

Комбінована терапія пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: міжнародні рекомендації і власний досвід

Л.К. Соколова¹,
С.В. Болгарська¹,
Г.В. Острроверхова²

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

² А/Т Ново Нордиск

Резюме. Хронічна гіперглікемія з прогресуванням цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) вимагає інтенсифікації цукрознижувальної терапії із застосуванням комбінації декількох препаратів. Згідно з міжнародними рекомендаціями у виборі раціональної комбінованої цукрознижувальної терапії пріоритетними є їх ефективність і мінімізація небажаних явищ — гіпоглікемії та підвищення маси тіла. Аналог глюкагоноподібного пептиду-1 — ліраглутид у складі комбінованої цукрознижувальної терапії з пероральними препаратами або інсуліном забезпечує поліпшення контролю глікемії, не збільшуючи ризику гіпоглікемії і набирання зайвої ваги. З огляду на ці переваги Американська асоціація клінічних ендокринологів й Американський коледж ендокринології рекомендують застосування ліраглутиду як першого препарату другої лінії терапії пацієнтів із ЦД2.

Висновок. Клінічний досвід підтверджує ефективність і безпеку застосування ліраглутиду (Віктоза®) в складі комбінованої цукрознижувальної терапії пацієнтів із ЦД2, ожирінням і коморбідною патологією.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1, ліраглутид.

Цукровий діабет (ЦД), за оцінками експертів ВООЗ, є значущою проблемою охорони здоров'я, оскільки є одним із найбільш поширених неінфекційних захворювань. Останніми десятиріччями кількість хворих на ЦД стрімко зростає в усьому світі — з 1980 року поширеність

ЦД серед дорослого населення збільшилась майже вдвічі: з 4,7% до 8,5%. Зростання захворюваності відображає збільшення поширеності таких чинників ризику ЦД, як надмірна маса тіла та ожиріння [1]. Україна не є винятком. Так, 2016 року в Україні налічувалось 533 109 хворих з ожирінням, тоді як 2014 — лише 519 883 хворих [2]. Треба зазначити, що ожиріння не лише провокує розвиток ЦД, але й супроводжує хворого протягом усього захворювання, і ступінь

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

його збільшується. До цього причетно багато чинників, одні з яких пов'язано з патофізіологічними порушеннями, притаманними діабету, інші є результатом небажаного впливу цукрознижувальної терапії, внаслідок якої приблизно 86% хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2) мають надмірну масу тіла або ожиріння [2].

На жаль, сьогодні проблема ЦД не обмежується лише зростанням кількості хворих і поширеністю у них ожиріння, але й поглиблюється недостатнім контролем глікемії — основного цільового показника лікування пацієнтів із ЦД. Аналіз рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у 85 458 хворих на ЦД в Україні показав, що стан компенсації ЦД мають 25% пацієнтів, декомпенсації різного рівня — 75%, причому майже половина пацієнтів (47%) мають стан тяжкої декомпенсації вуглеводного обміну з рівнем HbA1c понад 9% [3]. Крім того, ожиріння та хронічна гіперглікемія зумовлюють підвищення захворюваності на атеросклероз, який є причиною тяжких серцево-судинних захворювань, що скорочують тривалість і погіршують якість життя пацієнта та вимагають вартісного лікування.

Тому ми хотіли б привернути увагу саме до інтенсифікації лікування хворих на ЦД для досягнення контролю глікемії з мінімальним впливом на масу тіла та ризиком розвитку гіпоглікемії.

Згідно з рекомендаціями українських та міжнародних керівництв, у пацієнтів з ЦД2 необхідно визначати рівень HbA1c кожні 3 місяці, і за його підвищення понад 7,5% покроково інтенсифікувати цукрознижувальну терапію за допомогою комбінації препаратів [4-6]. Пацієнтам із вперше виявленим ЦД2 або з помірною гіперглікемією (HbA1c < 7,5%) рекомендовано змінити спосіб життя (дієта та регулярні фізичні навантаження) в поєднанні з цукрознижувальною монотерапією, переважно із застосуванням метформіну. Надалі, якщо протягом 3 місяців не досягнуто рекомендованого рівня HbA1c, пропонується додавання до метформіну препарату однієї з шести груп: препарати сульфанілсечовини, тіазолідиндіони, інгібітори дипептилпептидази-4 (іДПП-4), інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози-2 (іНЗКТГ-2), агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) або базальний інсулін. У подальшому найчастіше переходять на комбінацію трьох цукрознижувальних препаратів, одним з яких є інсулін. З 2015 року міжнародні керівництва

для інтенсифікації терапії пацієнтів із ЦД2 пропонують застосовувати комбіновану ін'єкційну терапію. На сьогодні є два варіанти комбінованої ін'єкційної терапії: комбінація базального та болюсного інсулінів і комбінація базального інсуліну з арГПП-1.

