



Профілактика серцево-судинних ускладнень нові доказові дані —

Як відомо, цукровий діабет (ЦД) 2 типу являє собою дуже поширене в популяції дорослих осіб хронічне та прогресуюче захворювання, що характеризується розвитком мікро- й макроваскулярних ускладнень (Meigs J.B., 2003). Хоча сьогодні в арсеналі лікарів існують ефективні та різноманітні лікарські засоби для досягнення глікемічного контролю, смертність пацієнтів із ЦД 2 типу досі залишається високою. При цьому провідною її причиною стають серцево-судинні ускладнення. Так, серед пацієнтів із ЦД показник серцево-судинної смертності в 3 рази перевищує такий серед осіб без цього захворювання, а смертності від усіх причин – у 2 рази (Preis S.R. et al., 2009; Taylor K.S. et al., 2013).

Саме тому згідно з останніми рекомендаціями провідних асоціацій ендокринологів і кардіологів – Американської діабетологічної асоціації (ADA, 2018), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD, 2019), Американської колегії кардіологів (ACC, 2018), Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) – профілактика фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій наразі розглядається як ключова мета лікування пацієнтів із ЦД 2 типу (Davies M.J. et al., 2018; Das S.R. et al., 2018; Cosentino F. et al., 2019). Задля її досягнення хворим у складі комплексної терапії традиційно призначають лікарські засоби 2 фармакотерапевтичних класів – антигіпертензивні та гіполіпідемічні препарати. Утім, протягом останніх років у розпорядженні клініцистів з'явилися принципово нові дані про те, що деякі інноваційні протидіабетичні препарати, зокрема представники класу агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), також мають здатність знижувати кардіоваскулярний ризик (Zelniker T.A. et al., 2019).

Отже, застосування цих сучасних препаратів відкриває можливості не тільки контролю глікемії та маси тіла, а й позитивного впливу на стан серцево-судинної системи у хворих на ЦД 2 типу.

ГПП-1 являє собою есенціальний інкретиновий гормон, який чинить трофічні ефекти на β -клітини підшлункової залози. ГПП-1 здатний стимулювати біосинтез інсуліну й експресію генів інсуліну, що робить його потужним цукрознижувальним агентом, який може модифікувати природний перебіг ЦД 2 типу (Lovshin J.A., 2017). Великим досягненням сучасної фармакології стало створення рекомбінантних аналогів ГПП-1, упровадження яких у клінічну практику дало змогу кардинально покращити комплексне лікування ЦД 2 типу.

Про неабиякий інтерес учених до багатогранних ефектів агоністів рецепторів ГПП-1 свідчить той факт, що останніми роками була проведена ціла низка досліджень із метою оцінки кардіоваскулярної безпеки та їх ефективності в пацієнтів із ЦД 2 типу. Кількість цих досліджень уже стала достатньою для систематизації їх результатів, і в другому півріччі 2019 р. побачили світ результати одразу 3 незалежних масштабних метааналізів рандомізованих клінічних досліджень (РКД), присвячених оцінці саме кардіоваскулярних наслідків терапії агоністами рецепторів ГПП-1. Безперечно, їх результати та висновки заслуговують на ретельний розгляд.

Так, у серпні цього року на сторінках авторитетного журналу The Lancet Diabetes & Endocrinology групою вчених із Великої Британії та Данії (Kristensen S.L. et al., 2019) був представлений систематичний метааналіз клінічних досліджень з оцінки впливу терапії агоністами рецепторів ГПП-1 на частоту серцево-судинних подій, смертність і ниркову функцію в пацієнтів із ЦД 2 типу.

У цьому огляді була зроблена спроба синтезувати доступні докази щодо насамперед кардіоваскулярних ефектів цих препаратів з огляду на різницю в їхній структурі та тривалості дії. З цією метою в базах даних MEDLINE та в Кокранівському центральному реєстрі контрольованих клінічних випробувань автори виконали пошук плацебо-контрольованих досліджень (до 16 червня 2019 р.), у результатах яких повідомлялося би про частоту тяжких небажаних серцево-судинних подій (major adverse cardiac events – MACE). Із використанням моделі випадкових ефектів була здійснена оцінка загальних показників відносного ризику (BP) виникнення MACE, смерті

від усіх причин, госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН), погіршення ниркової функції та ключових критеріїв безпеки (тяжка гіпоглікемія, панкреатит і рак підшлункової залози). Також був здійснений окремий аналіз частоти MACE у декількох підгрупах на основі характеристик пацієнтів (анамнез серцево-судинного захворювання, індекс маси тіла (ІМТ), вік, вихідний рівень HbA_{1c} та вихідна розрахункова швидкість клубочкової фільтрації – рШКФ), тривалості дослідження, інтервалу дозування призначеного препарату та його структурної гомології.

