

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*



ЦД - цукровий діабет

* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02 та №UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики

1. Daniel J. Sansome, Cong Xie, Simon Veedfald, Michael Horowitz, Christopher K. Rayner, Tongzhi Wu. (2020) Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. Diabetes, Obesity and Metabolism 22:2, 141-148.
2. Noura T. Shurrah, El-Shaimaa F. Arafat. (2020) Metformin: A review of its therapeutic efficacy and adverse effects. Obesity Medicine 17, 100186.
3. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу ГЛІМЕПІРИД-КВ (GLIMEPIRIDE-KV)



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Цукрознижувальна терапія — від глюкозоцентризму до життєзбереження: фокус на метформін



Вважається, що на сьогодні 462 млн людей в усьому світі хворіють на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Лише у 2017 р. внаслідок ЦД 2 типу померло понад 1 млн осіб, що робить діабет дев'ятою за частотою причиною смерті серед світової популяції (Khan M.A.B. et al., 2020). Звісно, ця вкрай небезпечна патологія потребує від лікарів глибоких знань і чималого клінічного досвіду. Науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога» покликаний саме для створення системи нових наукових знань з ендокринології, зокрема стосовно методів лікування ЦД. Кожне чергове засідання Школи присвячене якійсь одній темі. На одному з таких засідань, яке відбулося 26 грудня 2020 року, старший науковий співробітник відділу патології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ), кандидат медичних наук Костянтин Олександрович Зуєв розповів про вплив діабету на прогноз життя та про можливості сучасної цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) впливати на показники смертності.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, цукрознижувальна терапія, метформін, серцево-судинний ризик, смертність, вуглеводний обмін

— Останніми роками підходи до ЦЗТ принципово змінилися. Сьогодні ми лікуємо не тільки і не стільки для того, щоб знизити рівень цукру в крові. Метою лікування насамперед є збереження життя пацієнтів, і саме керуючися цими міркуваннями необхідно обирати цукрознижувальні препарати (ЦЗП).

Згідно з даними метааналізу, який охопив 102 дослідження (n=530083), ЦД 2 типу значуще збільшує серцево-судинний ризик. Так, на тлі ЦД 2 типу більш ніж удвічі зростає частота ішемічної хвороби серця (ІХС) та нефатального інфаркту міокарда (ІМ). Ризик ішемічного інсульту в пацієнтів із ЦД 2 типу більш як удвічі вищий, ніж у загальній популяції, а частота геморагічного інсульту зростає на 50% (Sarwar N., Gao P. et al., 2010).

Ці дані перегукуються з результатами спостереження за 963648 пацієнтами, зареєстрованими в Системі охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів США (US Veterans Affairs Healthcare System), що проводилось у 2002-2014 рр. (середня тривалість спостереження становила 8 років). 34% учасників обсерваційного дослідження страждали на ЦД 2 типу. Якщо порівняти з особами без діабету, у пацієнтів із ЦД смертність від усіх причин і серцево-судинна смертність були, відповідно, на 7,0 (95% ДІ 6,7-7,4) і на 3,5 (95% ДІ 3,3-3,7) смерті / 1000 пацієнто-років вище (рис. 1) (Raghavan S. et al., 2019).

Крім того, дослідники встановили, що рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) від 6 до 6,9% був пов'язаний із найнижчим ризиком смертності незалежно від віку або серцево-судинних захворювань (ССЗ) в анамнезі.

Інформація про те, що покращення глікемічного контролю знижує ризик розвитку ускладнень ЦД, не є новою. У 10-літньому обсерваційному дослідженні UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) за участю 5102 пацієнтів із ЦД 2 типу, результати якого були представлені медичному загалу ще в 1998 р., було виявлено, що зниження рівня HbA_{1c} на кожен 1% супроводжується зменшенням смертності від ускладнень діабету на 21%, зокрема ІМ — на 14%, мікросудинних ускладнень — на 37% і ризику ампутації чи смерті внаслідок хвороби периферичних судин — на 43% (King P. et al., 1999). Ще однією ключовою знахідкою UKPDS стали дані щодо зниження на тлі застосування метформіну смертності пацієнтів на відміну від терапії похідними сульфонілсечовини (ПСС) та інсуліном (табл.).