Утім необхідно пам'ятати, що у зв'язку з пізнім виявленням ЦД2 не завжди доцільним є призначення лише одного препарату на старті лікування. У стандартах надання допомоги пацієнтам із ЦД Американської діабетологічної асоціації (АДА) вказано: якщо в пацієнта з уперше виявленим ЦД2 рівень HbA1c перевищує 9%, йому необхідно одразу призначити подвійну терапію, а якщо HbA1c > 10% — розглянути необхідність призначення комбінованої ін'єкційної терапії [6]. У стандартах АДА все добре структуровано, розглянуто всі переваги та недоліки застосування препаратів різних груп, спираючись на які лікар має зробити вибір раціональної терапії з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта і його глікемічного стану. Але не вказано, який варіант терапії ліпше запропонувати пацієнту із ЦД2 з ожирінням або надмірною масою тіла. Тому саме до цього питання ми хотіли б привернути вашу увагу.

Серед 6 груп препаратів є лише 2 класи, застосування яких за ЦД2 сприяє зниженню маси тіла, — іНКТГ-2 та арГПП-1, але ці препарати мають не лише різний механізм дії, але й різну цукрознижувальну активність. Згідно з консенсусом Американської асоціації клінічних ендокринологів / Американського коледжу ендокринології (ААСЕ/АСЕ) вибір цукрознижувальної терапії має ґрунтуватися на таких основних принципах:

- урахування індивідуальних особливостей пацієнта і характеристик окремого препарату, серед яких необхідно звертати увагу на ефективність, механізм дії, ризик розвитку гіпоглікемії, вплив на масу тіла та інші побічні явища, стерпність, легкість у застосуванні та дотриманні пацієнтом режиму лікування, ціну та безпеку застосування за наявності уражень серцево-судинної системи, нирок і печінки;
- пріоритетним у виборі має бути мінімізація ризику розвитку гіпоглікемії — як тяжкої, так і легкої, адже це впливає на безпеку терапії, дотримання пацієнтом режиму лікування та загальну вартість медичної допомоги;

- пріоритетною є також мінімізація впливу препарату на масу тіла, адже її збільшення погіршує безпеку терапії, дотримання пацієнтом режиму лікування та збільшує загальну вартість медичної допомоги;
- ціна окремого препарату є лише частиною загальної вартості медичної допомоги, яка, крім цього, включає вартість самостійного моніторингу глікемії, вартість лікування гіпоглікемії й ожиріння. Тому у виборі препарату насамперед необхідно враховувати його безпеку та ефективність, а не його ціну [6].

З огляду на ці принципи згідно з алгоритмом цукрознижувальної терапії ААСЕ/АСЕ арГПП-1 є першим препаратом другої лінії терапії пацієнтів із ЦД [6]. Серед препаратів арГПП-1 в Україні зареєстровано ліраглутид. У клінічних дослідженнях доведено, що застосування ліраглутиду 1 раз на день забезпечує ефективний контроль глікемії, має переваги в зниженні маси тіла, поліпшує функцію β -клітин і забезпечує низький ризик гіпоглікемії. Усі ці властивості препарату доведено в рандомізованих клінічних дослідженнях програми LEAD, в яких ліраглутид застосовувався як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами [7-13]. Додатково дані експериментальних і спостережних досліджень вказують, що арГПП-1 впливають на головні чинники серцево-судинного ризику, такі як артеріальний тиск і ліпідний профіль крові [14, 15]. А відносно ліраглутиду доведено вірогідне зниження ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій, а саме – серцево-судинної смерті, інфаркту та інсульту в пацієнтів із ЦД2 (дослідження LEADER) [16].

