

Результати дослідження LIRA-PRIME: ліраглутид допомагає контролювати рівень цукру в крові на 44 тижні довше, ніж пероральні цукрознижувальні препарати

Своєчасний та ефективний контроль глікемії асоціюється зі зменшенням ризику розвитку та прогресування ускладнень цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Відомо, що в деяких пацієнтів із ЦД 2 типу пероральна монотерапія не дає можливості досягти адекватного контролю захворювання. У таких випадках лікування потребує інтенсифікації, тобто додавання ще одного цукрознижувального препарату (ЦЗП) – ін'єкційного або перорального. На жаль, зазвичай інтенсифікація лікування відбувається із затримкою, і погано контрольована глікемія може персистувати протягом декількох років. Своєчасна інтенсифікація та ефективний контроль ЦД 2 типу мають важливе значення для запобігання прогресуванню захворювання.

Одна з найефективніших груп препаратів, які застосовують для інтенсифікації протидіабетичного лікування, – антагоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), до яких належить ліраглутид. Результати численних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) продемонстрували високу клінічну ефективність ліраглутиду, яка базується на значному впливі на рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), достаточному зниженні маси тіла, низькому ризику гіпоглікемій та зниженні ризику серцево-судинних подій.

Водночас жодне з попередніх РКД щодо ефективності ліраглутиду не проводилося в умовах первинної медичної допомоги в пацієнтів, які приймають метформін та мають погано контрольований ЦД 2 типу. Аби заповнити цю «наукову прогалину», було здійснено масштабне клінічне дослідження LIRA-PRIME, спрямоване на вивчення ефективності ліраглутиду і ЦЗП у пацієнтів із погано контрольованим ЦД 2 типу, які приймають метформін. Результати дослідження LIRA-PRIME відображені в нашому огляді, написаному на основі статті «Дизайн дослідження та вихідні дані LIRA-PRIME: рандомізоване дослідження, що вивчає ефективність ліраглутиду щодо контролю глікемії при діабеті 2 типу в умовах первинної медичної допомоги» (Unger J., Allison D.C., Carlton M. et al., Diabetes Obes Metab. 2019).

Матеріали і методи

Дизайн дослідження, критерії включення та виключення

LIRA-PRIME (ClinicalTrials.govNCT02730377) – 104-тижневе багатоцентрове рандомізоване відкрите активно контрольоване клінічне дослідження. Завдяки прагматичному дизайну дослідження LIRA-PRIME умови експерименту були максимально наближені до таких у загальному масштабі надання первинної медичної допомоги. Так, низька кількість критеріїв включення дала можливість охопити широку популяцію пацієнтів, шоквартальні відвідування лікарів та ЦЗП, які продаються в роздрібних аптеках. При цьому всі пацієнти мали право залишити дослідження в будь-який час, не вказавши конкретної причини. Критерії включення та виключення представлені в таблиці 1.

Рандомізація

Після періоду первинного скринінгу тривалістю до 2 тиж, протягом якого пацієнти продовжували звичайну монотерапію метформіном, учасникам рандомно (1:1) призначали або ліраглутид, або пероральний ЦЗП, (ПЦЗП,) додатково до метформіну. Лікування тривало максимум 104 тиж, після чого слідував тиждень спостереження (рис. 1).

Окрім ліраглутиду в дослідженні вивчалися 6 класів ЦЗП: інгібітори α -глюкозидази, інгібітори дипептилпептидази-4 (іДПП-4), меглітиніди, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2), препарати сульфонілсечовини (ПСС), тіазолідиніони (ТЗД). Учасники застосовували той самий ЦЗП (ліраглутид або інший ЦЗП) у поєднанні з метформіном протягом усього періоду дослідження (рис. 2).

Пацієнти, рандомізовані в групу ліраглутиду, розпочинали лікування із застосування препарату в дозі 0,6 мг/добу з подальшим її збільшенням до 1,8 мг/добу або до максимально переносимої. Як для ліраглутиду, так і для іншого ЦЗП застосування доз, нижчих за максимальні, є прийнятним, якщо $HbA_{1c} < 7\%$. Усі пацієнти приймали метформін у тій самій дозі, що й до початку дослідження, протягом усього періоду випробовування.

Візити учасників до лікарів відбувалися на 2-му, 4-му, 16-му та 26-му тиж після рандомізації, а потім – шоквартально, що відповідає звичайній частоті візитів на етапі первинної медичної допомоги.

Учасники вели щоденники, куди вносили інформацію про лікарські засоби, зміни дозувань та побічні ефекти. Усі ідентифіковані значення глюкози в плазмі $\leq 3,9$ ммоль/л (70 мг/дл), а також симптоматичні епізоди гіпоглікемії з рівнем глюкози $> 3,9$ ммоль/л (70 мг/дл) реєструвалися медичним працівником у формі електронного

звіту. Пацієнтам була роз'яснена необхідність вимірювати та реєструвати рівень глюкози в крові за підозри на епізод гіпоглікемії. Водночас регулярний самоконтроль глікемічного профілю не був обов'язковим, якщо це не передбачалося місцевими протоколами лікування.

Мета дослідження

Основною метою дослідження LIRA-PRIME було порівняння ефективності глікемічного контролю, досягнутого при інтенсифікації терапії метформіном, ліраглутидом і ПЦЗП протягом 104-тижневого періоду спостереження.

Первинною кінцевою точкою став час неадекватного контролю рівня глікемії, який визначається як $HbA_{1c} > 7,0\%$, зареєстрованого в ході двох запланованих послідовних візитів після перших 26 тиж лікування. Пацієнти, які досягли первинної кінцевої точки, припиняли участь у дослідженні. Унаслідок цього перше можливе припинення дослідження (тобто після отримання результату другого вимірювання HbA_{1c} , що перевищувало 7,0%) могло відбуватися на 38-му тиж випробовування.

Вторинні кінцеві точки включали час передчасного припинення лікування з будь-якої причини та зміни HbA_{1c} , глюкози плазми натще (ГПН), маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ).

Кінцеві точки безпеки включали частоту епізодів гіпоглікемії та серйозних побічних явищ, що призводять до остаточного припинення застосування досліджуваного препарату.

Статистичний аналіз

Розмір вибірки визначався з урахуванням можливості виявлення статистично значущої різниці щодо неадекватного контролю глікемії ($HbA_{1c} > 7,0\%$) між двома групами – ліраглутиду та ПЦЗП. З огляду на результати попередніх клінічних досліджень (Pratley R.E., Nauck M., Bailey T. et al., 2010; Pratley R.E., Nauck M., Bailey T. et al., 2011), частка пацієнтів, які передчасно припиняють участь у випробуванні за відсутності неадекватного контролю глікемії, становить приблизно 20%. Щодо тих, хто залишиться в дослідженні, очікувалося, що 66% пацієнтів групи ліраглутиду та 76% учасників групи ПЦЗП відповідатимуть критеріям неадекватності контролю глікемії до 104-го тижня. При цьому передбачалося, що різниця в ефективності різних терапевтичних схем стане помітною лише після

Продовження на стор. 30.

Таблиця 1. Дослідження LIRA-PRIME: критерії включення та виключення	
Критерії включення	
1. Вік ≥ 18 років.	
2. Діагноз ЦД 2 типу, встановлений за ≥ 90 днів до скринінгового візиту.	
3. Попередня монотерапія метформіном у дозі ≥ 1500 мг або в максимально переносимій дозі протягом ≥ 60 днів до скринінгового візиту.	
4. Рівень HbA_{1c} 7,5-9,0%, вимірюваний протягом останніх 90 днів до скринінгового візиту.	
5. Якщо інтенсифікація із застосуванням ЦЗП або ліраглутиду є показаною відповідно до місцевих протоколів лікування	
Критерії виключення	
1. Вагітні або жінки в період лактації; жінки, які планують вагітність та не застосовують засоби контрацепції належним чином.	
2. Отримання будь-якого з досліджуваних лікарських засобів протягом 30 днів до скринінгового візиту.	
3. Застосування будь-яких ЦЗП, окрім метформіну, за 60 днів до контрольованого візиту (за виключенням короткострокового (≤ 7 днів) лікування інсуліном у зв'язку з інтенсивним захворюванням).	
4. Будь-який розлад, який, на думку науковця, може поставити під загрозу безпеку пацієнта або дотримання протоколу дослідження	