Із 27 ідентифікованих під час скринінгу публікацій було відібрано 7 клінічних випробувань за участю загальною 56 004 учасників (табл. 1): дослідження ELIXA (ліксисенатид), LEADER (ліраглутид), SUSTAIN 6 (семаглутид), EXSCAL (екзенатид), Harmony Outcomes (албіглутид), REWIND (дулаглутид) і PIONEER 6 (пероральний семаглутид). Метааналіз їх результатів у цілому продемонстрував, що лікування агоністами рецепторів ГПП-1 знижувало частоту виникнення MACE на 12% (BP 0,88; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,82-0,94; $p < 0,0001$) (табл. 2).

Лікування агоністами рецепторів ГПП-1 сприяло зниженню смертності від усіх причин на 12% (BP 0,88; 95% ДІ 0,83-0,95; $p = 0,001$), госпіталізації з приводу СН – на 9% (BP 0,91; 95% ДІ 0,83-0,99; $p = 0,028$), фатального чи нефатального інсульту – на 16%, ІМ – на 9%, комбінованої кінцевої точки погіршення функції нирок (поява мікроальбумінурії, зниження рШКФ або підвищення рівня креатиніну, прогресування хвороби нирок до термінальної стадії чи смерті через ураження нирок) – на 17% (BP 0,83; 95% ДІ 0,78-0,89; $p < 0,0001$) (табл. 3). При цьому на тлі лікування агоністами рецепторів ГПП-1 не було виявлено жодного підвищення ризику розвитку тяжкої гіпоглікемії, панкреатиту чи раку підшлункової залози.

Таблиця 1. Вихідні характеристики та застосування агоністів рецепторів ГПП-1 у 7 дослідженнях, включених до метааналізу S.L. Kristensen і співавт. (2019)

	ELIXA (n=6068)	LEADER (n=9340)	SUSTAIN 6 (n=3297)	EXSCAL (n=14 752)	Harmony Outcomes (n=9463)	REWIND (n=9901)	PIONEER 6 (n=3183)
Препарат	Ліксисенатид	Ліраглутид	Семаглутид	Екзенатид	Албіглутид	Дулаглутид	Семаглутид
Структурна основа препарату	Екзендин-4	Людський ГПП-1	Людський ГПП-1	Екзендин-4	Людський ГПП-1	Людський ГПП-1	Людський ГПП-1
Шлях введення	Підшкірний	Підшкірний	Підшкірний	Підшкірний	Підшкірний	Підшкірний	Пероральний
Середній вік (стандартне відхилення)	60 (10) років	64 (7) років	65 (7) років	62 (9) років	64 (7) років	66 (7) років	66 (7) років
Стать							
Чоловіки	4207 (69%)	6003 (64%)	2002 (61%)	9149 (62%)	6569 (69%)	5312 (54%)	2176 (68%)
Жінки	1861 (31%)	3337 (36%)	1295 (39%)	5603 (38%)	2894 (31%)	4589 (46%)	1007 (32%)
Середній ІМТ (стандартне відхилення)	30,1 (5,6) кг/м ²	32,5 (6,3) кг/м ²	32,8 (6,2) кг/м ²	32,7 (6,4) кг/м ²	32,3 (5,9) кг/м ²	32,3 (5,7) кг/м ²	32,3 (6,5) кг/м ²
Тривалість ЦД 2 типу, років	9,2 (8,2)	12,8 (8,0)	13,9 (8,1)	13,1 (8,3)	14,2 (8,8)	10,6 (7,2)	14,9 (8,5)
Середній HbA_{1c} , %	7,7 (1,3)	8,7 (1,6)	8,7 (1,5)	8,1 (1,0)	8,7 (1,5)	7,3 (1,1)	8,2 (1,6)
Діагностоване ССЗ	6068 (100%)	7598 (81%)	2735 (83%)	10 782 (73%)	9463 (100%)	3114 (31%)	2695 (85%)
СН в анамнезі	1358 (22%)	1667 (18%)	777 (24%)	2389 (16%)	1922 (20%)	853 (9%)	388 (12%)
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	129 (17)	136 (18)	136 (17)	135 (17)	135 (17)	137 (17)	136 (18)

Таблиця 2. Ризик MACE та кожного з їх компонентів окремо на тлі застосування агоністів рецепторів ГПП-1 порівняно з плацебо (об'єднані дані)

	Агоністи рецепторів ГПП-1, n/N (%)	Плацебо, n/N (%)	BP (95% ДІ)	Значення p
MACE загалом (включає три компоненти – серцево-судинну смерть, ІМ або інсульт)	2948/27 977 (11%)	3304/28 027 (12%)	0,88 (0,82-0,94)	<0,0001
Серцево-судинна смерть	1277/27 977 (5%)	1471/28 027 (5%)	0,88 (0,81-0,96)	0,003
Фатальний або нефатальний ІМ	1540/27 977 (6%)	1662/28 027 (6%)	0,91 (0,84-1,00)	0,043
Фатальний або нефатальний інсульт	721/27 977 (3%)	852/28 027 (3%)	0,84 (0,76-0,93)	<0,0001

Таблиця 3. Смертність від усіх причин, частота госпіталізацій із приводу СН і несприятливих наслідків із боку нирок (об'єднані дані)

	Агоністи рецепторів ГПП-1, n/N (%)	Плацебо, n/N (%)	BP (95% ДІ)	Значення p
Смертність від усіх причин	1916/27 977 (7%)	2246/28 027 (8%)	0,88 (0,83-0,95)	0,001
Госпіталізація з приводу СН	936/27 977 (3%)	1016/28 027 (4%)	0,91 (0,83-0,99)	0,028
Комбінована кінцева точка ураження нирок (у тому числі мікроальбумінурія)	1716/20 160 (9%)	2017/20 142 (10%)	0,83 (0,78-0,89)	<0,0001
Погіршення ниркової функції	555/20 753 (3%)	662/20 762 (3%)	0,87 (0,73-1,03)	0,098

при цукровому діабеті 2 типу: нові реальні можливості

Результати цього найбільшого на сьогодні метааналізу, до якого були включені об'єднані дані 7 масштабних досліджень, продемонстрували, що агоністи рецепторів ГПП-1 достовірно знижують смертність, ризик серцево-судинних подій та погіршення функції нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Більше того, порівняно з попередніми метааналізами, до цього були включені дані щодо більшої кількості пацієнтів без діагностованого захворювання серцево-судинної системи та дані щодо двох додаткових препаратів (дулаглутид і пероральна форма семаглутиду). Результати демонструють, що лікування агоністами рецепторів ГПП-1 знижувало ризик виникнення MACE та їх окремих складових, а також зменшувало смертність від усіх причин, частоту госпіталізацій із приводу СН і досягнення комбінованої кінцевої точки ураження нирок. Перевага впливу лікування цими препаратами на частоту виникнення MACE була стабільною в усіх підгрупах за винятком однієї, тому було висловлено припущення про те, що похідні екзендину-4, можливо, чинять менш виражений сприятливий кардіоваскулярний ефект. Стабільні й узгоджені ефекти агоністів рецепторів ГПП-1 були зафіксовані в підгрупах пацієнтів, виділених залежно від анамнезу серцево-судинного захворювання, ІМТ, віку, вихідного рівня HbA_{1c}, вихідної рШКФ, тривалості дослідження й інтервалу дозування призначеного препарату.

Практичні наслідки отримання вказаних доказів полягають у тому, що виявлені кардіопротекторні ефекти агоністів рецепторів ГПП-1, а також зменшення на тлі їх застосування ризику СН і погіршення ниркової функції відкривають перед лікарями важливі терапевтичні можливості зниження серцево-судинної захворюваності та смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу.

У жовтні 2019 р. італійськими вченими (Manucci E. et al.) у журналі *Diabetes Obesity and Metabolism* був представлений оновлений метааналіз і підгруповий аналіз РКД із вивчення кардіоваскулярних ефектів терапії агоністами рецепторів ГПП-1 у пацієнтів із ЦД 2 типу із серцево-судинними подіями в анамнезі чи без таких.