Як показує досвід, додавання пацієнту, який вже приймає два пероральних цукрознижувальних препарати, але все одно має $HbA1c > 8,0-9,0\%$ і/або тривалий термін ЦД2, третього перорального препарату мало ймовірно допоможе йому досягти цільової глікемії. Водночас додавання ін'єкційного цукрознижувального препарату може допомогти успішно подолати гіперглікемію. З двох ін'єкційних цукрознижувальних препаратів другої лінії – базального інсуліну та ліраглутиду, безумовно, перевага на боці ліраглутиду [17]. Це пояснюється тим, що ліраглутид ефективно знижує не лише глікемію натще, але й постпрандіальну, сприяє зниженню маси тіла та не підвищує ри-

зик гіпоглікемії. Тому комбінація пероральних цукрознижувальних препаратів із ліраглутидом є ефективною і безпечною для пацієнта, допомагає запобігти прогресуванню ожиріння та знизити інсулінорезистентність.

Аналог арГПП-1 – ліраглутид (препарат Віктоза® виробництва Ново Нордиск, Данія) дозволено до застосування в Україні з 2012 року. В Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка накопичено досить широкий досвід застосування препарату в комбінації з різними цукрознижувальними препаратами на різних стадіях лікування ЦД2, яким хотілося б поділитися з практикуючими лікарями.

Пацієнт І.К., 55 років.

Діагноз ЦД2 встановлено 2007 року. У дебюті захворювання рівень $HbA1c$ становив 6,8%. Спадковість щодо ЦД не обтяжено. Страждає від ожиріння з 30-річного віку та артеріальної гіпертензії з 42 років. Курить тютюн. Призначено терапію: ноліпрел бі-форте, кардіомагніл, розувастатин 10 мг/добу. На тлі приймання антигіпертензивної терапії АТ – 140/80 мм рт. ст.

Проведена цукрознижувальна терапія в анамнезі: 2007-2008 рр. – дієта (до 2000 ккал/добу), збільшені фізичні навантаження (45 хв у тренажерному залі 4 рази на тиждень). Спостерігалася позитивна динаміка зменшення маси тіла, рівень $HbA1c$ коливався в межах 6,0-6,8%. У зв'язку з погіршенням контролю глікемії ($HbA1c$ – 7,5%) 2009 року призначено метформін 1000 мг 2 рази на добу. За результатами самоконтролю рівень глюкози в плазмі протягом доби коливався від 4,2 ммоль/л до 10,0-12,2 ммоль/л. 2012 року у зв'язку з погіршенням показників глікемії (10-14 ммоль/л протягом доби) призначено глімепірид 2 мг зранку. Протягом 2012-2013 років добова доза глімепіриду зросла до 4 мг. На амбулаторному обстеженні в грудні 2016 р. пред'являв скарги на підвищений апетит, надто у вечірній час, неможливість дотримання режиму харчування у зв'язку з характером роботи, збільшення маси тіла, зниження працездатності, непостійну набряклість стоп.

Зріст – 176 см, маса тіла – 119 кг, ІМТ – 38,4 кг/м², окружність талії (ОТ) – 127 см, $HbA1c$ – 8,0%, рівень глюкози в плазмі (заданими самоконтролю) протягом доби – від 6,5 ммоль/л до 13,0 ммоль/л, АТ – 130/80 мм рт. ст.

Оригінальні дослідження

З огляду на погіршення контролю глікемії та наявність ожиріння пацієнту було призначено препарат ліраглутид (Віктоза®) у початковій дозі 0,6 мг 1 раз на добу підшкірно протягом тижня з подальшим збільшенням дози до 1,2 мг 1 раз на добу і 1,8 мг 1 раз на добу в комбінації з метформіном (1000 мг 2 рази на день). У перші 6 днів відзначалася легка нудота, яка не вимагала відміни препарату. Нині тривалість терапії препаратом Віктоза® становить 7 місяців. Пацієнт відзначає добре самопочуття, помітне зниження апетиту та кількості їжі під час приймання, надто у вечірній час, поліпшення настрою. Цікавим виявилось те, що пацієнт самостійно змінив раціон у бік «здорової їжі», відмовившись від фастфуду та продуктів із високим глікемічним індексом.

Рівень HbA1c знизився до 6,6% (-1,4%). Глікемія протягом доби коливається від 5,2 ммоль/л до 7,2 ммоль/л. Епізоди гіпоглікемії відсутні. Маса тіла знизилася до 102 кг (-17 кг), ІМТ — до 32,9 кг/м², ОТ — до 121 см (-6 см); рівень АТ залишається стабільним (130/80 мм рт. ст.).