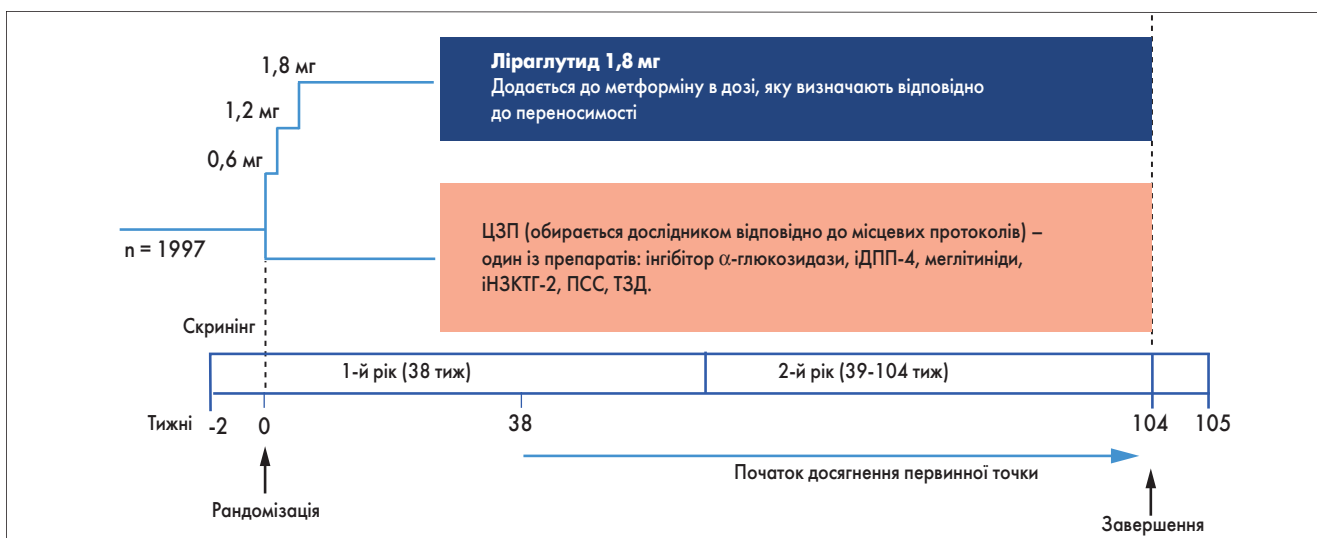


Рис. 1. Дизайн дослідження LIRA-PRIME

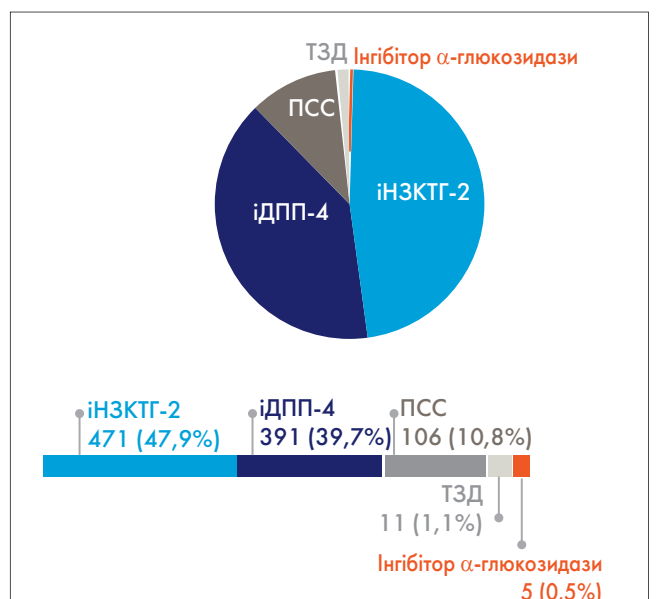


Рис. 2. Розподіл застосування ПЦЗП у рамках дослідження

Результати дослідження LIRA-PRIME: ліраглутид допомагає контролювати рівень цукру в крові на 44 тижні довше, ніж пероральні цукрознижувальні препарати

Продовження. Початок на стор. 29.

візиту на 65-му тижні. Отже, було підраховано, що необхідна кількість учасників становить 1994 рандомізованих пацієнти.

Порівняння часу неадекватного глікемічного контролю між групами ліраглутиду та ПЦЗП було проведене за допомогою двостороннього непараметричного тесту logrank.

У період із 28 березня 2016 до 7 серпня 2017 року в клінічному дослідженні LIRA-PRIME було зареєстровано 1997 учасників із 219 медичних закладів 9 країн світу (рис. 3).

