

Роль препаратов арГПП-1 в кардиометаболической протекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

17 сентября в рамках ежегодного съезда Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) в г. Барселона (Испания) при поддержке фармацевтической компании Novo Nordisk состоялась встреча с экспертами «Расширяя представления о роли препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) в кардиометаболической протекции». Вниманию участников были представлены доклады профессора Копенгагенского университета, эндокринолога Filip Knop (Дания) и профессора Университета Торонто, кардиохирурга Subodh Verma (Канада).



Профессор Filip Knop посвятил свое выступление проблеме кардиоваскулярных осложнений сахарного диабета (СД) и потенциальным методам ее разрешения. СД занимает 9-е место среди наиболее распространенных причин смерти во всем мире, а также является причиной 27% макрососудистых осложнений. У 50% пациентов с СД 2 типа наблюдаются микрососудистые осложнения, у 25% выявляют хроническую болезнь почек – ХБП (Zheng Y. et al., 2018; IDF Diabetes Atlas, 2015; Litwak L. et al., 2013; Afkarian M. et al., 2016).

Нередко СД 2 типа воспринимается как заболевание людей старшего возраста. В действительности до 75% людей, живущих с данной патологией, относятся к группам молодого либо среднего возраста. Кроме того, при раннем начале заболевания отмечаются более высокий риск раннего развития его осложнений и более выраженное негативное социально-экономическое влияние. Атеросклероз и патологии коронарных артерий являются наиболее распространенными осложнениями СД 2 типа. Вероятность смерти от макрососудистой патологии у таких пациентов повышается в 2-3 раза по сравнению с общей популяцией (Einarnson T.R. et al., 2018).

Таким образом, патогенез кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2 типа имеет многосторонний характер: ускоренное прогрессирование атеросклероза, повышенный риск микрососудистых осложнений, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. В настоящее время в руках кардиологов и эндокринологов есть инструменты, способные в значительной степени нивелировать указанные риски. Воздействие на все патогенетические звенья кардиоваскулярной патологии позволяет существенно замедлить ее прогрессирование. Комплексный менеджмент СД 2 типа включает в себя коррекцию таких факторов, как малоподвижный образ жизни, курение, повышенный уровень гликемии, избыточная масса тела / ожирение, повышенные артериальное давление (АД), тромбообразование и уровень липидов в крови. Успешная коррекция по крайней мере одного фактора кардиоваскулярного риска обеспечивает профилактическое влияние в отношении кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2 типа. Риск микрососудистых осложнений может быть значительно снижен прежде всего благодаря улучшению контроля гликемии. Контроль всех факторов позволяет снизить кардиоваскулярный риск у пациента с СД 2 типа до его значений в общей популяции по таким конечным точкам, как кардиоваскулярная смерть, ИМ и инсульт. В случае успешного контроля всех факторов риска у пациентов с СД 2 типа сохраняется только повышенная вероятность развития сердечной недостаточности. Согласно результатам исследования STENO-2, многофакторная терапия СД 2 типа позволяет (Gaede P. et al., 2016):

- снизить смертность на 45%;
- повысить выживаемость на 7,9 года;
- снизить вероятность микрососудистых осложнений на 33-48% (за исключением периферической нейропатии);
- увеличить время до наступления первого кардиоваскулярного события на 8,1 года.

С 2013 г. было проведено несколько крупных исследований, посвященных влиянию антидиабетических препаратов, в частности группы арГПП-1, на риск развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2 типа. В большинстве этих научных работ были получены позитивные результаты. арГПП-1 не только обеспечивают сахароснижающий эффект, но также приводят к снижению массы тела, АД и уровня липидов. Еще одной важной особенностью терапии с использованием арГПП-1 является отсутствие повышенного риска гипогликемии. В настоящее время арГПП-1 рекомендованы в тех случаях, когда у пациента существует

повышенный риск развития гипогликемии / необходимость снижения массы тела или при повышенном риске кардиоваскулярных осложнений / ХБП (Devies M. et al., 2018).



Выступление профессора Subodh Verma было посвящено подробному обзору возможностей арГПП-1 в профилактике кардиоваскулярных осложнений. По словам профессора, безусловными приоритетами в менеджменте СД 2 типа остаются такие цели, как контроль гликемии, снижение АД, коррекция избыточной массы тела. Несмотря на то что базовые принципы ведения пациента

остаются неизменными, каждому практикующему эндокринологу необходимо оперативно корректировать приоритеты лечения в зависимости от появления новых знаний об эффектах сахароснижающих препаратов.

Для практикующего врача крайне важным является повышение выживаемости пациентов, которого можно достичь с помощью выраженного снижения риска кардиоваскулярных осложнений и кардиоваскулярной смертности. Таким образом, снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с СД 2 типа необходимо рассматривать как цель, не менее важную, чем контроль гликемии.

Патофизиология кардиоваскулярных осложнений СД 2 типа носит многофакторный характер и включает заболевания сосудов, патологические изменения сердца и мочевыделительной системы. Поэтому терапия при СД 2 типа должна оказывать многонаправленное влияние: предотвращать прогрессирование атеросклероза, снижать риск развития сердечной недостаточности и ХБП.

К сожалению, многие препараты, доказавшие свою эффективность в плацебо-контролируемых исследованиях, не обеспечивают всестороннюю кардиометаболическую защиту у пациента с СД 2 типа. Так, в исследовании FOURIER благодаря назначению эволюкумаба в рамках интенсивного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) удалось достичь снижения частоты больших кардиоваскулярных событий только на 2,2%. На фоне терапии не наблюдалось достоверного снижения смертности по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Следовательно, несмотря на интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП, доказанного фактора прогрессирования атеросклероза, подавляющая доля кардиоваскулярного риска осталась неизменной. Схожие результаты были получены в недавно представленном исследовании THEMIS: двойная антитромбоцитарная терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора у пациентов с СД 2 типа обеспечила снижение риска больших кардиоваскулярных событий на 10% при отсутствии достоверного снижения риска смерти по сравнению с плацебо.

В связи с этим нельзя недооценивать важность появления в арсенале эндокринологов препаратов, не только позволяющих контролировать уровень гликемии у пациентов с СД, но и обеспечивающих достоверное снижение риска смерти и кардиоваскулярных событий. К таким препаратам относятся арГПП-1. Так, результаты недавнего метаанализа 7 больших рандомизированных исследований с использованием разных препаратов группы арГПП-1 продемонстрировали кумулятивное снижение риска больших кардиоваскулярных событий на 12% по сравнению с плацебо. Кроме того, назначение арГПП-1 в среднем обеспечивало снижение риска кардиоваскулярной смерти также на 12% (Kristensen S.L. et al., 2019).

Данные, полученные в метаанализе, позволяют сделать вывод, что снижение риска кардиоваскулярных событий и смерти является скорее особенностью класса арГПП-1, а не только отдельных его представителей. Тем не менее

механизмы кардиометаболической протекции у разных арГПП-1 могут отличаться. Важно также понимать, что для пациента высокого кардиоваскулярного риска с СД 2 типа большее значение имеют как время до наступления первого нефатального ИМ, так и частота рецидивов этого состояния, а также уровень общей ишемической нагрузки.

Одним из препаратов группы арГПП-1 с наиболее выраженным положительным влиянием на риск кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2 типа является лираглутид. В исследовании LEADER на фоне применения лираглутида было продемонстрировано достоверное снижение риска кардиоваскулярной смерти на 22% по сравнению с плацебо (Marso S.P. et al., 2016). В постанализе исследования LEADER удалось выявить, что назначение лираглутида не только приводило к увеличению времени до наступления первого ИМ, но и обеспечивало снижение вероятности рецидивов и общей ишемической нагрузки у пациентов с СД 2 типа. Таким образом, даже у пациентов, которые уже перенесли ИМ, назначение арГПП-1 может обеспечить снижение риска повторного инфаркта.

Что же обеспечивает выраженное влияние арГПП-1 на заболеваемость и смертность от кардиоваскулярной патологии? В основе плейотропных эффектов данной группы препаратов, по-видимому, лежит многофакторное прямое и не прямое воздействие на патогенез атеросклероза. Прямые механизмы воздействия включают улучшение эндотелиальной функции, снижение активации и пролиферации в клетках гладкой мускулатуры сосудов, подавление сосудистого воспаления и снижение накопления липидов. К непрямым антиатеросклеротическим механизмам действия арГПП-1 можно отнести снижение АД, массы тела и уровня гликемии. Для подтверждения способности арГПП-1 снижать частоту больших кардиоваскулярных событий без учета воздействия на течение СД в настоящее время проводится крупное исследование SELECT, в котором задействовано 17 500 участников с кардиоваскулярной патологией и избыточной массой тела / ожирением.

Несмотря на красноречивые результаты исследований с применением арГПП-1, в отношении назначения этих препаратов среди эндокринологов и кардиологов в настоящее время наблюдается выраженная клиническая инертность. Так, согласно последним статистическим данным, только 9% пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом получают антидиабетические препараты с доказанной эффективностью в отношении кардиоваскулярной патологии (Arnold S.V. et al., 2019). Важно отметить, что руководство по ведению пациентов с кардиоваскулярной патологией таких организаций, как Американский колледж кардиологии (ACC), Европейское общество кардиологов (ESC), Американская ассоциация сердца (AHA), отмечают необходимость использования препаратов с доказанной кардиоваскулярной эффективностью у пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом или высоким / очень высоким кардиоваскулярным риском. Более того, у пациентов с СД 2 типа, ранее получавших лечение, арГПП-1 и ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа могут рассматриваться в качестве терапии первой линии (Cosentino F. et al., 2019). Таким образом, надлежащее использование указанных препаратов является одним из фундаментальных условий эффективной кардиометаболической защиты у пациентов с СД 2 типа наряду с липидоснижающими и антигипертензивными средствами.

Выводы

1. СД 2 типа относится к ведущим причинам смерти во всем мире и приводит к развитию жизнеугрожающих кардиоваскулярных осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов и повышающих нагрузку на системы здравоохранения.

2. Снижение кардиоваскулярного риска и смертности от сердечно-сосудистых осложнений представляет собой приоритетную задачу терапии пациентов с СД 2 типа, важность которой не уступает эффективному контролю гликемии.

3. Препараты группы арГПП-1, помимо эффективного и безопасного контроля гликемии, обеспечивают выраженное снижение массы тела, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, что должно сделать их одним из важнейших инструментов кардиометаболической протекции в арсенале эндокринологов и кардиологов.

Подготовил Игорь Кравченко

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 гліметіридом (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.