Отже, комбінована терапія ліраглутидом у дозі 1,8 мг 1 раз на добу і метформіном (1000 мг 2 рази на добу) супроводжувалася поліпшенням контролю глікемії (зниження рівня HbA1c на 1,4%), зменшенням діапазону коливань глюкози протягом доби, зниженням маси тіла (-17 кг), ІМТ, ОТ, стабільністю показників артеріального тиску, відсутністю значущих небажаних явищ.

Пацієнт висловив бажання продовжувати призначену терапію та вважає, що його зусилля в досягненні доброго контролю глікемії та зниженні маси тіла значно полегшилися після призначення препарату Віктоза®.

Пацієнт С.К., 51 рік.

Хворіє на ЦД2 з 2012 року. Основні скарги — висока постпрандіальна глікемія, хронічна лімфовенозна недостатність нижніх кінцівок, набряки нижніх кінцівок наприкінці робочого дня, біль у гомілках і стопах.

HbA1c — 7,5%. Спадковість щодо діабету обтяжено. Ожиріння з 35 років, артеріальна гіпертензія з 45 років. Курить тютюн. Працює у сфері інформаційних технологій. Фізична активність низька. Маса тіла на момент огляду — 127 кг, зріст — 186 см, ІМТ — 36,7 кг/м², ОТ — 118 см. Рівень глюкози натще — 5-7 ммоль/л, постпрандіальної — 11-13 ммоль/л. Рівень артеріального

тиску — 140/80 мм рт. ст. (приймає телмісартан 40 мг на добу). Чутливість нижніх кінцівок порушено (за шкалою НДС — 8 балів).

Проведена цукрознижувальна терапія в анамнезі: 2012-2017 рр. — поради щодо дієти (до 1800 ккал/добу) та збільшення фізичних навантажень не дали результатів, адже пацієнт не виконував рекомендацій. Маса тіла поступово збільшилася зі 124 кг до 127 кг. Було призначено метформін (1000 мг 2 рази на добу). За результатами самоконтролю рівень глюкози в плазмі протягом доби коливався від 5,2 ммоль/л до 11,0-12,2 ммоль/л. У зв'язку з погіршенням показників глікемії (11-14 ммоль/л протягом доби) 2016 року призначено глімепірид 2 мг зранку. Далі — дапагліфлозин 10 мг. Глікемія натще знизилася до 4,7-6,0 ммоль/л, проте постпрандіальна залишалася в незадільних межах (11,0-13,0 ммоль/л). Маса тіла — без істотних змін (125-127 кг). З огляду на погіршення контролю глікемії та наявність ожиріння пацієнту було призначено препарат ліраглутид (Віктоза®) у початковій дозі 0,6 мг 1 раз на добу підшкірно протягом тижня з подальшим збільшенням дози до 1,2 мг 1 раз на добу і 1,8 мг 1 раз на добу в комбінації з метформіном (1000 мг 2 рази на день). Дапагліфлозин та глімепірид було відмінено на першому тижні лікування препаратом Віктоза®.

Нині тривалість терапії препаратом Віктоза® становить 4 місяці. Пацієнт відзначає поліпшення показників постпрандіальної глікемії (6-8 ммоль/л), відчутне зниження апетиту та кількості їжі під час приймання. Зменшилися набряки нижніх кінцівок. Скарги на біль у ділянках суглобів, гомілок, стоп відсутні. Рівень HbA1c знизився до 6,5% (-1,0%). Глікемія протягом доби коливається від 4,5 ммоль/л до 8,0 ммоль/л. Епізоди гіпоглікемії відсутні. Маса тіла знизилася до 115 кг (-12 кг), ІМТ — до 33,2 кг/м², ОТ — до 108 см (-10 см); рівень АТ стабільний — 130/80 мм рт. ст.

Отже, комбінована терапія ліраглутидом у дозі 1,8 мг 1 раз на добу та метформіном (1000 мг 2 рази на добу) супроводжувалася поліпшенням контролю глікемії (зниження рівня HbA1c на 1,0%), зменшенням діапазону коливань вмісту глюкози в крові протягом доби, зниженням маси тіла (-12 кг), ІМТ, ОТ, стабільністю показників артеріального тиску, відсутністю проявів больової форми діабетичної нейропатії.

На жаль, попри всі досягнення діабетології ми не можемо перешкодити прогресуванню ЦД2, і зі збільшенням тривалості захворювання виникає необхідність додавання до цукрознижувальної терапії інсуліну. Якщо пацієнт вже отримує ліраглутид, досить буде додати одну ін'єкцію базального інсуліну на добу для забезпечення ефективного контролю діабету [18, 19]. Причому підвищувати дозу інсуліну необхідно поступово, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії. У дослідженні [19] показано, що додавання інсуліну детемір до ліраглутиду протягом одного року забезпечує нормалізацію глікемії без підвищення маси тіла та ризику гіпоглікемії в більшості пацієнтів.

Пацієнт А.Б., 56 років.

ЦД упродовж 9 років. Із дебюту ЦД приймає метформін. Нині добова доза становить 2000 мг. В анамнезі — гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

У період реабілітації після ГПМК пацієнту було призначено інтенсивну інсулінотерапію протягом 6 місяців, на тлі якої маса тіла збільшилася на 6 кг. У подальшому пацієнта переведено з інсулінотерапії на комбіновану терапію ліраглутидом (Віктоза®) і метформіном.

На момент огляду пацієнт приймав таку цукрознижувальну терапію: метформін 2000 мг на добу у два приймання, Віктоза® 1,8 мг 1 раз на добу підшкірно. Глікований гемоглобін становив у нього 8,2%, ІМТ — 38,6 кг/м². Показники артеріального тиску та ліпідів крові були в межах цільових значень на тлі приймання двох антигіпертензивних препаратів і гіполіпомічної терапії.

Розглядалося два варіанти оптимізації терапії: 1 — призначення препаратів сульфатнілсечовини, 2 — додавання до лікування інсуліну тривалої дії 1 раз на добу. З огляду на останні рекомендації з лікування хворих на ЦД2 (об'єднаний консенсус ADA-EASD, 2015, рекомендації АДА, 2017 [4]) вибір був зроблений на користь базального інсуліну.

У даному випадку метою лікування було поліпшення глікемічного контролю з низьким ризиком розвитку гіпоглікемічних реакцій. Після обговорення з пацієнтом варіантів подальшої оптимізації терапії було обрано комбінацію препаратів — метформін, Віктоза®, аналог інсуліну тривалої дії. Зниження гліке-

мії натше за 4-тижневий період спостереження становило 2,4 ммоль/л. Через три місяці терапії HbA1c становив 7,8%, маса тіла стабільна, гіпоглікемічних реакцій не було. Динамічне спостереження триває.

Пацієнтам, які вже отримують базальний інсулін, також можна поліпшити контроль глікемії, додаючи до терапії арГПП-1. Це буде доцільно в пацієнтів зі значним підвищенням маси тіла після додавання інсуліну до цукрознижувальної терапії, а також тим пацієнтам, для яких надто небезпечним для життя є ризик розвитку гіпоглікемії, або тим, які мають виражену інсулінорезистентність і високу дозу базального інсуліну (понад 0,5 МО/кг). Зокрема, в дослідженні ELEGANT додавання ліраглутиду до базального інсуліну забезпечило поліпшення контролю глікемії зі зниженням маси тіла та навіть добової дози інсуліну [20].

Пацієнт О.Ш., 62 роки.

Хворіє на ЦД2 типу впродовж 10 років, рівень HbA1c — 8,2% на тлі комбінованої терапії метформін 2000 мг та інсуліном НовоМікс 30 (22 МО зранку, 24 МО ввечері). ІМТ — 29,8 кг/м², артеріальна гіпертонія протягом 20 років, рівень артеріального тиску — 164/90 мм рт. ст., приймає антигіпертензивну терапію 3 препаратами, переніс інфаркт міокарда 7 років тому, рівень ліпідів — у межах цільових значень на тлі приймання гіполіпомічних препаратів.