Пошук контрольованих досліджень із вивчення впливу агоністів рецепторів ГПП-1 на кардіоваскулярні кінцеві точки здійснювався в базах даних MEDLINE, EMBASE, Кокранівській базі даних і на ресурсі *clinicaltrials.gov*. Обов'язковими критеріями включення дослідження виступали оцінка кардіоваскулярних наслідків лікування та тривалість періоду подальшого спостереження за хворими не менш ніж 52 тиж. Загалом до метааналізу було включено 7 плацебо-контрольованих клінічних досліджень високої якості, в ході яких агоністи рецепторів ГПП-1 (екзенатид, ліраглутид, ліксисенатид, албіглутид, дулаглутид і семаглутид) порівнювали з плацебо (табл. 4). Як головна кінцева точка в цьому метааналізі розглядалася частота MACE; як вторинні кінцеві точки – ІМ (нефатальний і фатальний), інсульт, серцево-судинна смертність і смертність від усіх причин, а також госпіталізація з приводу СН. За можливості проводився також порівняльний аналіз частоти розвитку MACE у таких підгрупах:

- пацієнти з уже діагностованим серцево-судинним захворюванням атеросклеротичного генезу порівняно з пацієнтами з наявністю лише декількох факторів кардіоваскулярного ризику;
- пацієнти чоловічої статі порівняно з пацієнтами жіночої статі;
- пацієнти віком ≥65 років порівняно з пацієнтами віком <65 років;
- пацієнти з різним ІМТ (≥30 кг/м² порівняно з <30 кг/м²);
- пацієнти, котрі проживають у різних географічних регіонах (Північна Америка, Європа, Азіатсько-Тихоокеанський регіон);
- пацієнти з різною рШКФ (<60 мл/хв порівняно з ≥60 мл/хв).

До того ж окремі підгрупові аналізи були проведені з метою порівняння ефектів агоністів рецепторів ГПП-1 короткої та тривалої дії, а також препаратів на основі рекомбінантного людського ГПП-1 (ліраглутид, албіглутид, дулаглутид, семаглутид) порівняно з агоністами рецепторів ГПП-1, подібними до екзендину (екзенатид, екзенатид із повільним вивільненням і ліксисенатид).

Загалом у всіх 7 дослідженнях, включених до цього метааналізу, було зареєстровано 2937 випадків MACE у групах застосування агоністів рецепторів ГПП-1 та 3309 – у контрольних групах.

Отримані результати засвідчили, що лікування агоністами рецепторів ГПП-1 було асоційоване з достовірним зменшенням частоти розвитку MACE (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,87; 95% ДІ 0,81-0,93) (табл. 5).

Також було констатовано зниження серцево-судинної смертності (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,88; 95% ДІ 0,80-0,96) та смертності від усіх причин (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,90; 95% ДІ 0,82-0,98) (табл. 6), зменшення частоти ІМ (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,91; 95% ДІ 0,84-0,98) та інсульту (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,86; 95% ДІ 0,77-0,97). Результати щодо частоти госпіталізацій із приводу СН не були статистично достовірними (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,93; 95% ДІ 0,83-1,04).

Цікаво, що тоді як терапія агоністами рецепторів ГПП-1 асоціювалася з достовірним зниженням частоти MACE у пацієнтів із діагностованими серцево-судинними захворюваннями атеросклеротичного генезу, в підгрупах пацієнтів із наявністю декількох факторів кардіоваскулярного ризику такого вираженого ефекту не спостерігалось. Можливо, протекторний ефект агоністів рецепторів ГПП-1 є менш вираженим у пацієнтів із низьким ризиком (у ситуації первинної профілактики), ніж у осіб із наявністю серцево-судинних подій в анамнезі. Також подальший статистичний аналіз у підгрупах продемонстрував, що статистично значуще зниження частоти MACE було асоційоване із застосуванням саме людських рекомбінантних агоністів рецепторів ГПП-1, а не препаратів, подібних за своєю структурою до екзендину. Це свідчить про те, що різниця в структурі агоністів рецепторів ГПП-1 також може позначатися на різниці в кардіоваскулярних ефектах.

Окремі метааналізи, виконані в підгрупах пацієнтів, продемонстрували достовірне зниження частоти MACE на тлі застосування агоністів рецепторів ГПП-1 незалежно від статі, віку та наявності ожиріння.

Таким чином, лікування цими інноваційними препаратами асоційовано зі зниженням серцево-судинної захворюваності та смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу та високим кардіоваскулярним ризиком.

Але ймовірно, що лікування агоністами рецепторів ГПП-1 може чинити різні ефекти в рамках первинної та вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень, і це питання потребує подальшого ретельного вивчення.

Продовження на стор. 16.

Таблиця 4. Основні характеристики досліджень, включених до метааналізу Е. Мануссі та співавт. (2019)							
Назва дослідження (рік)	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Тривалість дослідження, років	Пацієнти, n	Вік, років	Жінки, %	Пацієнти із ССЗ атеросклеротичного генезу, %
ELIXA (2015)	Ліксисенатид	Плацебо	2,1	6068	60,3	30,7	100
LEADER (2016)	Ліраглутид	Плацебо	3,8	9340	64,3	35,7	72,5
SUSTAIN 6 (2016)	Семаглутид	Плацебо	2,1	3297	64,6	39,3	83,0
EXSCEL (2017)	Екзенатид LAR	Плацебо	3,2	14752	62,0	38,0	73,1
HARMONY (2018)	Албіглутид	Плацебо	1,6	9463	64,1	30,5	100
REWIND (2019)	Дулаглутид	Плацебо	5,4	9901	66,2	46,4	20,6
PIONEER 6 (2019)	Семаглутид (пероральний)	Плацебо	1,3	3183	66,0	31,6	84,7

Таблиця 5. Ризик розвитку MACE на тлі терапії агоністами рецепторів ГПП-1 порівняно з плацебо в метааналізі Е. Мануссі та співавт. (2019)						
Дослідження	Агоністи рецепторів ГПП-1		Плацебо		BP за критерієм Мантеля-Гензеля (95% ДІ)	
	Події	Загальна кількість пацієнтів	Події	Загальна кількість пацієнтів		
ELIXA	389	3034	397	3034	0,98 (0,84-1,13)	
SUSTAIN 6	608	4668	694	4672	0,86 (0,76-0,97)	
LEADER	108	1648	146	1649	0,72 (0,56-0,94)	
EXSCEL	839	7356	905	7396	0,92 (0,84-1,02)	
Harmony Outcomes	338	4731	428	4732	0,77 (0,67-0,90)	
PIONEER 6	61	1591	76	1592	0,80 (0,56-1,12)	
REWIND	594	4949	663	4952	0,88 (0,78-0,99)	
Загалом (95% ДІ)		27 977		28 027	0,87 (0,81-0,93)	
Загальна кількість подій	2937		3309			

Профілактика серцево-судинних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу: нові доказові дані — нові реальні можливості

Продовження. Початок на стор. 14.

Таблиця 6. Частота випадків смерті від усіх причин на тлі терапії агоністами рецепторів ГПП-1 порівняно з плацебо в метааналізі Е. Маніссі та співавт. (2019)					
Дослідження	Агоністи рецепторів ГПП-1		Плацебо		ВР за критерієм Мантеля-Гензеля (95% ДІ)
	Події	Загальна кількість пацієнтів	Події	Загальна кількість пацієнтів	
ELIXA	223	3034	211	3034	1,06 (0,87-1,29)
SUSTAIN 6	62	1648	60	1649	1,04 (0,72-1,49)
LEADER	381	4668	447	4672	0,84 (0,73-0,97)
EXSCEL	507	7356	584	7396	0,86 (0,76-0,98)
Harmony Outcomes	196	4731	205	4732	0,95 (0,78-1,17)
REWIND	536	4949	592	4952	0,89 (0,79-1,01)
PIONEER 6	23	1591	45	1592	0,50 (0,30-0,84)
Загалом (95% ДІ)		27977		28 027	0,90 (0,82-0,98)
Загальна кількість подій	1928		2144		

Нарешті, С.-М. Duan і співавт. у листопаді цього року в журналі *Medicine* опублікували систематичний огляд і метааналіз РКД за участю пацієнтів із ЦД 2 типу, котрий мав на меті оцінити загальні серцево-судинні наслідки терапії одним із сучасних представників класу агоністів рецепторів ГПП-1 – ліраглутидом – порівняно з плацебо або іншими референтними препаратами.

Ліраглутид являє собою інноваційний рекомбінантний аналог ГПП-1, амінокислотна послідовність якого на 97% ідентична такій ендогенного ГПП-1. Цей препарат чинить тривалу дію та призначається ін'єкційно лише 1 раз на добу. Ефективність ліраглутиду стосовно зниження рівнів глюкози крові була переконливо підтверджена в ході відповідних клінічних досліджень. Окрім того, багато попередніх досліджень продемонстрували, що терапія ліраглутидом асоціюється зі зниженням маси тіла й артеріального тиску (Du Q. et al., 2014; Robinson L.E. et al., 2013; Iepson E.W. et al., 2015).

Для вивчення кардіоваскулярних ефектів ліраглутиду автори відібрали в базах даних PubMed, Embase та Web of Knowledge відповідні РКД, які були

надруковані до 1 вересня 2017 р. Загалом обраним критеріям включення відповідали 8 досліджень, участь у яких у цілому взяли 14 608 пацієнтів (табл. 7).

Згідно з результатами метааналізу, в пацієнтів, які отримували терапію ліраглутидом, відзначався менший, аніж в інших групах порівняння, ризик виникнення тяжких МАСЕ, зокрема гострого ІМ, а також нижчі показники смертності від усіх причин і серцево-судинної смертності (табл. 8).

Проте в ході підгрупового аналізу МАСЕ достовірне зниження їх частоти спостерігалось лише в плацебо-контрольованих дослідженнях (ВР 0,89; 95% ДІ 0,83-0,96; P=0,004), а не в дослідженнях з активними препаратами порівняння. На думку авторів, це може пояснюватися надто малими розмірами вибірки в дослідженнях із порівняння ризику МАСЕ між ліраглутидом та іншими активними референтними препаратами. Крім того, згідно з наявними знаннями ризик виникнення МАСЕ корелював із рівнем HbA_{1c} у пацієнтів із ЦД 2 типу (Selvin E. et al., 2004), і попередні дослідження показали, що агоністи рецепторів ГПП-1 не демонструють достовірної різниці з точки зору зниження рівнів HbA_{1c} порівняно з інсуліну гларгіном і ліксисенатидом (Li W.X. et al., 2010; Htike Z.Z. et al., 2017). У сукупності ці докази можуть пояснити, чому лікування ліраглутидом не демонструє значущої різниці порівняно з іншими референтними препаратами в зниженні ризику МАСЕ у пацієнтів із ЦД 2 типу. Для підтвердження цього результату необхідно провести масштабніші та краще сплановані РКД.

Також метааналіз надав важливі докази щодо профілю кардіоваскулярної безпеки ліраглутиду в пацієнтів із ЦД 2 типу: відповідно до офіційної позиції Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), починаючи з 2009 р. аби препарати для лікування ЦД 2 типу були визнані безпечними, для них мають бути надані формальні докази відсутності будь-якого ризику та зокрема ризику МАСЕ, при цьому верхня

межа 95% ДІ має дорівнювати 1,30. Цей метааналіз виявив, що коефіцієнт захворюваності для МАСЕ при застосуванні ліраглутиду становив <1,0 порівняно з усіма референтними групами; верхня межа 95% ДІ також становила <1,0.

Варто зазначити, що в метааналізі були зроблені висновки стосовно зниження частоти МАСЕ лише для ліраглутиду. Тобто на підставі цих результатів не можна казати про те, що встановлений ступінь зниження кардіоваскулярного ризику є класовим ефектом агоністів рецепторів ГПП-1.

Гіпотетично сприятливий вплив ліраглутиду на кардіоваскулярний ризик можна пояснити певними механізмами. Добре відомо, що метаболічні фактори ризику тісно пов'язані із захворюваністю та смертністю в пацієнтів із ЦД 2 типу, а їх ефективний контроль може знизити як захворюваність, так і смертність (Yakoob M.Y. et al., 2016).

Як повідомлялося раніше, агоністи рецепторів ГПП-1 можуть ефективно впливати на метаболічні фактори ризику, включаючи рівні HbA_{1c}, масу тіла й артеріальний тиск (Sivertsen J. et al., 2012).

Рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе перехресне дослідження виявило, що лікування ліраглутидом може достовірно знижувати рівні біомаркерів кардіоваскулярного ризику, включаючи фактор некрозу пухлини та середньорегіональний проадренomedулін (MR-proADM); при цьому відомо, що зниження рівнів середньорегіонального пропередсердного натрійуретичного пептиду (MR-proANP) пов'язано з клінічними перевагами в пацієнтів із СН (von Scholtten B.J. et al., 2017). Водночас нещодавнє дослідження з вивчення агоніста рецепторів ГПП-1 албіглутиду продемонструвало відсутність його впливу на ризик МАСЕ у пацієнтів із ЦД 2 типу (Fisher M. et al., 2015). Ця різниця може пояснюватися більшою статистичною потужністю цього аналізу порівняно з попередніми. Можуть мати значення й інші фактори: наприклад, різні ефекти агоністів рецепторів ГПП-1 на частоту серцевих скорочень, збільшення якої вважається асоційованим із вищим кардіоваскулярним ризиком (Cooney M.T. et al., 2010; Perret-Guillaume C., 2009). Отже, фактори, що роблять свій внесок у ці розбіжності між албіглутидом і ліраглутидом, мають бути вивчені в наступних дослідженнях.

Підсумовуючи важливі результати, отримані в ході вищеповисаних 3 масштабних метааналізів, можна з упевненістю стверджувати, що впровадження в практику лікування пацієнтів із ЦД 2 типу інноваційних препаратів із класу агоністів рецепторів ГПП-1 (зокрема,

Таблиця 7. Характеристики досліджень, включених у метааналіз з оцінки серцево-судинних наслідків терапії ліраглутидом (Duan C.-M. et al., 2019)													
Автор (рік)	Опис дослідження	Кількість пацієнтів		Стать (чол/жін)	Середні значення				MACE	ІМ	Інсульт	Смертність	
		Ліраглутид	Препарати порівняння		Вік, років	ІМТ, кг/м ²	Тривалість ЦД, років	HbA _{1c} , %				Від усіх причин	Серцево-судинна
Marre et al. (2009)	Як доповнення до глімепіриду	695	114 (плацебо)	405/404	56	30,0	7	8,4	3/2	3/2	0/0	0/0	0/0
Nauck et al. (2009)	Як доповнення до метформіну	724	232 (розиглітазон) 121 (плацебо)	462/465 495/350	56 57	29,8 31,2	7 7	8,4 8,4	3/2 6/0	3/2 5/0	0/0 1/0	0/0 1/0	0/0 0/0
Russell-Jones et al. (2009)	Як доповнення до глімепіриду та метформіну	232	242 (глімепірид) 115 (плацебо)	560/406 189/158	57 57	31,2 30,3	7 9	8,4 8,3	6/2 2/1	5/1 1/1	1/0 0/0	1/0 1/2	0/0 0/2
Zinman et al. (2009)	Як доповнення до метформіну та розиглітазону	355	234 (гларгін) 175 (плацебо)	273/193 302/228	57 55	30,8 33,7	9 9	8,3 8,5	2/5 1/0	1/3 1/0	0/0 0/0	1/2 0/0	0/2 0/0
Pratley et al. (2010)	Монотерапія	446	219 (ситагліптин)	352/313	55	32,8	6	8,4	3/2	2/1	0/0	1/2	0/2
Seino et al. (2010)	Монотерапія	268	132 (глібенкламід)	268/132	58	24,4	8	8,8	3/3	3/1	0/2	1/0	0/0
Garber et al. (2011)	Монотерапія	498	248 (глімепірид)	371/375	53	33	5	8,3	2/2	2/2	0/0	0/1	0/0
Marso et al. (2016)	Монотерапія	4668	4672 (плацебо)	6003/3337	64,3	32,5	12,7	8,7	948/1062	292/339	173/199	381/447	219/278

Таблиця 8. Ключові результати метааналізу С.-М. Duan і співавт. (2019)		
Групи	ВР (95% ДІ)	Значення p
МАСЕ (порівняно з усіма референтними препаратами)	0,89 (0,82-0,96)	0,002
МАСЕ (порівняно з плацебо)	0,89 (0,83-0,96)	0,004
МАСЕ (порівняно з іншими референтними препаратами)	0,58 (0,29-1,16)	0,122
ІМ (порівняно з усіма референтними препаратами)	0,85 (0,74-0,99)	0,036
Інсульт (порівняно з усіма референтними препаратами)	0,86 (0,70-1,04)	0,124
Смертність від усіх причин (порівняно з усіма референтними препаратами)	0,84 (0,74-0,96)	0,009
Серцево-судинна смертність (порівняно з усіма референтними препаратами)	0,77 (0,65-0,91)	0,002

ліраглутиду) дійсно відкриє нову сторінку в історії боротьби з цим захворюванням, причому не лише завдяки власне покращенню контролю глікемії, а й унаслідок їх додаткового сприятливого впливу на ризик виникнення серцево-судинних подій, який сьогодні можна вважати доведеним із позицій доказової медицини.

Підготувала **Ангела Томічева**

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 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 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 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. 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.