Таблиця 2. Демографічні та клінічні характеристики учасників дослідження	
Основні характеристики	Кількість учасників (n=1997)
Жінки, n (%)	949 (47,5%)
Тривалість ЦД 2 типу	7,2 (5,9) [0,2-47,3]
Вік, років	56,9 (10,8) [19,0-89,0]
Вікова група	
18 – <45	255 (12,8%)
45 – <65	1242 (62,2%)
65 – <75	412 (20,6%)
≥75	88 (4,4%)
Расова приналежність, n (%)	
Європейці	1443 (72,3%)
Афроамериканці	209 (10,5%)
Азіати	(14,5%)
Інші	(2,8%)
Етнічна приналежність, n (%)	
Іспанці або латиноамериканці	366 (18,3%)
Не іспанці та не латиноамериканці	1631 (81,7%)
Статус куріння, n (%)	
Активні курці	324 (16,2%)
Курці в минулому	463 (23,2%)
Ніколи не курили	1210 (60,6%)
HbA _{1c} , %	8,2 (1,0) [5,3-14,9]
HbA_{1c}, n (%)	
<7,0	113 (5,7)
7,0 – <7,5	285 (14,3)
7,5 – <8,0	496 (24,8)
8,0 – <8,5	429 (21,5)
8,5 – <9,0	317 (15,9)
9,0 – <9,5	182 (9,1)
≥9,5	144 (7,3)
Глюкоза натще, ммоль/л	9,5 (2,8) [2,4-26,3]
Маса тіла, кг	94,8 (24,4) [40,3-212,1]
ІМТ (кг/м ²)	33,5 (7,4) [17,2-68,7]
ІМТ (кг/м², %)	
<25	193 (9,7)
25 – <30	495 (24,8)
30 – <35	585 (29,3)
35 – <40	391 (19,6)
≥40	327 (16,4)
CAT, мм рт. ст.	131,3 (14,7) [70,0-202,0]
DAT, мм рт. ст.	79,8 (9,2) [42,0-123,0]
Пульс, уд./хв	75,3 (10,3) [45,0-119,0]
ШКФ, мл/хв/м²	
G1 (норма)	1109 (55,5)
G2 (незначно знижена)	60-89 733 (36,7)
G3 (помірно знижена)	30-59 126 (6,3)
G4 (виражено знижена)	15-29 2 (0,1)
Загальний холестерин, мг/дл	176,9 (41,9) [53,3-414,3]
ЛПНЩ, мг/дл	98,1 (35,6) [6,6-291,9]
ЛПВЩ, мг/дл	44,1 (10,9) [18,5-131,3]
Тригліцериди, мг/дл	187,2 (128,5) [31,2-2136]
Ускладнення діабету, n (%) (вік)	416 (20,8)
Діабетична нефропатія	86 (4,3) [2,7; 0,0-20,1]
Діабетична нейропатія	300 (15,0) [3,8; 0,0-27,5]
Діабетична ретинопатія	63 (3,2) [3,0; 0,0-13,5]
Макроангіопатія	62 (3,1) [5,2; 0,0-43,3]

Примітки: ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності.

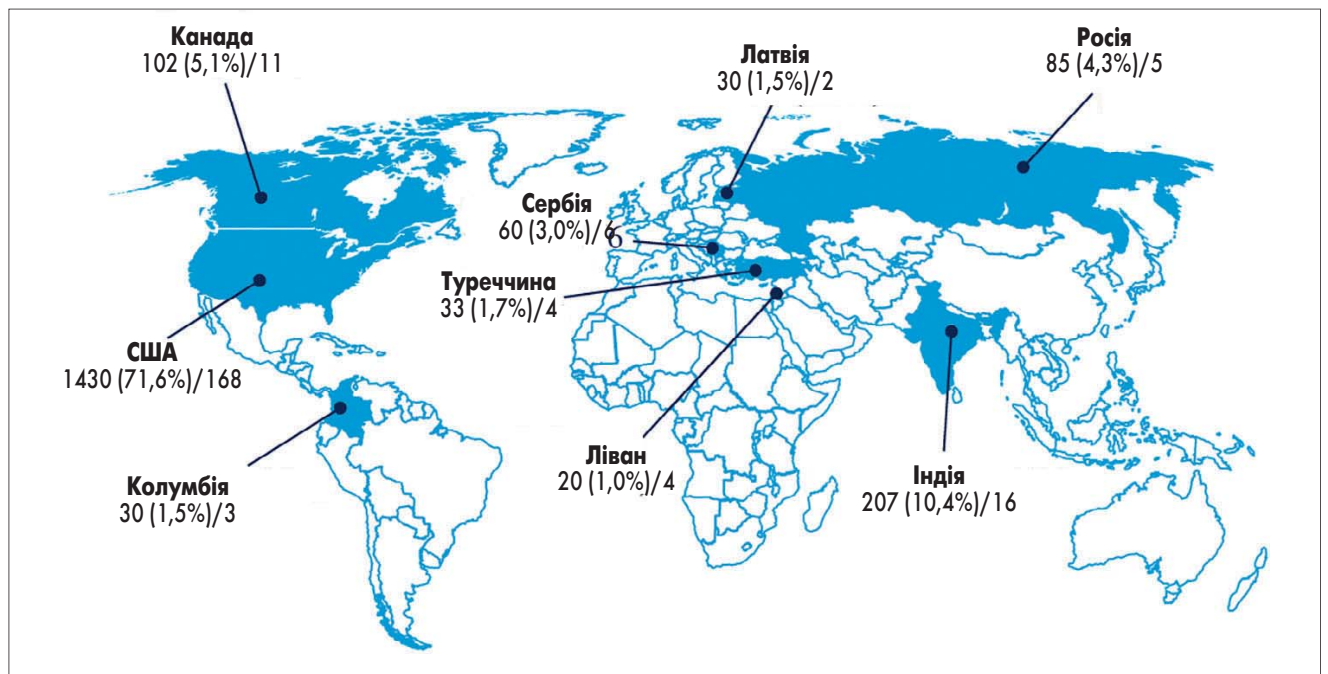


Рис. 3. Кількість (%) учасників дослідження та медичних закладів у країнах – учасницях випробування

Демографічні та клінічні характеристики учасників наведені в таблиці 2.

У дослідження було включено пацієнтів із різною тривалістю захворювання (від 1 року до 47 років), середній рівень HbA_{1c} становив 8,2%, середній САТ – 131,3 мм рт. ст., середній ДАТ – 79,8 (9,2) мм рт. ст. Більшість пацієнтів мали надмірну масу тіла (24,8%) або ожиріння (65,3%). У більшості учасників (92,2%) функція нирок була нормальною (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-EPI ≥90 мл/хв/1,73 м²) або незначуще зниженою (60-89 мл/хв/1,73 м²). У деяких пацієнтів зазначалися ускладнення ЦД 2 типу: нейропатія (15,0%), нефропатія (4,3%), ретинопатія (3,2%) та макроангіопатія (3,1%).

Як було зазначено вище, покращення рівня глікемічного контролю на тлі лікування із застосуванням ліраглутиду в пацієнтів із ЦД 2 типу було неодноразово продемонстроване результатами клінічних досліджень в умовах спеціалізованих медичних установ. Проте мало що було відомо про ефективність такого лікування в умовах реальної клінічної практики. Клінічне дослідження LIRA-PRIME характеризувалося прагматичним дизайном, більш гетерогенною популяцією учасників, ніж та, яка зазвичай задіюється в більшості РКД на рівні спеціалізованої медичної допомоги, та широкою низкою випробуваних схем лікування. Таким чином, дослідження LIRA-PRIME забезпечило основу для визначення подальших вказівок щодо оптимальної тактики інтенсифікації лікування пацієнтів із ЦД 2 типу.

Хоча прагматичні випробування в умовах різних закладів первинної медичної допомоги в усьому світі сприяють вирішенню проблеми браку даних щодо особливостей менеджменту захворювань на цьому етапі,

їх проведення асоціюється з певними труднощами. Зокрема, одне із завдань дослідження полягає у визначенні кінцевих точок і результатів. Методики, що їх при цьому застосовують, мають бути простими і доступними на етапі первинної медичної допомоги. Первинною кінцевою точкою дослідження встановлено час незадовільного контролю глікемії, маркером чого є рівень HbA_{1c} >7,0%, зареєстрований у ході двох запланованих послідовних візитів після перших 26 тиж лікування. Пацієнти, які досягли первинної кінцевої точки після 26-го та аж до 104-го тиж, виключатимуться з дослідження і вважатимуться такими, що передчасно припинили лікування в результаті досягнення первинної кінцевої точки. Основні вторинні кінцеві точки включають час до передчасного припинення лікування з будь-якої причини та зміни наступних показників від вихідного рівня до 104-го тиж, а саме – динаміки HbA_{1c}, рівня цукру натще, маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ) та систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ). Також оцінюється кількість пацієнтів, які наприкінці дослідження (104-й тиж) або в разі передчасного припинення лікування досягають рівня HbA_{1c}: ≤6,5%; ≤7,0% без збільшення ваги; ≤7,0% без тяжких епізодів гіпоглікемії під час лікування або симптомів гіпоглікемії, підтверджених рівнем глюкози в сироватці крові, та/або ≤7,0% без збільшення ваги й за відсутності серйозних епізодів гіпоглікемії та її симптомів, також підтверджених рівнем глюкози.

Особливість LIRA-PRIME характеризується простотою критеріїв включення за рівнем HbA_{1c}. Так, у дослідження включали учасників із рівнем HbA_{1c} 7,5-9,0%, визначеним протягом останніх 90 днів до скринінгу (рис. 4). Надалі значення HbA_{1c} учасників визначалося на етапі рандомізації.

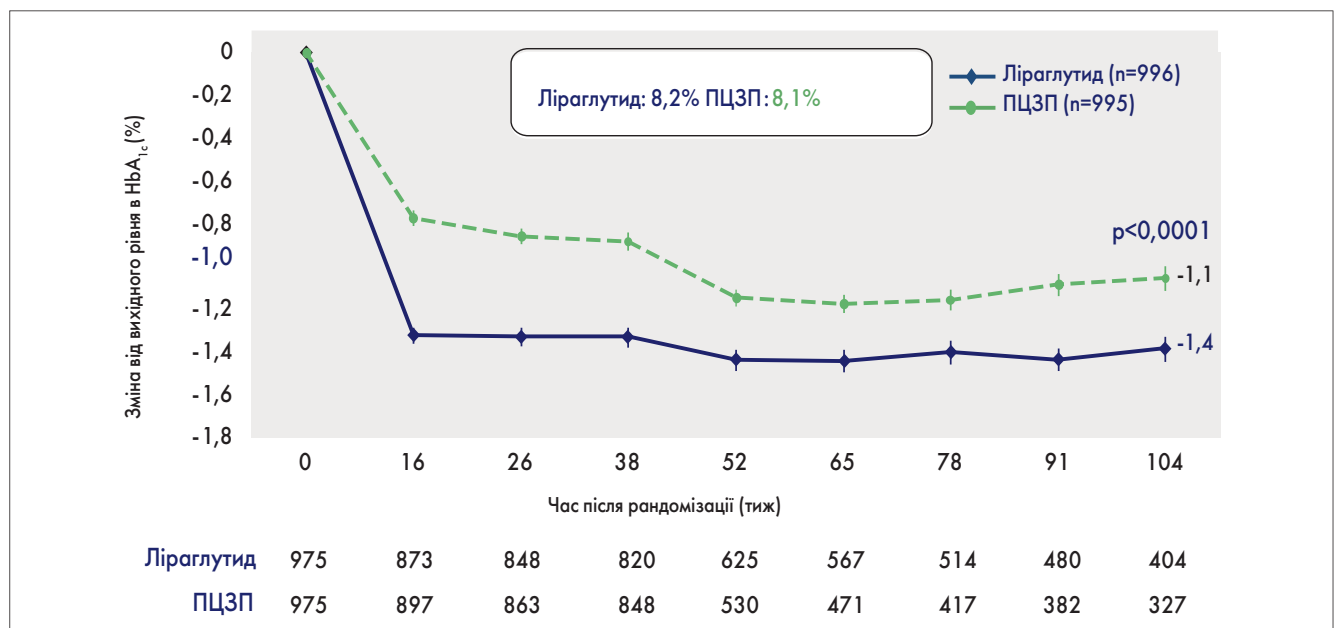


Рис. 4. Середнє значення HbA_{1c} на вихідному рівні (від початкового рівня до останнього вимірювання при лікуванні до 104 тиж).

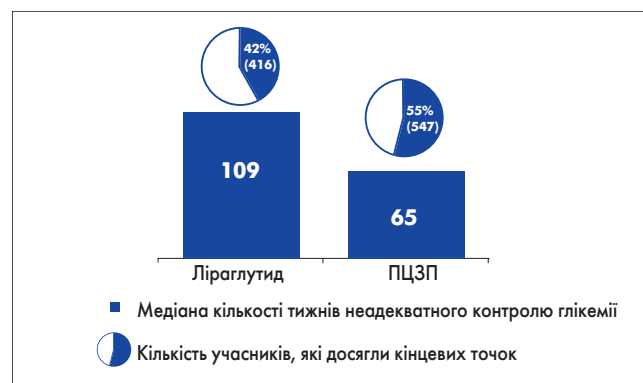


Рис. 5. Контроль глікемії: ліраглутид проти ПЦЗП

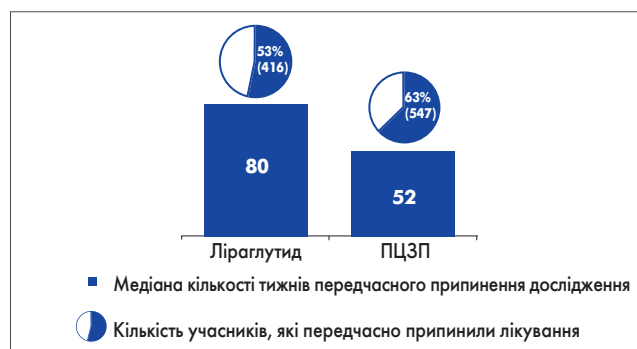


Рис. 6. Контроль глікемії в разі передчасного припинення лікування: ліраглутид проти ПЦЗП

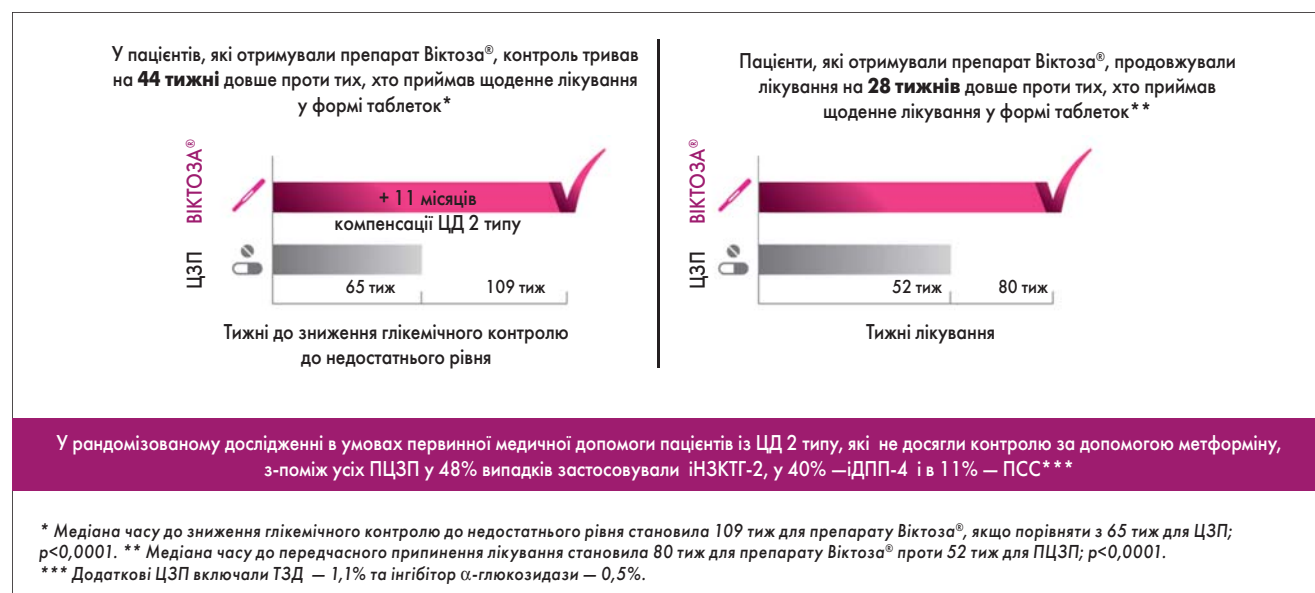


Рис. 7. Застосування ліраглутиду (Віктоза®) забезпечувало триваліший глікемічний контроль і триваліше лікування в пацієнтів проти терапії ПЦЗП

Для отримання достовірних результатів дослідження учасники мали чітко дотримуватися протоколу випробування. Незважаючи на те що протоколом забезпечувалося якнайшвидше отримання пацієнтами максимально схваленої або переносимої дози препаратів, прагматичний дизайн дослідження дав лікарям можливість ескалації дози на власний розсуд. Це допомогло мінімізувати побічні ефекти (наприклад, шлунково-кишкові розлади).

Обговорення результатів

Згідно з результатами дослідження ліраглутид допомагав учасникам контролювати рівень цукру в крові на 44 тиж довше, якщо порівняти із застосуванням ПЦЗП (109 та 65 тиж відповідно) (рис. 5).

У тих пацієнтів, хто достроково припинив лікування з будь-яких причин (зокрема, через неадекватний контроль глікемії), середній час лікування ліраглутидом був

значно більшим (80 тиж) за такий у учасників, хто отримував ЦЗП (52 тиж; рис. 6) та додаткових 11 міс компенсації ЦД 2 типу проти інших ПЦЗП (рис. 7).

Результати цього дослідження демонструють нові уявлення щодо ефективності ліраглутиду стосовно контролю глікемії при ЦД 2 типу. Кращий рівень глікемічного контролю пацієнтів із ЦД 2 типу супроводжується сповільненням прогресування та відтермінуванням необхідності подальшої інтенсифікації лікування (рис. 7).

На сучасному фармацевтичному ринку України ліраглутид представлений препаратом Віктоза® від компанії Novo Nordisk (Данія) — одного зі світових лідерів виробництва протидіабетичних ліків. За відносно недовгий час Віктоза® зарекомендував себе як препарат з доведеною ефективністю. Препарат випускається у формі шприц-ручок 3 мл, які містять 18 мг ліраглутиду пролонгованої дії. Завдяки зручній конструкції пацієнт може самостійно і легко здійснювати ін'єкції препарату 1 раз на добу.

Віктоза® — сучасний протидіабетичний препарат на основі ліраглутиду, призначений для інтенсифікації схем протидіабетичного лікування, що допомагає запобігти прогресуванню ЦД 2 типу. Застосування препарату Віктоза® асоціюється із суттєвим покращенням глікемічного контролю у хворих на діабет, зниженням ризику розвитку в них серйозних серцево-судинних подій, смертності та ниркової патології, а також із нормалізацією маси тіла й нижчим ризиком гіпоглікемії, якщо порівняти з будь-яким іншим цукрознижувальним препаратом.

За матеріалами: 1. Unger J., Allison D.C., Carlton M. et al. Trial design and baseline data for LIRA-PRIME: A randomized trial investigating the efficacy of liraglutide in controlling glycaemia in type 2 diabetes in a primary care setting. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1543-1550. <https://doi.org/10.1111/dom.13682>

2. Unger J., Kaltoff M., Kolhe D. et al. LIRA-PRIME: a Randomized Trial in Primary Care Settings of Liraglutide Versus OAD for Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Not in Control on Metformin. Abstract 922-P. 80th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; 12-16 June 2020.

Підготувала **Анастасія Козловська**

3v



Новини EASD-2020

Діабетичний невропатичний біль пов'язаний із біоенергетичними аномаліями мозку

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) уражає приблизно чверть пацієнтів із ЦД 2 типу, при цьому в частини з них має місце больова форма, що значуще погіршує якість життя. Лікування такої форми ДПН досі є надскладним викликом для лікарів: лише в третини пацієнтів вдається зменшити інтенсивність болю хоча би наполовину. Експерти вважають, що причиною відсутності високоефективних засобів для лікування больової ДПН є недостатнє розуміння патофізіології цього стану, а отже, необхідне подальше дослідження механізмів розвитку захворювання.

Аномальна мітохондріальна активність у ділянках мозку, що обробляють больові імпульси, є одним із пояснень, чому в деяких осіб із ЦД 2 типу має місце больова форма ДПН, а інших біль при ДПН не турбує. Такий висновок зробили британські вчені (Sloan S. et al.) на підставі проведеного ними дослідження. Для свого випробування вони застосували вдосконалений метод візуалізації — магнітно-резонансну спектроскопію з фосфором-31. У хворих із больовою ДПН зазначалося більше співвідношення аденозинтрифосфату (АТФ) до фосфокреатину в соматосенсорній корі та правому таламусі. Цей індекс відображає енергетичний стан клітин і в проведеному випробуванні корелював з інтенсивністю нейропатичного больового синдрому. Подальші дослідження допоможуть намітити та перевірити потенційні терапевтичні мішені, пов'язані з виявленим енергетичним дисбалансом.

Фізичні вправи на третину зменшують ризик смерті від цукрового діабету

Такий висновок дають можливість зробити результати двох досліджень, представлених на конгресі EASD-2020. **Yun-Ju Lai** та співавт. виявили, що у хворих на ЦД 2 типу, які регулярно займаються фізичними вправами середньої та високої інтенсивності, ризик смерті знизився на 25-32% проти тих, хто нехтував фізичними вправами. Інформацію про фізичну активність збирали шляхом опитування.

В іншому дослідженні **Mathias Ried-Larsen** та співавт. з'ясували, що регулярна їзда на велосипеді пов'язана зі зниженням ризику смерті від усіх причин на 25-31% залежно від частоти занять. Найбільше зниження (на 31%) смертності від усіх причин спостерігалось при їзді на велосипеді впродовж 2,5-5 год на тиждень. Поряд із цим зазначений вид фізичної активності зменшував також серцево-судинну смертність.

Отримані в цих випробуваннях результати відповідають сучасним рекомендаціям Американської діабетичної асоціації (ADA), в яких наголошується, що пацієнти з ЦД 2 типу мають скорочувати час перебування в сидячому положенні, регулярно проводити аеробні та силові тренування; це допомагає оптимізувати контроль глікемії та загалом покращити стан здоров'я.

Тисячі своєчасно не діагностованих випадків цукрового діабету II типу у Великій Британії як чергове нагадування про необхідність скринінгу

Katherine Young із колегами проаналізували дані понад 200 тис осіб із Біобанку Великої Британії, в яких на початку дослідження було визначено рівень HbA_{1c} . Біобанк Великої Британії — дуже цікаве спостережне дослідження, до якого залучено приблизно 500 тис добровольців віком від 40 до 69 років. Початковий набір проводився протягом 4 років починаючи з 2006-го. Надалі волонтерів спостерігатимуть протягом щонайменше 30 років і фіксуватимуть усі випадки захворювань. Учасники заповнили анкету, мали співбесіду про спосіб життя, історію хвороби та харчові звички, пройшли вимірювання ваги, зросту й АТ, здали зразки крові та сечі, які зберігалися для подальшого вивчення. Під час початкового обстеження кожному учаснику було надано зворотний зв'язок щодо його ваги, зросту, ІМТ, АТ, життєвої ємності легень, щільності кісток і внутрішньоочного тиску. Проте відразу було повідомлено, що в разі виявлення будь-яких інших проблем зі здоров'ям ані учасники, ані їхні лікарі не одержать повідомлень про це. Із 2012 року дослідники можуть подавати заявки на використання цієї бази даних, що й зробили Katherine Young із колегами.

Автори з'ясували, що приблизно 1% осіб віком 40-69 років із когорти Біобанку Великої Британії на момент включення в дослідження мали ЦД 2 типу, про наявність якого не знали. Подальший аналіз медичної документації показав, що діагноз ЦД у них був встановлений у середньому через 2,3 року від початку захворювання, а чверть випадків узагалі залишалися недиагностованими й через 5 років.

Давно відомо: що довшою є затримка в лікуванні ЦД 2 типу, то вищий ризик ускладнень надалі. Тому це дослідження вкотре порушує питання про доцільність глобального скринінгу на ЦД 2 типу, принаймні в осіб старшого віку.

Підготувала **Наталія Андрейчук**

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 тіазолідиніону. При цьому дози метформіну і тіазолідиніону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктози® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з 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 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. 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 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.