Хворому було запропоновано три варіанти оптимізації терапії: 1 — збільшення добової дози інсуліну без зміни існуючої схеми інсулінотерапії; перехід на схему інтенсивної інсулінотерапії з додаванням інсуліну швидкої дії перед прийманням їжі та інсуліну тривалої дії на ніч; 3 — додавання до лікування препарату Віктоза® і заміна змішаного аналога інсуліну на інсулін тривалої дії 1 раз на добу. Вибір був зроблений на користь застосування препарату Віктоза® з огляду на побоювання пацієнта щодо збільшення маси тіла та значного ризику розвитку гіпоглікемічних реакцій. Враховували також високу ймовірність зниження глікемії після комбінації препарату Віктоза® з отримуваною пацієнтом цукрознижувальною терапією, а також можливе зменшення маси тіла та дози інсуліну, можливий

Оригінальні дослідження

вплив нового препарату на показники систолического артеріального тиску, дані дослідження LEADER щодо переваг препарату ліраглутид у хворих із кардіоваскулярною патологією.

Схема титрування – Віктоза® 0,6 мг протягом першого тижня, далі – 1,2 мг підшкірно 1 раз на добу протягом двох наступних тижнів, далі – 1,8 мг на добу підшкірно. Рівень HbA1c через 3 місяці становив 7,3% на тлі помірного зменшення маси тіла (-4 кг) і добової дози інсуліну (-8 МО), показники артеріального тиску зменшилися до 146/86 мм рт. ст.

Даний клінічний випадок демонструє можливість комбінованої терапії препаратом Віктоза® з пероральними цукрознижувальними препаратами та інсуліном. Зниження рівня HbA1c становило 0,9%, що можна визначити як істотне – з урахуванням тривалості захворювання та проведеної раніше цукрознижувальної терапії. Найбільш значущими в даному випадку з точки зору прогнозу макросудинних ускладнень стали поліпшення показників артеріального тиску, відсутність збільшення маси тіла та розвитку гіпоглікемічних епізодів.

Отже, застосування ліраглутиду в складі комбінованої цукрознижувальної терапії в пацієнтів із ЦД2 не лише дозволяє безпечно нормалізувати глікемію, але й допомагає пацієнту загальмувати прогресування ожиріння й атеросклерозу та, отже, збільшити тривалість якісного життя. Відомо, що рецептори до ГПП-1 є в різних тканинах і органах, і сьогодні є результати пілотних досліджень, в яких доведено позитивний вплив ліраглутиду на печінку на тлі неалкогольного стеатогепатозу (дослідження LEAN [21]), відновлення гормонального балансу за полікістозу яєчників [22] і перебіг псоріазу [23]. Тому ці супутні захворювання також необхідно брати до уваги, призначаючи комбіновану цукрознижувальну терапію хворим на ЦД2. Як продемонстровано в дослідженні M.J. Armstrong, ліраглутид підвищує чутливість печінки до інсуліну та знижує ліпогенез незалежно від ступеня зниження маси тіла [24]. Одночасно ліраглутид підвищує чутливість жирової тканини до інсуліну, знижуючи таким чином ліпотоксичність жирової тканини, дисфункція якої спостерігається на тлі неалкогольного жирового гепатозу. Отже, застосування препаратів класу

арГПП-1 є новим підходом до лікування неалкогольного стеатогепатозу, і додатково дозволяє знизити серцево-судинний ризик, що значно підвищується на тлі цієї патології.

Пацієнтка К.Л., 56 років.

Діагноз ЦД встановлено 2008 року. В анамнезі – стенокардія в нічний час, артеріальна гіпертензія, ожиріння. Маса тіла – 108 кг, зріст – 168 кг, ОТ – 100 см, ІМТ – 38,3 кг/м². Показники глікемії натще – 7,2-9,0 ммоль/л, постпрандіальної – 11,2-13,0 ммоль/л. HbA1c – 7,9%. За результатами УЗД – ознаки жирового гепатозу. Підвищення трансаміназ (АЛТ – 34 Од/л, АСТ – 40 Од/л, ГГТП – 55 Од/л). Холестерин загальний – 5,79 ммоль/л. Цукрознижувальна терапія на момент консультації – гліметірид 4 мг, метформін 1000 мг двічі на добу, ноліпрел бі-форте, кардіомагніл, розувастатин 10 мг.

Пацієнтці запропоновано дієту з обмеженим вмістом тваринних жирів. Зміна цукрознижувальної терапії – ліраглутид (Віктоза®) в початковій дозі 0,6 мг 1 раз на добу підшкірно протягом тижня з подальшим збільшенням дози до 1,2 мг 1 раз на добу і 1,8 мг 1 раз на добу в комбінації з метформіном (1000 мг 2 рази на день). Гліметірид було рекомендовано поступово відмінити у зв'язку з епізодами нічних гіпоглікемій. Дозу розувастатину було збільшено до 20 мг на добу.

Через 3 місяці лікування показники глікемії натще – 5,6-6,8 ммоль/л, постпрандіальної – 6,8-9,0 ммоль/л, HbA1c – 6,8% (-1,1%). Маса тіла – 98 кг (-10 кг), ОТ – 93 см (-7 см). Артеріальний тиск – не вище за 140/80 мм рт. ст., холестерин загальний – 5,1 ммоль/л, АЛТ – 30 Од/л та АСТ – 35 Од/л. Епізодів гіпоглікемії не спостерігається.

Пацієнтка налаштована на подальшу терапію ліраглутидом.

У лікуванні пацієнтів із ЦД і супутнім ожирінням дуже важливо враховувати, що під час швидкого зниження маси тіла відбуваються значні зміни в електролітному балансі організму, а саме – втрата кальцію, і нормалізація цього показника досягається завдяки «вимиванню» кальцію з кісток. Саме тому в жінок у постменопаузний період зі зниженням маси тіла збільшується ризик переломів трубчастих кісток. У дослідженні, проведе-

ному E.W. Ierpen із колегами, показано, що зниження маси тіла на тлі застосування ліраглутиду не супроводжується втратою кальцію, що є дуже важливим у запобіганні переломам, які критично знижують якість життя людини [25].

Препарат ліраглутиду Віктоза® застосовується для лікування пацієнтів із ЦД2, і, з огляду на тісний взаємозв'язок між ЦД2 і численними нейродегенеративними процесами, останніми роками широко досліджується вплив ліраглутиду на патологію периферичної (нейропатії) та центральної нервової систем (інсульт, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона). Дані передклінічних досліджень свідчать про значний нейропротекторний потенціал ліраглутиду, що виражається в збільшенні виживання нейронів, їх захисті від апоптозу, регуляції нейрозапальних реакцій і модуляції реакції стресу. І це може бути дуже актуальним у нашому дедалі «старішому» світі, який характеризується експоненціальним зростанням поширеності вікових захворювань, що наразі не мають ефективних (або принаймні з мінімальними побічними ефектами) профілактичних або терапевтичних підходів до лікування [26].

Висновок

Наведені клінічні випадки підтверджують можливість ефективного та безпечного поліпшення контролю глікемії внаслідок додавання ліраглутиду (Віктоза®) до раніше проводимої цукрознижувальної терапії в пацієнтів із ЦД2, ожирінням і коморбідною патологією. Включення ліраглутиду в схему лікування ЦД дозволяє не лише досягати та підтримувати цільові показники глікемії без ризику розвитку гіпоглікемії, а й сприяє зниженню маси тіла та кількості вісцерального жиру, зменшенню кількості споживаної їжі, доз традиційних пероральних цукрознижувальних препаратів, а також поліпшенню якості життя пацієнтів за відсутності небажаних явищ. Враховуючи обнадійливі дані передклінічних і наявних клінічних досліджень, можна стверджувати, що застосування ліраглутиду за неалкогольного стеатогепатозу, псоріазу та нейродегенеративних захворювань підлягає подальшому вивченню в широкомасштабних клінічних дослідженнях.

Список використаної літератури

1. Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J*. 2006 Apr;82(966): 280-4.
2. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2016 рік. *Ендокринологія*. 2017;22(1):33 с. (Directory of main indicators of activity of the endocrinology service of Ukraine for 2016. *Endokrynolohiya*. 2017;22 (1):33 с.).
3. Гульчій МВ, Замолотова КО, Соколова ЛК, Бойко ОА, Сакало ОА, Власенко НГ та інші. Системний контроль глікозильованого гемоглобіну – шлях до покращення лікування і якості життя людей з цукровим діабетом. *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*. 2014;4:91-8. (Gulchii MV, Zamolotova KO, Sokolova LK, Boyko OA, Sakalo OA, Vlasenko NG, et al. Systemic control of glycosylated hemoglobin is a way to improve the quality of life and treatment of people with diabetes. *Diabet. Ozhyrnyia. Metabolichnyy syndrom*. 2014;4:91-8).
4. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):1-135.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012 № 1118. (Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care of type 2 diabetes. *Nakaz Ministerstva okhrony zdorov'ya Ukrainy vid 21.12.2012 № 1118*).
6. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. *Endocr Pract*. 2017 Feb;23(2):207-38.
7. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009 Jul 4;374(9683):39-47.
8. Croom KF, McCormack PL. Liraglutide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2009;69(14):1985-2004.
9. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009 Feb 7;373(9662):473-81.
10. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009 Mar;26(3):268-78.
11. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):84-90.
12. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met + SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.
13. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD). *DiabetesCare*. 2009 Jul;32(7):1224-30.
14. Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M. GLP-1 receptor agonists: a clinical perspective on cardiovascular effects. *Diab Vasc Dis Res*. 2012 Apr;9(2):95-108.
15. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015 Jan 1;37(1):225-41.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.