Описані впливи метформіну на показники смертності та інші жорсткі кінцеві точки спостерігали за умови досягнення HbA_{1c} рівня 7%. Найбільш ефективною виявилася доза метформіну 2000 мг/добу. Із часу проведення UKPDS минуло понад 20 років, утім жоден ЦЗП не перевершив метформін, зокрема за такою кінцевою точкою, як зниження смертності і частоти виникнення ІМ.

Результати UKPDS були настільки вагомими, що Американська діабетологічна асоціація (ADA) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) визнали метформін препаратом першої лінії для лікування ЦД 2 типу, що знайшло відображення в настановах зазначених асоціацій упродовж багатьох років: у 2006, 2009, 2012, 2015 та 2018-му.

Результати дослідження UKPDS настановили вчених на гіпотезу, згідно з якою зниження рівня HbA_{1c} прямо корелює з рівнями загальної та серцево-судинної смертності. Відповідно, цей показник почали використовувати в якості первинної кінцевої точки в низці випробувань з оцінки ефективності та безпеки ЦЗТ. Так, у дослідженні ADVANCE оцінювали ефективність впливу на рівень HbA_{1c} показники загальної та серцево-судинної смертності інтенсивної комбінованої ЦЗТ із включенням гліклазиду з модифікованим вивільненням (МВ), порівнюючи зі стандартною терапією (без включення гліклазиду МВ) (Heller S.R. et al., 2009).

Отримані дані повністю перевернули уявлення про цілі лікування ЦД, адже, незважаючи на ідеальний контроль HbA_{1c} на рівні 6,5%, що було нижче, ніж в UKPDS, показники серцево-судинної і загальної смертності виявилися зіставними для груп інтенсивної та стандартної ЦЗТ (рис. 2).

Ще більш значущими для діабетології стали результати дослідження ACCORD, в якому інтенсифікація ЦЗТ до досягнення

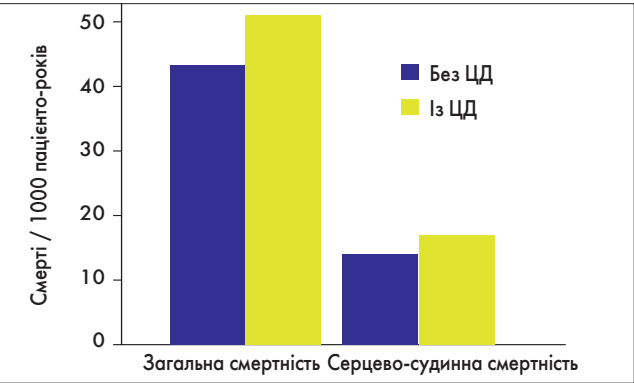


Рис. 1. Загальна та серцево-судинна смертність у пацієнтів із ЦД проти загальної популяції (Raghavan S. et al., 2019)

Таблиця. Переваги метформіну проти ПСС/інсуліну (за результатами дослідження UKPDS) (King P. et al., 1999)				
Кінцеві точки	Метформін		ПСС/інсулін	
	%	p	%	p
Будь-яка кінцева точка, пов'язана з діабетом	32	0,0023	7	0,46
Смертність, пов'язана з діабетом	42	0,017	20	0,19
Загальна смертність	36	0,011	8	0,49
Інфаркт міокарда	39	0,01	21	0,11
Інсульт	41	0,13	14	0,6

та утримання HbA_{1c} на рівні 6% супроводжувалася зростанням смертності пацієнтів із ЦД 2 типу. Це стало причиною передчасного завершення дослідження (Gerstein H.C. et al., 2008). У гонитві за потужним цукрознижувальним ефектом було втрачено найцінніше — людські життя. Однак саме результати ACCORD змусили науковців розробити індивідуальні цільові рівні HbA_{1c} для лікування кожного з пацієнтів. До того ж стало ясно, що ризик смерті пов'язаний не тільки з рівнем HbA_{1c}, але й із препаратами, які використовують для ЦЗТ.

На сьогодні добре відомо, що вибір засобів для ЦЗТ має базуватися не лише на короткострокових ефектах, зокрема на зниженні рівня HbA_{1c}, маси тіла, впливу на артеріальний тиск тощо. Важливішими є довготривалі серцево-судинні переваги, як-от: зниження ризику серцево-судинної смертності, смертності від усіх причин, ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН), а також уповільнення прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН).

Кращому розумінню механізмів регуляції вуглеводного обміну, а отже, і можливостей корекції його порушень, допомогло відкриття фізіології інкретинів, зокрема глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), який секретується у відповідь на поступлення їжі з тонкого кишечника (Dailey M.J. et al., 2013).

ГПП-1 забезпечує такі фізіологічні ефекти:

- посилює глюкозозалежну секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози (ПЗ);
- знижує секрецію глюкагону α-клітинами ПЗ;
- зменшує глюконеогенез;
- зменшує швидкість евакуації вмісту шлунка;
- прискорює виникнення відчуття насичення.

Згодом виявилось, що саме вплив на рівень ГПП-1 є одним із механізмів забезпечення цукрознижувального ефекту метформіну. У низці досліджень продемонстровано, що метформін не лише знижує інсулінорезистентність, а й стимулює секрецію ендогенного інсуліну завдяки впливу на секрецію ГПП-1 (Bahne E. et al., 2018).

Ще однією групою ЦЗП, які оцінювали стосовно серцево-судинної безпеки, стали інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4). З одного боку, результати досліджень із вивчення саксагліптину, алогліптину, сітагліптину та лінагліптину дещо розчарували, адже їхній вплив на серцево-судинний ризик виявився нейтральним. Утім саме ці ЦЗП можуть безпечно використовуватися для інтенсифікації ЦЗТ в доповнення до метформіну. Застосування ДПП-4 дає можливість уникнути таких небажаних ефектів, як гіпоглікемія, підвищений ризик набору маси тіла, передчасне виснаження ПЗ з виникненням передчасної потреби в інсулінотерапії.

Наступною ланкою метаболізму вуглеводів, яка змусила науковців докорінно переглянути уявлення про діабет, стала поява препаратів, здатних знижувати рівень цукру крові інсулінонезалежним шляхом, а саме — пригнічуючи реабсорбцію глюкози в проксимальних ниркових каналцях унаслідок блокади натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2).

У 3-річному порівняльному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні EMPA-REG OUTCOME за участю 7020 пацієнтів із ЦД 2 типу було виявлено, що прийом інгібітора НЗКТГ-2

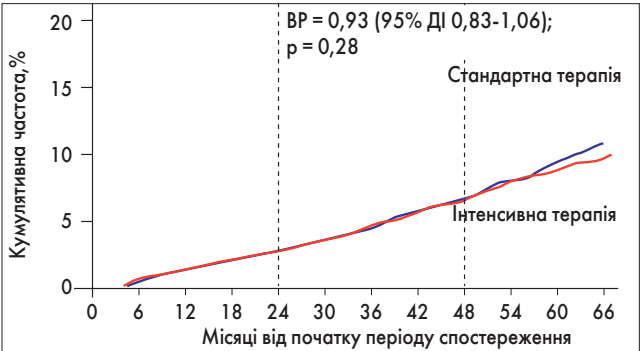
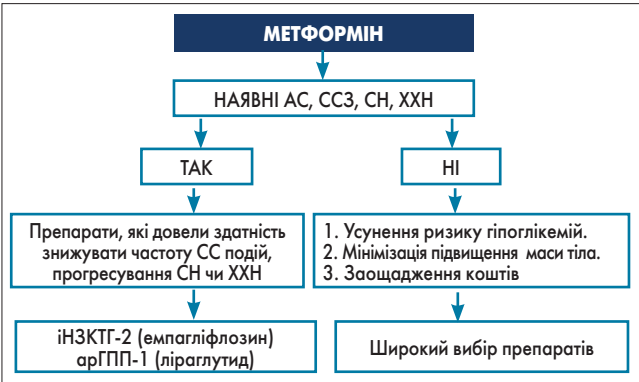


Рис. 2. Порівняння рівнів загальної смертності в пацієнтів, які отримували інтенсивну та стандартну ЦЗТ (за даними дослідження ADVANCE) (Heller S.R. et al.)



Примітки: СС події — серцево-судинні події; АС — атеросклероз.

Рис. 3. Підхід до ЦЗТ відповідно до алгоритму ADA/EASD 2018 (адаптовано К.О. Зуєвим)

(ІНЗКТГ-2) емпагліфлозину супроводжувався зниженням рівня смертності від усіх причин на 32%, а серцево-судинної смертності — на 38%. Водночас варто наголосити, що 74% учасників дослідження EMPA-REG OUTCOME отримували метформін, що необхідно враховувати під час оцінки результатів (Zinman B. et al., 2015).

У більш пізніх дослідженнях оцінювали вплив на показники смертності інших ІНЗКТГ-2, зокрема канагліфлозину. На жаль, його вплив на прогноз виявився не таким вираженим, як в емпагліфлозину. Водночас дапагліфлозин взагалі не знижував ризики ні загальної, ні серцево-судинної смертності.

Одним із ключових етапів у розвитку сучасного підходу до лікування ЦД 2 типу стало дослідження LEADER, де оцінювали вплив на показники смертності агоніста рецепторів ГПП-1 (арГПП-1) ліраглутиду. Було виявлено, що використання ліраглутиду, якщо порівняти з плацебо, супроводжувалося зниженням серцево-судинної смертності на 22%, смертності з будь-якої причини на 15% і частоти ІМ на 14% (p=0,046). З іншого боку, 75% учасників LEADER отримували метформін, що, імовірно, теж позначалося на показниках смертності (Zinman B. et al., 2018). Не всі представники групи арГПП-1 однаково впливають на цей показник. Наприклад, дулаглутид знижує серцево-судинну смертність, не впливаючи при цьому на загальну, утім загалом результати по групі є доволі обнадійливими щодо покращення прогнозу в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Таким чином, результати проведених досліджень, найперше EMPA-REG OUTCOME з емпагліфлозином і LEADER з ліраглутидом, змінили підхід до лікування ЦД 2 типу і стали основою для створення рекомендацій ADA/EASD 2018, чий спрощений алгоритм відображено на рисунку 3. Згідно з цим алгоритмом метформін, як і раніше, залишається препаратом першої лінії, проте вибір наступного препарату для інтенсифікації ЦЗТ вже не базується виключно на рівні цукру. В останніх рекомендаціях на перший план вийшов сам пацієнт. Наразі обов'язковою умовою при виборі адекватної ЦЗТ стала оцінка наявності у хворого атеросклеротичного серцево-судинного захворювання і/або СН і/або ХХН.

Метформін упродовж десятиріч не здає свої позиції. Це єдиний препарат, який має докази ефективності як засіб монотерапії щодо профілактики макро- та мікроеваскулярних ускладнень ЦД 2 типу впродовж 20 років терапії в дослідженні UKPDS, тоді як вплив новітніх ЦЗП на ці кінцеві точки вивчався лише у складі комбінованої терапії. Проте і в умовах сучасного світу метформін також демонструє свою ефективність. Так, за даними реєстру REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry), у 2-річному спостереженні за 19691 пацієнтом із ЦД 2 типу та атеротромбозом метформін призвів до зниження смертності від усіх причин на 25%.

Таким чином, у найновіших алгоритмах із ведення пацієнтів із ЦД 2 типу від провідних світових медичних товариств метформін посідає чільне місце препарату першої або другої лінії, що робить його невід'ємною складовою сучасної комбінованої ЦЗТ.

Нещодавно арсенал генериків метформіну поповнився препаратом Метафора® виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Біоеквівалентність генеричного метформіну — препарат Метафора® — та оригінального препарату метформіну була доведена результатами наукового дослідження, проведеного на базі ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». Аналіз результатів свідчить про біоеквівалентність при однаковому прийомі дози Метафори та оригінального препарату метформіну.

Отже, можна стверджувати про доведену біоеквівалентність українського генеричного препарату Метафора®. Висока якість і прийнятна ціна препарату забезпечують йому належне місце в призначеннях українських лікарів. Варто також зазначити, що препарат Метафора® включено в державну програму «Доступні ліки», його внесено в реєстр реімбурсації, до того ж усі дозування — 500, 850 та 1000 мг відшкодовуються державою.

Список літератури — у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач