

# Застосування цукрознижувальних засобів для контролю серцево-судинного ризику в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: актуальні новини Американської колегії кардіологів

Незважаючи на досягнення останніх десятиліть у терапії цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, серцево-судинні захворювання (ССЗ) і досі є основною причиною смерті у цій категорії пацієнтів. Протягом останнього десятиріччя з'явилися нові можливості покращити прогноз осіб із ЦД 2-го типу та ССЗ. Два класи цукрознижувальних препаратів – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) та інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) – виявили здатність до значущого зниження ризику великих серцево-судинних (СС) подій. Американська колегія кардіологів (ACC) 2020 року опублікувала експертний консенсус, в якому детально висвітлені доказові дані та надані практичні рекомендації щодо застосування цих ліків із метою зниження СС-ризиків у хворих на ЦД 2-го типу. Представляємо до вашої уваги огляд основних положень документа.

Після отримання багатонадійних результатів лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу і ССЗ за допомогою арГПП-1 та ІНЗКТГ-2 профільні асоціації та товариства переглянули парадигму терапії ЦД. Акценти зміщуються від контролю рівня глюкози до комплексного підходу в лікуванні ЦД із фокусом на стратегію зниження СС-ризиків [2, 22, 23]. Зростає роль кардіологів у курації пацієнтів із ЦД.

## Використання арГПП-1

Препарати арГПП-1 також відомі як аналоги нативного глюкагонопептидного гормону 1, оскільки їхні ефекти повторюють ефекти цього гормону. За даними клінічних досліджень, деякі представники класу арГПП-1 продемонстрували здатність попереджати великі СС-події у популяції хворих на ЦД 2-го типу, особливо серед осіб з атеросклеротичними ССЗ (АССЗ).

На сьогодні наявні різні арГПП-1, які відрізняються один від одного за своєю структурою, що впливає на їхні клінічні ефекти. На прикладі ліраглутиду нижче наведені клінічні докази впливу арГПП-1 на СС-події.

У рандомізованому дослідженні LEADER взяли участь 9340 пацієнтів зі встановленими АССЗ (81%) або факторами СС-ризиків (19%). Ефективність оцінювали за трикомпонентною кінцевою точкою – СС-смерть, нефатальний інфаркт міокарда, інсульт. Унаслідок лікування частота настання подій кінцевої точки була меншою на 13% у групі ліраглутиду порівняно із плацебо: відносний ризик (ВР) становив 0,87; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,78-0,97. Летальність від усіх причин зменшилася на 15% (ВР 0,85; 95% ДІ 0,74-0,97), переважно за рахунок зниження частоти СС-смерті.

В інших дослідженнях також вивчали СС-ефекти перорального (PIONEER-6) та ін'єкційного семаглутиду (SUSTAIN-6), екзенатиду (EXSCEL), ліксизенатиду (ELIXA). Первинна кінцева точка була переважно трикомпонентною і включала кардіоваскулярну смерть, нефатальний інфаркт або нефатальний інсульт. Ефект різних арГПП-1 проявлявся нерівномірно: від нейтрального (ВР 1,02) у ліксизенатиду до найбільш виразного (ВР 0,74) у ін'єкційного семаглутиду. Сукупний ефект зниження частоти серцево-судинних подій за даними метааналізу досліджень ELIXA, EXSCEL, LEADER та SUSTAIN-6 становив 12% (ВР 0,88; 95% ДІ 0,84-0,94). Найбільшу користь від терапії отримували пацієнти, які вже мали діагностоване АССЗ (ВР 0,87; 95% ДІ 0,82-0,92). Натомість для популяції первинної профілактики ефект спочатку не підтвердився (ВР 1,03; 95% ДІ 0,87-1,23) [50].

Проте в наступному метааналізі, який додатково включав дані нових випробувань HARMONY OUTCOMES, PIONEER-6 та REWIND, було встановлено, що терапія аналогами ГПП-1 також впливає на частоту трикомпонентної кінцевої точки серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД без встановленого ССЗ (ВР 0,95; 95% ДІ 0,83-1,08) [80]. Крім того, метааналіз виявив, що арГПП-1 можуть знижувати частоту госпіталізацій із приводу СН, хоча цей ефект, можливо, не поширюється на весь клас, а був підтверджений в рандомізованому контрольованому дослідженні лише для албіглутиду [82].

Слід відмітити, що арГПП-1, як і ІНЗКТГ-2, чинять сприятливі ефекти в нирках. У вже згаданому метааналізі показано зниження на 17% комбінованої ниркової кінцевої точки, що включала розвиток макроальбумінурії, подвоєння сироваткового креатиніну або зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на 40% і більше від початкової, перехід у термінальну стадію ниркової недостатності або смерть внаслідок хвороби нирок (ВР 0,83; 95% ДІ 0,78-0,89) [80].

Додатковим класовим ефектом арГПП-1, який може бути сприятливим для осіб із ЦД 2-го типу, є зниження ваги, що варіювало від 2 до 4% при лікуванні дулаглутидом, екзенатидом та ліраглутидом, або 4-6 кг – семаглутидом у стандартних цукрознижувальних дозах [18, 85-87]. На додаток, арГПП-1 помірно зменшують артеріальний тиск (АТ). Перевагою арГПП-1 є також низький ризик розвитку гіпоглікемії. Терапія ліраглутидом порівняно із плацебо на 20% знижувала частоту гіпоглікемічних станів та на 31% – ризик тяжкої гіпоглікемії [14].

## Механізм дії

ГПП-1 – постпрандіальний пептидний гормон, що має глюкозозалежну дію [81]. В результаті введення агоніста рецепторів ГПП-1 створюється надфізіологічна концентрація ГПП-1, що знижує рівень глюкози кількома шляхами [81]:

- за рахунок підвищення глюкозозалежної секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози;
- шляхом пригнічення секреції глюкагону;
- за рахунок затримання спорожнення шлунка, що подовжує відчуття насичення.

Вплив арГПП-1 на СС-систему є опосередкованим за рахунок впливу на масу тіла, рівень глікемії, АТ та прямим завдяки дії на постпрандіальний рівень тригліцеридів та зниженню запалення. У таблиці 1 зібрані показання, протипоказання, рекомендації зі способу застосування та дозування, а також побічні реакції арГПП-1 ліраглутиду.

## Рекомендації з профілактики та моніторингу побічних ефектів на початку застосування арГПП-1

1. Якщо  $HbA_{1c}$  добре контрольований, або пацієнт має в анамнезі часті епізоди гіпоглікемії, слід знизити дозування або припинити застосування похідних сульфонілсечовини та розглянути можливість зменшення добової дози інсуліну на ~20% до початку терапії арГПП-1.

2. Потрібно пояснити пацієнтові важливість регулярних вимірювань рівня глюкози вдома у перші чотири тижні терапії.

3. До початку лікування арГПП-1 варто відмітити препарати дипептидилпептидази 4, якщо хворий їх отримував.

4. Для запобігання нудоті доцільно рекомендувати пацієнтам харчуватися дрібними порціями, розпочинати терапію арГПП-1 з низької дози та повільно титрувати з урахуванням переносимості до цільової.

5. Лікарі мають рекомендувати пацієнтам пройти офтальмологічне обстеження до початку терапії арГПП-1, якщо цього не було зроблено впродовж останніх 12 місяців.

6. Слід обговорювати із хворими потенційний ризик діабетичної ретинопатії (для дулаглутиду або ін'єкційного семаглутиду).

7. Варто уникати застосування арГПП-1 у пацієнтів із діабетичним гастропарезом або активним захворюванням жовчного міхура.

8. Дані деяких постмаркетингових досліджень свідчать про те, що арГПП-1, ймовірно, асоційовані з розвитком гострого панкреатиту, однак у жодному масштабному випробуванні зростання ризику панкреатиту не зафіксовано.

## Застосування ІНЗКТГ-2

З-поміж пероральних цукрознижувальних засобів ІНЗКТГ2 у клінічній практиці наразі використовують три молекули: емплагліфозин, дапагліфозин та канагліфозин. У рандомізованих дослідженнях препарати знижували частоту великих СС-подій в осіб із ЦД 2-го типу та АССЗ або факторами ризику.

У нещодавньому метааналізі результатів досліджень CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI 58 та EMPA-REG OUTCOME було підтверджене зниження частоти великих СС-подій на 12% незалежно від мети застосування ІНЗКТГ-2 – для первинної чи вторинної профілактики ССЗ (ВР 0,88; 95% ДІ 0,82-0,94) [62]. Окрім того, всі ІНЗКТГ-2 виявили здатність затримувати прогресування ниркової дисфункції у пацієнтів, що страждають на діабетичну нефропатію [13, 16, 60, 64, 65].

Вважається, що сприятливі СС-ефекти є спільними для всього класу ІНЗКТГ-2, хоча у клінічних дослідженнях деякі результати різнилися, ймовірно, через наявність відмінностей у популяціях пацієнтів [48-50]. Особливе значення для кардіологічної практики мають нові дані щодо профілактичної дії окремих ІНЗКТГ-2 щодо впливу на СН.

Слід зауважити, що зниження частоти госпіталізацій із приводу СН відображає переважно профілактичний ефект ІНЗКТГ-2 відносно розвитку симптомної СН у пацієнтів із ЦД групи високого СС-ризиків. Адже орієнтовно 90% хворих, що були залучені у випробування, не страждали на СН на момент включення. З іншого боку, в дослідженні

## Терміни та визначення

Для кращого розуміння показань та особливостей застосування специфічних цукрознижувальних засобів експерти склали короткий глосарій, який узгоджується з термінологічною базою ACC та даними клінічних досліджень.

### Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (АССЗ)

Під цим терміном об'єднані наступні патології та стани: гострий коронарний синдром або інфаркт міокарда, стабільна/нестабільна стенокардія, коронарна хвороба серця з/без проведення ревазуляризації, інші артеріальні ревазуляризації, інсульт, атеросклероз периферійних артерій.

### Високий ризик розвитку АССЗ

Мається на увазі наявність у пацієнта уражень органів-мішеней, таких як гіпертрофія шлуночків серця чи ретинопатія, або численних СС-факторів ризику (наприклад, похилий вік, артеріальна гіпертензія, куріння, дисліпідемія, ожиріння).

### Великі несприятливі серцево-судинні події

Мається на увазі трикомпонентна (нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, серцево-судинна смерть) або чотирикомпонентна кінцева точка (нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізація із приводу нестабільної стенокардії, серцево-судинна смерть), за якими у клінічних дослідженнях оцінюють вплив ліків на прогноз.

### Діабетична хвороба нирок

Клінічний діагноз, який встановлюють при зниженні розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, за наявності альбумінурії або обох критеріїв у пацієнта із ЦД.

### Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду

Клінічний діагноз, який встановлюють за наявності ознак серцевої недостатності, а також якщо величина фракції викиду лівого шлуночка становить  $\leq 40\%$ .

ДАРА-НФ були продемонстровані переконливі переваги дапагліфозину при лікуванні пацієнтів, які вже мали СН.

Унаслідок приймання препарату відбувалося значуще зниження ризику СС-смерті та поліпшення перебігу СН, а також полегшення симптомів недостатності кровообігу в пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ). Більш ніж у половини учасників дослідження не було встановлено діагнозу ЦД 2-го типу, і між підгрупами з/без ЦД не спостерігалось відмінностей у результатах.

Таким чином, кардіопротективна дія дапагліфозину, ймовірно, реалізується незалежно від цукрознижувального ефекту властивостями молекули. Сприятливий вплив препарату на симптоми, функціональний статус та якість життя осіб із СНзНФВ також мав місце у дослідженні DEFINE-HF [51].

DECLARE-TIMI 58 – найбільше на сьогодні випробування ІНЗКТГ-2, що є унікальним за складом учасників та аналізом СС-ефектів [17, 60]. У 17 160 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мали встановлений діагноз АССЗ або множинні фактори ризику, порівнювали дапагліфозин у дозі 10 мг/добу та плацебо. Дапагліфозин значуще зменшував частоту комбінованої первинної кінцевої точки, що включала СС-смерть чи госпіталізацію із приводу СН (ВР 0,83; 95% ДІ 0,73-0,95).

Доцільно зауважити, що понад половини учасників не мали встановленого АССЗ на момент включення. Для цієї категорії пацієнтів раніше бракувало даних щодо ефективності та безпеки ІНЗКТГ-2. Нові докази, отримані в дослідженні DECLARE-TIMI 58, підтверджують здатність дапагліфозину знижувати ризик несприятливих подій, а також госпіталізацій через СН серед хворих на ЦД 2-го типу без АССЗ на початок терапії.

Внаслідок проведених досліджень дапагліфозин єдиний із класу ІНЗКТГ-2 отримав два показання, схвалені Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA), що пов'язані з СН:

- для зниження ризику розвитку СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають встановлений діагноз АССЗ або високу вірогідність АССЗ;
- для зниження ризику СС-смерті та госпіталізації з приводу СН у дорослих хворих на СНзНФВ (незалежно від ЦД).

## Механізм дії

Натрій-залежний котранспортер глюкози 2-го типу знаходиться у проксимальній частині каналця нефрона і відповідає за реабсорбцію близько 90% глюкози з сечі. Інгібування цього білка-переносника приводить до зниження рівня глюкози у крові за рахунок її збільшення в сечі – глюкозуричного ефекту.

Продовження на наст. стор.



# VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

Доведені переваги  
для пацієнтів  
з цукровим  
діабетом 2 типу<sup>1,2</sup>




Істотне зниження  
маси тіла<sup>2</sup>



Глюкозозалежне  
зниження HbA1c<sup>2</sup>



Зниження ризиків  
серцево-судинних  
катастроф<sup>1,2\*</sup>

 Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу  
2018 ADA<sup>\*\*\*</sup>/EASD консенсус рекомендує арГПП-1  
з доведеним серцево-судинними перевагами<sup>3</sup>

#### 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 тіазолідиніону. При цьому дози метформіну і тіазолідиніону, що застосовуються, можуть залишитися 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-кишкова розлада 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 (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 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 Нордиск, 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, симпозіумах, 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 Нордиск. \*\*\* Віктоза® — ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

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