Оригінальні дослідження

17. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met + SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.
18. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1446-54.
19. Rosenstock J, Rodbard HW, Bain SC, D'Alessio D, Seufert J, Thomsen AB, et al. One-year sustained glycaemic control and weight reduction in type 2 diabetes after addition of liraglutide to metformin followed by insulin detemir according to HbA1c target. *J Diabetes Complications*. 2013 Sep-Oct;27(5):492-500.
20. de Wit HM, Vervoort GM, Jansen HJ, de Grauw WJ, de Galan BE, Tack CJ, et al. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: a 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT). *Diabetologia* 2014 Sep;57(9):1812-9.
21. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679-90.
22. Rasmussen CB, Lindenberg S. The effect of liraglutide on weight loss in women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Aug 27;5:140.
23. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, Corrigan MA, Gaoatswe G, Jackson R, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia*. 2011 Nov;54(11):2745-54.
24. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016 Feb; 64(2): 399-408.
25. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jørgensen NR, et al. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in weight-reduced obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):2909-17.
26. Candeias EM, Sebastião IC, Cardoso SM, Correia SC, Carvalho CI, Plácido AI, et al. Gut-brain connection: The neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World J Diabetes*. 2015 Jun 25; 6(6):807-27.

(Надійшло до редакції 05.09.2017 р.)

Комбинирующая терапия пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: международные рекомендации и собственный опыт

Л.К. Соколова¹, С.В. Болгарская¹, Г.В. Островерхова²

¹ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

² А/О Ново Нордиск

Резюме. Хроническая гипергликемия при прогрессировании сахарного диабета 2-го типа (СД2) требует интенсификации сахароснижающей терапии с применением комбинации нескольких препаратов. Согласно международным рекомендациям в выборе

рациональной комбинированной сахароснижающей терапии приоритетными являются их эффективность и минимизация нежелательных явлений — гипогликемии и повышения массы тела. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 — лираглутид в составе комбинированной сахароснижающей терапии с пероральными препаратами или инсулином обеспечивает улучшение контроля гликемии, не увеличивая риска гипогликемии и набора веса. С учетом этих преимуществ Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский колледж эндокринологии рекомендуют применение лираглутида в качестве первого препарата второй линии терапии пациентов с СД2. **Вывод.** Клинический опыт подтверждает эффективность и безопасность применения лираглутида (Виктоза®) в составе комбинированной сахароснижающей терапии у пациентов с СД2, ожирением и коморбидной патологией.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1, лираглутид.

Combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: international recommendations and own experience

L.K. Sokolova¹, S.V. Bolharska¹, G.V. Ostroverkhova²

¹ SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Sci. of Ukraine»

² Novo Nordisk A/S

Abstract. Chronic hyperglycaemia in the progression of Diabetes type 2 requires the intensification of hypoglycaemic therapy with the use of a combination of several drugs. According to the international recommendations, in the choice of rational combined hypoglycaemic therapy, their effectiveness and minimization of undesirable effects, namely the risk of hypoglycaemia and weight gain, are of priority. An analogue of glucagon-like peptide-1 — liraglutide as part of combined hypoglycaemic therapy with oral medicines or insulin provides improved glycaemic control without increasing the risk of hypoglycaemia and weight gain. Taking into account these benefits of liraglutide, the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology recommend its use as the first drug of the second line of therapy for Diabetes type 2. **Conclusion.** The clinical experience confirms the efficacy and safety of liraglutide (Victoza®) as part of combined glycaemic therapy in patients with Diabetes type 2, obesity and comorbidity.

Keywords: Diabetes type 2, obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide.