЗКТГ2? Вичерпно відповісти на нього наразі неможливо. Дослідження DEFINE показало, що в порівнянні з плацебо застосування дапагліфлозину сприяло зменшенню вираженості симптомів СН, покращенню функціонального стану та якості життя в пацієнтів із ЦД 2 типу та без нього. Однак не було виявлено статистично достовірного впливу дапагліфлозину на рівень N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду, масу тіла, вміст глікованого гемоглобіну, систолічний артеріальний тиск та результат тесту із 6-хвилинною ходьбою.

90% пацієнтів з ЦД 2 типу мають переконливу потребу у сприянні зниження маси тіла. Рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів / Американської колегії ендокринологів (2018) відзначають, що лікування ліраглутидом дозволяє відчутно зменшити масу тіла, що сприятливо впливає і на чутливість тканин до інсуліну, і на стан серцево-судинної системи.

Таким чином, при підборі глюкознижувальної терапії слід індивідуально оцінювати кожного пацієнта, ретельно зважуючи його кардіоваскулярний ризик і призначаючи ті препарати, що можуть запобігти розвитку таких несприятливих подій з боку серця та судин, як кардіоваскулярна смерть, інфаркт міокарда й інсульт.



Керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко охарактеризував сучасні підходи до зниження ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу.

– Відповідно до статистичних

даних, 60% пацієнтів із ЦД мають ССЗ. В Україні близько 400 тис. таких хворих, отже, кожен лікар має можливість стикнутися з ними у своїй практиці. Поза сумнівом, основу лікування осіб із ЦД та ССЗ становить модифікація способу життя та факторів ризику, тому при спілкуванні із цими пацієнтами слід обов'язково наголошувати, що лише медикаментозної терапії недостатньо.

В епоху поліморбідності перед призначенням цукрознижувальної терапії необхідно звернути увагу не лише на те, які препарати є безпечними для серця та судин пацієнтів із ЦД, а й на те, які препарати можуть надати додаткові кардіоваскулярні переваги цим хворим. Передусім лікаря має цікавити зменшення серцево-судинної смертності, числа нефатальних інсультів та інфарктів міокарда.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення пацієнтів із діабетом, предіабетом та ССЗ, розроблені в співпраці з Європейською асоціацією з вивчення діабету (2019), включають низку пунктів із цього питання, зокрема такі:

1. Емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовані пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком з метою зниження частоти серцево-судинних подій (клас доказів I, рівень доказів A).

2. Емпагліфлозин рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ з метою зниження ризику смерті (I, B).

3. Ліраглутид, семаглутид, дулаглутид рекомендовані пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком з метою зниження частоти серцево-судинних подій (I, A).

4. Ліраглутид рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком з метою зниження ризику смерті (I, B).

5. Саксагліптин не рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та високим ризиком СН (III, B).

Дуже високий ризик характеризує хворих на ЦД 2 типу з наявністю ССЗ, або ураження інших органів-мішеней (протеїнурія, ниркова недостатність, гіпертрофія лівого шлуночка, ретинопатія), або ≥ 3 великих факторів ризику (вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння), або ЦД 2 типу тривалістю ≥ 20 років. Поняття високого ризику стосується хворих із ЦД 2 типу тривалістю ≥ 10 років без ураження органів-мішеней, але з наявністю щонайменше одного додаткового фактора ризику. До групи помірного ризику належать молоді пацієнти (ЦД 1 типу – < 35 років, ЦД 2 типу – < 50 років) із тривалістю захворювання до 10 років без інших факторів ризику.

Нові рекомендації дещо відрізняються від попередньої версії, опублікованої 2013 року, за поглядами на метформін. Так, раніше цей засіб вважався препаратом першої лінії терапії при ЦД 2 типу, натомість зараз він рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та надлишковою масою тіла без ССЗ і за умов помірного кардіоваскулярного ризику. Пацієнти з атеросклеротичними ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком повинні отримувати монотерапію іНЗКТГ2 або арГПП-1. Дослідження LEADER (n=9340) встановило, що лікування арГПП-1 ліраглутидом достовірно зменшувало імовірність досягнення комбінованої кінцевої точки (смерть від ССЗ, нефатальний інфаркт міокарда або інсульт). Кардіоваскулярна смертність у цьому дослідженні зменшувалася на 22% (рис.), а загальний кардіоваскулярний ризик – на 13%.

Фокусом оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів / Європейської асоціації з вивчення діабету є профілактика кардіоваскулярних ризиків у пацієнтів із ЦД 2 типу. Як перша лінія терапії в пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком, які раніше не лікувалися, показане застосування іНЗКТГ2 та арГПП-1. У пацієнтів, які приймають метформін та мають ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком, рекомендовано поєднувати терапію метформіном із прийомом іНЗКТГ2 або арГПП-1. У пацієнтів із ЦД 2 типу для зниження кардіоваскулярних ризиків пріоритет лікування має бути спрямований на їхню оцінку та профілактику.

Підготувала Лариса Стрільчук

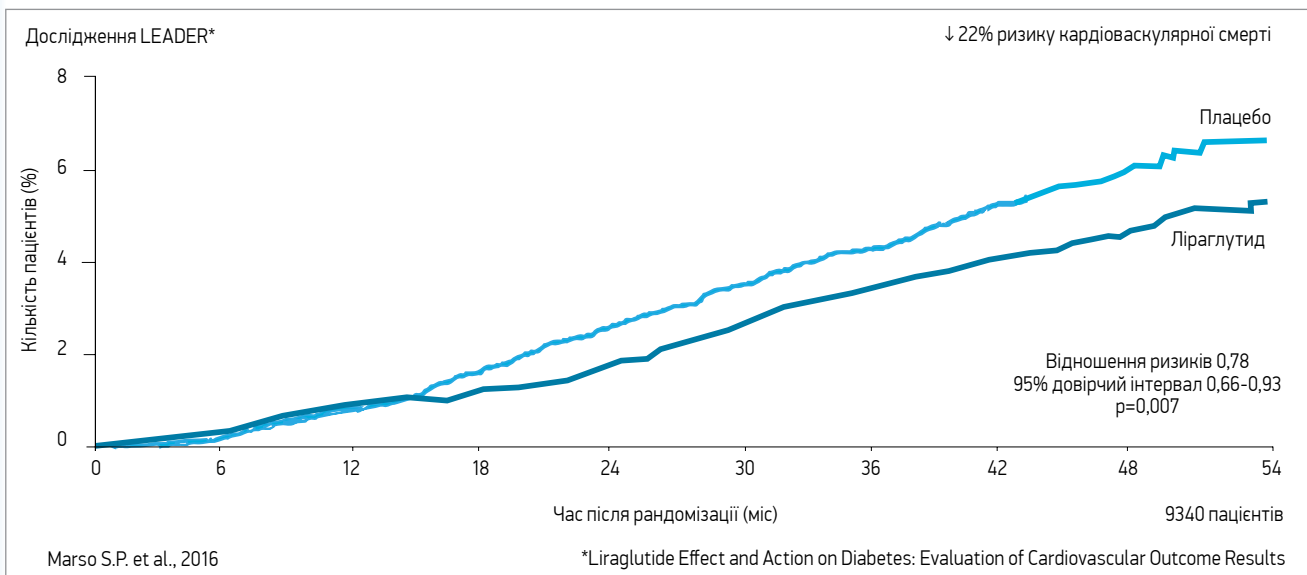


Рис. Результати дослідження LEADER: ліраглутид суттєво знижує кардіоваскулярну смертність

VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

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




Істотне зниження
маси тіла²



Глюкозозалежне
зниження HbA1c²



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

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

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

Реєстраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017. **Склад:** діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ А10BJ02. **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 тiazолідиніону. При цьому дози метформіну і тiazолідиніону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктози® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з 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 функцій нирок та сечовивідних шляхів:** нечасто — гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. **Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин:** часто — висипання; нечасто — кропив'янка, свербіж. **Розлади з боку печінки та жовчних проток:** нечасто — жовчнокам'яна хвороба, холецистит. **Лабораторні дослідження:** часто — підвищений рівень ліпази*, підвищений рівень амілази*. * Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювались. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

Література

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

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



VICTOZA® ***
ВІКТОЗА® ліраглутид