Ожиріння

ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№3 (XII) 2023
ISSN 2304-6090 (Print)
ISSN 2415-7252 (Online)

Форксіга

(дапагліфлозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНзнФВ

NEW **ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ іНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію ниркової недостатності та знижує загальну смертність у пацієнтів з ХХН[1*]

ЦД – цукровий діабет, СНзнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, іНЗКТГ-2 – інгібітор натрій залежного котранспортера глюкози 2 типу.
1.Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018
* єдиний іНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, http:\\www.drlz.com.ua,дані на 20.09.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин)*. *Склад:** діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. ***Фармакотерапевтична група.*** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Код АТХ А10ВК01. ***Показання.*** *Цукровий діабет 2 типу.* Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. *Серцева недостатність.* Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. *Хронічна хвороба нирок.* Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. ***Спосіб застосування та дози.****** *Цукровий діабет 2 типу.* Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. *Серцева недостатність.* Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. *Хронічна хвороба нирок.* Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. ***Побічні реакції.****** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідав відомому профілю безпеки дапагліфлозину. ***Особливості застосування.****** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ <45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового глікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфлозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниженням артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурньє, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. *Діти.* Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. ***Упаковка.*** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці. ***Термін придатності.*** 3 роки. ***Категорія відпуску.*** За рецептом. ***Реєстраційні посвідчення*** МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкції для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018. *Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. ***Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою*** PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. ***Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням***: https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь- ласка, за адресою https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.

«ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенека»
© AstraZeneca 2013-2022

UA-3788 Approved September 2022

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 3 (XII) 2023

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

ОГЛЯДИ

8 Еволюція інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу від цукрознижуючого препарату до основного терапевтичного засобу для лікування кардіо-ренально-метаболічного синдрому
Хірокі Акіяма, Акіхіро Нісімура, Нару Моріта, Тосітака Ядзіма

Evolution of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors from a glucose-lowering drug to a pivotal therapeutic agent for cardio-renal-metabolic syndrome
Hiroki Akiyama, Akihiro Nishimura, Naru Morita, Toshitaka Yajima

24 Поєднання агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу
П'єр Гурді, Патріс Дармон, Франсуа Дівар, Жан-Мішель Халімі, Бруно Герс

Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM)
Pierre Gourdy, Patrice Darmon, Franois Dievart, Jean-Michel Halimi, Bruno Guerci

Електронну версію журналу представлено на сайті www. diabetes-ukraine.org.ua, а також на сайті Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського в розділі «Наукова періодика України»

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б.М.

Редакційна колегія
Біссельс Гірт-Ян (Нідерланди)
Власенко М. В. (Україна)
Галушко О. А. (Україна)
Глонті Саломе (Грузія)
Груп Пєр-Хендрік (Фінляндія)
Дразнін Борис (США)
Зіглер Ден (Німеччина)
Зіммет Пол (Австралія)
Караченцев Ю. І. (Україна)
Кепмлер Пітер (Угорщина)
Комісаренко С. В. (Україна)
Костіцька І. О. (Україна)
Кравчун Н. О. (Україна)
Кучмеровська Т. М. (Україна)
Міщенко Т. С. (Україна)
Нагібін В. С. (Україна)
Паньків В. І. (Україна)
Саєнко Я. А. (Україна)
Урбанович А. М. (Україна)
Чуприняк Лешек (Польща)

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

ПОШТОВА АДРЕСА РЕДАКЦІЇ
01133, м. Київ, вул. Євгена Коновальця, 32 а
e-mail: doms.vira@gmail.com

ЗАСНОВНИК
ВГО «Українська діабетологічна асоціація»
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ
КВ№25095-15035ПР

ПІДПИСАНО ДО ДРУКУ:
22.06.2023 р.

ЗАМОВЛЕННЯ:
№ 40 від 22.06.2023 р.

Виходить 6 разів на рік

Видання призначене для медичних установ та лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики. Матеріали друкуються українською та російською мовами. Редакція залишає за собою право редагувати надані матеріали. Повне або часткове відтворення опублікованих матеріалів можливе лише за згодою редакції. При використанні матеріалів посилання на журнал «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» є обов'язковим. Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби – замовник. Матеріали зі знаком ⓟ друкуються на правах реклами. Знаком ▪ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ
D3 Декрістол®
№1
У 2022 РОЦІ
1000 МО
Декрістол® D3
Краплі
Декрістол® D3 2000 МО 4000 МО 5600 МО
30 таблеток
30 таблеток
30 таблеток
Декрістол® 500 МО 20 000 МО
50 таблеток
20 капсул
НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ
20 000 МО
mib

ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 3 (XII) 2023

Зміст

РЕКОМЕНДАЦІЇ

40 Цукровий діабет. Клінічна настанова, заснована на доказах (Продовження)
Мультидисциплінарна робоча група
10. Серцево-судинні захворювання та управління ризиками: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

Diabetes. Clinical guidelines
(Continuation. Chapter 10)
The multidisciplinary team of authors
10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care for Diabetes 2021

ПОДІЇ

76 Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології» (УДА) 2023

Scientific and practical conference
with international participation
«Problems of modern diabetology» (UDA) — 2023

78 Клуб ендокринологічних новацій (КЕН) 2023

Club of endocrinological innovations — 2023

Обкладинка третього номера журналу «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» присвячена стійкості та мужності українського народу попри терористичні дії російської федерації: систематичні атаки цивільних об'єктів та підрив греблі Каховської ГЕС.

УКРАЇНСЬКА ДІАБЕТОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

VIRA PRODGECT

Для пацієнтів із ЦД 2 типу

* Можливість збільшити прихильність до лікування та зменшити кількість візитів в аптеку. Brown M.T. at al. Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc. 2011; 86 (4): 304–314.

Склад*. *Діюча речовина:* гліклазид; *1 таблетка містить* гліклазиду 60 мг; *допоміжні речовини:*лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма*.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група*.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09. **Фармакологічні властивості*.** Діабетон® MR 60 мг – це пероральний цукрознижувальний засіб, є похідною речовиною сульфанілсечовини та відрізняється наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендоциклічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім вказаних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемоваскулярні властивості. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсулінсекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну спостерігається у відповідь на прийняття їжі чи навантаження глюкозою. **Показання*.** Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла. **Протипоказання*.** Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфонамідів або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка ниркова або печінкова недостатність (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); лікування міконазолом; період годування грудю.**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*.** Препарати, які ймовірно підвищуватимуть ризик гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування: міконазол. Не рекомендоване одночасне застосування: фенілбутазон, алкоголь. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)), β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи Н2-рецепторів, інгібітори МАО, сульфонаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, які можуть спричинити гіперглікемію. Не рекомендоване одночасне застосування: даназол. Комбінації, що потребують обережності: хлорпромазин при застосуванні у високих дозах, глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування: внутрішньосуглобові, нашкірнв та ректальні препарати) та тетракозактид,внутрішньовенні: ритодрин, сальбутамол, тербуталін, препарати звіробою. Препарати, які можуть спричинити дисглікемію. Комбінації, що потребують обережності: фторхінолони. Комбінації, щодо яких є застереження: антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфанілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати. **Особливості застосування*.** Цей лікарський засіб слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). При прийомі препаратів сульфанілсечовини може виникати гіпоглікемія. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії: незадовільне, нерегулярне харчування, пропуски прийому їжі, періоди голодування або зміни дієти; дисбаланс між фізичним навантаженням та вживанням вуглеводів; ниркова недостатність; тяжка печінкова недостатність; передозування препарату. Пацієнт має бути проінформований про важливість дотримання рекомендацій лікаря щодо дієти, про важливість регулярного виконання фізичних вправ та регулярного моніторингу глюкози в крові. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФДГ-недостатністю альтернативної терапії препаратом іншого класу. Випадки виникнення гострої порфірії описані при застосуванні деяких інших препаратів сульфанілсечовини у пацієнтів з порфірією. До складу лікарського засобу входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози та галактози не рекомендовано призначати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування грудю*.** Дані щодо застосування гліклазиду під час вагітності відсутні або їх кількість обмежена, також недостатньо даних щодо застосування інших препаратів сульфанілсечовини. Для лікування діабету в період вагітності препаратом першого вибору є інсулін, а пероральні гіпоглікемічні препарати не є прийнятними. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування грудю через ризик виникнення неонатальної гіпоглікемії. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*.** Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. **Спосіб застосування та дози*.** Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку. 1 таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами. Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. При недосягненні адекватного контролю глюкози в крові у пацієнтів, які приймають Діабетон® MR 60 мг, можна розпочати одночасну терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Для пацієнтів віком понад 65 років режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів віком до 65 років. Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів з нормальною функцією нирок, але пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Передозування*.** Передозування препаратів сульфанілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Можливе виникнення тяжкої гіпоглікемії з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20% до 30%) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10%) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу. **Побічні реакції*.** Найбільш частою побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювання, диспепсію, діарею та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються нижчезазначені небажані ефекти. З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипи, бульозні реакції (такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз та аутоімунні бульозні розлади) та дуже рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, гранулоцитопенію. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфанілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфанілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю. **Упаковка*.** По 15 таблеток у блістері (ПВХ/алюміній). По 2 або по 6, або по 8 блістерів у коробці з картону. **Категорія відпуску*.** За рецептом.

* Для отримання повної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування препарату Діабетон® MR (р/п № UA/2158/02/02 затверджено наказом МОЗ України від 22.02.2021 № 301).

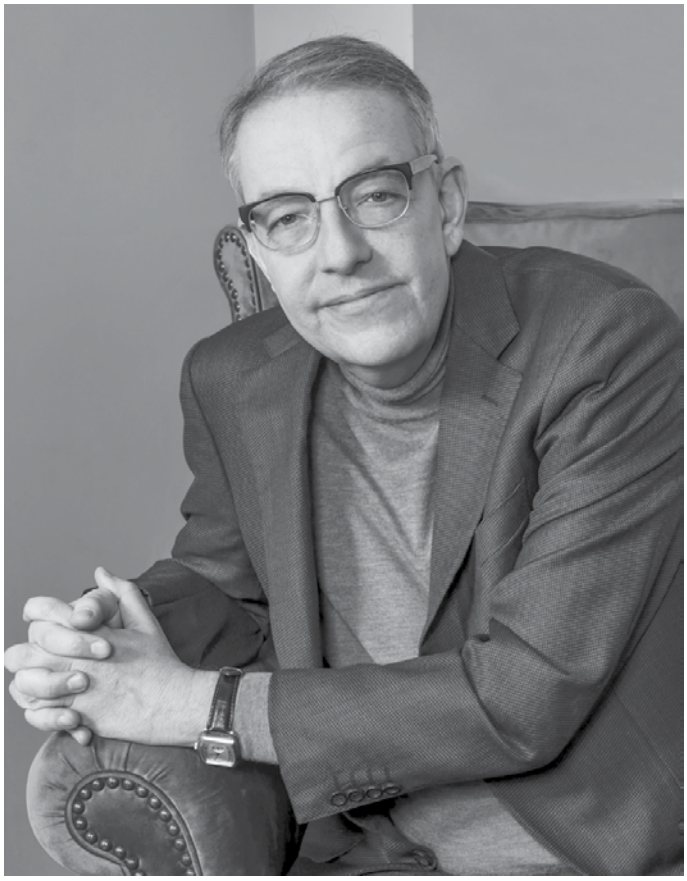
SERVIER

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»: 01054, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.
За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Copyright © 2022 ТОВ «Серв'є Україна».
Всі права захищені.

DMR-C1-2 (2021-2022)-28



Дорогі колеги!

Дозвольте ще раз подякувати всім колегам, які прийшли на наші очні зустрічі у рамках засідань нашого Клубу ендокринологічних новацій. Нам було дуже приємно зустрітися з Вами у Дніпрі та Полтаві, Івано-Франківську та Чернівцях, Хмельницькому та Вінниці. Ми впевнені, що очні зустрічі не можливо замінити онлайн заходами, і, я впевнений, що для всіх нас таке спілкування є особливо важливим у період випробувань під час війни.

У запропонованому Вашій увазі черговому номері нашого журналу ми публікуємо великі оглядові статті наших іноземних колег, присвячені еволюції терапевтичних підходів та сучасним можливостям терапії пацієнтів із цукровим діабетом.

Користуючись можливістю, хотів би запросити Вас, шановні колеги, надсилати Ваші статті до журналу Діабет Ожиріння Метаболічний синдром, який включений ДАК України до переліку журналів, в яких можуть публікуватися роботи майбутніх кандидатів та докторів медичних наук.

Щиро Ваш,

Борис Маньковський

ЗПА — захворювання периферичних артерій; **ІМ** — інфаркт міокарда; **СС** — серцево-судинний; **ССЗ** — серцево-судинне захворювання; **ЦД** — цукровий діабет; **рШКФ** - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

*На додачу до зниження рівня глюкози, лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги і артеріального тиску; лікарський засіб ДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. **Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі [1,2].

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, серпень 2022 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2021 р. 3. Häring H, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2014;37(6):1650–1659. 4. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–2128. 5. Clagget et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Forum, 30 November–2 December 2017, Washington DC, USA.

† У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюванням[4].

‡ Зниження відносного ризику СС смертності на 38 % було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсульту в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95 % ДІ: 0,49, 0,77; p <0,001).

Коротка інструкція* для препарату Джардінс®. Склад: діюча речовина: **емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг;** допоміжні речовини: **лактоза, моногідрат та інші. Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». Серцева недостатність. ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.*** Дозування. Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м2 і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30- 60 мл/хв/1,73 м) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥20 мл/хв/1,73 м становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Р.П. в Україні: № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020. ***Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.**

Коротка інструкція* для препарату Сінджарді®. Склад: діюча речовина: **емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду;** допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінацій, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості».* **Спосіб застосування та дози.*** Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв) Рекомендована доза становить 1 таблетка двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. **Спосіб застосування.** Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога скоріше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз) (див. розділ «Особливості застосування»); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв) (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»); гострі або хронічні захворювання, що можуть спричиняти тканинну гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок (див. Розділи «Особливості застосування»); печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції.* Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною) та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берінгер Інгельхайм Еллас А. Е., Греція або ПАТЕОН ФРАНЦІЯ, Франція. Р.П. в Україні: № UA/15722/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 16.12.2021. ***Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Сінджарді®.**

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. + 380 98 163 7650, або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingelheim.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

Boehringer Ingelheim

PC-UA-101182 Metabolism JARDIANCE-09.22

Еволюція інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу від цукрознижуючого препарату до основного терапевтичного засобу для лікування кардіо-ренально-метаболічного синдрому

Hiroki Akiyama, Akihiro Nishimura, Naru Morita, Toshitaka Yajima
(Хірокі Акіяма, Акіхіро Нісімура, Нару Моріта, Тосітака Ядзіма)

Резюме

Кардіо-ренально-метаболічний (КРМ) синдром, який включає цукровий діабет 2-го типу, хронічну хворобу нирок (ХХН) і серцеву недостатність (СН), є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі зважаючи на високу захворюваність та смертність. Розлади, які входять до КРМ синдрому, є незалежними, можуть взаємно впливати та прискорювати загострення одне одного, тим самим істотно збільшуючи ризик смертності та погіршуючи якість життя. Для управління КРМ синдромом шляхом запобігання взаємодіям між окремими розладами велике значення має комплексний підхід до лікування, який може одночасно лікувати кілька розладів, що лежать в основі КРМ синдрому. Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) знижують рівень глюкози в крові шляхом пригнічення реабсорбції глюкози в проксимальних канальцях нирок і вперше були застосовані для лікування цукрового діабету 2-го типу. Кілька досліджень серцево-судинних наслідків продемонстрували, що іНЗКТГ-2 не тільки знижують рівень глюкози в крові, але й знижують ризик госпіталізації з приводу СН і погіршення функції нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Результати також свідчать про те, що спостережувані кардіо-ренальні переваги іНЗКТГ-2 можуть бути незалежними від їхнього ефекту зниження рівня глюкози в крові. Кілька рандомізованих контрольованих досліджень згодом оцінювали ефективність і безпеку іНЗКТГ-2 у пацієнтів без цукрового діабету 2-го типу та виявили значні переваги лікування іНЗКТГ-2 СН і ХХН, незалежно від наявності цукрового діабету 2-го типу. Таким чином, іНЗКТГ-2 стали важливим терапевтичним засобом для запобігання початку, уповільнення прогресування та покращення прогнозу КРМ синдрому. У цьому огляді оцінюється еволюція іНЗКТГ-2 від цукрознижувального до терапевтичного препарату для лікування КРМ синдрому шляхом оцінки епохальних клінічних досліджень, включаючи рандомізовані контрольні дослідження та дослідження у реальної практиці.

Ключові слова: *інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, серцево-ренальний захист, кардіо-ренально-метаболічний синдром.*

Hiroki Akiyama (Хірокі Акіяма)
Медичний директор, AstraZeneca, Осака, Японія

Akihiro Nishimura (Акіхіро Нісімура)
AstraZeneca, Осака, Японія;
Відділення внутрішньої медицини,
Центральна лікарня Ураясу, Тіба, Японія

Naru Morita (Нару Моріта)
AstraZeneca, Осака, Японія

Toshitaka Yajima (Тосітака Ядзіма)
AstraZeneca, Осака, Японія

DoMc
№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

Вступ

Добре відомо, що метаболічні, серцево-судинні (СС) та ниркові захворювання тісно взаємодіють один з одним, утворюючи так званий кардіо-ренально-метаболічний (КРМ) синдром (1, 2), де кожне захворювання є не самостійним ускладненням, а натомість впливає та посилює інші розлади. Ризик розвитку серцево-судинних захворювань, у тому числі серцевої недостатності (СН), у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу приблизно вдвічі вищий, ніж у осіб без ЦД 2-го типу (3). У значної частини пацієнтів із ЦД 2-го типу (~50 %) розвивається хронічна хвороба нирок (ХХН), яку називають діабетичною хворобою нирок, що є основною причиною термінальної стадії ниркової недостатності (ТНН) (4–6). Крім того, зниження функції нирок пов'язане з підвищеним ризиком виникнення СН і серцево-судинної смертності (7–10). Насправді прогноз для пацієнтів із поєднанням ЦД 2-го типу, СН і ХХН надзвичайно поганий (11). Враховуючи взаємодію між цими розладами, втручання, які можуть одночасно націлюватися на численні розлади при КРМ синдромі, мають велике значення (12).

Один клас цукрознижуючих препаратів, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) (13), нещодавно привернув велику увагу завдяки своїм кардіоренальним перевагам. Кілька досліджень серцево-судинних наслідків (CVOTs) продемонстрували, що іНЗКТГ-2 зменшує первинні та вторинні події, пов'язані з серцево-судинними та нирковими захворюваннями у пацієнтів із ЦД 2-го типу (14–16). Крім того, кілька рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) згодом показали значну ефективність іНЗКТГ-2 в лікуванні СН і ХХН незалежно від наявності ЦД 2-го типу (17–21). Завдяки цим приголомшливим результатам іНЗКТГ-2 еволюціонували від цукрознижувального препарату до основного терапевтичного засобу для запобігання, уповільнення прогресування та покращення прогнозу КРМ синдрому. У цьому огляді описується еволюційний шлях іНЗКТГ-2 з посиланням на епохальні дослідження, включаючи РКД і спостереження у щоденній клінічній практиці.

Відкриття та розробка іНЗКТГ-2

Розробка іНЗКТГ-2 почалася з відкриття Петерсеном у 1835 році флоризину в корі яблуні та відкриття фон Мерінгом у 1886 році впливу флоризину на глюкозурію та рівень глюкози в плазмі (22). У 1962 році Альварадо та Крейн показали, що флоризин конкурентно пригнічує спільний транспорт глюкози та натрію в проксимальних канальцях нирок, хоча молекулярна сутність транспортера залишалася невідомою (23). Через два десятиліття НЗКТГ-1, який транспортує D-глюкозу та D-галактозу, був клонований із тонкої кишки кролика Райтом та співавт. в Університеті Каліфорнії, Лос-Анджелес (24). НЗКТГ-1 переважно експресується в сегментах S3 і вважається відповідальним за реабсорбцію 10 % глюкози, відфільтрованої клубочком (25). Щоб з'ясувати молекулярну сутність подібного транспортера глюкози в проксимальному канальці, відповідального за реабсорбцію решти 90 % глюкози, Kanai та співавт. в Університеті Осаки провели скринінг бібліотеки кДНК нирок, використовуючи НЗКТГ-1 як зонд, що призвело до ідентифікації НЗКТГ-2 (26). У 1999 році японська фармацевтична компанія розробила Т-1095, іНЗКТГ-2. Це перший іНЗКТГ-2, який, як було показано, покращує виведення глюкози із сечею та знижує рівень глюкози в крові у щурів з діабетом (27).

іНЗКТГ-2 для профілактики діабетичних ускладнень

Загальновідомо, що у хворих на цукровий діабет часто виникають мікро- та макросудинні ускладнення, які погіршують прогноз та якість життя (ЯЖ) пацієнтів. Нещодавно багатонаціональне когортне дослідження продемонструвало, що СН і ХХН є ранніми та частими ускладненнями у пацієнтів із ЦД 2-го типу (10), а ризик розвитку цих ускладнень у них вдвічі вищий, ніж у осіб без ЦД 2-го типу (11). Для лікування ускладнень цукрового діабету велике значення мають цукрознижувальні препарати, дієта. Оскільки хворі на ЦД потребують тривалого лікування, цукрознижувальні препарати повинні бути не тільки ефективними з точки зору зниження гіперглікемії, але й безпечними з

точки зору ризиків гіпоглікемії та судинних захворювань. Незважаючи на ці вимоги, повідомлялося, що деякі цукрознижувальні препарати потенційно пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (28, 29). Це спонукало Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA) у 2008 році випустити вказівки щодо розробки нових протидіабетичних препаратів, передбачивши проведення так званого «дослідження без шкоди для серцево-судинних захворювань» для оцінки серцево-судинних ризиків нових препаратів у довгостроковій клінічній перспективі з попередньо встановленими кінцевими точками серцево-судинної системи, як правило, комбінованою первинною кінцевою точкою серцево-судинної смертності, нефатального інсульту та нелетального інфаркту міокарда (ІМ) (основні серцево-судинні події за трьома точками; 3P-MACE) або 4P-MACE (3P-MACE плюс нестабільна стенокардія). Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) також заявило про необхідність проведення досліджень СС захворювань без шкоди по результатах безпеки, що складаються з 3P-MACE або 4P-MACE, а також інших подій, таких як реваскуляризація та / або погіршення СН.

Беручи до уваги вказівки FDA та EMA, було проведено метааналіз 21 клінічних досліджень фази 2b/3 для оцінки ризику збільшення серцево-судинних захворювань у дослідженнях, проведених для регуляторного схвалення дапагліфлозину. Цей метааналіз виявив чисельно нижчу частоту появи композитної кінцевої точки 4P-MACE, а також окремих компонентів (30, 31). Крім того, метааналіз показав, що дапагліфлозин суттєво зменшив госпіталізацію з приводу серцевої недостатності (ГСН) з коефіцієнтом ризику (HR) 0,361 (95 % довірчий інтервал [ДІ], від 0,156 до 0,838). Згодом було проведено проспективне CVOT для дапагліфлозину, дослідження DECLARE-TIMI 58 (n = 17 160; середня тривалість спостереження 4,2 року) (16, 32). Великі CVOT також оцінювали ризик серцево-судинних захворювань для інших іНЗКТГ-2, а саме дослідження EMPAREG-OUTCOME (n = 4687; медіана спостереження 3,1 року) та програми CANVAS (n = 10 142; середня тривалість спостереження 2,4 року) (14–16). Існують деякі відмінності в характеристиках пацієнтів, які брали участь у цих дослідженнях. Одним з них є вихідний серцево-судинний ризик. EMPA-REG OUTCOME включав пацієнтів із встановленим серцево-судинним захворюванням, тоді як інші дослідження включали пацієнтів або з встановленим серцево-судинним захворюванням, або з факторами ризику серцево-судинних захворювань, що призвело до різної поширеності серцево-судинних захворювань на початковому рівні (100 % у EMPA-REG OUTCOME, 65,6 % у CANVAS та 40,6 % у DECLARE-TIMI 58). Ще однією важливою відмінністю є вихідна функція нирок. У той час як EMPA-REG OUTCOME та CANVAS виключали пацієнтів із рШКФ <30 та ≤30 мл/хв/1,73 м^2 відповідно, DECLARE-TIMI 58 виключали пацієнтів із кліренсом креатиніну <60 мл/хв. Відсоток пацієнтів із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2 у кожному дослідженні становив 25,9 % у EMPA-REG OUTCOME, 20,1 % — у CANVAS та 7,4 % — у DECLARE-TIMI 58 (14, 33, 34). Незважаючи на ці відмінності в характеристиках пацієнтів, три випробування послідовно показали не меншу ефективність на 3P-MACE порівняно з плацебо з точки зору безпеки. Крім того, іНЗКТГ-2 продемонстрував перевагу для 3P-MACE порівняно з плацебо в EMPA-REG OUTCOME і CANVAS, але не в DECLARE-TIMI 58. Цю очевидну різницю можна пояснити нижчим базовим ризиком серцево-судинних захворювань у пацієнтів, зареєстрованих у DECLARE-TIMI 58. Дійсно, попередньо запланований аналіз підгруп показав, що дапагліфлозин значно знижував відносний ризик MACE на 16 % у пацієнтів з попереднім ІМ (35). Інші докази, що підтверджують цю думку, полягають в тому, що рівень захворюваності на 3P-MACE був найнижчим у DECLARE-TIMI 58 серед трьох CVOT, що вказує на найнижчу статистичну потужність у цьому дослідженні (36). Крім того, метааналіз цих трьох досліджень продемонстрував, що іНЗКТГ-2 знижував 3P-MACE на 11 % порівняно з плацебо без гетерогенності (HR 0,89, 95 % ДІ від 0,83 до 0,96, p = 0,0014; Q-статистика = 1,20, p = 0,55, I^2 = 0 %) (37). Для окремих компонентів іНЗКТГ-2 знижував ризик ІМ без гетерогенності (HR 0,89, 95 % ДІ від 0,89 до 9,98, p = 0,0177; Q-статистика = 0,03, p = 0,98; I^2 = 0 %) і серцево-судинної смертності

DoMc
№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

зі значною між різницею випробуванням (HR 0,84, 95 % ДІ від 0,75 до 0,94, p = 00023; Q-статистика = 9,95, p = 0,0069; I^2 = 79,9 %). Крім того, спостерігалося значне зниження ризику серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин у EMPA-REG OUTCOME, але не в інших двох дослідженнях. Різниця в початковому ризику серцево-судинних захворювань може пояснити ці різні результати. Результати метааналізу показують чисельно вищу частоту та більшу ефективність іНЗКТГ-2 у пацієнтів з анамнезом серцево-судинних захворювань, ніж у пацієнтів з декількома факторами ризику, підтверджують це уявлення (37).

У дослідженні DECLARE-TIMI 58 вперше було оцінено ефективність дапагліфлозину порівняно з плацебо щодо 3P-MACE, а перевагу було послідовно перевірено за допомогою процедури ієрархічного закритого тестування. Дослідження підтвердило не меншу ефективність дапагліфлозину, але не перевагу, як описано вище. На додаток до 3P-MACE, ефекти іНЗКТГ-2 були ретельно перевірені на сукупності ГСН та серцево-судинної смертності як супутньої первинної кінцевої точки. DECLARE-TIMI 58 вперше продемонстрував статистично значуще зниження ризику смерті від ГСН/ССЗ, а EMPA-REG OUTCOME і CANVAS також повідомили про позитивний вплив на цей результат (14–16, 38, 39). Відповідно до результатів метааналізу досліджень фази 2b / 3, CVOTs продемонстрували, що іНЗКТГ-2 суттєво знижують частоту розвитку серцевої недостатності порівняно з плацебо, при цьому відносне зниження ризику коливається від 27 % до 35 % (таблиця 1). Крім того, два великих РКД, дослідження CREDENCE і дослідження VERTIS CV, продемонстрували сприятливий вплив іНЗКТГ-2 на ГСН у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН або встановленим ССЗ (40, 41). Крім того, у цих п'яти дослідженнях не було повідомлено про гетерогенність серед пацієнтів із СН та без неї (табл. 1). Ці результати демонструють вплив іНЗКТГ-2 на первинну та

Таблиця 1. *Госпіталізація з приводу серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з або без серцевої недостатності в анамнезі*

Дослідження	Подій на 1000 пацієнтів на рік		HR (95 % ДІ)
	Лікування	Плацебо	
Вся популяція			
EMPA-REG OUTCOME (14)	9.4	14.5	0.65 (0.50 to 0.85)
CANVAS program (15)	5.5	8.7	0.67 (0.52 to 0.87)
DECLARE-TIMI 58 (16)	6.2	8.5	0.73 (0.61 to 0.88)
CREDENCE (40)	15.7	25.3	0.61 (0.47 to 0.80)
VERTIS CV (41)	7.3	10.5	0.70 (0.54 to 0.90)
Серцева недостатність в анамнезі			
EMPA-REG OUTCOME	40.7	52.4	0.75 (0.48 to 1.19)
CANVAS Program	14.1	28.1	0.51 (0.33 to 0.78)
DECLARE-TIMI 58	27.7	37.2	0.73 (0.55 to 0.96)
CREDENCE	39.3	48.9	0.76 (0.48 to 1.22)
VERTIS CV	16.9	26.2	0.63 (0.44 to 0.90)
Серцева недостатність в анамнезі відсутня			
EMPA-REG OUTCOME	6.4	10.8	0.59 (0.43 to 0.82)
CANVAS Program	4.3	5.7	0.79 (0.57 to 1.09)
DECLARE-TIMI 58	4.0	5.6	0.73 (0.58 to 0.92)
CREDENCE	11.7	21.5	0.54 (0.39 to 0.75)
VERTIS CV	4.7	6.0	0.79 (0.54 to 1.15)

вторинну профілактику СН у широкого кола пацієнтів із ЦД.

Вищезгадані великі РКД також оцінювали вплив іНЗКТГ-2 на функцію нирок. Наприклад, дапагліфлозин знижував ризик ниркових ускладнень, визначених як сукупність стійкого зниження ШКФ на ≥40 % до рШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2, та ниркової смерті, а також сповільнював швидкість зниження ШКФ (34). Крім того, дапагліфлозин асоціювався з меншим погіршенням і більшим зменшенням альбумінурії порівняно з плацебо (42). Ці ренопротекторні ефекти були ретельно досліджені в CREDENCE, до якого було включено 4401 пацієнта з ЦД 2-го типу та ХХН (40). Канагліфлозин знижував ризик розвитку нирково-специфічного комплексу ТНН, подвоєння рівня креатиніну або смертності від ниркових причин, вторинної кінцевої точки, визначеної в послідовній ієрархічній процедурі тестування. Крім того, подібно до СН, ця ренопротекторна ефективність, що спостерігалася у великих РКД, була постійною незалежно від початкової функції нирок, що свідчить про запобігання виникненню та прогресуванню ХХН за допомогою іНЗКТГ-2 (табл. 2) (34).

На додаток до цих РКД, дослідження у так званої реальної клінічної практиці ви-

Таблиця 2. *Ниркові комплексні результати (погіршення рШКФ, термінальна стадія ниркової недостатності або ниркова смерть) відповідно до функції нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу*

Дослідження	Подій на 1000 пацієнтів на рік		HR (95 % ДІ)
	Лікування	Плацебо	
Вся популяція			
EMPA-REG OUTCOME (14)	6.3	11.5	0.54 (0.40 to 0.75)
CANVAS Program (15)	5.5	9.0	0.60 (0.47 to 0.77)
DECLARE-TIMI 58 (16)	3.7	7.0	0.53 (0.43 to 0.66)
CREDENCE (40)	27.0	40.4	0.66 (0.53 to 0.81)
VERTIS CV (43)	9.3	11.5	0.81 (0.63 to 1.04)
рШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2			
EMPA-REG OUTCOME	NA	NA	0.66 (0.41 to 1.07)
CANVAS Program	11.4	15.1	0.74 (0.48 to 1.15)
DECLARE-TIMI 58	8.9	15.2	0.60 (0.35 to 1.02)
CREDENCE (45 to <60)	33.4	63.1	0.52 (0.38 to 0.72)
VERTIS CV	16.3	14.7	0.90 (0.59 to 1.38)
рШКФ 60–90 мл/хв/1,73 м^2			
EMPA-REG OUTCOME	NA	NA	0.61 (0.37 to 1.03)
CANVAS Program	4.6	7.4	0.58 (0.41 to 0.84)
DECLARE-TIMI 58	4.2	7.8	0.54 (0.40 to 0.73)
CREDENCE	14.9	18.5	0.81 (0.52 to 1.26)
VERTIS CV	10.5	7.0	0.66 (0.46 to 0.94)
рШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м^2			
EMPA-REG OUTCOME	NA	NA	0.21 (0.09 to 0.53)
CANVAS Program	3.8	8.1	0.44 (0.25 to 0.78)
DECLARE-TIMI 58	2.5	4.9	0.50 (0.34 to 0.73)
CREDENCE	NA	NA	NA
VERTIS CV	9.3	9.6	1.04 (0.63 to 1.73)

DoMc
№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

вчали кардіоренальні переваги іНЗКТГ-2 в клінічних умовах (44–50). Дослідження CVD-REAL 2 з використанням даних із шести країн продемонструвало значне зниження частоти серцево-судинної недостатності, інфаркту міокарда, інсульту та смертності від усіх причин порівняно з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами, незалежно від наявності в анамнезі серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД 2 -го типу (44). Подальше дослідження CVD-REAL 2 з використанням даних із 13 країн протягом тривалого періоду дало подібні результати при порівнянні іНЗКТГ-2 з інгібіторами дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) (49). Декілька інших подібних досліджень постійно повідомляли про зниження ризику серцево-судинних подій і смерті при застосуванні іНЗКТГ-2 порівняно з іншими цукрознижуючими препаратами або іДПП-4 (46, 47, 51).

На додаток до цих СС-переваг, ренопротекторні ефекти іНЗКТГ-2 були продемонстровані в реальних умовах. Дослідження CVD-REAL 3, багатонаціональне когортне обсерваційне дослідження, продемонструвало значну різницю в середній річній швидкості зміни рШКФ між іНЗКТГ-2 (0,46 мл/хв/1,73 м^2 на рік; 95 % ДІ, 0,34–0,58) та іншими глюкозознижувальними препаратами (–1,21 мл/хв/1,73 м^2 на рік; 95 % ДІ, від –1,35 до –1,06) (45). У японському реальному дослідженні було також показано, що іНЗКТГ-2 уповільнює зниження рШКФ у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН (50). Крім того, іНЗКТГ-2 може знизити ризик розвитку ТНН (45). Незважаючи на те, що ці дослідження у реальній клінічній практиці використовували відповідність показників схильності, результати слід інтерпретувати обережно через можливе залучення неврахованих факторів, що вводять в оману. Ці рядки практичних доказів можуть сприяти доповненню результатів РКД і продемонструвати серцево-ниркову користь іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ЦД 2-го типу в клінічних умовах.

Дослідження у реальній клінічній практиці , у яких порівнювали іНЗКТГ-2 та інші цукрознижувальні препарати, показують, що серцево-ниркова користь, здається, не залежить від цукрознижувального ефекту. Цю ідею було перевірено у вторинному аналізі клінічних досліджень, у яких канагліфлозин порівнювали з глімепіридом (52). Незважаючи на подібний рівень зниження HbA1c, зниження систолічного артеріального тиску було більшим у групі канагліфлозину, ніж у групі глімепіриду. Крім того, зниження рШКФ у групі канагліфлозину було значно повільніше, ніж у групі глімепіриду. Інше клінічне випробування, в якому брали участь японські пацієнти з ЦД 2-го типу та ХХН, продемонструвало, що ні вихідний рівень HbA1c, ні зміни HbA1c істотно не вплинули на зниження співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі, яке спостерігалося протягом 24 тижнів лікування дапагліфлозином (53). Оскільки іНЗКТГ-2 знижує рівень глюкози в крові, сприяючи виведенню глюкози з сечею, їх цукрознижувальний ефект стає слабшим, оскільки рШКФ знижується (54). Тим не менш, у клінічних дослідженнях було встановлено повідомили, що іНЗКТГ-2 послідовно знижував ризик серцево-судинних та ниркових наслідків навіть у пацієнтів із нижчою ШКФ (≤45 мл/хв/1,73 м^2) (40, 55). У сукупності ці висновки свідчать про те, що іНЗКТГ-2 забезпечують кардіоренальний ефект незалежно від їх глікемічного ефекту.

Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті Американської діабетичної асоціації (ADA) 2022 року рекомендують комплексний підхід до зниження ризику діабетичних ускладнень, у якому такі чотири фактори вважаються основними: контроль рівня глікемії, артеріального тиску та ліпідів, а також включення специфічної терапії з ефективністю щодо серцево-судинних та ниркових наслідків (56). Важливість багатофакторних втручань для цільової глікемії, артеріального тиску та ліпідів добре встановлена (57–59). На підставі доказів, наданих РКД, іНЗКТГ-2 та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) рекомендовані для зниження ризику несприятливих серцево-судинних та ниркових подій. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці рекомендують іНЗКТГ-2 та арГПП-1 для зниження серцево-судинних та / або серцево-ниркових наслідків у пацієнтів із ЦД 2-го типу (60). З точки зору СН, іНЗКТГ-2 рекомендовані пацієнтам із СН стадії А. Консенсусний звіт ADA щодо СН рекомендує, щоб іНЗКТГ-2 був очікува-

ним елементом лікування для всіх осіб із ЦД і симптоматичною СН, і їх слід застосовувати особам із високим серцево-судинним ризиком, у тому числі з СН стадії B (61). Проте іДПП-4 та тіазолідини не рекомендовані хворим на ЦД зі стадіями B, C та D СН. Для всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу та стадією ≥3 ХХН використання іНЗКТГ-2 наполегливо рекомендовано в стандартах ADA 2022 щодо надання медичної допомоги при діабеті через їх вплив на уповільнення прогресування ХХН та зниження ризику СН (62). Ця рекомендація також базується на висновках про те, що ренопротекторні ефекти іНЗКТГ-2 не залежали від рШКФ, незважаючи на послаблений цукрознижуючий ефект у пацієнтів із рШКФ <45 мл/хв/1,73 м^2 (табл. 2).

іНЗКТГ-2 для лікування серцевої недостатності

Серцева недостатність не є специфічним діабетичним ускладненням, яке необхідно лікувати; водночас це серйозна проблема для людей без діабету. Глобальна поширеність СН оцінюється приблизно в 64 мільйони, і це основна причина госпіталізації у світі з високим ризиком повторної госпіталізації (63, 64). Як зазначалося вище, великі рандомізовані клінічні дослідження для іНЗКТГ-2 показали суттєве зниження ризику ГСН серед пацієнтів із ЦД 2-го типу, у тому числі у пацієнтів із СН в анамнезі (табл. 2). Важливим залишається питання, чи можна поширити сприятливий вплив іНЗКТГ-2 на СН на пацієнтів без ЦД 2-го типу.

Дослідження DAPA-HF було першим клінічним дослідженням, яке дало відповідь на це питання. У дослідженні вивчали ефективність і безпеку дапагліфлозину на додаток до стандартного лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ) з ЦД або без нього (n = 4744; середня тривалість спостереження 18,2 місяця) (17). Дапагліфлозин досягнув 26 % зниження відносного ризику для первинного результату, визначеного як сукупність смерті від серцево-судинних причин, серцево-судинної недостатності та невідкладних звернень до пацієнтів із серцево-судинною недостатністю, незалежно від ЦД. Крім того, це зниження було швидко очевидним із стійкою статистично значущою ефективністю через 28 днів після рандомізації (HR через 28 днів 0,51, 95 % ДІ 0,28–0,94) (65). Значне зниження ризику також спостерігалося для окремих компонентів сукупного результату з HR 0,82 (95 % ДІ 0,69–0,98) для ризику смерті від серцево-судинних причин і 0,70 (95 % ДІ 0,59–0,83) для ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Дапагліфлозин також асоціювався з нижчим ризиком смерті з HR 0,83 (95 % ДІ 0,71–0,97) для смерті від будь-якої причини та HR 0,79 (95 % ДІ 0,63-0,99) для комбінації аритмії, реанімаційної зупинки серця і раптової смерті (66). На додаток до цих важких результатів, DAPA-HF оцінив якість життя та продемонстрував значне підвищення балів опитувальника кардіоміопатії Канзас-Сіті (KCCQ) у групі дапагліфлозину порівняно з групою плацебо, що вказує на покращення симптомів, оцінених пацієнтом. Хоча в групі дапагліфлозину спостерігалося менше подій, ніж у групі плацебо, не було статистично значущої різниці в загальному результаті для нирок, визначеному як ≥50 % стійке зниження рШКФ, ТНН або смерті від захворювання нирок (HR 0,71, 95 % ДІ 0,44–1,66). Відповідно, дослідження EMPEROR-Reduced, ще одне велике РКД пацієнтів із СНзнФВ з або без ЦД, повідомило про 25 % зниження відносного ризику сукупної смерті від серцево-судинних причин і ГСН у пацієнтів, які отримували іНЗКТГ-2 емпагліфлозин (18). Крім того, емпагліфлозин зменшив частоту складних ниркових наслідків, визначених як хронічний діаліз, трансплантація нирки, стійке зниження рШКФ на ≥40 % або стійке рШКФ <15 мл/хв/1,73 м^2 у пацієнтів із базовою рШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2 або <10 мл/хв/1,73 м^2 серед пацієнтів із вихідною ШКФ <20 мл/хв/1,73 м^2. Емпагліфлозин також уповільнив щорічні темпи зниження рШКФ порівняно з плацебо. У групі емпагліфлозину було повідомлено про значно більше покращення за шкалою KCCQ. Хоча EMPEROR-Reduced не продемонстрував значного зниження ризику смерті від серцево-судинних причин (HR 0,92, 95 % ДІ 0,75– 1,12) або смерті від будь-якої причини (HR 0,92, 95 % ДІ від 0,77 до 1,10), метааналіз DAPA-HF і EMPEROR-Reduced показали значне зниження ризику для обох результатів (67). Ці

DoMc
№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

результати в сукупності демонструють кардіоренальний ефект іНЗКТГ щодо покращення прогнозу та якості життя пацієнтів із СНзнФВ.

Приблизно половина пацієнтів із СН мають ФВ ЛШ >40 %, СН із збереженою або помірно зниженою фракцією викиду (СНзберФВ або СНпзнФВ) (68, 69). Прогноз для цієї популяції еквівалентно поганий порівняно з СНзнФВ, з 5-річною смертністю приблизно 40 % (70). Кілька препаратів із продемонстрованими перевагами при СНзнФВ були оцінені у пацієнтів з СНпзнФВ і СНзберФВ, але жоден не продемонстрував достатньої ефективності (71–74). У дослідженні EMPEROR-Preserved, у якому взяли участь 5988 пацієнтів із СНпзнФВ і СНзберФВ незалежно від ЦД, оцінювали ефективність і безпеку емпагліфлозину та вперше повідомили про позитивний результат зниження відносного ризику на 21 % у сукупності серцево-судинної смертності та ХСН (HR 0,79, 95 % ДІ від 0,69 до 0,90) (20). Це супроводжувалося стійкою, статистично значущою ефективністю через 18 днів після рандомізації (HR через 18 днів 0,41, 95 % ДІ від 0,17 до 0,99) (75). У цьому дослідженні емпагліфлозин значно уповільнив зниження рСШФ і полегшив симптоми та фізичні обмеження пацієнта, як виміряно KCCQ (20, 76).

Хоча результати, опубліковані в EMPEROR-Preserved, були епохальними, дослідження залишило деякі невизначеності, на які потрібно звернути увагу. Зокрема, було незрозуміло, чи зберігаються ці переваги у пацієнтів із вищим спектром ФВ ЛШ (>60 %), у пацієнтів, які розпочали лікування під час підгострої фази (тобто під час або незабаром після госпіталізації), або у пацієнтів із попередньою ФВ ЛШ ≤40 % (СНзнФВ), який з тих пір покращився до >40 % (СН з покращенням ФВ, СНпокрФВ). Ці прогалини в докази розглядалися в дослідженні DELIVER, яке оцінювало ефективність і безпеку дапагліфлозину у пацієнтів із СНпзнФВ і СНзберФВ (n = 6263; медіана спостереження 2,3 роки) (21). У цьому дослідженні дапагліфлозин суттєво знизив ризик первинних наслідків, серцево-судинної смерті або погіршення СН, порівняно з плацебо в загальній популяції (HR 0,82, 95 % ДІ 0,73–0,92) і в субпопуляції пацієнтів із ФВ ЛШ<60 % (HR 0,83, 95 % ДІ від 0,73 до 0,95). Відповідно до результатів дослідження EMPEROR-Preserved спостерігалася рання користь від дапагліфлозину, оскільки зниження ризику для первинного результату було статистично значущим через 13 днів після рандомізації, а статистична значущість зберігалася після 15 днів (77). Повідомлялося також про покращення показника KCCQ, що показало, що дапагліфлозин може полегшити симптоми у пацієнтів із СНпзнФВ та СНзберФВ (21). Слід зазначити, що DELIVER розширив результати дослідження EMPEROR-Preserved на основі результатів аналізу підгруп, які продемонстрували постійну ефективність серед пацієнтів із ФВ ЛШ ≥60 % (HR 0,78, 95 % ДІ від 0,62 до 0,98), СНпокрФВ (HR 0,74, 95 % ДІ від 0,56 до 0,94), а також у підгострій фазі (HR 0,78, 95 % ДІ від 0,6 до 1,03). Після аналізу метааналізу досліджень DELIVER та EMPEROR-Preserved, які демонструють послідовне зниження ризику комбінованої серцево-судинної смерті та ХСН (78), іНЗКТГ-2 було визначено як перший препарат, який може бути ефективним у пацієнтів із СНпзнФВ та СНзберФВ незалежно від наявності ЦД 2-го типу.

Чотири РКД, DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-Reduced і EMPEROR-Preserved, послідовно показали ефективність іНЗКТГ-2 у пацієнтів із СНзнФВ, СНпзнФВ і СНзберФВ (табл. 3). Крім того, дослідження SOLOIST-WHF оцінювало ефективність і безпеку сотагліфлозину, комбінованого інгібітора НЗКТГ-1 і НЗКТГ-2, у 1222 пацієнтів із серцевою недостатністю та ЦД 2-го типу та продемонструвало значне зниження ризику смерті від серцево-судинної хвороби та погіршення серцевої недостатності незалежно від ФВ ЛШ (>50 % або ≤50 %) (79) (Таблиця 3). Ці результати свідчать про те, що іНЗКТГ-2 може бути ефективним у пацієнтів із СН незалежно від ФВ ЛШ. Це суттєва відмінність від інших препаратів, що використовуються для СН, оскільки переважна більшість із них використовується лише для лікування СНзнФВ через їхній послаблений ефект у вищому спектрі ФВ ЛШ (80). Два об'єднані метааналізи емпагліфлозину (об'єднані EMPEROR-Reduced і EMPEROR-Preserved, n=9718) і дапагліфлозину (об'єднані DAPA-HF і DELIVER, n =

11007) додатково підтверджують цю думку (81, 82). В обох об'єднаних аналізах було повідомлено про значне зниження ризику комбінованого показника серцево-судинної смерті та серцевої недостатності без гетерогенності по всьому спектру ФВ ЛШ.

Метааналіз РКД, до якого було включено >1000 пацієнтів із серцевою недостатністю у всьому спектру ФВ ЛШ, надав комбіноване уявлення про вплив іНЗКТГ-2 на смертність (78). Для серцево-судинної смерті та смерті від усіх причин загальний HR становив 0,87 (95 % ДІ, 0,79–0,95) і 0,92 (95 % ДІ, 0,86–0,99), відповідно, без гетерогенності між дослідженнями. Для дапагліфлозину об'єднаний аналіз був попередньо визначений для оцінки його впливу на серцево-судинну смертність і смертність від усіх причин через недостатню статистичну потужність для оцінки цих важких результатів в окремих дослідженнях (82). У загальній популяції пацієнтів із серцево-судинною недостатністю спостерігалася значна перевага дапагліфлозину щодо смертності незалежно від ФВ ЛШ, з HR 0,86 (95 % ДІ 0,76–0,97) для серцево-судинної смерті та HR 0,90 (95 % ДІ 0,82–0,99) для всіх — спричинити смерть. Метааналіз 21 947 пацієнтів, включаючи амбулаторних та госпіталізованих пацієнтів, також показав, що іНЗКТГ-2 суттєво зменшив погіршення серцевої недостатності та покращив симптоми. У сукупності іНЗКТГ-2 продемонстрував ефективність у зниженні смертності, лікуванні СН та покращенні якості життя, що спонукало нас розглядати іНЗКТГ-2 як фундаментальну терапію для широкого кола пацієнтів із СН.

Рекомендації ESC HF 2021 рекомендують дапагліфлозин / емпагліфлозин як один із чотирьох наріжних лікарських засобів терапії, поряд з інгібіторами неприлізину рецепторів ангіотензину (ARNI) / інгібіторами ангіотензинперетворючого ферменту (іАПФ), β-блокаторами (ББ) та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) для зниження ХСН і смерті у всіх пацієнтів із СНзнФВ (клас I) (83). Крім того, Американська кардіологічна асоціація (AHA) / Американський коледж кардіології (ACC) / Американське товариство серцевої недостатності (HFSA) 2022 року рекомендують медичну терапію для СНзнФВ стадії C або D, яка складається з чотирьох класів ліків, включаючи іНЗКТГ-2, ARNI /іАПФ/блокатор рецепторів ангіотензину (БРА), ББ та АМКР (клас I) (84). Крім того, оновлені рекомендації Японського товариства кровообігу (JCS) / Японського товариства серцевої недостатності (JHFS) 2021, присвячені діагностиці та лікуванню гострої та хронічної серцевої недостатності, рекомендують іНЗКТГ-2 незалежно від наявності діабету для подальшого

Таблиця 3. *Рандомізовані контрольовані дослідження пацієнтів із серцевою недостатністю*

Препарат	**DAPA-HF (17)**	**DELIVER (21)**	**EMPEROR-Reduced (18)**	**EMPEROR-Preserved (20)**	**SOLOIST-WHF (79)**
	Дапагліфлозин	**Дапагліфлозин**	**Емпагліфлозин**	**Емпагліфлозин**	**Сотагліфлозин**
Кількість пацієнтів	4,744	6,263	3,730	5,988	1,222
ФВ ЛШ (середне, %)	31,1	54,2	27,2	54,3	35
NT-proBNP	1,437	1,011	1,910	994	1,800
рШКФ3 (середня, мл/хв/1,73 м^2)	65,8	61,0	62,2	60,6	49,7
Цукровий діабет 2-го типу	45,1	44,8	49,8	49,1	100
Наслідки, HR (95 % ДІ)					
Госпіталізація з приводу СН або СС смертності	0,74 (0,65 to 0,85)	0,82 (0,73 to 0,92)	0,75 (0,65 to 0,86)	0,79 (0,69 to 0,90)	0,67 (0,52 to 0,85)
Госпіталізація з приводу СН	0,7 (0,59 to 0,83)	0,77 (0,67 to 0,89)	0,69 (0,59 to 0,81)	0,71 (0,60 to 0,83)	0,64 (0,49 to 0,83)
СС смертність	0,82 (0,69 to0,98)	0,88 (0,74 to 1,05)	0,92 (0,75 to 1,12)	0,91 (0,76 to 1,09)	0,84 (0,58 to 1,22)

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

зниження ризику загострення СН або серцево-судинної недостатності. смерті у пацієнтів із симптоматичною СНзнФВ у поєднанні з оптимальним базовим лікуванням (АПФ/БРА, ББ та АМКР) (85).

іНЗКТГ-2 були включені до рекомендацій AHA/ACC/HFSA СН 2022 для лікування СНпзнФВ та СНзберФВ для зниження смертності від ГСН та СС (Клас 2а) (84). Це вища рекомендація, ніж ті, які призначені для ARNI/іАПФ/БРА, ББ та АМКР для лікування СНпзнФВ та СНзберФВ. Очікується, що результати DELIVER будуть відображені в майбутніх рекомендаціях і нададуть подальші вказівки щодо використання іНЗКТГ-2 у клінічній практиці незалежно від ФВ. Метааналіз п'яти РКД, у тому числі DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved і SOLOIST-WHF (78), також допоможе підсилити рекомендації щодо використання іНЗКТГ-2 у пацієнтів із СНзнФВ, СНпзнФВ і СНзберФВ, а також підкреслити клінічну необхідність розпочати медичну терапію, спрямовану на рекомендації, щоб покращити результати лікування пацієнтів із серцевою недостатністю.

іНЗКТГ-2 для лікування хронічної хвороби нирок

Хоча це не було основною кінцевою точкою, захисні ефекти іНЗКТГ-2 на функцію нирок були продемонстровані в трьох CVOTs, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS і DECLARE-TIMI 58, у яких більшість пацієнтів мали збережену функцію нирок (14–16). Дослідження CREDENCE і DELIGHT додатково розширили ренопротекторну дію іНЗКТГ-2 на пацієнтів із ЦД 2-го типу та порушенням функції нирок, у яких цукрознижувальна дія іНЗКТГ-2 послаблена (40, 86). Запропонований механізм для пояснення цих ефектів іНЗКТГ-2 на функцію нирок, включаючи зменшення внутрішньониркової гіпоксії, може бути актуальним для пацієнтів із ХХН без діабету. У дослідженні DAPA-CKD вперше оцінювали ефективність і безпеку дапагліфлозину у пацієнтів із ХХН за наявності або відсутності ЦД 2-го типу (n = 4304; середня тривалість спостереження 2,4 року) (19). Це випробування було зупинено достроково через приголомшливу ефективність. Первинний результат, оцінений за часом до першої події, складався зі стійкого зниження ШКФ на ≥50 %, ТНН і смерті від ниркових або серцево-судинних причин. Дапагліфлозин продемонстрував значну ефективність у зниженні ризику цього показника на 39 %, з HR 0,61 (95 % ДІ від 0,51 до 0,72), незалежно від наявності ЦД 2-го типу. Крім того, не було неоднорідності в ефектах серед причин ХХН (87). Сприятливі ефекти дапагліфлозину спостерігалися для кожного компонента сукупного результату (19). Крім того, швидкість зниження рШКФ була нижчою в групі дапагліфлозину, ніж у групі плацебо (загальна різниця нахилу рШКФ 0,95 мл/хв/1,73 м^2, 95 % ДІ від 0,63 до 1,27).

DAPA-CKD також оцінювало вплив дапагліфлозину на СН та смертність. HR для серцево-судинної сукупності смерті від серцево-судинних причин або ХСН становив 0,71 (95 % ДІ від 0,55 до 0,92), а HR для смерті від будь-якої причини становив 0,69 (95 % ДІ від 0,53 до 0,88) (19). Ці переваги відповідали тим, що спостерігалися у пацієнтів із СН, як описано вище. Разом із доказами ЦД 2-го типу ці результати ще більше підкреслюють сприятливий вплив дапагліфлозину на пацієнтів із КРМ синдромом.

Нещодавно були опубліковані результати дослідження EMPA-KIDNEY (n = 6609; середній період спостереження 2 роки) (88). Це випробування також було зупинено достроково через очевидну ефективність емпагліфлозину, як раніше було показано в дослідженнях CREDENCE і DAPA-CKD. Емпагліфлозин суттєво знижував ризик первинного комбінованого результату, прогресування захворювання нирок (початок підтримуючого діалізу або пересадка нирки, стійке зниження рШКФ до <10 мл/хв/1,73 м^2, тривале зниження рШКФ на ≥ 40 % від початкового рівня або смерть від ниркових захворювань) або серцево-судинна смерть на 28 % (HR 0,72, 95 % ДІ 0,64–0,82) незалежно від статусу діабету. HR для кожного компонента становив 0,71 (95 % ДІ 0,62–0,81) для прогресування захворювання нирок і 0,84 (95 % ДІ 0,60–1,19) для серцево-судинної смерті. Крім того, швидкість щорічного зниження рШКФ була нижчою в групі емпагліфлозину, ніж у групі плацебо, з різницею між групами для перехода від рандомізації

до останнього контрольного візиту 0,75 мл/хв/1,73 м^2 на рік (95 % ДІ 0,54–0,96). Загалом дослідження EMPA-KIDNEY підтвердило ефективність іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ХХН незалежно від ЦД 2-го типу.

Клінічна практична настанова KDIGO 2022 щодо лікування діабету при ХХН (89) є цілеспрямованим оновленням настанови 2020 з відносно коротким інтервалом для включення деяких нещодавно опублікованих доказів, зокрема РКД іНЗКТГ-2 (17–20, 79). У цілеспрямованому оновленні іНЗКТГ-2 рекомендовано як терапія першої лінії для пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН, незалежно від рівня глікемії, для покращення результатів щодо нирок та серцево-судинних захворювань. Ґрунтуючись на нещодавно опублікованих РКД, рекомендації 2022 року рекомендують розпочинати лікування іНЗКТГ-2 для пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН і рШКФ ≥20 мл/хв/1,73 м^2 замість ≥30 мл/хв/1,73 м^2, а також продовжувати лікування іНЗКТГ-2 протягом усього періоду переносимості, навіть якщо рШКФ знижується до <20 мл/хв/1,73 м^2, доки не буде розпочато замісну ниркову терапію. іНЗКТГ-2 також рекомендовано незалежно від рівня альбумінурії пацієнта. Тому іНЗКТГ-2 вважаються основою фармакологічної терапії ЦД 2-го типу та ХХН.

Міркування щодо безпеки

Профілі безпеки іНЗКТГ-2 як протидіабетичних препаратів були ретельно оцінені у великомасштабних РКД. Хоча частота побічних подій була низькою, у метааналізі, який включав EMPA-REG OUTCOME, CANVAS і DECLARE-TIMI 58, спостерігався постійний підвищений ризик діабетичного кетоацидозу (ДКА) у групі іНЗКТГ-2, ніж у групі плацебо (37). З іншого боку, підвищений ризик ампутацій і переломів спостерігався лише в одному дослідженні, що призвело до помірного або високого ступеня гетерогенності. Нещодавній метааналіз 15 РКД, до якого були включені пацієнти з ЦД 2-го типу, ХХН та / або серцевою недостатністю, не виявив істотного впливу іНЗКТГ-2 на частоту ампутацій і переломів без гетерогенності (90). Цей метааналіз виявив постійний підвищений ризик ДКА, а також підвищений ризик гіповолемії. Незважаючи на те, що метааналіз включав РКД, які включали пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, іНЗКТГ-2 продемонстрував перевагу у зниженні ризику гострого ураження нирок. Ці результати вказують на необхідність адекватного навчання пацієнтів, включаючи попередження пацієнтів про суб'єктивні симптоми ДКА та зневоднення, такі як запаморочення, втома, біль у животі, нудота та блювання, щоб забезпечити більшу ефективність лікування іНЗКТГ-2.

Обговорення

У цьому огляді ми узагальнили результати РКД та реальні дані щодо лікування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ЦД 2-го типу, СН та ХХН. Хоча основна дія іНЗКТГ-2 включає інгібування НЗКТГ-2, експресованого на клітинах проксимальних канальців, ці препарати виявляють плейотропні ефекти, які включають зниження маси тіла, артеріального тиску, внутрішньоклубочкового тиску, гіперурикемії, запалення та окислювального стресу, пригнічення симпатичної нервової системи, а також покращення еритропоезу, серцевого енергетичного метаболізму та функції судин (91–93). Зниження маси тіла принаймні частково пояснюється зменшенням жирової маси (94, 95). іНЗКТГ-2 також зменшує епікардіальний жир, який вивільняє прозапальні медіатори (96, 97). Крім того, повідомлялося, що дапагліфлозин пригнічує інфламмасому NLRP3, що призводить до ослаблення фіброзу у діабетичних мишей (98). Крім того, користь для серця може бути опосередкована підвищенням енергетичної ефективності міокарда. Кетонові тіла також були підвищені у пацієнтів, які отримували іНЗКТГ-2, що могло сприяти покращенню серцевої функції (99, 100). Підвищення рівня еритропоетину, досягнуте лікуванням іНЗКТГ-2, імовірно, включає пригнічення гепсидину та феритину та збільшення білка рецептора трансферину 1 (101–103), що могло б виправити анемію та покращити клінічні результати (104). Крім того, інгібування НЗКТГ-2 зменшує АТФ-залежне навантаження на канальці та потребу в кисні, полегшуючи гіпоксію (105). Мітохондріальна дисфункція причетна як до СН, так і до ХХН (106, 107), і було запропоновано кілька можливих механізмів, за допомогою яких іНЗКТГ-2 зберігає нормальну функцію мітохондрій (93). Ці ефекти, ймовірно, спільно сприяють серцево-нир-

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

ковій захисній дії іНЗКТГ-2. Примітно, що покращення серцевої функції призводить до покращення функції нирок, і навпаки, завдяки взаємній взаємодії між серцем і ниркою. Крім того, іНЗКТГ-2, здається, запобігає виникненню ЦД 2-го типу у пацієнтів із СН або ХХН (108, 109), що підкреслює важливість використання цього препарату у пацієнтів із синдромом КРМ.

Хоча ефективність іНЗКТГ-2 у лікуванні КРМ стає все більш очевидною, деякі питання залишаються неясними. Одним із таких прикладів є лікування гострої серцевої недостатності за допомогою іНЗКТГ-2, яке привертає все більше уваги. Було проведено відносно невелике РКД, у якому повідомлено про значну клінічну користь іНЗКТГ-2 щодо прогнозу та симптомів у пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої СН (110). Триває масштабне РКД (NCT04363697), яке, як очікується, надасть чіткі докази щодо цього аспекту. Необхідні також ефективність і безпека іНЗКТГ-2 в популяціях, виключених з попередніх РКД, таких як люди похилого віку (вік >85 років) та / або дуже слабкі особи. Через значний час і зусилля, необхідні для проведення таких РКД, буде корисно отримати докази з використанням даних реальної клінічної практики для вирішення проблем, що залишилися, і подальшого посилення захисних ефектів іНЗКТГ-2 при КРМ синдромі.

Враховуючи нову концепцію КРМ, іНЗКТГ-2 показав кращу продуктивність, ніж спочатку очікувалося. іНЗКТГ-2 не лише використовувались як протидіабетичний засіб, але також стали новим варіантом лікування пацієнтів із серцевою недостатністю (незалежно від ФВ ЛШ) та / або ХХН. Незалежно від наявності цукрового діабету, лікування пацієнтів, зосереджене на кардіоренальному захисті, є важливим з точки зору прогнозу та якості життя. іНЗКТГ-2 може сприяти кращим стратегіям лікування величезної кількості пацієнтів із КРМ захворюваннями.

Авторські внески

Усі автори зробили свій внесок у концепцію огляду. НА і AN написали першу чернетку, а NM і TY критично переглянули її для важливого інтелектуального вмісту. Усі автори долучилися до статті та схвалили подану версію.

Фінансування

Це дослідження фінансувалося компанією AstraZeneca. Фінансувальник не брав участі в розробці дослідження, зборі, аналізі, інтерпретації даних, написанні цієї статті чи прийнятті рішення подати її для публікації.

Подяки

Автори дякують EMC K.K. для редагування англійською мовою; фінансувалося AstraZeneca.

Конфлікт інтересів

Автори НА, AN і TY працюють у AstraZeneca. Автор NM працював у AstraZeneca.

Вперше опубліковано: *Akiyama H, Nishimura A, Morita N, Yajima T. Evolution of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors from a glucose-lowering drug to a pivotal therapeutic agent for cardio-renal-metabolic syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan 30;14:1111984. doi: 10.3389/fendo.2023.1111984. PMID: 36793276; PMCID: PMC9922689.*

Стаття надрукована за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Література

1. Moser MS, Sowers JR. Cardio-Renal-Metabolic interactions between diabetes, cardiometabolic syndrome, and cardiovascular and renal disease. 4th ed. San Juan: PR: Professional Communications, Inc (2009).
2. Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, Yabe D, Node K, Murohara T, et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan. Diabetes Obes Metab (2022) 24(12):2283–96. doi: 10.1111/dom.14829
3. Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, Sato T, Iwanaga M, Yamada T, et al. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: A systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail (2020) 7(5):2146–74. doi: 10.1002/ehf2.12782
4. Shahbazian H, Rezaii I. Diabetic kidney disease; review of the current knowledge. J Renal Inj Prev (2013) 2(2):73–80. doi: 10.12861/jrip.2013.24
5. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol (2016) 12(2):73–81. doi: 10.1038/nrneph.2015.173
6. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. Clin J Am Soc Nephrol (2017) 12(12):2032–45. doi: 10.2215/ CJN.11491116
7. Group KDIGOKCW. Kdigo 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl (2013) 3:150.
8. 8. Nayor M, Larson MG, Wang N, Santhanakrishnan R, Lee DS, Tsao CW, et al. The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail (2017) 19(5):615–23. doi: 10.1002/ejhf.778

9. George LK, Koshy SKG, Molnar MZ, Thomas F, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, et al. Heart failure increases the risk of adverse renal outcomes in patients with normal kidney function. Circ Heart Fail (2017) 10(8). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003825
10. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A Large multinational cohort study. Diabetes Obes Metab (2020) 22(9):1607–18. doi: 10.1111/dom.14074
11. Kadowaki T, Komuro I, Morita N, Akiyama H, Kidani Y, Yajima T. Manifestation of heart failure and chronic kidney disease are associated with increased mortality risk in early stages of type 2 diabetes mellitus: Analysis of a Japanese real-world hospital claims database. Diabetes Ther (2022) 13(2):275–86. doi: 10.1007/s13300-021-01191-y
12. Sasso FC, Simeon V, Galiero R, Caturano A, De Nicola L, Chiodini P, et al. The number of risk factors not at target is associated with cardiovascular risk in a type 2 diabetic population with albuminuria in primary cardiovascular prevention. posthoc analysis of the nid-2 trial. Cardiovasc Diabetol (2022) 21(1):235. doi: 10.1186/s12933-022- 01674-7
13. World Health Organization. World health organization model list of essential medicines. (2021). Geneva, Switzerland; World Health Organization.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med (2015) 373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med (2017) 377(7):644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, etal. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med (2019) 380(4):347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
17. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med (2019) 381(21):1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
18. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med (2020) 383(15):1413–24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
19. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med (2020) 383 (15):1436–46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
20. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med (2021) 385(16):1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
21. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med (2022) 387(12):1089–98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
22. Von Mering J. Über künstlichen diabetes. Centralbl Med Wiss (1886) 22:5.
23. Alvarado F, Crane RK. Phlorizin as a competitive inhibitor of the active transport of sugars by hamster small intestine, in vitro. Biochim Biophys Acta (1962) 56:170–2. doi: 10.1016/0006-3002(62)90543-7
24. Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, Wright EM. Expression cloning and cdna sequencing of the Na+/Glucose Cotransporter. Nature (1987) 330(6146):379–81. doi: 10.1038/330379a0
25. Lee WS, Kanai Y, Wells RG, Hediger MA. The high affinity Na+/Glucose cotransporter. re-evaluation of function and distribution of expression. J Biol Chem (1994) 269(16):12032–9. doi: 10.1016/S0021-9258(17)32677-7
26. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na+/Glucose cotransporter Sglt2. delineation of the major renal reabsorptive mechanism for dglucose. J Clin Invest (1994) 93(1):397–404. doi: 10.1172/JCI116972
27. Oku A, Ueta K, Arakawa K, Ishihara T, Nawano M, Kuronuma Y, et al. T-1095, an inhibitor of renal na+-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. Diabetes (1999) 48(9):1794–800. doi: 10.2337/diabetes.48.9.1794
28. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazon eand cardiovascular risk. N Engl JMed (2007) 356(24):2522–4. doi: 10.1056/NEJMe078099
29. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. JAMA (2010) 304(4):411–8. doi: 10.1001/jama.2010.920
30. Langkilde AM, Johansson P, Ptasynska A, Johnsson E. Cardiovascular safety of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin: Meta-analysis with >6000 patient-years exposure. Circulation (2013) . 128:A11105.
31. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: A meta-analysis. Cardiovasc Diabetol (2016) 15:37. doi: 10.1186/s12933-016-0356-y
32. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (Declare)-timi 58 trial. Am Heart J (2018) 200:83–9. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012
33. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function. Circulation (2018) 138(15):1537–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035901
34. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from the declaretimi 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol (2019) 7(8):606–17. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9
35. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular out-comes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. Circulation (2019) 139(22):2516–27. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.119.039996
36. Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, Lee AY, Lerma EV, Rosol ZP, et al. Cardiorenal outcomes in the canvas, declaretimi 58, and empareg outcome trials: A systematic review. Rev Cardiovasc Med (2018) 19(2):41–9. doi: 10.31083/j.rcm.2018.02.907
37. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. Sglt2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardio-vascular outcome trials. Lancet (2019) 393(10166):31–9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
38. FitchettD,ZinmanB,WannerC,LachinJM,HantelS,SalsaliA,et al.Heartfailure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the empareg Outcome(R) trial. Eur Heart J (2016) 37(19):1526–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728
39. Radholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: Results from the canvas program. Circulation (2018) 138(5):458–68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222
40. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal out-comes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med (2019) 380(24):2295–306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744
41. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: Results of the vertis cv trial. Circulation (2020) 142(23):2205–15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255

42. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in declaretimi 58. Diabetes Care (2021) 44 (8):1805–15. doi: 10.2337/dc21-0076
43. Cherney DZI, Charbonne lB, Cosentino F, Dagogo-JackS, McGuire DK, Pratley R, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: An analysis from the randomised vertis cv trial. Diabetologia (2021) 64(6):1256–67. doi: 10.1007/s00125-021-05407-5
44. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular events associated with sglt-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The cvd-real 2 study. J Am Coll Cardiol (2018) 71(23):2628–39. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.009
45. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, et al. Kidney outcomes associated with use of Sglt2 inhibitors in real-world clinical practice (Cvd-real 3): A multinational observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol (2020) 8(1):27–35. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30384-5
46. Birkeland KI, Bodegard J, Banerjee A, Kim DJ, Norhammar A, Eriksson JW, et al. Lower cardiorenal risk with sodiumglucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes without cardiovascular and renal diseases: A Large multinational observational study. Diabetes Obes Metab (2021) 23 (1):75–85. doi: 10.1111/dom.14189
47. Patorno E, Pawar A, Wexler DJ, Glynn RJ, Bessette LG, Paik JM, et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: Results from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (Emprise) study. Diabetes Obes Metab (2022) 24 (3):442–54. doi: 10.1111/dom.14593
48. Filion KB, Lix LM, Yu OH, Dell'Aniello S, Douros A, Shah BR, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: Multi-database retrospective cohort study. BMJ (2020) 370:m3342. doi: 10.1136/bmj.m3342
49. Kohsaka S, Lam CSP, Kim DJ, Cavender MA, Norhammar A, Jorgensen ME, et al. Risk of cardiovascular events and death associated with initiation of Sglt2 inhibitors compared with dpp-4 inhibitors: An analysis from the cvd-real 2 multinational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol (2020) 8(7):606–15. doi: 10.1016/S2213-8587(20) 30130-3
50. Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, Heerspink HJL, Nangaku M, Hirakawa Y, et al. Kidney outcomes associated with Sglt2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in real-world clinical practice: The Japan chronic kidney disease database. Diabetes Care (2021) 44(11):2542–51. doi: 10.2337/dc21-1081
51. Khunti K, Kosiborod M, Kim DJ, Kohsaka S, Lam CSP, Goh SY, et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors vs other glucose-lowering drugs in 13 countries across three continents: Analysis of cvd-real data. Cardiovasc Diabetol (2021) 20(1):159. doi: 10.1186/s12933-021-01345-z
52. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. J Am Soc Nephrol (2017) 28(1):368–75. doi: 10.1681/ASN.2016030278
53. Kinguchi S, Wakui H, Ito Y, Kondo Y, Azushima K, Osada U, et al. Improved home bp profile with dapagliflozin is associated with amelioration of albuminuria in Japanese patients with diabetic nephropathy: The Yokohama add-on inhibitory efficacy of dapagliflozin on albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study (Y-Aida study). Cardiovasc Diabetol (2019) 18(1):110. doi: 10.1186/s12933-019-0912-3
54. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Longterm study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. Kidney Int (2014) 85(4):962–71. doi: 10.1038/ki.2013.356
55. Wanner C, InzucchiSE,LachinJM,FitchettD,vonEynattenM ,MattheusM,etal. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med (2016) 375(4):323–34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
56. Committee ADAPP. 10. cardiovascular disease and risk management:Standardsof medical care in diabetes–2022. Diabetes Care (2022) 45:31. doi: 10.2337/dc22-S010
57. Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: The steno-2 study. Metabolism (2003) 52(8 Suppl 1):19–23. doi: 10.1016/s0026-0495(03)00213-0
58. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-Doit3): An open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol (2017) 5(12):951–64. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30327-3
59. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, etal. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. Kidney Int (2021) 99(1):256–66. doi: 10.1016/j.kint.2020.08.012
60. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, etal.2021 Esc guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J (2021) 42(34):3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
61. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, Butalia S, Green JB, Horton WB, et al. Heart failure: An underappreciated complication of diabetes. a consensus report of the American diabetes association. Diabetes Care (2022) 45(7):1670–90. doi: 10.2337/dci22- 0014
62. Committee ADAPP. 11. chronic kidney disease and risk management: Standards of medical care in diabetes–2022. Diabetes Care (2022) 45:10. doi: 10.2337/dc22-S011
63. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. Lancet (2018) 392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
64. Ferreira JP, Kraus S, Mitchell S, Perel P, Pineiro D, Chioncel O, et al. World heart federation roadmap for heart failure. Glob Heart (2019) 14(3):197–214. doi: 10.1016/j.gheart.2019.07.004
65. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, Murphy SA, Verma S, Inzucchi SE, et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA Cardiol (2021) 6(5):499– 507. doi: 10.1001/jamacardio.2020.7585
66. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Kober L, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in dapahf. Eur Heart J (2021) 42(36):3727–38. doi: 10.1093/eurheartj/ehab560
67. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Sglt2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A meta-analysis of the emperor-reduced and dapahf trials. Lancet (2020) 396(10254):819–29. doi: 10.1016/ S0140-6736(20)31824-9
68. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa HCHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan–first report from the chart-2 study. Circ J (2011) 75(4):823–33. doi: 10.1253/circj.cj- 11-0135
69. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: Prevalence, therapies, and outcomes. Circulation (2012) 126(1):65–75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
70. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: A systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail (2019) 21(11):1306–25. doi: 10.1002/ejhf.1594
71. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (Pepchf) study. Eur Heart J (2006) 27(19):2338–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250
72. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart

failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med (2008) 359(23):2456–67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450
73. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med (2014) 370(15):1383–92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731
74. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med (2019) 381(17):1609–20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
75. Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Zannad F, et al. Early benefit with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: Insights from the emperor-preserved trial. Eur J Heart Fail (2022) 24(2):245–8. doi: 10.1002/ejhf.2420
76. ButlerJ,FilippatosG,JamalSiddiqiT,BrueckmannM,BohmM,ChopraVK,etal. Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The emperor-preserved trial. Circulation (2022) 145(3):184–93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812
77. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: A prespecified secondary analysis of the deliver randomized clinical trial. JAMA Cardiol (2022) 7(12):1259–1263. doi: 10.1001/jamacardio.2022.3750
78. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. Sglt-2 inhibitors in patients with heart failure: A comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet (2022) 400(10354):757–67. doi: 10.1016/S0140- 6736(22)01429-5
79. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. N Engl J Med (2021) 384(2):117–28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183
80. Bohm M, Bewarder Y, Kindermann I. Ejection fraction in heart failure revisited- where does the evidence start? Eur Heart J (2020) 41(25):2363–5. doi: 10.1093/eurheartj/ ehaa281
81. Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin and major renal outcomes in heart failure. N Engl J Med (2021) 385 (16):1531–3. doi: 10.1056/NEJMc2112411
82. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: A patient-level, pooled meta-analysis of dapahf and deliver. Nat Med (2022) 28(9):1956–64. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4
83. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J (2021) 42(36):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
84. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 Aha/Acc/Hfsa guideline for the management of heart failure: A report of the American college of Cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. Circulation (2022) 145(18):e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
85. Tsutsui H, Ide T, Ito H, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, et al. Jcs/Jhfs 2021 guideline focused update on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. J Card Fail (2021) 27(12):1404–44. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.04.023
86. Pollock C, Stefansson B, Reyner D, Rossing P, Sjostrom CD, Wheeler DC, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (Delight): A randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol (2019) 7(6):429–41. doi: 10.1016/S2213-8587 (19)30086-5
87. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: A prespecified analysis from the dapackd trial. Lancet Diabetes Endocrinol (2021) 9(1):22–31. doi: 10.1016/S2213-8587 (20)30369-7
88. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagli-flozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med (2022) 388(2):117–127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233
89. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the kdigo 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease: An update based on rapidly emerging new evidence. Kidney Int (2022) 102(5):990–9. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.013
90. Gong C, Shen S C, Zhang K, Zhou L, Shen J J, Zhao J Y et al. Associationofsodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiovascular outcome and safety events: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Front Cardiovasc Med (2022) 9:926979. doi: 10.3389/fcvm.2022.926979
91. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose Cotransporter 2 (Sglt2) inhibitors: A state-of-the-Art review. JACC Basic Transl Sci (2020) 5(6):632–44. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.004
92. Braunwald E. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. N Engl J Med (2022) 386(21):2024–34. doi: 10.1056/NEJMra2115011
93. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of Sglt2 inhibitors. Int J Mol Sci (2022) 23(7). doi: 10.3390/ijms23073651
94. Horibe K, Morino K, Miyazawa I, Tanaka-Mizuno S, Kondo K, Sato D, et al. Metabolic changes induced by dapagliflozin, an Sglt2 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes treated by oral antidiabetic agents: A randomized, clinical trial. Diabetes Res Clin Pract (2022) 186:109781. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109781
95. Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: Potential mechanisms. Am J Cardiol (2017) 120(1S):S28–36. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.013
96. Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, Asakawa M, Fukuda T, Takeuchi T, et al. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: A pilot study. Cardiovasc Diabetol (2017) 16(1):32. doi: 10.1186/s12933-017-0516-8
97. Sato T, AizawaY,YuasaS,KishiS,FuseK,FujitaS,etal.Theeffectofdapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. Cardiovasc Diabetol (2018) 17(1):6. doi: 10.1186/s12933-017-0658-8
98. Chen H, Tran D, Yang HC, Nylander S, Birnbaum Y, Ye Y. Dapagliflozin and ticagrelor have additive effects on the attenuation of the activation of the Nlrp3 inflammasome and the progression of diabetic cardiomyopathy: An ampkmtor interplay. Cardiovasc Drugs Ther (2020) 34(4):443–61. doi: 10.1007/s10557-020-06978-y
99. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. Circulation (2016) 133(8):698–705. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.115.017355
100. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, Merovci A, Eldor R, Tripathy D, et al. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care (2016) 39(11):2036–41. doi: 10.2337/dc15-2688
101. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. J Clin Endocrinol Metab (2020) 105(4):e1056–e1063. doi: 10.1210/clinem/dgaa057
102. Docherty KF, Welsh P, VermaS,DeBoerRA,O'MearaE, BengtssonO,etal.Iron deficiency in heart failure and effect of dapagliflozin: Findings from dapahf. Circulation (2022) 146(13):980–94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060511
103. Zannad F, Ferreira JP, Butler J, Filippatos G, Januzzi JL, Sumin M, et al. Effect of empagliflozin on circulating proteomics in heart failure: Mechanistic insights into the emperor programme. Eur Heart J (2022) 43(48):4991–5002. doi: 10.1093/eurheartj/ ehac495

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

104. Docherty KF, Curtain JP, Anand IS, Bengtsson O, Inzucchi SE, Kober L, et al. Effect of dapagliflozin on anaemia in dapahf. Eur J Heart Fail (2021) 23(4):617–28. doi: 10.1002/ejhf.2132
105. Sen T, Heerspink HJL. A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose Cotransporter 2 inhibitors. Cell Metab (2021) 33(4):732–9. doi: 10.1016/j.cmet.2021.02.016
106. Knowlton AA, Chen L, Malik ZA. Heart failure and mitochondrial dysfunction: The role of mitochondrial Fission/Fusion abnormalities and new therapeutic strategies. J Cardiovasc Pharmacol (2014) 63(3):196–206. doi: 10.1097/01.fjc.0000432861.55968.a6
107. Takemura K, Nishi H, Inagi R. Mitochondrial dysfunction in kidney disease and uremic sarcopenia. Front Physiol (2020) 11:565023. doi: 10.3389/fphys.2020.565023
108. Inzucchi SE, Docherty KF, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al. Dapagliflozin and the incidence of type 2 diabetes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: An exploratory analysis from dapahf. Diabetes Care (2021) 44 (2):586–94. doi: 10.2337/dc20-1675
109. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, Jongs N, Docherty KF, Jhund PS, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: Pooled analysis of the dapackd and dapahf trials. Lancet Diabetes Endocrinol (2022) 10(1):24–34. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00295-3
110. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The Sglt2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: A multinational randomized trial. Nat Med (2022) 28(3):568–74. doi: 10.1038/s41591- 021-01659-1

Evolution of sodium-glucose co- transporter 2 inhibitors from a glucose-lowering drug to a pivotal therapeutic agent for cardio-renal-metabolic syndrome

Hiroki Akiyama[1], Akihiro Nishimura[1,2], Naru Morita[1] and Toshitaka Yajima[1]
[1]Medical Affairs, AstraZeneca K.K., Osaka, Japan, [2]Department of Internal Medicine, Urayasu Central Hospital, Chiba, Japan

Abstract
Cardio-renal-metabolic (CRM) syndrome, which involves type 2 diabetes mellitus (T2DM), chronic kidney disease (CKD), and heart failure (HF), is a serious healthcare issue globally, with high mor-bidity and mortality. The disorders that comprise CRM syndrome are independent can mutually affect and accelerate the exacerbation of each other, thereby substantially increasing the risk of mortality and impairing quality of life. To manage CRM syndrome by preventing vicious interac-tions among individual disorders, a holistic treatment approach that can simultaneously address multiple disorders underpinning CRM syndrome is of great importance. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) lower blood glucose levels by inhibiting glucose reabsorption in the renal proximal tubule and were first indicated for the treatment of T2DM. Several cardiovas-cular outcome trials have demonstrated that SGLT2i not only lower blood glucose but also reduce the risk of hospitalization for HF and worsening renal function in patients with T2DM. Results have also suggested that the observed cardiorenal benefits of SGLT2i may be independent of their blood glucose-lowering effects. Several randomized controlled trials subsequently assessed the efficacy and safety of SGLT2i in patients without T2DM, and revealed considerable benefits of SGLT2i treatment against HF and CKD, regardless of the presence of T2DM. Thus, SGLT2i have become an essential therapeutic option to prevent the onset, slow the progression, and improve the prognosis of CRM syndrome. This review assesses the evolution of SGLT2i from a glucose-lowering drug to a therapeutic agent for CRM syndrome by evaluating epoch-making clinical studies, including ran-domized control trials and real-world studies.

Key words: SGLT2 inhibitor, chronic heart failure, chronic kidney disease, cardiorenal protection, cardio-renal-metabolic syndrome

Поєднання агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

П'єр Гурді, Патріс Дармон, Франсуа Дівар, Жан-Мішель Халімі, Бруно Герсі

Резюме

Завдяки своєму серцево-судинному захисному ефекту агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) представляють собою прорив у лікуванні цукрового діабету 2-го типу. У цій оглядовій статті обговорюються механізми та клінічні синергії, які роблять комбіноване використання арГПП-1 та іНЗКТГ-2 привабливим для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Загалом, представлені накопичені докази підтверджують переваги комбінованої терапії арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2 щодо метаболічних, серцево-судинних і ниркових захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з низьким ризиком гіпоглікемії. Відповідно, автори заохочують застосування комбінованої терапії арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (АССЗ) або кількома факторами ризику АССЗ (тобто вік ≥ 55 років, надмірна вага / ожиріння, дисліпідемія, гіпертонія, куріння, гіпертрофія лівого шлуночка та / або протеїнурія). Щодо впливу на нирки, доказів для іНЗКТГ-2 у запобіганні нирковій недостатності більше, ніж для арГПП-11, які продемонстрували сприятливий вплив на альбумінурію, але не на кінцеві точки ураження нирок. Таким чином, у разі стійкої альбумінурії та / або неконтрольованих метаболічних ризиків (тобто неадекватний глікемічний контроль, гіпертонія, надмірна вага / ожиріння) під час терапії іНЗКТГ-2 арГПП-1 слід розглядати як додаткову терапію для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з хронічною хворобою нирок. Незважаючи на потенційні клінічні переваги комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ-2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, декілька факторів затримають застосування цієї комбінації як звичайної практики, наприклад відшкодування та витрати, пов'язані з поліпрагмазією. Загалом, при застосуванні комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ-2 важливо дотримуватися індивідуального підходу з урахуванням індивідуальних переваг, вартості та профілю безпеки, врахування функції нирок та ефективності зниження рівня глюкози, бажання втрати ваги і супутніх захворювань.

Hiroki Akiyama (Хірокі Акіяма)
Медичний директор, AstraZeneca, Осака, Японія

Akihiro Nishimura (Акіхіро Нісімура)
AstraZeneca, Осака, Японія;
Відділення внутрішньої медицини,
Центральна лікарня Ураясу, Тіба, Японія

Naru Morita (Нару Моріта)
AstraZeneca, Осака, Японія

Toshitaka Yajima (Тосітака Ядзіма)
AstraZeneca, Осака, Японія

Вступ

Лікування цукрового діабету 2-го типу еволюціонувало від глюкоцентричного до кардіометаболічного підходу [1]. Отже, вибір антигіперглікемічної терапії з доведеними перевагами для серцево-судинної системи та нирок зараз є наріжним каменем лікування цукрового діабету 2-го типу [2]. Було показано, що як агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), так і інгібітори

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) окремо знижують серцево-судинні та ниркові наслідки у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з низьким ризиком гіпоглікемії [3, 4]. Однак зниження серцево-судинного ризику є більш вираженим у осіб із цукровим діабетом 2-го типу та встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (АССЗ) порівняно з особами без встановленого АССЗ [5].

Загалом, обидва класи рекомендовані Американською діабетичною асоціацією (ADA) та Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD) як терапія першої лінії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та встановленим АССЗ або кількома факторами ризику АССЗ для зниження ризику основних несприятливих серцево-судинні подій (MACE), таких як інфаркт міокарда (ІМ), інсульт та серцево-судинна смерть [6, 7]. Для таких пацієнтів консенсусний звіт ADA-EASD 2022 також рекомендує комбінацію арГПП-1 та іНЗКТГ-2, коли цільовий рівень гемоглобіну A1c (HbA1c) не досягається за допомогою препарату одного з двох класів [6].

ADA та EASD також рекомендують іНЗКТГ-2 як терапію першої лінії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та серцевою недостатністю (СН) для зниження ризику погіршення СН [6, 7]. Крім того, іНЗКТГ-2 рекомендовані як терапія першої лінії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок (ХНН). У разі ХХН застосування арГПП-1 з доведеною серцево-судинною користю рекомендується лише тим, хто не досяг індивідуалізованих цільових показників глікемії, незважаючи на лікування іНЗКТГ-2, або кому іНЗКТГ-2 протипоказаний або не переноситься [6, 8].

арГПП-1 і іНЗКТГ-2 діють через різні та взаємодоповнюючі механізми дії, щоб здійснювати глікемічний контроль і серцево-судинні переваги [4, 9]. У цьому огляді ми обговорюємо механізми та клінічні синергії, які роблять комбіноване використання арГПП-1 та іНЗКТГ-2 привабливим для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Наш огляд базувався на систематичному пошуку в PubMed рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), обсерваційних досліджень, систематичних оглядів / метааналізів, оглядів літератури та звітів про випадки, опублікованих до 2022 року, з оцінкою комбінованого лікування за допомогою арГПП-1 та іНЗКТГ-2 цукрового діабету 2-го типу або переддіабету. Використані терміни пошуку: «Агоніст рецептора ГПП-1 та інгібітор НЗКТГ-2» АБО «Інгібітор НЗКТГ-2 та агоніст рецептора ГПП-1» АБО «Інгібітор НЗКТГ-2 та агоніст рецептора ГПП-1» АБО «Агоніст рецептора ГПП-1 та НЗКТГ-2 інгібітор» АБО «Агоністи рецептора ГПП-1 як доповнення до інгібіторів НЗКТГ-2» АБО «Агоніст рецептора ГПП-1 та інгібітор НЗКТГ-2» АБО «Агоніст рецептора ГПП-1 плюс інгібітор НЗКТГ-2» АБО «агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу» АБО «інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу та агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1» АБО «Інгібітори НЗКТГ-2 та арГПП-1» АБО «додавання іНЗКТГ-2 до арГПП-1» АБО «інгібітор НЗКТГ-2 терапія, додана до терапії агоністами ГПП-1» АБО «Аналоги ГПП-1 та інгібітори НЗКТГ-2».

Обґрунтування поєднання арГПП-1 та іНЗКТГ-2

Механістична перспектива

арГПП-1 та іНЗКТГ-2 по-різному впливають на метаболізм глюкози (рис. 1). арГПП-1 посилюють секрецію інсуліну та пригнічують вивільнення глюкагону підшлунковою залозою, що призводить до глюкозозалежного зниження рівня глюкози в плазмі. Більш конкретно, арГПП-1 контролюють постпрандіальний рівень глюкози шляхом інгібування продукції глюкози в печінці та затримки спорожнення шлунка [9]. іНЗКТГ-2 знижує рівень глюкози в плазмі шляхом інгібування ниркової реабсорбції глюкози в проксимальному канальці, що призводить до збільшення виведення глюкози нирками. Ці зниження рівня глюкози в плазмі призводять до покращення чутливості до інсуліну та функції β-клітин [9]. Оскільки арГПП-1 та іНЗКТГ-2 діють через глюкозозалежний механізм, вони мають низький ризик гіпоглікемії [10].

арГПП-1 та іНЗКТГ-2 також забезпечують стійку втрату ваги за допомогою різних механізмів. На додаток до затримки спорожнення шлунка, арГПП-1 безпосередньо впливають на центральну нервову систему, пригнічуючи

Рис. 1. *Взаємодоповнюючі механізми дії інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1*

Примітки: ГСН — госпіталізація з приводу серцевої недостатності; МАСЕ — основні несприятливі серцево-судинні події; арГПП-1— агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; іНЗКТГ-2 — інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу. іНЗКТГ-2 покращує секрецію інсуліну без підвищення рівня інсуліну. Чорна пунктирна лінія вказує на те, що немає достатніх клінічних доказів на підтримку сприятливого впливу арГПП-1 на порушення функції нирок [87].

апетит і сприяючи втраті ваги [9, 11]. іНЗКТГ-2 викликають втрату ваги за рахунок зменшення рідини в організмі через осмотичний діурез і збільшення виведення калорій із сечею [11].

Механізми, за допомогою яких арГПП-1 та іНЗКТГ-2 впливають на серцево-судинну систему та нирки (рис. 1), виявляються взаємодоповнюючими та здебільшого незалежними від їх цукрознижувальних властивостей [3, 12, 13, 14]. З одного боку, захист серцево-судинної системи, який забезпечується іНЗКТГ-2 здається, є результатом їх сприятливих гемодинамічних ефектів, включаючи покращення попереднього навантаження на шлуночки (внаслідок натрійурезу та осмотичного діурезу) і післянавантаження (через зниження артеріального тиску), а також покращення серцевого метаболізму (через перемикання з утилізації глюкози на кетони), інгібування міокардіального Na^+ / H^+ обміну, зменшення кардіального фіброзу та некрозу, зменшення прозапальних адипокінів з епікардіального та периваскулярного жиру, та стимулювання еритропоезу (що може сприяти вивільненню кисню до ішемізованої тканини) [1, 4, 14, 15, 16]. арГПП-1 забезпечують різні механічні ефекти, включаючи антиоксидантні, протизапальні та антиатеросклеротичні властивості [4, 9, 11, 14, 17]. Отже, оскільки деякі серцево-судинні переваги іНЗКТГ-2 пов'язані з їх гемодинамічними ефектами, тоді як арГПП-1 пов'язані в основному з їх антиатерогенною / протизапальною дією, два класи ліків можуть мати додаткову серцево-судинну користь [11]. Однак нещодавні дослідження на тваринах, засновані на мишачій моделі атеросклерозу, показало здатність іНЗКТГ-2 стабілізувати атеросклеротичні бляшки з посиленням фіброзу, збільшенням накопичення колагену та значним підвищенням експресії васкулопротекторної НАДФН-оксидази 4 [18]. Подальші дослідження можуть покращити наше розуміння механізмів, за допомогою яких комбінація арГПП-1 і іНЗКТГ-2 діє на користь для серцево-судинної системи.

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

Клінічна перспектива

іНЗКТГ-2 і арГПП-1 демонструють клінічні переваги щодо контролю глікемії, систолічного артеріального тиску (САТ), маси тіла та дисліпідемії, що може частково сприяти захисту серцево-судинної системи, що забезпечується цими двома класами препаратів [4, 19]. Порівняно з арГПП-1, іНЗКТГ-2 пов'язані із загальною помірною середньою втратою ваги на 2–3 кг [20]. Метааналіз [21], проведений за участю 27 018 пацієнтів з ожирінням або надмірною вагою та з цукровим діабетом або без нього, порівнював середню втрату ваги при застосуванні різних арГПП-1, і продемонстрував такі тенденції, від найвищої до найнижчої відповіді: підшкірний семаглутид при 2,4 мг на тиждень: – 9,9 кг, ліраглутид при > 1,8 мг на день: – 4,5 кг, підшкірний семаглутид при < 2,4 мг на тиждень: – 4,3 кг, пероральний семаглутид: – 2,7 кг, ліраглутид при ≤ 1,8 мг на день: – 2,7 кг, подовжений ексенатид із негайним вивільненням: – 2,2 кг, ексенатид із негайним вивільненням: – 1,8 кг, дулаглутид ≥ 1,5 мг: – 1,4 кг та ліксисенатид: – 0,6 кг [21]. арГПП-1 також забезпечують загальний кращий контроль глікемії, ніж іНЗКТГ-2, зі зниженням HbA1c до 1,4 % для арГПП-1 і до 0,9 % для іНЗКТГ-2 [4]. Слід зазначити, що ефект зниження рівня HbA1c за допомогою іНЗКТГ-2 знижується за наявності порушення функції нирок, тобто є незначним при розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) 30–45 мл/хв/1,73 м^2 і відсутній при рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2 [22].

На сьогоднішній день не проводилося прямих рандомізованих клінічних досліджень для порівняння ефектів арГПП-1 та іНЗКТГ-2 на серцево-судинні результати [22]. Тим не менш, метааналіз широкомасш-

Таблиця 1. *Результати щодо серцево-судинної системи та нирок у вибраних метааналізах досліджень серцево-судинних наслідків арГПП-1 та іНЗКТГ-2*

Результати	арГПП-1		іНЗКТГ-2	
	HR (95 % ДІ)	p-значення	HR (95 % ДІ)	p-значення
Метааналіз Zelniker et al, [3] 5-ти досліджень арГПП-1 та 3-х досліджень іНЗКТГ-2				
MACE	0,88 (0,84–0,94)	< 0,001	0,89 (0,83–0,96)	0,001
MACE з доказаною АССЗ	0,87 (0,82–0,92)	NA	0,86 (0,80–0,93)	NA
MACE без доказаної АССЗ	1,03 (0,87–1,23)	NA	1,00 (0,87–1,16)	NA
ГСН	0,93 (0,83–1,04)	0,20	0,69 (0,61–0,79)	< 0,001
Ризик інсульту	0,86 (0,77–0,97)	0,012	0,97 (0,86–1,10)	0,64
Наслідки для нирок	0,82 (0,75–0,89)	< 0,001	0,62 (0,58–0,67)	< 0,001
Наслідки для нирок без мікроальбумінурії	0,92 (0,80–1,06)	0,24	0,55 (0,48–0,64)	< 0,001
Результати	**HR (95 % ДІ)**		**p-значення**	
Метааналіз Sattar et al, [29] 8-ми досліджень арГПП-1				
MACE	0,86 (0,80–0,93)		< 0,0001	
MACE з доказаною АССЗ	0,85 (0,78–0,92)		NA	
MACE без доказаної АССЗ	0,94 (0,83–1,06)		NA	
ГСН	0,89 (0,82–0,98)		0,013	
Ризик інсульту	0,83 (0,76–0,92)		0,0002	
Наслідки для нирок	0,79 (0,73–0,87)		< 0,0001	
Наслідки для нирок без альбумінурії	0,86 (0,72–1,02)		0,089	
Метааналіз Lee et al, [85] 9-ти досліджень арГПП-1				
MACE	0,87 (0,81–0,94)		0,00065	
Метааналіз McGuire et al, [86] 6-ти досліджень іНЗКТГ-2				
MACE	0,90 (0,85–0,95)		NA	
MACE з доказаною АССЗ	0,89 (0,84–0,95)		NA	
MACE без доказаної АССЗ	0,94 (0,83–1,07)		NA	
ГСН	0,68 (0,61–0,76)		NA	
Наслідки для нирок	0,62 (0,56–0,70)		NA	

Примітки: АССЗ — атеросклеротична серцево-судинна хвороба, ДІ —довірчий інтервал, арГПП-1— агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1, ГСН —госпіталізація з приводу серцевої недостатності, HR — коефіцієнт ризику, MACE — основні несприятливі серцево-судинні події, NA — недоступний, іНЗКТГ-2 — інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу.

табних досліджень серцево-судинних результатів (CVOT) для окремих препаратів показав, що переваги арГПП-1 і іНЗКТГ-2 на МАСЕ подібна (табл. 1). У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу обидва класи препаратів зменшували сукупний показник інфаркту міокарда, інсульту та серцево-судинної смерті на 10–14 %. Однак для обох класів препаратів цей ефект лікування був здебільшого обмежений пацієнтами зі встановленим АССЗ, оскільки не спостерігалося статистично значущого впливу на МАСЕ у пацієнтів без встановленого АССЗ. Однак дані цих метааналізів не узгоджуються з останніми реальними доказами, які показують, що іНЗКТГ-2 і іНЗКТГ-2 у поєднанні з арГПП-1 можуть бути корисними для первинної профілактики МАСЕ [23].

Метааналіз клінічних досліджень арГПП-1 та іНЗКТГ-2 також виявив, що арГПП-1 знижують ризик інсульту до 17 %, тоді як іНЗКТГ-2 не мають помітного ефекту (табл. 1). Проте метааналіз 8-ми досліджень реальної клінічної практики не виявив суттєвих відмінностей у ризиках МАСЕ (коефіцієнт ризику [HR], 0,96; 95 % довірчий інтервал [ДІ], 0,84–1,08), інфаркту міокарда (HR, 0,95; 95 % ДІ, 0,83–1,10) та інсульту (HR, 1,01; 95 % ДІ, 0,93–1,10) серед пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які отримували арГПП-1 порівняно з іНЗКТГ-2 [24]. Цікаво, що сотагліфлозин, подвійний інгібітор НЗКТГ-2 / НЗКТГ-1, значно знизив загальний ризик фатального або нефатального інсульту на 34 % (HR, 0,66; 95% ДІ, 0,48–0,91) у проведеному плацебо-контрольованому дослідженні III фази SCORED у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ХХН [25]. У цьому ж дослідженні сотагліфлозин також знизив ризик летального або нелетального інфаркту міокарда на 32 % (HR, 0,68; 95 % ДІ, 0,52–0,89) порівняно з плацебо [25]. Це зниження ризику атеросклеротичних наслідків може бути унікальною властивістю подвійних інгібіторів НЗКТГ-2 / НЗКТГ-1, оскільки інгібування в кишківнику НЗКТГ-1 може призводити до вищої концентрації ендогенного ГПП-1, що призводить до потенційно посилених кардіопротекторних властивостей подвійних інгібіторів НЗКТГ-2 / НЗКТГ-1 порівняно з чистим іНЗКТГ-2 [26].

Що стосується ниркових наслідків у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, метааналіз рандомізованих клінічних досліджень для арГПП-1 та іНЗКТГ-2 показав, що як арГПП-1, так і іНЗКТГ-2 значно знижували сукупний результат макроальбумінурії, погіршення рШКФ або креатиніну сироватки крові, термінальної стадії ниркової недостатності або ниркової смертності на 21 % і 38 % відповідно. Однак, якщо виключити макроальбумінурію, вплив арГПП-1 на ниркові наслідки більше не був значущим (табл. 1). Останнім часом у дослідженні EMPA-KIDNEY [27], проведеному за участю 6609 пацієнтів із ХХН, у тому числі 3569 (54,0 %) пацієнтів без діабету, з рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м^2, терапія іНЗКТГ-2 емпагліфлозином призвела до 28 % нижчого ризику прогресування ХХН або смерті від серцево-судинних захворювань, ніж плацебо (HR, 0,72; 95 % ДІ, 0,64–0,82; p <0,001). Переваги емпагліфлозину були постійними серед пацієнтів з діабетом або без нього та незалежно від рШКФ [27].

Найпомітніша відмінність між двома класами препаратів стосується зниження ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності. У метааналізі 5-ти РКД з 21 947 учасниками, іНЗКТГ-2 значно знижував ризик СН (HR, 0,72; 95 % ДІ, 0,67–0,78; p < 0,0001) у пацієнтів із СН у всьому спектрі фракції викиду, включаючи як амбулаторних так і госпіталізованих пацієнтів [28]. З іншого боку, повідомлялося про більш скромну користь арГПП-1 для ГСН, як було підкреслено метааналізом 8-ми рандомізованих клінічних досліджень 60 080 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та підвищеним серцево-судинним ризиком або зі встановленими серцево-судинними захворюваннями, у яких арГПП-1 знижували ГСН на 11 % порівняно з плацебо (HR, 0,89; 95 % ДІ, 0,82–0,98; p = 0,013) [29]. Подібним чином інший метааналіз, проведений на тих самих арГПП-1 60 080 пацієнтів, повідомив про зниження ГСН на 10 % для арГПП-1 порівняно з плацебо (HR, 0,90; 95 % ДІ, 0,83–0,98; p = 0,023) [5].

Загалом, арГПП-1 та іНЗКТГ-2 знижують ризик МАСЕ до подібного ступеня, особливо у пацієнтів із встановленим АССЗ. Крім того, іНЗКТГ-2 має більш помітний вплив на запобігання ГСН і прогресуванню ХХН, тоді як арГПП-1 можуть більшою мірою знижувати ризик інсульту [3]. Таким чином, комбіноване лікування як арГПП-1, так і іНЗКТГ-2 має потенціал для отримання

DoMc
№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

суттєвих клінічних переваг у широкому діапазоні серцево-судинних наслідків у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Дані клінічних випробувань комбінованої терапії арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2

Ефективність і безпека комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ-2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу досліджувалася в РКД [10, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37], а також у нерандомізованих випробуваннях [38,39,40,41], обсерваційних дослідженнях в умовах реальної клінічної практики [1, 12, 23, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50] та в ретроспективному аналізі РКД [13, 51, 52, 53, 54]. Комбінацію арГПП-1 та іНЗКТГ-2 також було клінічно оцінено в популяціях без діабету, таких як дорослі з ожирінням [55, 56]. Однак досі не було опубліковано РКД, спеціально розроблених для оцінки серцево-судинних і ниркових ефектів поєднання арГПП-1 з іНЗКТГ-2 [4]. Триває велике РКД PRECIDENTD (ClinicalTrials.gov ID: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05390892), яке оцінюватиме серцево-ниркові ефекти комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ-2 порівняно з арГПП-1 монотерапією та монотерапією іНЗКТГ-2 серед 9000 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та встановленим АССЗ або з високим ризиком АССЗ.

Незважаючи на відсутність РКД, присвячених вивченню серцево-судинних і ниркових ефектів комбінованої терапії арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2, клінічні дані підтверджують поєднання цих двох класів препаратів, що має потенціал для значного зниження серцево-судинних подій, включаючи ГСН і уповільнення прогресування ХХН , без незручностей і небезпек гіпоглікемії [47].

РКД та метааналізи

Метааналіз [57], який включав загалом 1913 дорослих із цукровим діабетом 2-го типу, виявив лише 7 РКД, у яких порівнювали комбінацію арГПП-1 та іНЗКТГ-2 з плацебо чи активним контролем, причому 6 із 7 досліджень повідомляли лише про короткострокові (до 30 тижнів) результати, в основному обмежені сурогатними показниками, такими як HbA1c, маса тіла та артеріальний тиск [57]. Єдиним винятком було DURATION-8, 104-тижневе дослідження III фази з активним контролем, у якому оцінювали комбінацію ексенатиду один раз на тиждень підшкірно плюс дапагліфлозин перорально один раз на день, одночасно доданих до стабільної монотерапії метформіном, у 695 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го та поганим контролем глікемії [36]. Загалом метааналіз [57] показав, що порівняно з монотерапією арГПП-1 чи монотерапією іНЗКТГ-2 комбінована терапія арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2 була пов'язана з більшим зниженням HbA1c, маси тіла та систолічного артеріального тиску (табл. 2). Що стосується серцево-судинних наслідків, хоча співвідношення шансів (OR) для смертності, інфаркту міокарда та інсульту не були значущими в порівнянні комбінації арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2 з арГПП-1 або іНЗКТГ-2 окремо, цих подій було надто мало, щоб дозволити зробити значущі висновки. Також не було жодного дослідження, яке б повідомляло дані про ГСН. Важливо, що метааналіз показав, що комбінована терапія не збільшує частоту тяжкої гіпоглікемії порівняно з арГПП-1 (OR, 1,38; 95 % ДІ, 0,14-13,14; 3 дослідження) або іНЗКТГ-2 окремо (OR, 2,39; 95 % ДІ 0,47–12,27; 5 досліджень) [57].

Інший метааналіз [58], який охоплював загалом 1604 учасників із цукровим діабетом 2-го типу або ожирінням, виявив, що комбінована терапія іНЗКТГ-2 та арГПП-1 значно зменшила частоту серцево-судинних подій (про це повідомлялося у 2-х РКД) порівняно з контролем / плацебо (відносний ризик [ВР], 0,19; 95 % ДІ, 0,04-0,96). Частота тяжкої гіпоглікемії (про яку повідомлялося у 2-х РКД) не була статистично значущою між групою комбінованої терапії та контрольною групою (ВР, 1,91; 95 % ДІ, 0,89–4,10) [58].

Нещодавно Li та співавт. [59] об'єднали дані 8-ми РКД, проведених у 1895 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, і виявили, що порівняно з монотерапією іНЗКТГ-2 та монотерапією арГПП-1, комбінована терапія арГПП-1 та іНЗКТГ-2 знизила HbA1c на 0,77 %, при цьому найбільше зниження на 1,75 % було досягнуто додаванням семаглутиду до монотерапії іНЗКТГ-2 протягом 30 тижнів. Порівняно з монотерапією комбінований режим також був пов'язаний із більшим зниженням рівня глюкози в плазмі натще, глюкози через 2 години після прийому їжі, маси тіла, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та САТ [59] (табл. 2).

З іншого боку, 16-тижневе одноцентрове РКД Ali та співавт. [35], оцінюючи комбінацію ліраглутиду та канагліфлозину порівняно з терапією метформіном у 45 пацієнтів із погано контрольованим цукровим діабетом 2-го типу, показало, що хоча ліраглутид та канагліфлозин спричиняють додатковий ефект щодо зниження маси тіла та САТ, поступове зниження середнього рівня HbA1c не дало адитивний ефекту. Протилежна дія арГПП-1 і іНЗКТГ-2 на ендогенну продукцію глюкози, яке збільшується при застосуванні іНЗКТГ-2 і знижується при застосуванні арГПП-1, може частково пояснити спостережувану відсутність додаткової користі цих двох класів щодо контролю рівня глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу [35].

Пост-хок аналіз РКД

Серед РКД, які оцінюють окремі агенти з двох класів препаратів, комбіноване використання арГПП-1 та іНЗКТГ-2 було досить обмеженим. У РКД арГПП-1 поширеність базового використання іНЗКТГ-2 коливалася від 0 % до 15,2 %, тоді як у CVOT іНЗКТГ-2 поширеність базового використання арГПП-1 коливалася від 2,5 % до 4,4 % [12, 13].

У аналітичному аналізі дослідження EXSCEL [60], яке охопило загалом 14 752 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та попередніми серцево-судинними захворюваннями, 575 учасників, які отримували ексенатид разом із іНЗКТГ-2 один раз на день, зіставили до (1) учасників плацебо групі, яка не приймали іНЗКТГ-2 (n = 572), і (2) учасникам групи ексенатиду один раз на тиждень, які не приймали іНЗКТГ-2 (n = 575) [52]. Ризик MACE при комбінації ексенатид плюс іНЗКТГ-2 був чисельно нижчим порівняно з плацебо (скоригований HR, 0,68; 95 % ДІ, 0,39–1,17) і ексенатидом окремо (скоригований HR, 0,85; 95 % ДІ, 0,48–1,49). Це зниження було зумовлене значним зниженням ризику серцево-судинної смерті порівняно з плацебо (скоригований ЧСС, 0,17; 95 % ДІ, 0,04–0,77) та ексенатидом окремо (скоригований ЧСС, 0,21; 95 % ДІ, 0,05–0,93), оскільки випадки нефатального інфаркту міокаду та нелетального інсульту були подібними в усіх групах порівняння. Смертність від усіх причин також була значно знижена при комбінованій терапії ексенатидом і іНЗКТГ-2 порівняно з плацебо (скориговане HR, 0,38; 95 % ДІ, 0,16–0,90) і екзенатидом окремо (ско-

Таблиця 2. *Метаболічні результати у вибраних метааналізах комбінованої терапії арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2*

Результати	Порівняння тільки з арГПП-1		Порівняння тільки з іНЗКТГ-2	
	WMD (95 % ДІ)	Кількість РКД	WMD (95 % ДІ)	Кількість РКД
Метааналіз Mantsiou et al. [57] 7 РКД за участю 1913 хворих на ЦД 2-го типу				
Зниження HbA1c	– 0,61 % (– 1,09 % до – 0,14 %)	4	– 0,85% (– 1,19 % до – 0,52 %)	6
Зниження маси тіла	– 2,59 кг (– 3,68 до – 1,51 кг)	3	– 1,46 кг (– 2,94 до 0,03 кг)	5
Зниження САТ	– 4,13 мм Hg (– 7,28 до – 0,99)	4	– 2,66 mmHg (– 5,26 to – 0,06)	6
Результати	**SMD (95 % ДІ) в порівнянні група контролю / плацебо**		**p-значення**	
Метааналіз Guo et al. (2020) [58] 5 РКД та 6 не-РКД за участю 1604 хворих на ЦД 2-го типу та ожиріння				
Зниження HbA1c	– 1,32 % (– 1,43 % до – 1,20 %)		< 0,001	
Зниження маси тіла	– 0,93 кг (– 1,04 до – 0,83 кг)		< 0,001	
Зниження САТ	– 1,05 ммHg (– 1,17 до – 0,93 ммHg)		< 0,001	
Результати	**SMD (95 % ДІ) порівняння монотерапії арГПП-1 та монотерапії іНЗКТГ-2**		**p-значення**	
Метааналіз Li et al. [59] 8 РКД за участю 1895 хворих на ЦД 2-го типу				
Зниження HbA1c	– 0,77% (– 1,03% до – 0,50%)		< 0,001	
Зниження маси тіла	– 0,36 кг (– 0,50 до – 0,21 кг)		< 0,001	
Зниження САТ	– 0,33 ммHg (– 0,49 до – 0,17 ммHg)		< 0,001	

Примітки: ДІ — довірчий інтервал, арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1, HbA1c — гемоглобін A1c, HR — коефіцієнт ризику, РКД — рандомізоване контрольоване дослідження, САТ — систолічний артеріальний тиск, іНЗКТГ-2 — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, SMD —стандартизована середня різниця , ЦД 2-го типу — цукровий діабет 2-го типу, WMD — зважена середня різниця.

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

ригований HR, 0,41; 95 % ДІ, 0,17–0,95), з відсутністю підвищення ризику серйозної гіпоглікемії порівняно з плацебо (скориговане ЧСС, 0,67; 95 % ДІ, 0,26–1,76) або ексенатид окремо (скориговане ЧСС, 0,77; 95% ДІ, 0,30–1,99). Комбінована терапія ексенатидом і іНЗКТГ-2 також значно покращила оцінений нахил рШКФ порівняно з плацебо (+1,94 мл/хв/1,73 м^2/рік; 95 % ДІ, 0,94–2,94; p <0,001) і ексенатидом окремо (+2,38 мл/хв/1,73 м^2/рік; 95 % ДІ, 1,40–3,35; p <0,001) [52].

Результати ретроспективного аналізу EXCEL [52] доповнюють ретельні аналізи [54] з DECLARE-TIMI 58 [61], які оцінювали серцево-ниркові наслідки застосування дапагліфлозину порівняно з плацебо у загалом 17 160 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та встановлений АССЗ або численні серцево-судинні фактори ризику, з яких 750 (4,4 %) пацієнтів використовували арГПП-1 на початковому рівні [54]. Хоча переваги дапагліфлозину щодо MACE були загалом незмінними незалежно від базового використання арГПП-1, комбінація дапагліфлозину та арГПП-1 призвела до значно більшого зниження ГСН порівняно з плацебо (HR, 0,20; 95 % ДІ, 0,07–0,60) порівняно з тими, хто не отримував лікування арГПП-1 на початку (HR, 0,77; 95 % ДІ, 0,64–0,92; p для взаємодії = 0,014). Що стосується ниркових наслідків (зниження рШКФ на ≥40 %, термінальна стадія ниркової недостатності або ниркова смерть), DECLARE-TIMI 58 також показало, що переваги дапагліфлозину порівняно з плацебо були постійними у пацієнтів на арГПП-1 на початковому рівні (HR, 0,36; 95 % ДІ, 0,11–1,15) проти тих, хто не приймав арГПП-1 (HR, 0,54; 95% ДІ, 0,43–0,67; p для взаємодії = 0,49) [54].

Ще один цікавий аналітичний аналіз дослідження AMPLITUDE-O [62], який також припустив, що сприятливі ефекти арГПП-1 були незалежними від тих, що забезпечуються одночасною терапією іНЗКТГ-2 [13]. AMPLITUDE-O оцінював ефективність і безпеку арГПП-1 на основі ексендину, ефегленатиду, порівняно з плацебо у загалом 4076 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з високим ризиком серцево-судинних подій, з яких 618 (15,2 %) приймали іНЗКТГ-2 на вихідному рівні [13, 62]. Протягом періоду спостереження в середньому 1,8 року ефект ефегленатиду (HR [95 % ДІ]) порівняно з плацебо за відсутності або присутності базового рівня іНЗКТГ-2 був відповідно MACE (0,74 [0,58–0,94] та 0,70 [0,37–1,30)]), ниркові наслідки (0,70 [0,59–0,83] і 0,52 [0,33–0,83]) і ГСН (0,70 [0,42–1,17] і 0,23 [0,05–0,97]) статистично не відрізнялися у залежності від базового застосування іНЗКТГ-2 (значення p для усі взаємодії ≥ 0,35). Слід зазначити, що при дослідженні впливу ефегленатиду на частоту MACE у пацієнтів, які приймали та не приймали іНЗКТГ-2 з початку, було 4,0 та 5,4 MACE на 100 пацієнто-років у групах ефпегленатиду та плацебо, відповідно. Однак ця захворюваність знизилася до 3,4 і 4,7 MACE на 100 пацієнто-років у групах ефегленатиду та плацебо відповідно серед пацієнтів, які отримували комбіноване лікування арГПП-1 та іНЗКТГ-2 [13]. Крім того, вихідне призначення іНЗКТГ-2 не змінювало вплив ефпегленатиду на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, масу тіла, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, рШКФ і співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі з часом (значення p для всіх взаємодій ≥ 0,08). На частоту побічних ефектів також не вплинуло використання іНЗКТГ-2 [13].

Загалом ці аналітичні аналізи різних РКД підтверджують концепцію, що комбінація арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2 добре переноситься та забезпечує додаткові переваги для арГПП-1 або іНЗКТГ-2 окремо з точки зору серцево-судинного та ниркового захисту та смертності, без підвищення ризику розвитку гіпоглікемії [13, 52, 54].

Спостережні дослідження

Накопичення реальних доказів підтверджує користь комбінованого використання арГПП-1 та іНЗКТГ-2 для зниження ризику MACE. Використовуючи бази даних страхових компаній у Сполучених Штатах у період з квітня 2013 року по червень 2018 року, Dave та співавт. ідентифікували пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які вже приймали арГПП-1 і додали іНЗКТГ-2 або сульфонілсечовину [12]. Після зіставлення оцінки схильності 1:1 для > 95 змінних, 12 584 пацієнтів у кожній групі були проаналізовані щодо первинних результатів комбінованої серцево-судинної кінцевої точки (включаючи інфаркт міокаду, інсульт та смертність від усіх причин) і ГСН. Порівняно з початком прийому сульфонілсечовини, додавання іНЗКТГ-2 до терапії арГПП-1 було пов'язано зі значно нижчим рівнем комбінованої сер-

цево-судинної кінцевої точки (9,9 проти 13,0 на 1000 людино-років; скоригований об'єднаний HR, 0,76; 95 % ДІ, 0,59 –0,98), а також значно нижчий рівень ГСН (13,0 проти 20,8 на 1000 людино-років; скоригований об'єднаний ЧСС 0,64; 95% ДІ 0,50–0,82). Здавалося, нижча частота комбінованої серцево-судинної кінцевої точки зумовлена в основному меншою кількістю випадків інфаркту міокарда (скориговане об'єднане ЧСС, 0,71; 95 % ДІ, 0,51–1,00) і смертності від усіх причин (скориговане об'єднане ЧСС, 0,68; 95 % ДІ, 0,40–1,14), але не інсульту (скориговане об'єднане ЧСС, 1,05; 95 % ДІ, 0,62–1,79) [12].

Іншим обсерваційним дослідженням, яке представляло інтерес, було когортне дослідження Датського національного реєстру пацієнтів, яке мало на меті дослідити безпеку найбільш широко використовуваних антигіперглікемічних подвійних і потрійних методів лікування цукрового діабету 2-го типу [43]. Загалом прймали участь 66 807 пацієнтів, які отримували метформін плюс комбінацію терапії другої та третьої лінії. Порівняно з комбінацією метформіну та сульфонілсечовини, найнижчий ризик для всіх трьох досліджуваних кінцевих точок, а саме MACE, тяжкої гіпоглікемії та смертності від усіх причин, спостерігався у пацієнтів, які отримували метформін у комбінації з іНЗКТГ-2 та арГПП-1 (HR, 0,53 [95] % ДІ, 0,35–0,80] для MACE; не було зареєстровано тяжких епізодів гіпоглікемії; HR, 0,18 [95% ДІ, 0,11–0,28] для смертності від усіх причин) [43].

У трьох вкладених дослідженнях типу «випадок-контроль» в Англії та Уельсі, в яких брали участь 440 089 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та без ССЗ, які отримували цукрознижувальні препарати, не пов'язані з інсуліном, комбінована терапія іНЗКТГ-2 та арГПП-1, що застосовувалася для первинної профілактики, була пов'язана з 30 % нижчим ризиком MACE (визначається як інфаркт міокарда / гострий коронарний синдром, інсульт / транзиторна ішемічна атака та / або серцево-судинна смерть) порівняно з іншими комбінованими схемами (OR, 0,70; 95 % ДІ, 0,50–0,98) [23]. Комбінована терапія іНЗКТГ-2 та арГПП-1 також була пов'язана з 57 % нижчим ризиком СН порівняно з іншими комбінованими схемами (OR, 0,43; 95 % ДІ, 0,28–0,64). Ці результати не залежали від таких факторів, як етнічна приналежність, соціальна депривація, мікросудинні ускладнення, супутні захворювання, HbA1c, індекс маси тіла та використання інших ліків [23].

Лойо та колеги нещодавно переглянули базу даних Управління охорони здоров'я ветеранів Сполучених Штатів і ідентифікували 121 174 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними захворюваннями чи захворюваннями периферичних артерій, яким призначали іНЗКТГ-2, арГПП-1 або їх комбінацію. Комбінована терапія іНЗКТГ-2 та арГПП-1 призвела до значно нижчого ризику смерті з усіх причин, нелетального інфаркту міокарда та нелетального інсульту через 12 місяців, ніж монотерапія іНЗКТГ-2 (HR, 1,77; 95 % ДІ, 1,43–2,20 для іНЗКТГ-2 проти іНЗКТГ-2 плюс арГПП-1) та монотерапії арГПП-1 (HR, 2,11; 95 % ДІ, 1,72–2,62 для арГПП-1 проти іНЗКТГ-2 плюс арГПП-1) [63].

Незважаючи на притаманні обмеження даних спостережень і потенціал впливу інших факторів, результати цих обсерваційних аналізів підтверджують, відповідно до результатів РКД, поєднання іНЗКТГ-2 і арГПП-1 для зменшення серцево-судинних подій у пацієнтів з діабетом у з клінічній медичній практиці [12, 23, 43, 63].

Безпека комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ-2

Агоністи рецепторів ГПП-1 і іНЗКТГ-2 зазвичай добре переносяться при індивідуальному застосуванні з мінімальним ризиком гіпоглікемії, якщо не використовуються в комбінації з інсуліном або стимуляторами секреції інсуліну [4, 9].

Найбільш поширеними побічними ефектами арГПП-1 є шлунково-кишкові скарги, такі як нудота, блювання, запор і діарея. Однак ці НЯ, як правило, мають легкий або помірний характер і зникають спонтанно протягом кількох тижнів після початку терапії [11]. Метааналіз 76-ти РКД нещодавно виявив, що порівняно з плацебо або активним контролем лікування арГПП-1 було пов'язане з підвищеним ризиком захворювань жовчного міхура або жовчних протоків (OR, 1,37; 95 % ДІ, 1,23–1,52) [64]. Подібні результати були відзначені для інгібіторів дипептидилпептидази-4 в іншому метааналізі

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

82-х РКД, в якому вони збільшували ризик захворювань жовчного міхура або жовчних протоків (OR, 1,22; 95 % ДІ, 1,04–1,43) порівняно з контролем [65]. Для обох терапевтичних класів вважається, що цей підвищений ризик захворювань жовчного міхура або жовчовивідних протоків зумовлений пригніченням секреції холецистокініну ГПП-1, що призводить до порушення моторики та скоротливості жовчного міхура [64, 65]. Крім того, ефект зниження ваги на арГПП-1 може призвести до підвищеного ризику розладів жовчного міхура [64]. Загалом, незважаючи на те, що загальне абсолютне підвищення ризику є невеликим (27 випадків на 10 000 осіб, які отримують лікування на рік), практикуючі лікарі все ж повинні враховувати потенційний ризик захворювань жовчного міхура або жовчних протоків, пов'язаних із арГПП-1, особливо при застосуванні у вищих дозах, для більшої тривалості, а також для зниження ваги, а також у випадку, якщо в анамнезі пацієнта є холелітіаз [64].

Незважаючи на те, що на підвищений ризик розвитку панкреатиту вказано в монографіях щодо арГПП-1, і слід бути обережними в осіб з панкреатитом в анамнезі, причинно-наслідковий зв'язок не встановлено [4, 66]. Подібним чином, хоча медулярний рак щитовидної залози був пов'язаний з арГПП-1 у дослідженнях на гризунах, у клінічних дослідженнях було дуже мало повідомлень про медулярний рак щитовидної залози [4, 9, 67, 68]. Великий метааналіз 45-ти РКД нещодавно виявив, що порівняно з плацебо чи іншими втручаннями арГПП-1 не підвищують ризик раку щитовидної залози, гіпертиреозу, гіпотиреозу, тиреоїдиту, утворення щитовидної залози та зоба [69].

Дослідження SUSTAIN-6 [67], проведене за участю 3297 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ССЗ / ХНН, показало, що порівняно з плацебо семаглутид був пов'язаний із збільшенням кількості ретинопатії (3,0 % проти 1,8 %; ЧСС 1,76; 95 % ДІ 1,11–2,78; p = 0,02), але головним чином серед тих, хто вже мав на початку дослідження ретинопатію [67]. Однак цей підвищений ризик ретинопатії не був ні відтворений в інших дослідженнях семаглутиду, ні зареєстрований з іншими арГПП-1 [70]. Встановлено, що швидке зниження HbA1c може погіршити діабетичну ретинопатію, особливо у пацієнтів із тривалим і неконтрольованим діабетом [71]. FOCUS, плацебо-контрольоване дослідження фази III, яке триває (ClinicalTrials.gov ID: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03811561), вивчає довгостроковий вплив підшкірного введення семаглутиду один раз на тиждень на прогресування діабетичної ретинопатія в осіб із цукровим діабетом 2-го типу.

Найбільш поширеними побічними ефектами іНЗКТГ-2 є генітальні мікотичні інфекції [4, 11]. Метааналіз 77-ти РКД за участю 50 820 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу виявив, що порівняно з плацебо, модифікацією способу життя або активними протидіабетичними препаратами іНЗКТГ-2 пов'язаний зі значно вищим ризиком генітальних інфекцій (ВР, 3,30; 95 % ДІ, 2,74–3,99), тоді як суттєвої різниці в інфекціях сечовивідних шляхів між іНЗКТГ-2 порівняно з контролем не спостерігалося (ВР, 1,05; 95 % ДІ, 0,98–1,12) [72]. Інші побічні ефекти, про які повідомлялося при застосуванні іНЗКТГ-2, включають події, пов'язані з осмотичним діурезом, і гіпотензію, пов'язану з дефіцитом об'єму, остання з яких частіше зустрічається у літніх людей, людей із рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м^2, а також у тих, кто приймає петльові діуретики [4]. Відповідно, перед початком терапії іНЗКТГ-2 у цих пацієнтів слід перевірити наявність ортостатичної гіпотензії [11]. Еуглікемічний діабетичний кетоацидоз є ще однією проблемою, яка може відстрочити початок або призвести до раннього припинення терапії іНЗКТГ-2 [4, 19]. На щастя, метааналіз іНЗКТГ-2 CVOTs виявив, що діабетичний кетоацидоз був рідкісним, виникав у 0,1–2,2 на 1000 людино-років у тих, хто отримував іНЗКТГ-2, хоча й зі значно більшим ризиком порівняно з плацебо (HR, 2,46; 95 % ДІ, 1,43–4,24) [73]. Таким чином, рекомендується досліджувати пацієнтів, які отримували іНЗКТГ-2, із симптомами кетоацидозу, такими як нудота, блювання, біль у животі, кетонурія та / або кетонемія, незалежно від поточного рівня глюкози [74].

Порівняно з плацебо, канагліфлозин асоціювався з підвищеним ризиком ампутацій нижніх кінцівок (6,3 проти 3,4 учасників з ампутаціями на 1000 людино-років; HR, 1,97; 95 % ДІ, 1,41–2,75) у дослідженні

CANVAS, яке включало загалом 10 142 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го та високим серцево-судинним ризиком [75]. Проте в інших 12-ти РКД іНЗКТГ-2 прийом іНЗКТГ-2 не був суттєво пов'язаний з ампутаціями нижніх кінцівок (ВР, 1,06; 95 % ДІ, 0,93–1,21; неоднорідність для CANVAS порівняно з іншими 12-ти CVOT, p = 0,0007) [76]. Ці висновки РКД підтверджуються дослідженням еальної клінічної практики, проведеним у понад 3-х мільйонів пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у Сполучених Штатах, у якому пацієнти, які отримували іНЗКТГ-2, не мали вищого ризику будь-якої або меншої ампутації порівняно з інкретинами чи іншими цукрознижувальними засобами [77].

Оскільки профіль побічних ефектів іНЗКТГ-2 відрізняється від профілю арГПП-1, будь-яка адитивна негативна взаємодія не очікується, коли ці два класи протидіабетичних препаратів використовуються в комбінації [11]. Крім того, докази показали, що побічні ефекти, пов'язані з обома класами препаратів, є переважно доброякісними за своєю природою та відносно легкими для лікування [78].

У клінічних дослідженнях комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ-2 профіль безпеки комбінованої терапії відповідав профілю безпеки окремих агентів, без несподіваних результатів [9]. Наприклад, у дослідженні DURATION-8 [36] ексенатид один раз на тиждень у поєднанні з дапагліфлозином один раз на день не призводив до серйозних епізодів гіпоглікемії протягом 104 тижнів лікування, з незначною кількістю випадків незначної гіпоглікемії (1,7 %). Випадки інших токсичних ефектів були порівнянними в трьох групах лікування в DURATION-8 (ексенатид плюс дапагліфлозин, екзенатид окремо та лише дапагліфлозин відповідно), включаючи панкреатит (1,3 %, 0,4 % і 0 %), дефіцит об'єму (1,3 %, 0,4 % та 2,1 %), шлунково-кишкові події (20,8 %, 23,9 % та 16,3 %) та інфекції статевих органів (5,2 %, 2,2 % та 7,7 %) [36]. У AWARD-10 [31] 24-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження оцінювало прийом дулаглутиду (в дозі 1,5 або 0,75 мг) один раз на тиждень як додаткову терапію до іНЗКТГ-2 за участю 424 пацієнтів з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2-го типу. Протягом усього дослідження було зареєстровано лише один епізод тяжкої гіпоглікемії у пацієнта, який отримував дулаглутид у дозі 0,75 мг, що підтверджує дуже низьку частоту серйозних гіпоглікемій при застосуванні арГПП-1 у комбінації з іНЗКТГ-2 [31]. У трьох групах лікування (дулаглутид 1,5 мг, дулаглутид 0,75 мг і плацебо) не було випадків діабетичного кетоацидозу чи ампутацій, а епізоди гіпотензії / непритомності мали місце у 0 %, 1 % та 1 %, генітальні інфекції у 0 %, 0 % і 1 %, переломи у 1 %, 1 % і 1 % і шлунково-кишкові ускладнення у 32 %, 21 % і 17 % пацієнтів відповідно [31].

У згаданому раніше метааналізі Li та співавт. (2022) [59], порівнюючи комбіновану терапію арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2 з монотерапією арГПП-1 чи іНЗКТГ-2 серед 1895 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, залучених до 8-ми РКД, додавання арГПП-1 до лікування іНЗКТГ-2 показало, що припинення прийому препарату, діарея, нудота, блювання та інфекції статевих органів частіше спостерігалися при комбінованій терапії. Навпаки, додавання іНЗКТГ-2 до лікування арГПП-1 продемонструвало лише збільшення частоти генітальних інфекцій. Не було жодних доказів, які б демонстрували інші істотні відмінності в питаннях безпеки (наприклад, серйозні побічні ефекти) між комбінованою терапією арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2 та монотерапією арГПП-1 або іНЗКТГ-2 [59]. Ці дані підкреслюють важливість ретельного моніторингу профілю безпеки комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ-2 у рутинній клінічній практиці.

Профілі пацієнтів, які можуть отримати користь від комбінованої терапії арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2

Представлені сукупні докази підтверджують переваги комбінованої терапії арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2 щодо метаболічних, серцево-судинних і ниркових захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Щодо їх метаболічних ефектів, комбінація арГПП-1 та іНЗКТГ-2 значно знижує рівень HbA1c, масу тіла та САТ, з додатковим впливом на втрату ваги та САТ, але не на HbA1c [35, 57, 58, 59]. Тому ми наполегливо заохочуємо застосовувати комбіновану терапію арГПП-1 плюс

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

іНЗКТГ-2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з неконтрольованими метаболічними ризиками, тобто особливо тих, кому потрібно схуднути та / або контролювати високий артеріальний тиск.

Що стосується серцево-судинних ефектів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, як арГПП-1, так і іНЗКТГ-2, як було показано, знижують ризик MACE (серцево-судинної смерті, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту), при цьому арГПП-1 більшою мірою знижують ризик нефатального інсульту [3, 6]. Таким чином, у повній згоді з нещодавнім консенсусним звітом ADA-EASD [6], ми також заохочуємо застосування комбінованої терапії арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу із встановленим АССЗ (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання або захворювання периферичних артерій) або численні фактори ризику АССЗ (наприклад, вік ≥ 55 років, ожиріння, дисліпідемія, гіпертонія, поточне вживання тютюну, гіпертрофія лівого шлуночка та / або протеїнурія), у яких HbA1c залишається субоптимальним, незважаючи на початкове лікування лише одним із цих агентів.

З точки зору впливу на нирки, доказів щодо іНЗКТГ-2 у запобіганні нирковій недостатності більше, ніж для арГПП-1, які продемонстрували сприятливий вплив на альбумінурію, а не на кінцеві ренальні точки [3, 6, 8]. Отже, у пацієнтів із ХХН та рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м^2 ми віддаємо перевагу використанню іНЗКТГ-2 для уповільнення прогресування захворювання нирок [6, 27]. Однак арГПП-1 слід розглядати як додаткову терапію для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ХХН у разі стійкої альбумінурії та / або неконтрольованих метаболічних ризиків (тобто неадекватний контроль глікемії, гіпертонія, надмірна вага / ожиріння).

На тлі СН іНЗКТГ-2 знижує ризик розвитку СН, незалежно від фракції викиду чи статусу діабету [6, 28, 76, 79]. Таким чином, пацієнтам із серцевою недостатністю в анамнезі ми заохочуємо застосування іНЗКТГ-2. Проте ми вважаємо, що арГПП-1 слід уникати людям із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду, доки не буде отримано надійних доказів користі в цій групі. У FIGHT [80] і LIVE [81] РКД, проведених у пацієнтів із серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду з цукровим діабетом 2-го типу та без нього, лікування ліраглутидом порівняно з плацебо не продемонструвало сприятливого впливу на функцію лівого шлуночка з тенденцією до погіршення [80, 81]. Дійсно, хронотропні ефекти арГПП-1 можуть бути шкідливими для пацієнтів із серцевою недостатністю, оскільки більш висока симпатична активність сприяє захворюваності та смертності [20]. Крім того, ослаблені або літні пацієнти з саркопенією не підходять для комбінованої терапії арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2, оскільки це може призвести до швидкого та значного зниження маси тіла [82].

Незважаючи на потенціал комбінованої терапії арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2 для покращення метаболічних, серцево-судинних і ниркових траєкторій, кілька факторів можуть затримати застосування цієї комбінації, як звичайної практики, і більшість пацієнтів із цукровим діабетом 2-го з АССЗ або з високим ризиком АССЗ залишаються неадекватно лікованими. Дійсно, багатонаціональне перехресне дослідження CAPTURE [83], яке включало 9823 дорослих із цукровим діабетом 2-го типу, виявило, що менше ніж 25 % пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу призначають цукрознижувальний засіб із доведеною користю для серцево-судинної системи [83]. Наскільки нам відомо, немає опублікованих досліджень, які б оцінювали економічну ефективність комбінації арГПП-1 та іНЗКТГ-2. Нещодавно Чой та колеги оцінили економічну ефективність іНЗКТГ-2 та арГПП-1, взятих окремо, як терапії першої лінії для американських пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, порівняно з метформіном як терапією першої лінії. Вони виявили, що, будучи препаратами першого ряду, іНЗКТГ-2 і арГПП-1 покращуватимуть результати лікування цукрового діабету 2-го типу, але їх вартість повинна знизитися принаймні на 70 %, щоб бути економічно ефективними [84]. Однак ми припускаємо, що оцінки економічної ефективності можуть відрізнятися від однієї популяції до іншої та залежно від тягаря захворювання, і такі результати можуть відрізнятися для популяції, для якої підходить комбінація арГПП-1 та іНЗКТГ-2. У деяких

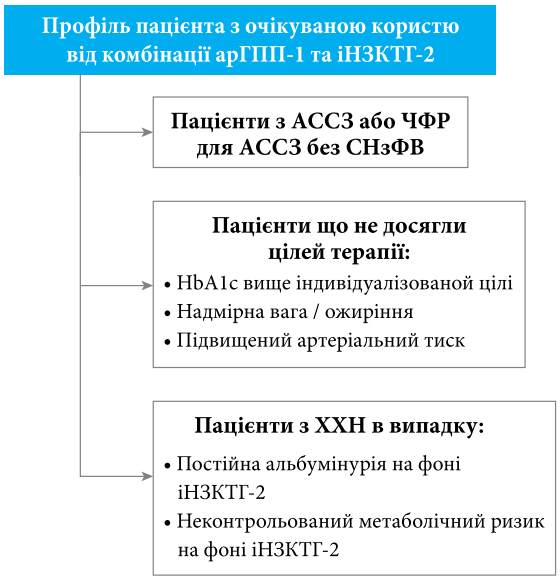


Рис. 2. *Призначення комбінованої терапії агоністом рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу*

Примітки: арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; іНЗКТГ-2 — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; АССЗ — атеросклеротичне серцево-судинне захворювання; ХХН — хронічна хвороба нирок; HbA1c — гемоглобін A1c; СНзФВ — серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ЧФР — численні фактори ризику. *— ЧФР включає похилий вік, гіпертонію, дисліпідемію, куріння, ожиріння, протеїнурію та гіпертрофію лівого шлуночка. ** — Слід уникати арГПП-1 у пацієнтів із СНзФВ, оскільки вони не продемонстрували сприятливого впливу на функцію лівого шлуночка з тенденцією до пошкодження.

країнах відшкодування та витрати, пов'язані з поліпрагмазією, ймовірно, будуть проблемою, пов'язаною з комбінованою терапією арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2. У реальній практиці застосування іНЗКТГ-2 та арГПП-1, швидше за все, буде розпочато послідовно, а не одночасно, не лише з економічних причин, але й для покращення прихильності до лікування [1]. Отже, необхідні подальші дослідження, щоб отримати дані щодо економічної ефективності комбінації в різних умовах.

Загалом, при призначенні комбінованої терапії арГПП-1 плюс іНЗКТГ-2 важливо прийняти індивідуальний підхід до терапії з урахуванням індивідуальних уподобань, вартості та охоплення, профілю небажаних явищ, враховувати співвідношення функції нирок і цукрознижувальної ефективності, бажання схуднути та супутні захворювання [6, 22, 24]. На щастя, комбінацію іНЗКТГ-2 та арГПП-1 можна використовувати незалежно від основного протидіабетичного лікування, особливо метформіну, оскільки їх переваги не залежать від будь-яких інших препаратів, що застосовуються одночасно [11]. На рисунку 2 запропоновано алгоритм прийняття рішення для призначення комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ-2 пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу.

Скорочення

ADA — Американська діабетична асоціація;
АССЗ —атеросклеротичні серцево-судинні захворювання;
ДІ — довірчий інтервал;
ХХН — хронічна хвороба нирок;
CVOT — дослідження серцево-судинних наслідків;
EASD — Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету;
рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації;
арГПП-1 — агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1;
HbA1c — гемоглобін A1c;
СН — серцева недостатність;
ГСН — госпіталізація з приводу серцевої недостатності;
HR — коефіцієнт ризику;
MACE — основні несприятливі серцево-судинні події;
OR — відношення шансів;
РКД — рандомізоване контрольоване дослідження;
RR — відносний ризик;
САТ — систолічний артеріальний тиск;
іНЗКТГ-2 — інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу;
ЦД — цукровий діабет.

Вперше опубліковано: *Gourdy et al. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patientswith type 2 diabetes mellitus (T2DM). Cardiovascular Diabetology (2023) 22:79*
https://doi.org/10.1186/s12933-023-01798-4
Стаття надрукована за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0 International.

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

Література

1. Diaz-Trastoy O, Villar-Taibo R, Sifontes-Dub.n M, Mozo-Pe.alver H, Bernabeu-Mor.n I, Cabezas-Agr.cola JM, et al. GLP1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor combination: an effective approach in real-world clinical practice. Clin Ther. 2020;42(2):e1–12.
2. Cheng AYY. Why choose between SGLT2 inhibitors and GLP1-RA when you can use both?: the time to act is now. Circulation. 2021;143(8):780–2.
3. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonistsand sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus.
4. Circulation. 2019;139(17):2022–31.
5. Goldenberg RM, Ahooja V, Clemens KK, Gilbert JD, Poddar M, Verma S. Practical considerations and rationale for glucagon-like peptide-1receptor agonist plus sodium-dependent glucose cotransporter-2 inhibitor combination therapy in type 2 diabetes. Can J Diabetes. 2021;45(3):291–302.
6. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):189.
7. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022;45(11):2753–86.
8. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S140–57.
9. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO). Diabetes Care. 2022;45(12):3075–90.
10. Anderson JE. Combining glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors to target multiple organ defects in type 2 diabetes. Diabetes Spectr. 2020;33(2):165–74.
11. Fr.as JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Ohman P, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, doubleblind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(12):1004–16.
12. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. Diabetes Obes Metab. 2017;19(10):1353–62.
13. Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, Glynn RJ, Tong A, Patorno E. Risk of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after addition of SGLT2 inhibitors versus sulfonylureas to baseline GLP-1RA therapy. Circulation. 2021;143(8):770–9.
14. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R, et al. Efpeglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose co-transporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. Circulation. 2022;145(8):565–74.
15. Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. Circulation. 2022;146(18):1383–405.
16. Bertoccini L, Baroni MG. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: new insights and opportunities for cardiovascular protection. Adv Exp Med Biol. 2021;1307:193–212.
17. Lo CWH, Fei Y, Cheung BMY. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes. Card Fail Rev. 2021;7: e04.
18. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. Mol Metab. 2021;46: 101102.
19. Chen YC, Jandeleit-Dahm K, Peter K. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin stabilizes diabetes-induced atheroscleroticplaque instability. J Am Heart Assoc. 2022;11(1): e022761.
20. Nagahisa T, Saisho Y. Cardiorenal protection: potential of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Ther. 2019;10(5):1733–52.
21. Sridhar VS, Dubrofsky L, Boulet J, Cherney DZ. Making a case for the combined use of SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists for cardiorenal protection. J Bras Nefrol. 2020;42(4):467–77.
22. Vosoughi K, Atieh J, Khanna L, Khoshbin K, Prokop LJ, Davitkov P, et al. Association of glucagon-like peptide 1 analogs and agonists administered for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and network meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021;42: 101213.
23. Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, Bernier M, Cheng AYY, Cherney DZI, et al. 2022 Canadian Cardiovascular Society guideline for use of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for cardiorenal risk reduction in adults. Can J Cardiol. 2022;38(8):1153–67.
24. Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E, Leelarathna L, Thabit H, Emsley R, et al. Primary prevention of cardiovascular and heart failure events with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and their combination in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2022;45(4):909–18.
25. Caruso I, Cignarelli A, Sorice GP, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Cardiovascular and renal effectiveness of GLP-1 receptor agonists vs. other glucose-lowering drugs in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of real-world studies. Metabolites. 2022;12(2):183.
26. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2021;384(2):129–39.
27. Koufakis T, Vas P, Maltese G, Kotsa K. Antiatherosclerotic effects of sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors: an underrecognized piece of the big puzzle? J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(10):e4244–5.
28. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117–27.
29. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet. 2022;400(10354):757–67.
30. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653–62.
31. Jabbour SA, Fr.as JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Ohman P. Effects ofexenatide once weekly plus dapagliflozin, exenatide once weekly, or dapagliflozin, added to metformin monotherapy, on body weight, systolic blood pressure, and triglycerides in patients with type 2 diabetes in the DURATION-8 study. Diabetes Obes Metab. 2018;20(6):1515–9.
32. Ludvik B, Fr.as JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(5):370–81.
33. Philis-Tsimikas A, Billings LK, Busch R, Portillo CM, Sahay R, Halladin N, et al. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy: a randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2019;21(6):1399–408.
34. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):356–67.
35. Blonde L, Belousova L, Fainberg U, Garcia-Hernandez PA, Jain SM, Kaltoft MS, et al. Liraglutide as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: LIRAADD2SGLT2i, a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2020;22(6):929–37.
36. Ali AM, Martinez R, Al-Jobori H, Adams J, Triplitt C, DeFronzo R, et al. Combination therapy with canagliflozin plus liraglutide exerts additive effect on weight loss, but not on HbA1c, in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2020;43(6):1234–41.
37. Jabbour SA, Fr.as JP, Ahmed A, Hardy E, Choi J, Sj.str.m CD, et al. Efficacy and safety over 2 years of exenatide plus dapagliflozin in the DURATION-8 study: a multicenter, double-

blind, phase 3, randomized controlled trial. Diabetes Care. 2020;43(10):2528–36.
38. Harreiter J, Just I, Leutner M, Bastian M, Brath H, Schelkshorn C, et al. Combined exenatide and dapagliflozin has no additive effects on reduction of hepatocellular lipids despite better glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: EXENDA, a 24-week, prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. Diabetes Obes Metab. 2021;23(5):1129–39.
39. Harashima SI, Inagaki N, Kondo K, Maruyama N, Otsuka M, Kawaguchi Y, et al. Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to a glucagonlike peptide-1 receptor agonist in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week, open-label, phase IV study. Diabetes Obes Metab. 2018;20(7):1770–5.
40. Seino Y, Yabe D, Sasaki T, Fukatsu A, Imazeki H, Ochiai H, et al. Sodiumglucose cotransporter-2 inhibitor luseogliflozin added to glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide improves glycemic control with bodyweight and fat mass reductions in Japanese patients with type 2 diabetes: a 52-week, open-label, single-arm study. J Diabetes Investig. 2018;9(2):332–40.
41. Ishihara H, Yamaguchi S, Nakao I, Sakatani T. Ipragliflozin add-on therapy to a GLP-1 receptor agonist in Japanese patients with type 2 diabetes (AGATE): a 52-week open-label study. Diabetes Ther. 2018;9(4):1549–67.
42. Terauchi Y, Fujiwara H, Kurihara Y, Suganami H, Tamura M, Senda M, et al. Long-term safety and efficacy of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, tofogliflozin, added on glucagon-like peptide-1 receptor agonist in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 52-week open-label, multicenter, post-marketing clinical study. J Diabetes Investig. 2019;10(6):1518–26.
43. Deol H, Lekkakou L, Viswanath AK, Pappachan JM. Combination therapy with GLP-1 analogues and SGLT-2 inhibitors in the management of diabesity: the real world experience. Endocrine. 2017;55(1):173–8.
44. Jensen MH, Kjolby M, Hejlesen O, Jakobsen PE, Vestergaard P. Risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and all-cause mortality for widely used antihyperglycemic dual and triple therapies for type 2 diabetes management: a cohort study of all Danish users. Diabetes Care. 2020;43(6):1209–18.
45. Saroka RM, Kane MP, Busch RS, Watsky J, Hamilton RA. SGLT-2 inhibitor therapy added to GLP-1 agonist therapy in the management of T2DM. Endocr Pract. 2015;21(12):1315–22.
46. Curtis L, Humayun MA, Walker J, Hampton K, Partridge H. Addition of SGLT2 inhibitor to GLP-1 agonist therapy in people with type 2 diabetes and suboptimal glycaemic control. Pract Diabetes. 2016;33(4):129–32.
47. Gorgojo-Mart.nez JJ, Serrano-Moreno C, Sanz-Velasco A, Feo-Ortega G, Almodovar-Ruiz F. Real-world effectiveness and safety of dapagliflozin therapy added to a GLP1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27(2):129–37.
48. Goncalves E, Bell DSH. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: sequential or simultaneous start? Diabetes Obes Metab. 2017;19(6):909–11.
49. Ghosal S, Sinha B. Liraglutide and dulaglutide therapy in addition to SGLT-2 inhibitor and metformin treatment in Indian type 2 diabetics: a real world retrospective observational study. Clin Diabetes Endocrinol. 2018;4:11.
50. Carretero G.mez J, Ar.valoLorido JC, G.mez Huelgas R, Garc.a de Lucas D, Mateos Polo L, Varela Aguilar JM, et al. Combination therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in older patients with type 2 diabetes: a real-world evidence study. Can J Diabetes. 2019;43(3):186–92.
51. Berkovic MC, Bilic-Curcic I, Bozek T, Mahecic DH, Majanovic SK, Canecki-Varzic S, et al. Glucagon-like-1 receptor agonists and sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors combination-are we exploiting their full potential in a real life setting? World J Diabetes. 2020;11(11):540–52.
52. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Mathieu C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2016;18(1):82–91.
53. Clegg LE, Penland RC, Bachina S, Boulton DW, Thuresson M, Heerspink HJL, et al. Effects of exenatide and open-label SGLT2 inhibitor treatment, given in parallel or sequentially, on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: insights from the EXSCEL trial. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):138.
54. Arnott C, Neuen BL, Heerspink HJL, Figtree GA, Kosiborod M, Lam CS, et al. The effects of combination canagliflozin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on intermediate markers of cardiovascular risk in the CANVAS program. Int J Cardiol. 2020;318:126–9.
55. Cahn A, Wiviott SD, Mosenzon O, Murphy SA, Goodrich EL, Yanuv I, et al. Cardiorenal outcomes with dapagliflozin by baseline glucose-lowering agents: post hoc analyses from DECLARE-TIMI 58. Diabetes Obes Metab. 2021;23(1):29–38.
56. Lundkvist P, Sj.str.m CD, Amini S, Pereira MJ, Johnsson E, Eriksson JW. Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: a 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19(1):49–60.
57. Pereira MJ, Lundkvist P, Kamble PG, Lau J, Martins JG, Sj.str.m CD, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin plus once-weekly exenatide versus placebo in individuals with obesity and without diabetes: metabolic effects and markers associated with bodyweight loss. Diabetes Ther. 2018;9(4):1511–32.
58. Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P, Malandris K, Avgerinos I, LiakosA, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2020;22(10):1857–68.
59. Guo M, Gu J, Teng F, Chen J, Ma X, Chen Q, et al. The efficacy and safety of combinations of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes or obese adults: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2020;67(2):294–304.
60. Li C, Luo J, Jiang M, Wang K. The efficacy and safety of the combination therapy with GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;13: 838277.
61. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(13):1228–39.
62. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347–57.
63. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385(10):896–907.
64. Loyo P, Bohra C, Bhatia K, Baruch L, Eng C, Peters JJ. Additive cardiovascular risk reduction of GLP1a and SGLT2i in diabetic patients with atherosclerotic disease. J Am Coll Cardiol. 2022;79(9 Supplement):1430.
65. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of glucagonlike peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Intern Med. 2022;182(5):513–9.
66. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li W, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2022;377: e068882.
67. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1233–41.
68. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, J.dar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834–44.
69. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311–22.
70. Hu W, Song R, Cheng R, Liu C, Guo R, Tang W, et al. Use of GLP-1 receptor agonists and occurrence of thyroid disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13: 927859.
71. Kristensen SL, R.rth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(10):776–85.

72. Feldman-Billard S, Larger, Massin P. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. Diabetes Metab. 2018;44(1):4–14.
73. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017;7(1):2824.
74. Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompoint S, Lam CSP, et al. Sodiumglucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2020;9(3): e014908.
75. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. Diabetes Care. 2015;38(9):1638–42.
76. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644–57.
77. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet. 2022;400(10365):1788–801.
78. Paul SK, Bhatt DL, Montvida O. The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: real-world study. Eur Heart J. 2021;42(18):1728–38.
79. Consoli A, Formoso G, Baldassarre MPA, Febo F. A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(3):293–302.
80. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263–421.
81. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;316(5):500–8.
82. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)—a multicentre, double-blind, randomised, placebocontrolled trial. Eur J Heart Fail. 2017;19(1):69–77.
83. Sinclair AJ, Pennells D, Abdelhafiz AH. Hypoglycaemic therapy in frail older people with type 2 diabetes mellitus—a choice determined by metabolic phenotype. Aging Clin Exp Res. 2022;34(9):1949–67.
84. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, Bayram F, Darmon P, Davis TME, et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):154.
85. Choi JG, Winn AN, Skandari MR, Franco MI, Staab EM, Alexander J, et al. First-line therapy for type 2 diabetes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a cost-effectiveness study. Ann Intern Med. 2022;175(10):1392–400.
86. Lee MMY, Kristensen SL, Gerstein HC, McMurray JJV, Sattar N. Cardiovascular and mortality outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis with the FREEDOM cardiovascular outcomes trial. Diabetes Metab Syndr. 2022;16(1): 102382.
87. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo- Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. JAMA Cardiol. 2021;6(2):148–58.
88. Kawanami D, Takashi Y. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: from clinical outcomes to mechanisms. Front Pharmacol. 2020;11:967.

Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM)

Pierre Gourdy, Patrice Darmon, Franois Dievart, Jean-Michel Halimi, Bruno Guerci

Abstract

Due to their cardiovascular protective effect, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) represent breakthrough therapies for type 2 diabetes mellitus (T2DM). In this review article, we discuss the mechanistic and clinical synergies that make the combined use of GLP-1RAs and SGLT2is appealing in patients with T2DM. Overall, the presented cumulative evidence supports the benefits of GLP-1RA plus SGLT2i combination therapy on metabolic-cardiovascular-renal disease in patients with T2DM, with a low hypoglycemia risk. Accordingly, we encourage the adoption of GLP-1RA plus SGLT2i combination therapy in patients with T2DM and established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) or multiple risk factors for ASCVD (i.e., age ≥ 55 years, overweight/obesity, dyslipidemia, hypertension, current tobacco use, left ventricular hypertrophy, and/or proteinuria).

Regarding renal effects, the evidence of SGLT2is in preventing kidney failure is more abundant than for GLP-1RAs, which showed a beneficial effect on albuminuria but not on hard kidney endpoints. Hence, in case of persistent albuminuria and/or uncontrolled metabolic risks (i.e., inadequate glycemic control, hypertension, overweight/obesity) on SGLT2i therapy, GLP-1RAs should be considered as the preferential add-on therapy in T2DM patients with chronic kidney disease. Despite the potential clinical benefits of GLP-1RA plus SGLT2i combination therapy in patients with T2DM, several factors may delay this combination to become a common practice soon, such as reimbursement and costs associated with polypharmacy. Altogether, when administering GLP-1RA plus SGLT2i combination therapy, it is important to adopt an individualized approach to therapy taking into account individual preferences, costs and coverage, toxicity profile, consideration of kidney function and glucose-lowering efficacy, desire for weight loss, and comorbidities.

Keywords: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, Type 2 diabetes mellitus, Combination therapy, Cardiovascular protection

Цукровий діабет. Клінічна настанова, заснована на доказах

Міністерство охорони здоров'я України
Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України

Цукровий діабет належить до числа найбільш поширених захворювань людини. В різних країнах світу кількість хворих на цукровий діабет складає 4-7 % від загальної популяції. З віком захворюваність на цукровий діабет збільшується і після 65-ти років досягає 10-15 %. Поширеність цукрового діабету у світі має суттєву тенденцію до збільшення. Порівняння поширеності цукрового діабету свідчить, що у розвинутих країнах значний приріст діабету прогнозується на 2030 рік у людей старших 65-ти років; у той же час для країн, які розвиваються, властиве збільшення числа хворих на діабет у віці 45-64 років. Сьогодні у світі нараховується 371 млн хворих, а до 2025 року очікується 552 млн хворих на цукровий діабет. Епідеміологічні дослідження цукрового діабету в Україні свідчать про постійне збільшення числа хворих.

Дана клінічна настанова (КН) є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови Американської діабетичної асоціації American Diabetes Association (ADA) Releases Standards of Medical Care in Diabetes, 2021, USA, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту — Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

Запропонована КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не є гарантією успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. КН «Цукровий діабет» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

10. Серцево-судинні захворювання та управління ризиками: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССС3), визначені, як ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярна хвороба або хвороба периферичних артерій, які, вважаються, мають атеросклеротичне походження, являються провідною причиною захворюваності та смертності у хворих на цукровий діабет і призводять до приблизно 37,3 мільярда доларів витрат на рік щодо серцево-судинній патології, пов'язаній з діабетом (1). Загальні патологічні стани, що

Продовження. Початок у №1, №2 2023 журналу Діабет Ожиріння Метаболічний синдром.— Прим. ред.

поєднуються із діабетом 2 типу (наприклад, гіпертензія та дисліпідемія) є факторами ризику розвитку АССС3, а сам діабет несе незалежний ризик. Численні дослідження показали ефективність контролю за окремими серцево-судинними факторами ризику у запобіганні або уповільненні АССС3 у людей з діабетом. Особливою перевагою є одночасне вирішення багатьох факторів серцево-судинного ризику. Під поточною парадигмою модифікації агресивного фактора ризику у хворих на цукровий діабет, є дані, що показники 10-річного ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) серед дорослих у США з діабетом значно покращились за останнє десятиліття (2), а рівень захворюваності та смертності від АССС3 зменшився (3, 4).

Серцева недостатність – одна з основних причин захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань. Нещодавні дослідження встановили, що частота госпіталізацій з приводу серцевої недостатності (з урахуванням віку та статі), була вдвічі вищою у пацієнтів з діабетом порівняно з тими, хто його не мав (5, 6). Люди з діабетом можуть мати серцеву недостатність із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) або зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ). Артеріальна гіпертензія часто є попередником серцевої недостатності будь-якого з типів, як і АССС3 може співіснувати з будь-яким типом (7), тоді як попередній інфаркт міокарда (ІМ) часто є основним фактором в знижені фракції викиду СНзнФВ. Останні випробування продемонстрували зниження частоти госпіталізації з приводу серцевої недостатності, включаючи пацієнтів з діабетом 2 типу, у більшості з яких також спостерігались АССС3 та використовувались інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 (НЗКТГ2) (SGLT2) (8-10).

З метою профілактики та лікування як АССС3, так і серцевої недостатності, слід систематично оцінювати фактори серцево-судинного ризику, принаймні, щороку в усіх пацієнтів з ЦД. Ці фактори ризику включають ожиріння/надмірну вагу, гіпертонію, дисліпідемію, куріння, сімейну історію передчасної ішемічної хвороби, хронічну хворобу нирок та наявність альбумінурії. Модифіковані аномальні фактори ризику слід розглядати, як описано у цих рекомендаціях. Примітно, що більшість доказів, що підтверджують вплив у зниженні серцево-судинного ризику при цукровому діабеті, надходять саме із випробувань у пацієнтів із діабетом 2 типу. Декілька досліджень були спеціально розроблені для оцінки впливу стратегій зменшення серцево-судинного ризику у пацієнтів з ЦД 1 типу.

Калькулятор ризику

Американський коледж кардіологів/Американська асоціація серця АССС3 калькулятор ризику (American Heart Association ASCVD risk Calculator (Risk Estimator Plus)), взагалі, є корисним інструментом для оцінки 10-річного ризику першої події АССС3 (доступний в Інтернеті за адресою tools.acc.org/ASCVD-Risk-EstimatorPlus). Калькулятор оцінює діабет як фактор ризику, оскільки сам по собі ЦД підвищує ризик розвитку АССЗ, хоча слід визнати, що ці калькулятори ризику не враховують тривалості ЦД або наявності ускладнень діабету, таких як альбумінурія. Хоча деяка варіабельність у калібруванні у різних підгрупах існує, у тому числі за статтю, расою та ЦД, загалом прогноз ризику не відрізняється у тих, хто має або не має ЦД (11-14), валідуючи використання калькуляторів ризику у людей із діабетом. Слід оцінити 10-річний ризик першої події АССС3, щоб краще вивчити ризик АССЗ та вдосконалити протокол терапії, як описано нижче.

Нещодавно, бали ризиків та інші серцево-судинні біомаркери були розроблені для стратифікації ризику у пацієнтів із вторинною профілактикою (тобто тих, хто вже має підвищений ризик, оскільки має АССС3), але вони ще не широко використовуються (15,16). Тепер, коли доступні нові, більш дорогі ліпідознижуючі препарати, використання цих оцінок ризику може допомогти націлити цю нову терапію на пацієнтів з підвищеним ризиком АССС3 у майбутньому.

Гіпертензія/контроль артеріального тиску

Гіпертонія, визначається, як встановлений артеріальний тиск ≥140/90 мм рт.ст., для пацієнтів із діабетом 1 або 2 типу. Гіпертонія є основним фактором ризику як АССС3, так і мікросудинних ускладнень. Більше того,

численні дослідження показали, що антигіпертензивна терапія зменшує події АССС3, серцеву недостатність та мікросудинні ускладнення. Будь ласка, зверніться до судження Американської діабетичної асоціації (ADA) «Діабет та гіпертонія», щоб отримати детальний огляд епідеміології, діагностики та лікування гіпертонії (17).

Скринінг та діагностика

Рекомендації

10.1 Кров'яний тиск слід вимірювати під час кожного звичайного візиту до клініки. Пацієнтам, у яких виявлено підвищений артеріальний тиск (≥ 140/90 мм рт.ст.) його необхідно підтвердити за допомогою кількох показань, включаючи вимірювання в окремий день, для діагностики гіпертонії. **B**

10.2 Усі пацієнти з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом повинні контролювати свій кров'яний тиск вдома. **B**

Артеріальний тиск повинен вимірюватися під час кожного планового клінічного візиту кваліфікованою особою з дотриманням вказівок, встановлених для загальної популяції: вимірювання в сидячому положенні, ноги на підлозі та рука на рівні серця після 5 хв відпочинку. Розмір манжети повинен відповідати окружності плеча. Підвищений рівень має бути підтверджений в інший окремий день. Постуральні зміни артеріального тиску та пульс можуть свідчити про автономну нейропатію, тому потребують корекції цільових показників артеріального тиску. Ортостатичні вимірювання артеріального тиску слід перевіряти під час першого відвідування та відповідно до вказівок.

Самоконтроль артеріального тиску вдома та цілодобовий амбулаторний контроль артеріального тиску можуть підтвердити гіпертонію білого халату, масковану гіпертензію або інші розбіжності між «офісним» та «справжнім» артеріальним тиском (17). На додаток до підтвердження або спростування діагнозу гіпертонії, аналіз артеріального тиску виміряного вдома може бути корисним для моніторингу антигіпертензивного лікування. Дослідження осіб, які не страждають на діабет, показали, що домашні вимірювання можуть краще корелювати з ризиком АССЗ, ніж «офісні» вимірювання (18, 19). Більше того, домашній контроль артеріального тиску може поліпшити прихильність пацієнтів до лікування і, таким чином, допомогти зменшити серцево-судинний ризик (20).

Цілі лікування

Рекомендації

10.3 Для пацієнтів з ЦД та АГ цільові показники артеріального тиску слід індивідуалізувати через спільний процес прийняття рішень, який стосується серцево-судинного ризику, потенційних несприятливих ефектів антигіпертензивної терапії та уподобань пацієнтів. **C**

10.4 Для осіб з ЦД та АГ з підвищеним серцево-судинним ризиком (наявне атеросклеротичне серцево-судинне захворювання [АССЗ] або 10-річний ризик АССЗ ≥ 15 %), цільовий показник артеріального тиску < 130/80 мм рт.ст. **C**

10.5 Осіб, хворих на ЦД та АГ з меншим ризиком серцево-судинних захворювань (10-річний ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань < 15 %), слід лікувати до цільового показника артеріального тиску < 140/90 мм рт.ст. **A**

10.6 У вагітних пацієнток з ЦД та раніше існуючою гіпертензією пропонується показник артеріального тиску 110-135/85 мм рт.ст. з метою зменшення ризику прискорення гіпертензії вагітних А та мінімізації порушення росту плода. **E**

Рандомізовані клінічні дослідження однозначно продемонстрували, що лікування гіпертонії до артеріального тиску < 140/90 мм рт.ст. зменшує серцево-судинні події, а також мікросудинні ускладнення (21-27). Отже, пацієнтам із ЦД 1 або 2 типу, у яких спостерігається гіпертонія, слід, як мінімум, дотримуватися показників тиску крові, що становлять < 140/90 мм рт.ст. Переваги та ризики посилення антигіпертензивної терапії для досягнення цільового кров'яного тиску нижче < 140/90 мм рт.ст. (наприклад, < 130/80 або < 120/80 мм рт.ст.) були оцінені у великих рандомізованих клінічних випробуваннях та метааналізі клінічних досліджень. Слід зазначити, що відсутні якісні дані, що дозволяють встановити цільові показники артеріального тиску при цукровому діабеті 1 типу.

Таблиця 10.1. *Рандомізовані контрольовані дослідження стратегій інтенсивного лікування гіпертонії проти стандартних*

Дослід-ження	Популяція	Інтансивна стратегія	Стандартна стратегія	Висновки
ACCORD BP (28)	4733 учасники з ЦД 2 типу у віці 40-79 років із попередніми ознаками серцево-судинних захворювань або багатьох серцево-судинних факторів ризику	Цільовий САТ: <120 мм рт.ст. Досягнуто (середнє) САТ/ДАТ: 119,3/ 64,4 мм рт.ст.	Цільовий САТ: 130-140 мм рт.ст. Досягнуто (середнє) САТ/ДАТ: 13,5/70,5 мм рт.ст.	• Немає переваг у первинній кінцевій точці: сукупність нефатального ІМ, нефатального інсульту та смерті від серцево- судинних захворювань • Ризик інсульту зменшився на 41 % завдяки інтенсивному контролю, що не підтримується шляхом подальшого спостереження після періоду активного лікування • Побічні явища більш поширені в групі інтенсивного лікування, особливо підвищення креатиніну в сироватці крові та порушення електролітного балансу
ADVANCE BP (2)	11 140 учасників з ЦД 2 типу у віці 55 років і старше з попередніми ознаками серцево- судинних захворювань або багатьох серцево- судинних факторів ризику	Втручання: одноразова таблетка, комбінація фіксованих доз периндоприлу та індапаміду Досягнутий (середній) САТ/ДАТ: 136/73 мм рт.ст.	Контроль: плацебо Досягнуто (середнє) САТ/ДАТ: 141,6/75,2 мм рт.ст.	• Втручання зменшило ризик первинної комбінованої кінцевої точки великих макро- та мікросудинних подій (9 %), смерті з будь-якої причини (14 %) та смерті від серцево-судинних захворювань (18 %) • 6-річне спостереження показало, що зниження ризику смерті в групі втручання було послаблене, але все ще значне (198)
HOT (199)	18 790 учасників, у тому числі 1501 з цукровим діабетом	Цільовий САТ: ≤ 80 мм рт.ст.	Цільовий САТ: ≤ 90 мм рт.ст.	• У загальному дослідженні не було жодної користі для серцево- судинної системи при більш інтенсивних цілях • У субпопуляції з діабетом інтенсивне цільове значення ДАТ було пов'язане зі значно зниженим ризиком (51 %) серцево-судинних подій
SPRINT (40)	9361 учасник без діабету	Цільовий САТ: < 120 мм рт.ст. Досягнутий (середній) САТ 121,4 мм рт.ст.	Цільовий САТ: < 140 мм рт.ст. Досягнутий (середній) САТ 136,2 мм рт.ст.	• Інтенсивний цільовий САТ знижує ризик первинного композиту • результат 25 % (ІМ, ГКС, інсульт, серцева недостатність і смерть внаслідок ССЗ) • Інтенсивна мета знизила ризик смерті на 27 % • Інтенсивна терапія підвищує ризик електролітних аномалій та ГПН

Примітки: ACCORD BP, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure trial; ГКС, гострий коронарний синдром; ADVANCE BP, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation–Blood Pressure test; ГПН, гостре ураження нирок; ССЗ, серцево-судинні захворювання; ДАТ, діастолічний АТ; HOT, випробування оптимального лікування гіпертонії; ІМ, інфаркт міокарда; САТ, систолічний артеріальний тиск; SPRINT, дослідження систолічного артеріального тиску; ЦД 2 типу, діабет 2 типу. Дані з цієї таблиці також можна знайти в положеннях ADA «Діабет і гіпертонія» (17).

Рандомізовані контрольовані випробування інтенсивного у порівнянні із стандартним контролем артеріального тиску

Дослідження «Дія для контролю серцево-судинного ризику артеріального тиску при цукровому діабеті» (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure (ACCORD BP)) надає чітку оцінку користі та ризикам інтенсивного контролю артеріального тиску серед людей із ЦД 2 типу (28). У ACCORD BP, при порівнянні стандартного контролю артеріального тиску (цільовий систолічний артеріальний тиск, < 140 мм рт.ст.) з інтенсивним контролем артеріального тиску (цільовий систолічний артеріальний тиск, < 120 мм рт.ст.) вказано на відсутність зменшення загальних основних атеросклеротичних серцево-судинних подій,

але наявність зменшення ризику інсульту за рахунок збільшення небажаних явищ (таблиця 10.1). Результати ACCORD BP дають можливість припустити, що показники артеріального тиску більш інтенсивні, ніж < 140/90 мм рт.ст., швидше за все, не покращать серцево-судинні результати серед більшості людей з ЦД 2 типу, але можуть бути зрозумілими для пацієнтів, що можуть мати найбільшу користь від отриманої інформації про тягар лікування, побічні ефекти та витрати, як обговорюється нижче.

Додаткові дослідження, такі як Інтервенційне Дослідження Систолічного Артеріального Тиску (Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)) та дослідження по Оптимальному Лікуванню Гіпертонії (Hypertension Optimal Treatment (HOT)), також вивчали ефективність інтенсивного у порівняні зі стандартним контролем (таблиця 10.1), хоча, актуальність цих результатів для хворих на діабет менш зрозуміла. Дослідження «Менеджмент цукрового діабету та судинних захворювань: Контрольована оцінка препарату Претеракс та Діамікрон MR — Артеріальний Тиск» (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation–Blood Pressure (ADVANCE BP)), не проводило явне тестування на цільові показники артеріального тиску (29); досягнутий показник артеріального тиску у групі втручання був вищим, ніж в групі інтенсивного лікування ACCORD BP, і відповідав цільовому артеріальному тиску < 140/90 мм рт.ст. Примітно, що ACCORD BP і SPRINT оцінювали артеріальний тиск за допомогою автоматизованого офісного вимірювання тиску, що дає значення, як правило, нижчі, ніж типові показники артеріального тиску, приблизно на 5-10 мм рт.ст. (30), пропонується, що при впровадженні протоколів ACCORD BP або SPRINT в амбулаторних умовах, можливо знадобиться встановлення більших ніж 120 мм рт.ст. цільових показників систолічного тиску, наприклад, 130 мм рт.ст.

Проведенням низки post hoc аналізів дослідники намагалися пояснити розбіжність в результатах ACCORD BP і SPRINT. Деякі з них стверджують, що різниця в результатах не зумовлена різницею між людьми з діабетом та без нього, а скоріше через різницю в дизайні дослідження чи за інших причин, що не пов'язані з діабетом (31-33). Інші вважають, що різні результати найлегше пояснюються відсутністю користі від інтенсивного контролю артеріального тиску щодо серцево-судинної смертності в ACCORD BP, що може бути обумовлено різними механізмами, що лежать в основі серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті чи випадковістю, або те і інше (34). Цікаво, що post hoc аналіз показав, що інтенсивне зниження артеріального тиску збільшує ризик виникнення хронічної хвороби нирок як у ACCORD BP, так і в SPRINT, причому абсолютний ризик виникнення хронічної хвороби нирок вищий у осіб з діабетом 2 типу (35).

Метааналіз досліджень

Для уточнення оптимальних цільових показників артеріального тиску у хворих на цукровий діабет завдяки метааналізу клінічні випробування були стратифіковані за середнім базовим артеріальним тиском або середнім артеріальним тиском, досягнутим в групі втручання (або інтенсивного лікування). На підставі цих аналізів антигіпертензивне лікування виявляється ефективним, коли середній базовий артеріальний тиск становить ≥ 140/90 мм рт.ст., а середній досягнутий інтенсивний артеріальний тиск становить ≥ 130/80 мм рт.ст. (17, 21, 22, 24-26).

В дослідженнях з нижчим початковим рівнем або досягнутим артеріальним тиском, антигіпертензивна терапія знизила ризик інсульту, ретинопатії та альбумінурії, але суттєвий вплив на інші результати ССЗ та серцеву недостатність був неочевидним. У цілому, дані метааналізів послідовно показують, що лікування пацієнтів з вихідним артеріальним тиском ≥ 140 мм рт.ст. до цільових показників, < 140 мм рт.ст. є корисним, тоді як більш інтенсивні цілі можуть запропонувати додаткові (хоча, мабуть, менш надійні) переваги.

Індивідуалізація цілей лікування

Пацієнти та клініцисти повинні брати участь у процесі прийняття рішень щодо визначення індивідуальних цілей артеріального тиску (17). Цей підхід визнає, що користь та ризики інтенсивного цільового тиску крові можуть різнитися залежно від пацієнта, і це узгоджується з пацієнт-орієнтовним підходом до допомоги, що враховує пріоритети пацієнта та судження лікаря (36). Вторинний аналіз досліджень ACCORD BP та SPRINT дозволяє при-

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

пустити, що клінічні дані можуть допомогти визначити людей, які з більшою вірогідністю не отримають шкоду від інтенсивного контролю артеріального тиску (37, 38). Абсолютна користь від зниження артеріального тиску, корелює з абсолютним базовим рівнем серцево- судинного ризику у SPRINT та попередніх клінічних випробуваннях, проведених при більш високих рівнях артеріального тиску (11,38). Екстраполяція цих досліджень свідчить про те, що пацієнти з діабетом також можуть скоріше отримати користь від інтенсивного контролю артеріального тиску, коли вони мають високий абсолютний серцево-судинний ризик. Отже, це може бути небезпідставним орієнтуватися на цільові показники артеріального тиску< 130/80 мм рт.ст. серед пацієнтів з діабетом та клінічно діагностованим серцево- судинним захворюванням (зокрема, інсультом, який значно зменшився у ACCORD BP), або 10-річним ризиком АССЗ ≥ 15 %, якщо це можна досягти безпечно. Цей підхід узгоджується з рекомендаціями Американського коледжу кардіологів/Американської кардіологічної асоціації, які виступають за цільовий показник артеріального тиску < 130/80 мм рт.ст. для усіх пацієнтів, з діабетом або без нього (39).

Слід також враховувати потенційні побічні ефекти антигіпертензивної терапії (наприклад, гіпотонія, синкопе, падіння, гостре ушкодження нирок та електролітні зміни) (28, 35, 40, 41). Доведено, що пацієнти старшого віку, які страждають на хронічну хворобу нирок та кволість, мають підвищений ризик побічних ефектів інтенсивного контролю артеріального тиску (41). Крім того, у пацієнтів з ортостатичною гіпотензією, суттєвою супутньою патологією, функціональними обмеженнями або поліпрагмазією може зростати ризик побічних ефектів, а деякі пацієнти можуть надавати перевагу вищим показникам рівня артеріального тиску з метою підвищення якості життя. Пацієнти з низьким рівнем серцево-судинного ризику (10-річний ризик АССЗ < 15 %) або в анамнезі побічні ефекти від інтенсивного контролю артеріального тиску, чи з високим ризиком таких побічних ефектів повинні мати більш високий цільовий рівень артеріального тиску. У таких пацієнтів рекомендований показник артеріального тиску < 140/90 мм рт.ст., якщо це можна досягти безпечно.

Вагітність та антигіпертензивні лікарські засоби

Існує декілька рандомізованих контрольованих досліджень антигіпертензивної терапії у вагітних жінок з ЦД. У систематичному огляді Кокрана 2014 року антигіпертензивної терапії для хронічної гіпертензії легкої та середньої тяжкості, який включав 49 досліджень та понад 4700 жінок, не знайдено жодних переконливих доказів за або проти лікування артеріального тиску для зменшення ризику прееклампсії для матері або впливу на перинатальні наслідки, такі як передчасні пологи, народження немовлят, у ранньому гестаційному віці, або смерть плода (42). У нещодавньому дослідженні «Контроль артеріальної гіпертензії під час вагітності» (Control of Hypertension in Pregnancy Study (CHIPS)) (43) були залучені переважно жінки з хронічною гіпертензією. У CHIPS встановлення мети досягнення діастолічного артеріального тиску 85 мм рт.ст. під час вагітності було пов'язане зі зниженою ймовірністю розвитку прискорення гіпертензії вагітних та відсутністю явних несприятливих наслідків для немовлят у порівнянні з найбільш високим діастолічним тиском. Середній систолічний артеріальний тиск, досягнутий у групі, що інтенсивніше лікувалася, становив 133,1 ±0,5 мм рт.ст., а середній діастолічний артеріальний тиск в цій же групі, становив 85,3±0,3 мм рт.ст. Подібний підхід підтримує Міжнародне Товариство з Вивчення Артеріальної Гіпертензії у Вагітних, яке, зокрема, рекомендує використовувати антигіпертензивну терапію для підтримання систолічного артеріального тиску в межах від 110 до 140 мм рт.ст. та діастолічного артеріального тиску від 80 до 85 мм рт.ст. (44). Сучасні дані підтверджують контроль артеріального тиску до 110-135 / 85 мм рт.ст., щоб зменшити ризик прискореної материнської гіпертензії, а також мінімізувати порушення росту плода. Під час вагітності лікування інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину та спіронолактоном протипоказано, оскільки вони можуть завдати шкоди плоду. Антигіпертензивні препарати, що є ефективними та безпечними при вагітності, включають метилдопу, лабеталол та ніфедипін тривалої дії, тоді як гідралзин може бути розглянутий при невідкладному лікуванні гіпертонії під час вагітності або важкої прееклампсії (45).

Діуретики не рекомендуються для контролю артеріального тиску під час вагітності, але можуть застосовуватися під час вагітності на пізніх стадіях, якщо це необхідно для регулювання об'єму (45, 46). Американський коледж акушерів-гінекологів також рекомендує пацієнтам після пологів з гестаційною гіпертензією, прееклампсією та накладеною прееклампсією спостерігати артеріальний тиск протягом 72 годин у лікарні та протягом 7-10 днів після пологів. Цим жінкам рекомендується тривале спостереження, оскільки у них зберігається підвищений серцево-судинний ризик протягом усього життя (47). Див. Розділ 14 «Управління діабетом під час вагітності» (https://doi.org/10.2337/dc21-S014) для отримання додаткової інформації.

Стратегії лікування

Зміна способу життя

Рекомендація

10.7 Для пацієнтів з артеріальним тиском > 120 / 80 мм рт.ст. зміна способу життя полягає у зниженні маси тіла за необхідності, Корекції Гіпертонії за Допомогою Дієти (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)), що включає зменшення натрію та збільшення споживання калію, помірність прийому алкоголю та збільшення фізичної активності. **A**

Управління способом життя є важливою складовою лікування гіпертонії, тому що це знижує артеріальний тиск, підвищує ефективність деяких антигіпертензивних препаратів, сприяє іншим аспектам метаболізму та здоров'ю судин і, як правило, призводять до незначних побічних ефектів. Терапія зміною способу життя полягає у зменшенні надлишкової маси тіла за рахунок обмеження калорій (див. Розділ 8 «Управління ожирінням для лікування діабету типу 2», https://doi.org/10.2337/ dc21-S008), обмеженні споживання натрію (< 2300 мг/день), збільшуючи споживання фруктів та овочів (8-10 порцій на день) та нежирних молочних продуктів (2-3 порції на день), уникаючи надмірного вживання алкоголю (не більше 2 порцій на день у чоловіків і не більше 1 порції на день у жінок) (48) та підвищення рівня активності (49).

Ці зміни способу життя є доцільним для осіб, які страждають на цукровий діабет та помірно підвищений артеріальний тиск (систолічний > 120 мм рт.ст. або діастолічний > 80 мм рт.ст.) і їх слід розпочинати разом з фармакотерапією, в момент діагностування гіпертонії (рис. 10.1) (49). План терапії зі зміною способу життя має бути розроблений у співпраці з пацієнтом та обговорюватися як частина лікування діабету.

Фармакотерапія

Рекомендації

10.8 Пацієнтам із підтвердженим артеріальним тиском на рівні ≥ 140/90 мм рт.ст., крім зміни способу життя, необхідне негайне ініціювання та своєчасна титрація фармакотерапії до досягнення цілей щодо артеріального тиску. **A**

10.9 Пацієнтам з підтвердженим артеріальним тиском ≥ 160/100 мм рт.ст., разом із зміною способу життя, необхідно оперативно ініціювати та своєчасно титрувати прийом двох препаратів або комбінацію їх в одній таблетці, які продемонстрували зменшення серцево- судинних подій у пацієнтів з ЦД. **A**

10.10 Лікування гіпертонії має включати препарати, що продемонстрували зменшення серцево-судинних подій у хворих на ЦД. Інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину рекомендуються першою лінією терапії при гіпертонії людям з ЦД та ішемічною хворобою серця. **A**

10.11 Для досягнення цільових показників артеріального тиску, як правило, потрібна терапія кількома препаратами. Однак не слід застосовувати комбінації інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину, комбінації інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину з прямими інгібіторами реніну. **A**

10.12 Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину в максимально переносимій дозі, призначений для контролю артеріального тиску, рекомендуються як препарати першої лінії в лікуванні гіпертонії у пацієнтів з ЦД та коефіцієнтом альбумін/креатинін сечі ≥ 300 мг/г креатиніну А або 30-299 мг/г креатиніну. В Якщо один клас не підходить, слід замінити іншим. **B**

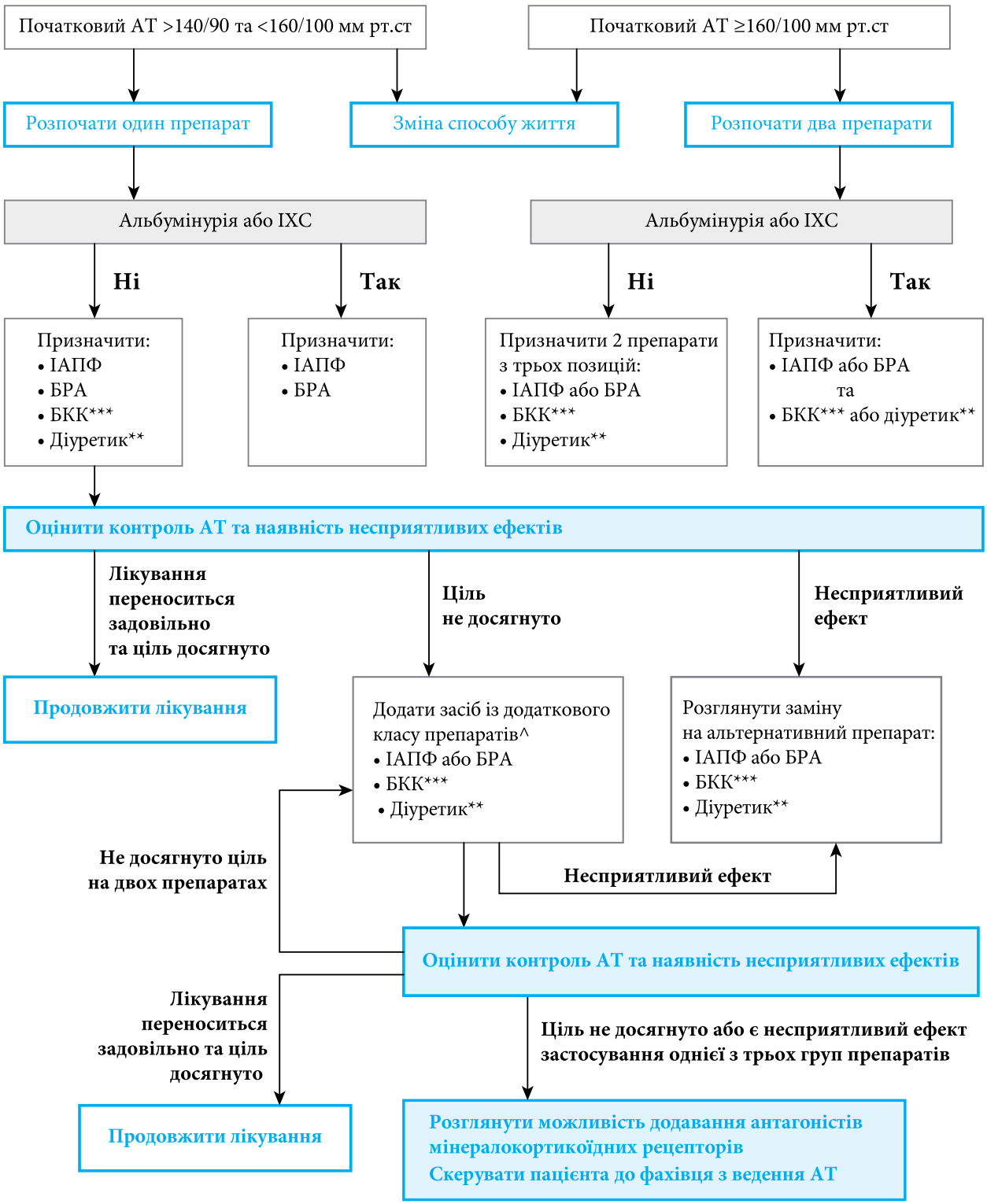


Рис. 10.1. *Рекомендації щодо лікування підтвердженої артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет.*

Примітки: *Інгібітор АПФ (АПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) рекомендовано для лікування гіпертензії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або співвідношенням альбуміну до креатиніну в сечі 30–299 мг/г креатиніну та настійно рекомендовано пацієнтам із співвідношенням альбумін/креатинін у сечі ≥300 мг/г креатиніну.**Тіазидоподібний діуретик; перевагу надають агентам тривалої дії, які, як показано, зменшують серцево-судинні події, таким як хлорталідон та індапамід.***Дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів (БКК). АТ, артеріальний тиск. Адаптовано з de Boer et al. (17).

10.13 У пацієнтів, які отримують лікування інгібітором АПФ, блокатором рецепторів ангіотензину або діуретиком, слід контролювати рівень креатиніну / прогнозованої швидкості клубочкової фільтрації та рівень калію сироватки крові щонайменше щороку. **B**

Початкова кількість антигіпертензивних препаратів

Початкове лікування пацієнтів хворих на цукровий діабет залежить від тяжкості гіпертонії (рис. 10.1). Ті, у кого артеріальний тиск знаходиться в межах від 140/90 мм рт.ст. до 159/99 мм рт.ст., можуть починати з одного препарату. Пацієнтам із артеріальним тиском ≥ 160/100 мм рт.ст. рекомендується первинне фармакологічне лікування двома антигіпертензивними препаратами для більш ефективного досягнення адекватного контролю артеріального тиску (50-52). Комбінації антигіпертензивних препаратів в одній таблетці можуть покращити прихильність до лікування у деяких пацієнтів (53).

Класи антигіпертензивних лікарських засобів

Початкове лікування при гіпертензії повинно включати будь-який з класів препаратів, що продемонстрували зменшення серцево-судинних подій у пацієнтів з ЦД: інгібітори АПФ (54, 55), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) (54,55), тіазидоподібні діуретики (56), або блокатори дигідропіридин-кальцієвих каналів (57). Пацієнтам із ЦД та встановленою ІХС інгібітори АПФ або БРА рекомендуються, як препарати першої лінії в лікуванні гіпертонії (58-60). Для пацієнтів з альбумінурією (співвідношення альбумін-креатинін сечі [UACR] ≥ 30 мг/г) початкове лікування повинно включати інгібітор АПФ або АРБ з метою зменшення ризику прогресуючої хвороби нирок (17) (рис. 10.1). За відсутності альбумінурії ризик прогресуючої хвороби нирок низький, і не встановлено, що інгібітори АПФ та БРА забезпечують чудову кардіопротекцію порівняно з тіазидоподібними діуретиками або дигідропіридиновими блокаторами кальцію (61). В-блокатори рекомендуються в умовах попереднього ІМ, активної стенокардії, або СНзнФВ, але не продемонстрували зниження смертності, як засоби, що знижують артеріальний тиск, за відсутності цих умов (23, 62, 63).

Поєднана терапія

Поєднання препаратів часто необхідне для досягнення цільових показників артеріального тиску (рис. 10.1), особливо на тлі діабетичної хвороби нирок. Однак, використання як інгібіторів АПФ, так і БРА у поєднанні, або комбінації інгібітора АПФ або БРА та прямого інгібітора реніну, не рекомендується, враховуючи відсутність доданої користі від АССЗ та збільшення частоти побічних ефектів, таких як гіперкаліємія, синкопе та гостре ураження нирок (ГУН) (64-66). Титрування та / або додавання п\наступних препаратів для лікування артеріального тиску слід проводити своєчасно, щоб подолати терапевтичну інерцію у досягненні цільового рівня артеріального тиску.

Дозування перед сном

Усе більше даних свідчать про те, що існує зв'язок між відсутністю зниження артеріального тиску вночі та частотою розвитку АССЗ. Метааналіз рандомізованих клінічних досліджень виявив невелику користь від вечірнього, в порівнянні з ранковим, введенням антигіпертензивних препаратів щодо контролю артеріального тиску, але не мав даних про клінічні ефекти (67). У двох підгрупових аналізах одного наступного рандомізованого контрольованого дослідження переміщення щонайменше одного антигіпертензивного препарату до часу сну суттєво зменшило серцево-судинні події, але результати базувались на невеликій кількості подій (68).

Гіперкаліємія та гостре ураження нирок (ГУН)

Лікування інгібіторами АПФ або БРА може спричинити ГУН та гіперкаліємію, тоді як діуретики можуть викликати ГУН та або гіпокаліємію, або гіперкаліємію (залежно від механізму дії) (69, 70). Виявлення та лікування цих відхилень є важливим, оскільки ГУН та гіперкаліємія збільшують ризик серцево-судинних подій та смерті (71). Отже, рівень креатиніну та калію в сироватці крові слід контролювати під час лікування інгібітором АПФ, БРА або діуретиком, особливо серед пацієнтів зі зниженою клубочковою фільтрацією, які мають підвищений ризик гіперкаліємії та ГУН (69, 70, 72).

Резистентна гіпертонія

Рекомендація

10.14 Пацієнтам з гіпертонічною хворобою, які не досягають цільових показників артеріального тиску за трьома класами антигіпертензивних препаратів (включаючи діуретик), слід розглянути можливість лікування антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів. **B**

Резистентну гіпертензію визначають як артеріальний тиск ≥ 140/90 мм рт.ст., незважаючи на терапевтичну стратегію, яка включає відповідне управління способом життя, плюс діуретик та два інші антигіпертензивні препарати, що належать до різних класів, у адекватних дозах. Перед встановленням діагнозу резистентної гіпертензії слід виключити низку інших станів, наприклад невідповідність ліків, гіпертонію білих халатів та вторинну гіпертензію. Загалом, слід визначити та усунути перешкоди, що впливають на прихильність до лікування (такі, як ціна ліків та побічні ефекти) (рис. 10.1). Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів ефективні для лікування резистентної гіпертензії у хворих на ЦД 2 типу при додаванні до існуючого лікування інгібітором АПФ або БРА, тіазидоподібними діуретиком та блокатором кальцієвих каналів — похідних дигідропіридину (73). Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів також зменшують альбумінурію та мають додаткові переваги для серцево-судинної системи (74-77). Однак,додавання антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів до терапії, що включає інгібітор АПФ або БРА, може збільшити ризик гіперкаліємії, підкреслюючи важливість регулярного моніторингу концентрації креатиніну та калію у цих пацієнтів та подальші довгострокові дослідження необхідні для кращої оцінки ролі антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у лікуванні артеріального тиску.

Управління ліпідами

Модифікація способу життя

Рекомендації

10.15 Модифікація способу життя, зосередження на втраті маси тіла (якщо необхідно); застосування середземноморського стилю харчування або Корекції Гіпертонії за Допомогою Дієти (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)), режим харчування зі зменшенням насичених жирів і трансжирів; збільшення споживання дієтичних n-3 ненасичених жирних кислот, клітковини та рослинних станолів / стеринів; а також слід рекомендувати посилену фізичну активність для поліпшення ліпідного профілю та зменшення ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань у пацієнтів з діабетом. **A**

10.16 Посилити терапію способом життя та оптимізувати глікемічний контроль для пацієнтів з підвищеним рівнем тригліцеридів (≥ 150 мг/дл [1,7 ммоль/л]) та/або низьким рівнем ЛПВЩ (< 40 мг/дл [1,0 ммоль/л] для чоловіків, < 50 мг/дл [1,3 ммоль/л] для жінок). **C**

Втручання у спосіб життя, включаючи втрату маси тіла (78), збільшення фізичної активності та лікувальну дієтичну терапію, дозволяє деяким пацієнтам зменшити фактори ризику АССС3. Інтервенції щодо харчування повинні бути адаптовані до кожного пацієнта, типу діабету, фармакологічного лікування, рівня ліпідів та медичних стану. Рекомендації повинні бути зосереджені на застосуванні дієти в середземноморському стилі (79) або Корекції Гіпертонії за Допомогою Дієти (DASH), режиму харчування, зменшенні споживання насичених і трансжирів та збільшенню рослинних станолів / стеринів, n-3 жирних кислот та клітковини (такої як у вівсі, бобових та цитрусових) (80). Глікемічний контроль також може благотворно змінити рівень ліпідів у плазмі крові, особливо у пацієнтів з дуже високим рівнем тригліцеридів та поганим контролем глікемії. Див. Розділ 5 «Сприяння зміні поведінки та самопочуття для покращення результатів для здоров'я» (https://doi.org/10.2337/dc21-S005), щоб отримати додаткову інформацію про харчування.

Постійна терапія та моніторинг за допомогою ліпідної панелі

Рекомендації

10.17 У дорослих, які не приймають статини або іншу гіполіпідемічну терапію, бажано отримувати ліпідний профіль під час діагностування діабету, при первинному медичному обстеженні та через кожні 5

років, якщо вони не досягли віку 40 років або частіше якщо виявлені порушення. **E**

10.18 Необхідно враховувати ліпідний профіль при ініціації прийому статинів або іншої гіполіпідемічної терапії, через 4-12 тижнів після початку або зміни дози, а також щорічно, оскільки це може допомогти контролювати реакцію на терапію та інформувати про прихильність до лікування. **E**

У дорослих із ЦД доцільно визначати ліпідний профіль (загальний холестерин, холестерин ЛПНЩ, холестерин ЛПВЩ та тригліцериди) під час встановлення діагнозу, при первинному медичному обстеженні та принаймні кожні 5 років у пацієнтів віком до 40 років. У пацієнтів молодшого віку з більшою тривалістю захворювання (наприклад, у хворих на ювенільний ЦД 1 типу) частіші ліпідні профілі можуть бути доцільними. Ліпідну панель також обов'язково слід отримувати безпосередньо перед початком терапії. Якщо пацієнт приймає статини, рівень холестерину ЛПНЩ слід оцінювати через 4-12 тижнів після початку терапії статинами, після будь-якої зміни дози та індивідуально (наприклад, для контролю за прийомом ліків та їх ефективністю). Якщо рівень холестерину ЛПНЩ не реагує, незважаючи на дотримання режиму лікування, рекомендується враховувати клінічні обставини для визначення необхідності та часу ліпідних панелей. У окремих пацієнтів дуже мінлива реакція зниження рівня холестерину ЛПНЩ, яка спостерігається при застосуванні статинів, та недостатньо вивчена (81). Клініцисти повинні спробувати знайти дозу або альтернативний лікарський засіб статин, який є допустимим, у випадку виникнення побічних ефектів. Є дані про користь навіть надзвичайно низьких доз статинів, значно менших ніж добові дози статинів (82).

Лікування статинами

Первинна профілактика

Рекомендації

10.19 У хворих на цукровий діабет віком 40-75 років без атеросклеротичних серцево- судинних захворювань застосовуйте терапію статинами середньої інтенсивності на додаток до зміни способу життя. **A**

10.20 У пацієнтів із цукровим діабетом у віці 20-39 років з додатковими факторами ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, має сенс ініціювати терапію статинами на додаток до зміни способу життя. **C**

10.21 У хворих на цукровий діабет із підвищеним ризиком, особливо у тих, хто має множинні атеросклеротичні фактори серцево-судинної хвороби або у віці 50-70 років, доцільно застосовувати високоінтенсивну терапію статинами. **B**

10.22 У дорослих з діабетом та 20 % або вище 10-річним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, може бути доцільним додавати езетиміб до максимально переносимої терапії статинами, для зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 50 % або більше. **C**

Вторинна профілактика

Рекомендації

10.23 Пацієнтам будь-якого віку з ЦД та АССССЗ до зміни способу життя слід додати високоінтенсивну терапію статинами. **A**

10.24 У пацієнтів з ЦД та АССССЗ, що за конкретним критерієм оцінюються як дуже високі ризики, коли рівень холестерину ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл при максимально переносимій дозі статину, необхідно розглянути можливість додавання додаткової терапії, що знижує ЛПНЩ (наприклад, езетиміб або інгібітор PCSK9). **A**. Езетиміб може бути кращим через нижчу вартість.

10.25 У пацієнтів, які не переносять передбачуваної інтенсифікації, слід застосовувати максимально переносиму дозу статинів. **E**

10.26 У дорослих з ЦД у віці, > 75 років, які вже перебувають на терапії статинами, доцільно продовжувати лікування статинами. **B**

10.27 У дорослих з ЦД у віці > 75 років може бути розумним розпочати терапію статинами після обговорення потенційних переваг та ризиків. **C**

10.28 Терапія статинами протипоказана при вагітності. **B**

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

Початок терапії статинами на основі ризику

Пацієнти з ЦД 2 типу мають велику кількість ліпідних відхилень, що сприяє високому ризику розвитку у них АССЗ. Багаторазові клінічні випробування продемонстрували результативність терапії статинами у впливі на наслідки АССЗ у пацієнтів, як з так і без ІХС (83, 84). Аналіз підгруп пацієнтів з ЦД, як у великих дослідженнях (85-89), так і менших (90, 91) з застосуванням статинів продемонстрував значну первинну та вторинну профілактику випадків АССЗ та смертності від ІХС у пацієнтів з ЦД. Метааналізи, що включили дані понад 18000 пацієнтів з діабетом у 14 рандомізованих дослідженнях щодо терапії статинами (середнє спостереження 4,3 року), продемонстрували 9 % пропорційне зниження смертності від усіх причин та 13 % зниження серцево-судинної смертності на кожен 1 ммоль/л (39 мг/дл) зниженого рівня холестерину ЛПНЩ (92).

Відповідно, статини є препаратами вибору для зниження рівня холестерину ЛПНЩ та кардіопротекції. У таблиці 10.2 наведено два варіанти інтенсивності дозування статинів, які рекомендуються для використання в клінічній практиці: високоінтенсивна терапія статинами дозволить знизити рівень холестерину ЛПНП приблизно на 50 %, а режими статинів середньої інтенсивності на 30-49 %. Низькодозова терапія статинами, як правило, не рекомендується пацієнтам із ЦД, але іноді є єдиною дозою статину, яку пацієнт може переносити.

Що до тих, хто не страждає на ЦД, абсолютне зниження наслідків АССЗ (смерть від ІХС та нефатальний ІМ) найбільше у людей з високим початковим ризиком АССЗ (відомий АССЗ та / або дуже високий рівень холестерину ЛПНЩ), але загальна користь від терапії статинами у людей із цукровим діабетом із середнім або навіть низьким ризиком розвитку АССЗ є переконливою (93, 94). Відносна користь від гіполіпідемічної терапії була однаковою для більшості випробуваних підгруп (84, 92), включаючи підгрупи, які варіювали залежно від віку та інших факторів ризику.

Таблиця 10.2. *Терапія статинами високої та середньої інтенсивності**

Високоінтенсивна терапія статинами (знижує рівень холестерину ЛПНЩ на ≥ 50 %)	Терапія статинами середньої інтенсивності (знижує рівень холестерину ЛПНЩ на 30-49%)
Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20-40 мг	Аторвастатин 10-20 мг Розувастатин 5-10 мг Симвастатин 20-40 мг Правастатин 40-80 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг Пітавастатин 1-4 мг

Примітки: * Дозування один раз на добу. XL, подовженої дії.

Первинна профілактика (пацієнти без АССЗ)

Для первинної профілактики рекомендується застосовувати статинотерапію середніх доз для людей віком від 40 років (86, 93, 94), хоча високоінтенсивна терапія може розглядатися, як індивідуальна основа в контексті додаткових факторів ризику АССЗ. Докази є вагомими для пацієнтів з ДЗ у віці 40-75 років, ця вікова група добре представлена в дослідженнях зі статинами, що свідчить про користь. Як зазначено вище, оскільки пацієнти з цукровим діабетом мають збільшені ризики, то і пацієнти з множинними іншими коронарними факторами ризику, мають підвищені ризики еквівалентні тим, що мають АССЗ. Таким чином, останні рекомендації пропонують пацієнтам із цукровим діабетом, що перебувають у групі підвищеного ризику, особливо із множинними факторами ризику АССЗ або віком 50-70 років, призначити терапію статинами високої інтенсивності (12, 95). Крім того, для пацієнтів з діабетом, у яких ризик АССЗ становить ≥ 20 %, тобто це еквівалент АССЗ ризику, рекомендована статинтерапія високої інтенсивності, як і для пацієнтів із задокументованим АССЗ (12). У цих осіб також може бути доцільним додавати езетиміб до максимально допустимої дози статинів, якщо це необхідно для зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 50 % або більше (12). Для пацієнтів у віці > 75 років доказів менше; порівняно небагато літніх пацієнтів з ЦД брали участь у дослідженнях первинної профілактики. Однак, у дослідженнях, що включали старших за віком учасників, гетерогенність за віком не спостерігалась при відносній користі від

зниження рівня ліпідів (84,91,92), а оскільки старший вік призводить до вищого ризику, абсолютна користь насправді була більшою (84,96,). Помірно інтенсивна терапія статинами рекомендується пацієнтам, хворим на цукровий діабет віком 75 років і старше. Однак, у цій популяції слід регулярно оцінювати коефіцієнт вигода — ризик, у випадку необхідності провести титрування дози до зменшення. Див. Розділ 12 «Літні люди» (https://doi.org/10 .2337/dc21-S012) для отримання більш докладної інформації щодо клінічної оцінки для цієї популяції.

Вік < 40 років та/або діабет 1 типу

Існує дуже мало доказових клінічних випробувань для пацієнтів з ЦД 2 типу у віці до 40 років або для пацієнтів з ЦД 1 типу будь-якого віку. Педіатричні рекомендації див. Розділ 13 «Діти та підлітки» (https://doi.org/10.2337/dc21-S013). У Дослідженні Захист Серця (Heart Protection Study) (нижня вікова межа 40 років) підгрупа ~ 600 пацієнтів з ЦД 1 типу мала пропорційно подібне, хоча і не статистично значуще, зниження ризику, як у пацієнтів з ЦД 2 типу (86). Незважаючи на те, що дані не є однозначними, слід розглянути подібні підходи до лікування статинами для пацієнтів з ЦД 1 або 2 типу, особливо за наявності інших серцево- судинних факторів ризику. Пацієнти у віці до 40 років мають нижчий ризик розвитку серцево- судинних подій протягом найближчих 10-років; хоча ризик розвитку серцево-судинних захворювань, ІМ, інсульту або серцево-судинної смерть у них високий. Пацієнтам, які молодші за 40 років та/або страждають на цукровий діабет 1 типу з іншими факторами ризику АССЗ, рекомендується разом з медичним працівником обговорити відносну користь або ризики та розглянути можливість застосування статинотерапії середньої інтенсивності. Будь ласка, зверніться до «Цукрового діабету 1 типу та серцево-судинних захворювань: Науковий Звіт Американської соціації серця та Американської діабетичної асоціації» (97) для подальшого обговорення.

Вторинна профілактика (пацієнти з АССЗ)

Оскільки ризик високий у пацієнтів з АССЗ, показана інтенсивна терапія, яка виявилася корисною у кількох великих рандомізованих кардіоваскулярних аутометріях (92, 96 ,98, 99). Для усіх пацієнтів, хворих на цукровий діабет та АССЗ, рекомендується високоінтенсивна терапія. Ці рекомендації базуються на результатах досліджень щодо лікування дисліпідемій, що включили 26 досліджень, з яких у 5 порівнювалось використання статинів з високою та середньою інтенсивністю. Разом вони виявили зменшення нефатальних кардіоваскулярних подій при більш інтенсивній терапії у пацієнтів з ЦД та без нього (84, 88, 98). За останні кілька років було проведено безліч масштабних рандомізованих досліджень з вивчення переваг додавання нестатинових засобів до терапії статинами, у тому числі тих, які оцінювали подальше зниження рівня холестерину ЛПНЩ за допомогою езетимібу (96, 100) та інгібіторами пропротеїну конвертази субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9) (99). Кожне з досліджень виявило значну користь у зменшенні випадків АССЗ, що було безпосередньо пов'язано зі ступенем подальшого зниження рівня холестерину ЛПНЩ. Ці великі дослідження включали значну кількість учасників з ЦД. Для пацієнтів з високим рівнем ризику з АССЗ, які перебувають на високоінтенсивній (і максимально переносимій) терапії статинами та мають рівень холестерину ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл, можна розглянути можливість додавання нестатин знижуючої ЛПНЩ терапії після обговорення з пацієнтом клініки щодо вигоди, безпеки та вартості. Визначення пацієнтів з високим рівнем ризику з АССЗ включає використання конкретних критеріїв (основні події АССЗ та стани високого ризику); зверніться до багатостороннього керівництва 2018 Американського коледжу кардіологів/Американської асоціації серця щодо управління холестерином у крові для отримання детальної інформації щодо визначення цього ризику (12).

Будь ласка, ознайомтесь з керівництвом AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA щодо лікування підвищеного холестерину у крові: резюме: Звіт Американської колегії кардіологів / Американської кардіологічної асоціації щодо керівних принципів клінічної практики (12) для рекомендацій щодо первинної та вторинної профілактики, а також для лікування статинами та комбінованого лікування у дорослих з ЦД (101).

DoMc
№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

Комбінована терапія для зниження рівня холестерину ЛПНЩ

Статини та езетиміб

Покращення результатів: Міжнародне дослідження ефективності Vytorin (The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)) було рандомізованим контрольованим дослідженням у 18 144 пацієнтів, в якому порівнювали додавання езетимібу до терапії симвастатином порівняно з окремим використанням симвастатину. Особи були віком ≥ 50 років, що нещодавно пережили гострий коронарний синдром (ГКС) і лікувались в середньому 6 років. Загалом, додавання езетимібу призвело до 6,4 % відносної користі та 2 % абсолютного зменшення основних несприятливих серцево-судинних подій (атеросклеротичні серцево-судинні події), при цьому ступінь користі була прямо пропорційною зміні холестерину ЛПНЩ, яка становила в середньому 70 мг/дл в статиновій групі та 54 мг/дл у комбінованій групі (96). У хворих на цукровий діабет (27 % учасників) комбінація у середній інтенсивності симвастатину (40 мг) та езетимібу (10 мг) продемонструвала значне зменшення основних несприятливих серцево-судинних подій із абсолютним зниженням ризику на 5 % (40 % проти 45 % кумулятивна захворюваність через 7 років) та відносне зниження ризику на 14 % (коефіцієнт небезпеки [HR] 0,86 [95 % ДІ 0,78-0,94]) порівняно із симвастатином в середній інтенсивності (40 мг) (100).

Статини та інгібітори PCSK9

Плацебо-контрольовані дослідження, що оцінювали додавання інгібіторів PCSK9 еволокумабу та алірокумабу до максимально переносимих доз терапії статинами у учасників, що мали високий ризик АССЗ, продемонстрували середнє зниження рівня холестерину ЛПНЩ з 36 % до 59 %. Ці препарати схвалено, як допоміжну терапію для пацієнтів з АССЗ або сімейною гіперхолестеринемією, що отримують терапію максимально переносимими дозами статинів, але потребують додаткового зниження рівня холестерину ЛПНЩ (102, 103).

Вплив PCSK9 інгібування на АССЗ вивчались у Додатковому дослідженні серцево-судинних наслідків інгібування PCSK9 у пацієнтів з підвищеним ризиком (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER)), до якого було залучено 27 564 пацієнтів з попереднім АССЗ та додатковою ознакою високого ризику, які отримували терапію статинами у максимально переносимих дозах (дві — третини отримували статини з високою інтенсивністю), але все ще мали холестерин ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл або холестерин не-ЛПВЩ ≥100 мг/дл (99). Пацієнти були рандомізовані на тих хто отримував підшкірні ін'єкції еволокумабу (140 мг кожні 2 тижні або 420 мг щомісяця залежно від уподобань пацієнта) та плацебо. Еволокумаб знижував рівень холестерину ЛПНЩ на 59 % з медіаною 92 до 30 мг/дл у групі лікування.

Під час в середньому 2,2 річного спостереження сумарний результат серцево-судинної смерті, ІМ, інсульту, госпіталізації з приводу стенокардії або реваскуляризації виявився 11,3 % в групі еволокумабу проти 9,8 % в плацебо, що становить відносне зниження ризику на 15 % (P < 0,001). Комбінована кінцева точка серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту зменшилась на 20 %, з 7,4 % до 5,9 % (P < 0,001). Важливо, подібні переваги спостерігались у підгрупі пацієнтів з ЦД, що була попередньо визначена та включала 11 031 пацієнтів (40 % досліджуваних) (104).

У дослідженні ODYSSEY OUTCOMES, Оцінка серцево-судинних результатів після гострого коронарного синдрому під час лікування Алірокумабом (Eval- uation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab), 18 924 пацієнтів (28,8 % з яких хворі на цукровий діабет) із нещодавнім гострим коронарним синдромом були рандомізовані до групи, що приймає інгібітор PCSK9 алірокумаб або, кожні 2 тижні з додатковою терапією до максимальної терапії статином, при дозуванні алірокумабу з титруванням від 75 до 150 мг для досягнення рівня холестерину ЛПНЩ від 25 до 50 мг/дл (105) в групі плацебо.

Більше ніж за 2,8-річне середнє спостереження комплексної первинної кінцева точки (що включає смерть від ішемічної хвороби серця, нефатальний ІМ, смертельний або нефатальний ішемічний інсульт або нестабільну стенокардію, що вимагає госпіталізації) відбулася у 903 пацієнтів (9,5 %) у групі алірокумабу

та у 1052 пацієнтів (11,1 %) у групі плацебо (HR 0,85 [95 % ДІ 0,78-0,93]; P < 0,001). Комбінована терапія з алірокумабом та статинами призвела до більшого абсолютного зниження частоти випадків первинних кінцевих точок у пацієнтів із ЦД (2,3 % [95 % ДІ0,4-4,2]), ніж у тих, що мають переддіабет (1,2% [0,0-2,4]) або нормоглікемію (1,2% [-0,3 до 2,7]) (106).

Вплив (корекція) на інші фракції ліпопротеїдів або цільові показники

Рекомендації

10.29 Для пацієнтів з рівнем тригліцеридів натще ≥ 500 мг/дл, оцініть вторинні причини гіпертригліцеридемії та розгляньте терапію для зменшення ризику панкреатиту. **C**

10.30 У дорослих з помірною гіпертригліцеридемією (тригліцериди натще або ненатще 175-499 мг/дл) клініцисти мають звернути увагу та змінити фактори способу життя (ожиріння та метаболічний синдром), вторинні фактори (діабет, хронічна хвороба нирок та/або нефротичний синдром, гіпотиреоз) та корегувати ліки, що підвищують рівень тригліцеридів. **C**

10.31 У пацієнтів з АССС3 або іншими серцево-судинними факторами ризику на статинтерапії, з контрольованим холестерином ЛПНЩ, але підвищеними рівнями тригліцеридів (135-499 мг/дл), додавання ікосапенту етилу слід розглянути з метою зменшення серцево-судинного ризику. **A**

Коментар робочої групи: *Станом на 01.07.2022 лікарський засіб ікосапент етил в Україні не зареєстрований.*

Гіпертригліцеридемію слід корегувати, змінюючи дієту та стиль життя, включаючи втрату маси тіла та утримання від алкоголю (107). Важка гіпертригліцеридемія (тригліцериди натще ≥ 500 мг/дл і, особливо >1000 мг/дл) можуть вимагати фармакологічної терапії (похідні фібрової кислоти та/або риб'ячого жиру) та зменшення жиру в їжі для зменшення ризику гострого панкреатиту. Помірну або високоінтенсивну терапію статинами також слід застосовувати, як показано, для зменшення ризику серцево-судинних подій (див. ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ). У пацієнтів з помірною гіпертригліцеридемією рекомендуються втручання у спосіб життя, лікування вторинних факторів та відмова від прийому препаратів, які можуть підвищувати рівень тригліцеридів.

У Дослідженні Зниження Серцево-Судинних Подій з використанням Ікосапент Етилу (The Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl- Intervention Trial (REDUCE-IT)) взяло участь 8 179 дорослих, які отримували терапію статинами із помірно підвищеним рівнем тригліцеридів (135-499 мг/дл, медіана базового рівня — 216 мг/дл), у яких було встановлено або серцево-судинне захворювання (когорта вторинної профілактики), або цукровий діабет плюс щонайменше один з серцево-судинних факторів ризику (когорта первинної профілактики). Пацієнтів рандомізували на прийом ікосапент етилу 4 г/день (2 г двічі на день з їжею) порівняно з плацебо. Випробування досягло своєї первинної кінцевої точки, продемонструвавши зниження відносного ризику на 25 % (P < 0,001) для основної кінцевої точки, пов'язаної із серцево-судинною смертю, нефатальним інфарктом міокарда, нефатальним інсультом, коронарною реваскуляризацією або нестабільною стенокардією. Таке зниження ризику спостерігалося у пацієнтів із ЦД або без нього. У поєднанні серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду або нефатальний інсульт зменшились на 26 % (P < 0,001). Додаткові ішемічні кінцеві точки були значно нижчими в групі ікосапент етилу, ніж у групі плацебо, включаючи серцево-судинну смерть, яка була зменшена на 20% (P = 0,03). Частка пацієнтів, які зазнавали побічних явищ та серйозних побічних ефектів, була однаковою між основною групою та плацебо. Слід відмітити, що бракує даних щодо інших n-3 жирними кислотами, і результати випробування REDUCE-IT не можна екстраполюватися на інші продукти (108).

Низький рівень холестерину ЛПВЩ, часто поєднується із підвищеним рівнем тригліцеридів, і є найбільш поширеною моделлю дисліпідемія у осіб з ЦД 2 типу. Однак, дані про використання лікарських засобів, які націлені на ці ліпідні фракції, істотно менш надійні, ніж для лікування статинами (109). У великому дослідженні з хворими на цукровий діабет фенофібрат не зміг зменшити загальні серцево-судинні результати (110).

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

Інша комбінована терапія

Рекомендації

10.32 Комбінована терапія статином плюс фібрат не продемонструвала покращення наслідків атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, і, як правило, не рекомендується. **A**

10.33 Комбінована терапія статинами та ніацином не продемонструвала додаткових серцево-судинних переваг порівняно із терапією тільки статинами, може збільшити ризик інсульту з додатковими побічними ефектами, і, як правило, не рекомендується. **A**

Коментар робочої групи: *Міжнародна непатентована назва лікарського засобу ніацин — нікотинамід; станом на 01.07.2022 в Україні зареєстрований тільки у складі комбінованих полівітамінних лікарських засобів.*

Комбінована терапія статинами та фібратами

Комбінована терапія (статинами та фібратом) пов'язана з підвищеним ризиком порушення рівня трансаміназ, міозиту та рабдоміолізу. Ризик рабдоміолізу частіше спостерігається при застосуванні більших доз статинів та нирковій недостатності, а також при поєднанні статинів з гемфіброзилом (порівняно з фенофібратом) (111).

У дослідженні ACCORD у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які мали високий ризик розвитку АССЗ, комбінація фенофібрату та симвастатину не зменшувала кількість смертельних серцево-судинних подій, нефатального ІМ або нефатального інсульту порівняно з симвастатином. Попередній аналіз підгрупи припустив неоднорідність ефектів лікування з можливою користю для чоловіків як з рівнем тригліцеридів ≥ 204 мг/дл (2,3 ммоль/л), так і з рівнем холестерину ЛПВЩ ≤ 34 мг/дл (0,9 ммоль/л) (112). Продовжується перспективне дослідження нового фібрату у цій конкретній популяції пацієнтів (113).

Комбінована терапія статинами та ніацином

Втручання при атеротромбозі, метаболічному синдромі з низьким рівнем ЛПВЩ/високим рівнем тригліцеридів: Дослідження Впливу на Глобальні Результати Здоров'я (The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)), в якому рандомізовано понад 3000 пацієнтів (приблизно одна третина з діабетом) із встановленим АССЗ, низьким рівнем холестерину ЛПНЩ (<180 мг/дл [4,7 ммоль/л]), низьким рівнем холестерину ЛПВЩ (чоловіки < 40 мг/дл [1,0 ммоль / л] та жінки < 50 мг/дл [1,3 ммоль/л]) та рівнем тригліцеридів 150-400 мг/дл (1,7-4,5 ммоль/л) для терапії статинами плюс ніацин з пролонгованим вивільненням або плацебо. Випробування було припинено на початку через відсутність ефективності щодо первинних наслідків АССЗ (перша подія смерть від ІХС, нефатальний ІМ, ішемічний інсульт, госпіталізація при ГКС (гострий коронарний синдром) або коронарна чи церебральна реваскуляризація, що зумовлена симптоматикою) та можливе збільшення випадків ішемічного інсульту у тих, хто перебуває на комбінованій терапії (114).

Набагато масштабніше дослідження з питань захисту серця 2 — Лікування ЛПВЩ для зменшення частоти судинних подій (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2THRIVE)), що також призвело до додавання ніацину до фонової терапії статинами (115). Всього 25 673 пацієнти із пріоритетним захворюванням судин було рандомізовано для отримування 2 г ніацину з пролонгованим вивільненням та 40 мг ларопіпранту (антагоніст простагландину D2 рецептора DP1, що продемонстрував покращення прихильності до терапії ніацином), порівняно з відповідним плацебо щодня та з середньою медіаною за період спостереження 3,9 року. Не було суттєвої різниці у швидкості відсотку коронарної смерті, ІМ, інсульту або коронарної реваскуляризації при додаванні ніацину- ларопіпранту порівняно з плацебо (13,2 % проти 13,7 %; коефіцієнт коефіцієнта 0,96; P = 0,29). Ніацин – ларопіпрант був пов'язаний із збільшенням частоти вперше виявленого ЦД (абсолютне збільшення, 1,3 відсотка; P < 0,001) та порушеннями у контролі діабету серед хворих на цукровий діабет. Крім того, спостерігалося збільшення серйозних побічних явищ, пов'язаних із шлунково-кишковою системою, кістково-м'язовою системою, шкірою та, несподівано, інфекцією та кровотечами.

Отже, комбінована терапія статинами та ніацином не рекомендується, враховуючи відсутність ефективності щодо основних результатів АССЗ та посилення побічних ефектів.

Коментар робочої групи: *Станом на 01.07.2022 лікарський засіб ларопіпрант не зареєстрований в Україні.*

Ризик ЦД при вживанні статинів

Декілька досліджень продемонстрували незначне підвищення ризику розвитку ЦД на тлі застосування статинів (116,117), який може бути зменшений у осіб з факторами ризику діабету. Результати одного з початкових досліджень засвідчили, що, хоча використання статинів асоціювалось з діабетичним ризиком, зниження відсотку серцево-судинних подій за допомогою статинів значно перевищувало ризик розвитку цукрового діабету навіть у пацієнтів з найвищим ризиком його розвитку (118). Абсолютне збільшення ризику було незначним (за більше ніж 5 років спостереження, у 1,2 % учасників на плацебо та у 1,5 %, що отримували розувастатин розвинувся ЦД) (118). Метааналіз 13 рандомізованих досліджень щодо статинів з 91140 учасниками засвідчив наявність співвідношення шансів 1,09 для вперше встановленого діагнозу ЦД, так що (в середньому) лікування статинами 255 пацієнтів протягом 4 років призвело до одного додаткового випадку ЦД, одночасно запобігаючи 5,4 судинним подіям серед 255 пацієнтів (117).

Гіполіпідемічні агенти та когнітивна функція

Незважаючи на занепокоєння щодо потенційного несприятливого впливу гіполіпідемічних засобів на когнітивні функції, кілька рядків доказів свідчать проти цієї асоціації, як зазначено в декларації 2018 консенсусного комітету Європейського товариства атеросклерозу (119). По-перше, існують три великі рандомізовані дослідження статинів порівняно з плацебо, коли проводились специфічні когнітивні тести, і не було помічено відмінностей між статинами та плацебо (120-123). Крім того, у дослідженнях із додаванням езетимібу (96) або інгібіторів PCSK9 (99, 124) до терапії статинами не відмічалось змін когнітивної функції, в тому числі у пацієнтів, що продемонстрували дуже низькі рівні холестерину ЛПНЩ. Крім того, останній систематичний огляд баз даних U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) постмаркетингових спостережень, що базуються на РКД, а також когортних, case-контрольованих та перехресних дослідженнях, що оцінюють когнітивні функції у пацієнтів, які отримують статини, виявив, що опубліковані дані не розкривають несприятливий вплив статинів на когнітивні функції (125). Отже, занепокоєння з приводу того, що статини та інші знижуючі ліпіди агенти можуть спричинити когнітивні дисфункції або деменцію, в даний час не підтверджується доказами і не повинно перешкоджати їх застосуванню у пацієнтів хворих на цукровий діабет з високим ризиком розвитку АССЗ (125).

Антитромбоцитарні лікарські засоби

Рекомендації

10.34 Необхідно використовувати терапію аспірином (75-162 мг/добу) в якості стратегії вторинної профілактики у пацієнтів хворих на ЦД та з АССЗ в анамнезі. **A**

10.35 Для пацієнтів з АССЗ та зареєстрованою алергією на аспірин слід застосовувати клопідогрель (75 мг/добу). **B**

10.36 Подвійна антиагрегантна терапія (низькими дозами аспірину та інгібітором P2Y12) є обґрунтованою протягом року після гострого коронарного синдрому і може мати переваги після цього періоду. **A**

10.37 Довготривале застосування подвійної антитромбоцитарної терапії слід розглядати у пацієнтів з попереднім коронарним втручанням, високим ішемічним ризиком та низьким рівнем кровотечі з метою запобігання серйозним несприятливим серцево-судинним подіям. **A**

10.38 Комбіновану терапію з аспірином та низькими дозами ривароксабану слід розглядати для пацієнтів із стабільною хворобою коронарних та/або периферичних артерій та низьким ризиком кровотечі для запобігання серйозних несприятливих подій зі сторони серцево- судинної системи та переферичних судин. **A**

10.39 Терапію аспірином (75-162 мг/добу) можна розглядати, як стратегію первинної профілактики у хворих на цукровий діабет з підвищеним серцево-судинним ризиком, після всебічного обговорення з пацієнтом переваг співставного збільшення ризику кровотечі. **A**

Коментар робочої групи: *Міжнародна непатентована назва лікарського засобу аспірин — ацетилсаліцилова кислота.*

Зменшення ризику

Показано, що аспірин є ефективним у зменшенні серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів із високим ризиком із попереднім ІМ або інсультом (вторинна профілактика) і настійно рекомендований. Однак, для первинної профілактики серед пацієнтів, які не мали попередніх серцево-судинних подій, його користь є більш суперечливою (126, 127). Попередні РКД аспірину, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом, не змогли впевнено продемонструвати суттєвого зниження загальних кінцевих точок АССС3, що підняло питання щодо ефективності аспірину для первинної профілактики у пацієнтів, хворих на ЦД, хоча деяка різниця відповідно до статі відслідковувалась (128-130).

The Antithrombotic Trialists' Collaboration опублікував індивідуальний метааналіз на рівні пацієнтів (126) на базі шести великих випробувань аспірину для первинної профілактики серед загальної популяції. Ці дослідження включили понад 95 000 учасників, у тому числі майже 4000 з ЦД. Загалом, вони виявили, що аспірин знижує ризик серйозних судинних подій на 12 % (відносний ризик 0,88 [95 % ДІ 0,82-0,94]). Найбільше зменшення спостерігалося при нефатальному ІМ, мало вплинувши на смерть від ІХС (відносний ризик 0,95 [95 % ДІ0,78-1,15]) або загальний інсульт.

Найбільш важливим є те, що дослідження ASCEND (A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes) Дослідження Серцево-Судинних Подій при Діабеті рандомізувало 15 480 пацієнтів із цукровим діабетом, але доведеними серцево-судинними захворюваннями на 100 мг аспірину щодня або на плацебо (131). Первинною ефективною кінцевою точкою була судинна смерть, ІМ або інсульт, або ТІА. Первинним безпечним результатом була велика кровотеча (тобто внутрішньочерепна кровотеча, загрозлива для зору кровотеча в очне яблуко, шлунково-кишкові кровотечі або інші серйозні кровотечі). Протягом, в середньому, спостереження 7,4 року відмічалось значне зниження на 12 % первинної кінцевої точки ефективності (8,5 % проти 9,6%; P = 0,01). На противагу, значна кровотеча істотно зросла з 3,2 % до 4,1 % у групі аспірину (коефіцієнт показника 1,29; P = 0,003), причому більша частина — це були шлунково-кишкові та інші позачерепні кровотечі. Не було суттєвих відмінностей за статтю, вагою чи тривалістю ЦД чи іншими базовими факторами, включаючи оцінку ризику АССС3.

Два інших великих рандомізованих дослідження аспірину для первинної профілактики у пацієнтів без ЦД ((ARRIVE) Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events]) (132) та у людей похилого віку Аспірин у Зменшенні Подій у людей Похилого Віку ((ASPREE) Aspirin in Reducing Events in the Elderly) (133), які включали 11 % пацієнтів з діабетом, продемонстрували відсутність користі від впливу аспірину на первинні кінцеві точки та підвищений ризик кровотечі. У групі ARRIVE з 12 546 пацієнтами протягом 60 місяців спостереження первинна кінцева точка спостерігалася у 4,29 % проти 4,48 % пацієнтів у групах аспірину порівняно з плацебо (HR 0,96 [95 % ДІ 0,81-1,13]; P = 0,60). Виникнення шлунково-кишкових кровотеч (що характеризуються як легкі) відбувались у 0,97 % пацієнтів у групі, що приймала аспірин у порівнянні з 0,46 % у плацебо групі (HR 2,11 [95 % ДІ 1,36-3,28]; P = 0,0007). У ASPREE, включаючи 19 111 особу, серцево-судинні захворювання (летальний ІХС, ІМ, інсульт або госпіталізація при серцевій недостатності) після спостереження з медіаною 4,7 років показники на 1000 особа-років становили 10,7 проти 11,3 подій на аспірині проти плацебо групи (HR 0,95 [95 % ДІ 0,83-1,08]). Частота основних крововиливів на 1000 особа-років становила 8,6 подій проти 6,2 подій відповідно (HR 1,38 [95% ДІ 1,18-1,62]; P < 0,001).

Таким чином, аспірин проявляє помірний вплив на ішемічні судинні події, причому абсолютне зменшення подій залежить від основного ризику АССС3. Основним несприятливим ефектом є збільшення ризику шлунково-кишкових кровотеч. Над-

мірний ризик може становити 5 на 1000 на рік в реальних умовах. Однак, для дорослих із ризиком АССС3 > 1 % на рік кількість попереджених випадків АССС3 буде подібною до кількості індукованих кровотеч, хоча ці ускладнення не мають однакових наслідків для довгострокового здоров'я (134).

Рекомендації щодо використання аспірину в якості первинної профілактики включають, як чоловіків, так і жінок у віці ≥ 50 років із ЦД і щонайменше одним додатковим основним фактором ризику (сімейний анамнез передчасних АССС3, гіпертонії, дисліпідемії, куріння або хронічної хвороби нирок / альбумінурії), та без підвищеного рівня ризику кровотеч (наприклад, старший вік, анемія, захворювання нирок) (135-138). Неінвазивні методи візуалізації, такі як оцінка коронарного кальцію, можуть потенційно допомогти у подальшому призначенні терапії аспірином, особливо у осіб із низьким ризиком (139, 140). У пацієнтів віком від 70 років (з ЦД або без нього) призначення, як видається, має більший ризик, ніж користь (131, 133). Таким чином, для первинної профілактики, використання аспірину потрібно ретельно продумати і, як правило, не рекомендувати. Аспірин можна розглядати в контексті високого серцево-судинного ризику з низьким ризиком кровотечі, але, як правило, не у літніх людей. Терапія аспірином для первинної профілактики може розглядатися в контексті спільного прийняття рішень, яке ретельно зважує користь для серцево-судинної системи з досить порівнянним збільшенням ризику кровотечі. Для пацієнтів із задокументованими АССС3 використання аспірину для вторинної профілактики має набагато більшу користь, ніж ризик; для цього показання все ще рекомендується аспірин (126).

Використання аспірину у людей віком < 50 років

Аспірин не рекомендується пацієнтам з низьким ризиком розвитку АССС3 (таким як чоловіки та жінки у віці < 50 років, хворі на цукровий діабет без інших основних факторів ризику АССС3), оскільки невисока користь ймовірно переважає ризик кровотечі. Клінічне судження слід застосовувати для пацієнтів із середнім ризиком (молодші пацієнти з одним або більше факторами ризику або старші пацієнти з факторами ризику), доки не будуть доступні подальші дослідження. Також слід враховувати готовність пацієнтів для проведення тривалої терапії аспірином (141). Застосування аспірину у пацієнтів віком < 21 року, як правило, протипоказано через пов'язаний з цим ризик розвитку синдрому Reye.

Дозування аспірину

Середні добові дози, що застосовувались у більшості клінічних досліджень, що включали пацієнтів із ЦД, коливались від 50 мг до 650 мг, але переважно були в межах від 100 до 325 мг на добу. Існує мало доказів, що підтверджують будь-яку конкретну дозу, але використання найнижчої дози може допомогти зменшити побічні ефекти (142). У США найпоширеніша таблетована доза становить 81 мг. Хоча тромбоцити пацієнтів хворих на цукровий діабет мають порушену функцію, незрозуміло, який вплив, якщо такий є, дослідження мають на необхідну дозу аспірину для кардіопротекторних ефектів у пацієнтів з ЦД. Існує багато альтернативних шляхів активації тромбоцитів, які не залежать від тромбоксану А2 і, таким чином, нечутливі до впливу аспірину (143). «Аспіринова резистентність» була описана у хворих на цукровий діабет при вимірюванні за допомогою різноманітних методів ex vivo та in vitro (тромболетагрегометрія, вимірювання тромбоксану В2) (144), але інші дослідження демонструють відсутність порушення реакції на аспірин серед пацієнтів з ЦД (145). Нещодавнє дослідження показало, що частий прийом аспірину може знизити реактивність тромбоцитів у осіб із ЦД (146); однак, лише цих спостережень недостатньо для того, щоб емпірично рекомендувати застосовувати у цій групі більш високі дози аспірину. Інший нещодавній метааналіз спонукав до гіпотези про те, що ефективність низьких доз аспірину знижується при вазі понад 70 кг (147); проте дослідження ASCEND виявило ефективність низьких доз аспірину у тих, хто знаходиться у цьому ваговому діапазоні, що, таким чином, не підтвердило цю гіпотезу (131). Здається, оптимальним є 75-162 мг на добу.

Показання до застосування антагоністів рецепторів P2Y12

Антагоніст рецептора P2Y12 у поєднанні з аспірином є обґрунтованим, принаймні про-

тягом 1 року, у пацієнтів, що перенесли ГКС, і може бути ефективним подалі. Докази підтверджують використання або тикагрелору, або клопідогрелю, якщо не проводилось черезшкірне коронарне втручання, і клопідогрелю, тикагрелору або прасугрелю, якщо черезшкірне коронарне втручання було проведено (148). У пацієнтів з діабетом та попереднім ІМ (за 1-3 роки до цього) додавання тикагрелору до аспірину значно знижує ризик повторних ішемічних подій, включаючи серцево-судинну та ІХС смерть (149). Подібним чином, додавання тикагрелору до аспірину знижує ризик ішемічних серцево-судинних подій порівняно з одним лише аспірином у пацієнтів з діабетом та стабільною ІХС (150, 151). Однак, більша частота серйозних кровотеч, включаючи внутрішньочерепні крововиливи, була відзначена при подвійній антитромбоцитарній терапії. Чиста клінічна користь (ішемічна користь від ризику кровотечі) була покращена за допомогою терапії тикагрелором у великій попередньо визначеній підгрупі пацієнтів з анамнезом черезшкірного коронарного втручання, тоді, як чистої користі у пацієнтів без попереднього черезшкірного коронарного втручання не спостерігалося (151).

Комбінована антиагрегантна та антикоагуляційна терапія

Комбінована терапія з аспірином та низькими дозами ривароксабану може розглядатися для пацієнтів зі стабільною хворобою коронарних та/або периферичних артерій для запобігання серйозним захворюванням переферичних судин та серцево-судинної системи. У Дослідженні Серцево-Судинні Результати для Людей, які Використовують Антикоагулянтні Стратегії (Cardio- vascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS)) 27 395 пацієнтів із встановленою хворобою коронарних артерій та/або захворюваннями периферичних артерій, призначення аспірину та ривароксабану по 2,5 мг двічі на день виявилося краще аспірину плюс плацебо у зменшенні серцево-судинних ішемічних явищ, включаючи серйозні побічні наслідки кінцівок. Абсолютна перевага від комбінованої терапії виявилася більшою у пацієнтів із діабетом, що склали 10 341 учасників дослідження (152, 153). Подібну стратегію лікування оцінювали в Дослідженні Судинних Результатів АСК (ацетилсаліцилової кислоти) разом із Ривароксабаном при Ендоваскулярній або Хірургічній Реваскуляризації Кінцівок при Захворюванні Периферичних Артерій (Vascular Outcomes Study of ASA (acetylsalicylic acid) Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for Peripheral Artery Disease (VOYAGER PAD)) (154), в якому 6564 пацієнтам із захворюванням периферичних артерій, що перенесли реваскуляризацію, було випадковим чином призначено ривароксабан 2,5 мг мг двічі на добу плюс аспірин або плацебо плюс аспірин. Лікування з ривароксабантом у цієї групи пацієнтів також було пов'язане із значно меншою кількістю кардіоваскулярних подій, включаючи серйозні несприятливі події судин кінцівок. Однак, збільшення ризику значних кровотеч при застосуванні ривароксабану в додаванні до аспірину було відзначено як у COMPASS, так і у VOYAGER PAD.

Ризики та переваги подвійної терапії антитромбоцитарної чи антиагрегантної плюс антикоагулянтної стратегії лікування слід ретельно обговорити з пацієнтами та застосовувати спільне прийняття рішень, щоб визначити індивідуально відповідний підхід до лікування.

Серцево-судинні захворювання

Скринінг

Рекомендації

10.40 У безсимптомних пацієнтів не рекомендується проводити плановий скринінг на ІХС, оскільки він не покращує результати, доки проводиться лікування факторів ризику розвитку АССС3. **А**

10.41 Рекомендовано розглянути можливість обстеження на наявність ішемічної хвороби артерій при виявлені наступного: атипових серцевих симптомів (наприклад, незрозуміла задишка, дискомфорт у грудях); ознак або симптомів асоційованої судинної хвороби, включаючи каротидні синці, ТІА, інсульт, кульгавість або захворювання периферичних артерій; чи аномалії електрокардіограми (наприклад, зубець Q). **Е**

Лікування

Рекомендації

10.42 Пацієнтам з ЦД 2 типу, у яких встановлена АССС3 або встановлена хвороба нирок, рекомендований інгібітор

Таблиця 10.3.A. *Вивчення серцево-судинних і серцево-ниркових наслідків доступних антигіперглікемічних препаратів завершено після випуску рекомендацій FDA 2008: інгібітори DPP-4*

	SAVOR-TIMI 53 (194)	**(n 5 16,492)**	**EXAMINE (200)**	**(n 5 5,380)**	**TECOS (196)**
Втручання	Ліксисенатид/ плацебо	Ліраглутид/ плацебо	Семаглутид підшкірна ін'єкція/плацебо	Ексенатид QW/плацебо	Дулаглутид/ плацебо
Основні критерії включення	Цукровий діабет 2 типу та ГКС в анамнезі (< 180 днів)	Цукровий діабет 2 типу та наявні серцево-судинні захворювання, ХХН або серцева недостатність у віці ≥ 50 років або серцево-судинний ризик у віці ≥ 60 років	Цукровий діабет 2 типу та наявні ССЗ, СН або ХХН у віці ≥ 50 років або серцево-судинний ризик у віці ≥ 60 років	Цукровий діабет 2 типу з або без наявних ССЗ	Діабет 2 типу та попередня подія або фактори ризику ASCVD
Критерії включення A1C (%)	5,5-11,0	≥ 7,0	≥ 7,0	6,5-10,0	≤ 9,5
Вік (років) †	60,3	64,3	64,6	62	66,2
Раса (% білих)	75,2	77,5	83,0	75,8	75,7
Стать (% чоловіків)	69,3	64,3	60,7	62	53,7
Тривалість діабету (роки) †	9,3	12,8	13,9	12	10,5
Медіана спостереження (роки)	2,1	3,8	2,1	3,2	5,4
Використання статинів (%)	93	72	73	74	66
Використання метформіну (%)	66	76	73	77	81
Раніше ССЗ/ЗСН (%)	100/22	81/18	60/24	73,1/16,2	32/9
Середнє вихідне значення A1C (%)	7,7	8,7	8,7	8,0	7,4
Середня різниця в A1C між групами наприкінці лікування (%)	−0,3 ‡ ⅄	−0,4 ‡	−0,7 або −1,0 Δ	−0,53 ‡ ⅄	−0,61 ‡
Рік розпочато/ звітний	2010/2015	2010/2016	2013/2016	2010/2017	2011/2019

натрій-глюкозного котранспортеру 2 типу або агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 з доказаною ефективністю у відношенні до серцево-судинної патології (таблиця 10.3.B і таблиця 10.3.C), як частина комплексної програми для зниження серцево-судинного та/або зниження глюкози. **A**

10.42 a У пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленою АССС3, множинними факторами ризику АССС3, або діабетичною хворобою нирок, рекомендується інгібітор натрій- глюкозного котранспортеру 2 типу з продемонстрованими перевагами для серцево-судинної системи, щоб зменшити ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій та/або госпіталізації з приводу серцевої недостатності. **A**

b Пацієнтам із ЦД 2 типу та встановленими АССС3 або множинними факторами ризику АССС3 рекомен-

	SAVOR-TIMI 53 (194)	(n 5 16,492)	EXAMINE (200)	(n 5 5,380)	TECOS (196)
Первинний результат §	4-точковий MACE 1,02 (0,89-1,17)	3-точкова MACE 0,87 (0,78-0,97)	3-точкова MACE 0,74 (0,58-0,95)	3-точкова MACE 0,91 (0,83-1,00)	3-точкова MACE 0,88 (0,79-0,99)
Ключовий вторинний результат §	Розширений MACE 1,02 (0,90-1,11)	Розширений MACE 0,88 (0,81-0,96)	Розширений MACE 0,74 (0,62-0,89)	Окремі компоненти MACE (див. нижче)	Загальний мікросудинний результат (результат зору або нирок) 0,87 (0,79-0,95)
Смерть від серцево-судинних захворювань §	0,98 (0,78-1,22)	0,78 (0,66-0,93)	0,98 (0,65-1,48)	0,88 (0,76-1,02)	0,91 (0,78-1,06)
MI §	1,03 (0,87-1,22)	0,86 (0,73-1,00)	0,74 (0,51-1,08)	0,97 (0,85-1,10)	0,96 (0,79-1,15)
Обведення §	1,12 (0,79-1,58)	0,86 (0,71-1,06)	0,61 (0,38-0,99)	0,85 (0,70-1,03)	0,76 (0,61-0,95)
СН госпіталізація §	0,96 (0,75-1,23)	0,87 (0,73-1,05)	1,11 (0,77-1,61)	0,94 (0,78-1,13)	0,93 (0,77-1,12)
Госпіталізація при нестабільній стенокардії §	1,11 (0,47-2,62)	0,98 (0,76-1,26)	0,82 (0,47-1,44)	1,05 (0,94-1,18)	1,14 (0,84-1,54)
Смертність від усіх причин §	0,94 (0,78-1,13)	0,85 (0,74-0,97)	1,05 (0,74-1,50)	0,86 (0,77-0,97)	0,90 (0,80-1,01)
Погіршення нефропатії § ‖	—	0,78 (0,67-0,92)	0,64 (0,46-0,88)	—	0,85 (0,77-0,93)

Примітки: — не оцінено/повідомлено; ГКС, гострий коронарний синдром; ХСН, застійна серцева недостатність; CV, серцево-судинна; ССЗ, серцево-судинні захворювання; DPP-4, дипептидилпептидаза 4; eGFR, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ХНН, термінальна стадія ниркової недостатності; GLP-1, глюкагоноподібний пептид 1; СН, серцева недостатність; MACE, велика несприятлива серцево-судинна подія; ІМ, інфаркт міокарда; UL, верхня межа. Дані з цієї таблиці були адаптовані з Cefalu et al. (225) у випуску журналу Diabetes Care за січень 2018 року .† Вік вказувався як середнє значення в усіх дослідженнях, за винятком EXAMINE, у якому повідомлялося про медіану; тривалість діабету вказувалася як середнє значення в усіх дослідженнях, за винятком SAVOR-TIMI 53 і EXAMINE, у яких повідомлялося про медіану. ‡ Достовірна різниця в A1C між групами (P < 0,05). §Результати повідомлені як співвідношення ризиків (95% ДІ). ‖ Погіршення нефропатії визначається як подвоєння рівня креатиніну, початок діалізу, трансплантація нирки або креатинін > 6,0 мг/дл (530 ммоль/л) у SAVOR-TIMI 53. Погіршення нефропатії було попередньо визначеним дослідницьким оціненим результатом у SAVOR-TIMI 53.

дується застосовувати агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 з продемонстрованими серцево-судинними перевагами для зменшення ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій. **A**

10.43 Пацієнтам із ЦД 2 типу та встановленою серцевою недостатністю із зниженою фракцією викиду рекомендується інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру 2 типу з доведеними перевагами у цієї групи пацієнтів для зменшення ризику погіршення серцевої недостатності та серцево-судинної смерті. **A**

10.44 Пацієнтам з відомими АССС3, особливо ІХС, рекомендується терапія інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину для зменшення ризику серцево-судинних подій. **A**

10.45 Пацієнтам із попереднім ІМ b-адреноблокатори слід продовжувати протягом 3 років після події. **B**

10.46 Лікування пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фрак-

Таблиця 10.3.B. *Серцево-судинні та серцево-ниркові результати випробувань доступних гіпоглікемічних лікарських засобів, завершені після видання рекомендацій FDA 2008: інгібітори рецептора GLP-I*

	ELIXA (183) (n = 6068)	**LEADER (178) (n = 9340)**	**SUSTAIN-6 (179)* (n = 3297)**	**EXSCEL (184) (n = 14 752)**	**Результати Harmony (181) (n = 9463)**	**REWIND (182) (n = 9901)**	**PIONEER-6 (180) (n = 3183)**
Втручання	Ліксисенатид/плацебо	Ліраглутид/плацебо	Семаглутид п/ш ін'єкція/плацебо	Ексенатид раз на тиждень/плацебо	Альбіглутид/плацебо	Дулаглутид/плацебо	Семаглутид пероральний/плацебо
Основні критерії включення	Цукровий діабет 2 типу та ГКС в анамнезі (< 180 днів)	Цукровий діабет 2 типу та наявні ССЗ, ХНН або СН у віці ≥ 50 років або ризик ССЗ у віці ≥ 60 років	Цукровий діабет 2 типу та наявні ССЗ, СН або ХНН у віці ≥ 50 років або ризик ССЗ у віці ≥ 60 років	Цукровий діабет 2 типу з попередньо наявними ССЗ або без них	Цукровий діабет 2 типу з попередньо наявними ССЗ	Цукровий діабет 2 типу та попередня подія АССП або фактори ризику АССП	Цукровий діабет 2 типу та високий ризик ССЗ (вік ≥ 50 років із встановленим ССЗ або ХНН, або вік ≥ 60 років лише з факторами ризику ССЗ)
Критерії включення A1c (%)	5,5-11,0	≥ 7,0	≥ 7,0	6,5-10,0	≥ 7,0	≤ 9,5	Немає
Вік (роки) ††	60,3	64,3	64,6	62	64,1	66,2	66
Раса (% представників європеоїдної)	75,2	77,5	83,0	75,8	84,8	75,7	72,3
Стать (% пацієнтів чоловічої статі)	69,3	64,3	60,7	62	69,4	53,7	68,4
Тривалість цукрового діабету (роки) ††	9,3	12,8	13,9	12	13,8	10,5	14,9

цією викиду повинно включати b-блокатор із доведеними серцево-судинними перевагами, якщо інше не протипоказано. **A**

10.47 У пацієнтів із ЦД 2 типу зі стабільною серцевою недостатністю метформін може продовжуватись використовуватись для зниження рівня глюкози, якщо прогнозована швидкість клубочкової фільтрації залишається > 30 мл/хв/1,73 м^2, але цього слід уникати нестабільним або госпіталізованим пацієнтам із серцевою недостатністю. **B**

Обстеження серця

Кандидати на інвазивне тестування серця включають тих, у кого є 1) типові або атипові серцеві симптоми та 2) аномальна електрокардіограма в стані спокою (ЕКГ). В якості початкового тесту можуть бути використані ЕКГ-тести без ехокардіографії або з ними. У дорослих з діабетом 40 років вимірювання кальцію в коронарних артеріях також є обґрунтованим для оцінки серцево-судинного ризику. Фармакологічну стрес-ехокардіографію або ядерну візуалізацію слід розглядати у осіб з діабетом, у яких

	ELIXA (183) (n = 6068)	LEADER (178) (n = 9340)	SUSTAIN-6 (179)* (n = 3297)	EXSCEL (184) (n = 14 752)	Результати Harmony (181) (n = 9463)	REWIND (182) (n = 9901)	PIONEER-6 (180) (n = 3183)
Медіана тривалості подальшого спостереження (роки)	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3
Застосування статинів (%)	93	72	73	74	84,0	66	85,2 (усі ліпідознижувальні)
Застосування метформіну (%)	66	76	73	77	73,6	81	77,4
Попередні ССЗ/ЗСН (%)	100/22	81/18	60/24	73,1/16,2	100/20,2	32/9	84,7/12,2
Середній вихідний рівень A1C (%)	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,4	8,2
Середня різниця в A1c між групами наприкінці лікування (%)	-0,3^	-0,4^	-0,7 або -1,0^†	-0,53^	-0,52^	-0,61^	-0,7
Рік початку/повідомлення	2010/2015	2010/2016	2013/2016	2010/2017	2015/2018	2011/2019	2017/2019
Первинний результат§	4-компонентне MACE 1,02 (0,89-1,17)	3-компонентне MACE 0,87 (0,78-0,97)	3-компонентне MACE 0,74 (0,58-0,95)	3-компонентне MACE 0,91 (0,83-1,00)	3-компонентне MACE 0,78 (0,68-0,90)	3-компонентне MACE 0,88 (0,79-0,99)	3-компонентне MACE 0,79 (0,57-1,11)

порушення ЕКГ у стані спокою виключають фізичне навантаження (наприклад, блокування лівого пучка або аномалії ST-T). Крім того, особам, які потребують стрес-тестування та не можуть займатися фізичними вправами, слід пройти фармакологічну стрес-ехокардіографію або ядерну візуалізацію.

Скринінг асимптоматичних пацієнтів

Не рекомендується проводити скринінг безсимптомних пацієнтів з високим ризиком ACCЗ (155), частково тому, що ці пацієнти з високим ризиком вже мають отримувати інтенсивну терапію, що забезпечує таку ж користь, як інвазивна реваскуляризація (156, 157). Є також деякі докази того, що безсимптомна ішемія може з часом змінитися, додаючи суперечки щодо агресивних стратегій скринінгу (158). У проспективних дослідженнях, кальцій у коронарних артеріях був встановлений як незалежний предиктор майбутніх подій ACCЗ у пацієнтів з ЦД і стабільно демонстрував перевагу як в патогенезі розвитку ризиків в Проспективному Дослідженні Діабету у Великобританії (UKPDS), так і, як предиктор

Таблиця 10.3.С. *Вивчення серцево-судинних і серцево-ниркових наслідків доступних антигіперглікемічних препаратів завершено після випуску рекомендацій FDA 2008: інгібітори SGLT2*

	EMPA-REG OUTCOME (8) (n 5 7,020)	**CANVAS Program (9) (n 5 10,142)**	**DECLARE-TIMI 58 (176) (n 5 17,160)**	**CREDENCE (174) (n 5 4,401)**	**DAPA-HF (177) (n 5 4,744; 1,983 with diabetes)**
Втручання	Емпагліфлозин/ плацебо	Канагліфлозин/ плацебо	Дапагліфлозин/ плацебо	Канагліфлозин/ плацебо	Дапагліфлозин/ плацебо
Основні критерії включення	Цукровий діабет 2 типу та наявні ССЗ	Цукровий діабет 2 типу та наявні серцево-судинні захворювання у віці ≥ 30 років або > 2 фактори ризику серцево- судинних захворювань у віці ≥ 50 років	Цукровий діабет 2 типу та встановлена ASCVD або численні фактори ризику ASCVD	Цукровий діабет 2 типу та альбумінурічна хвороба нирок	Альбумінурічна хвороба нирок з діабетом або без нього
Критерії включення A1C (%)	7,0-10,0	7,0-10,5	≥6,5	6,5-12	—
Вік (років) †	63,1	63,3	64,0	63	61,8
Раса (% білих)	72,4	78,3	79,6	66,6	53,2
Стать (% чоловіків)	71,5	64,2	62,6	66,1	66,9
Тривалість діабету (роки) †	57% > 10	13,5	11,0	15,8	
Медіана спостереження (роки)	3,1	3,6	4,2	2,6	2,4
Використання статинів (%)	77	75	75 (застосування статину або езетимібу)	69	64,9
Використання метформіну (%)	74	77	82	57,8	29
Раніше ССЗ/ЗСН (%)	99/10	65,6/14,4	40/10	50,4/14,8	37,4/10,9
Середнє вихідне значення A1C (%)	8,1	8,2	8,3	8,3	7,1% (7,8% у хворих на діабет)
Середня різниця в A1C між групами наприкінці лікування (%)	-0,3 Δ	-0,58 ‡	-0,43 ‡	-0,31	N/A
Рік розпочато/ звітний	2010/2015	2009/2017	2013/2018	2017/2019	2017/2020

ризиків в цій популяції по Фраммінгемскій оцінці ризиків (159-161). Однак, рандомізоване оглядове дослідження не продемонструвало жодної клінічної переваги рутинного скринінгу безсимптомних пацієнтів з ЦД 2 типу та нормальними ЕКГ (162). Незважаючи на порушення перфузійної візуалізації міокарда у більш ніж одного з п'яти пацієнтів, результати серцевої діяльності по суті були однаковими (і дуже низькими) в обстежених у порівнянні з не обстеженими пацієнтами. Відповідно, невибірковий скринінг не вважається економічно вигідним. Дослідження довели неможливість первинної діагностичної оцінки та подальшого спостереження за ішемічною хворобою серця, яка базується на факторі ризику, бо такий під-

	EMPA-REG OUTCOME (8) (n 5 7,020)	CANVAS Program (9) (n 5 10,142)	DECLARE-TIMI 58 (176) (n 5 17,160)	CREDENCE (174) (n 5 4,401)	DAPA-HF (177) (n 5 4,744; 1,983 with diabetes)
Первинний результат §	3-точкова MACE 0,86 (0,74-0,99)	3-точкова MACE 0,86 (0,75-0,97)	3-бальний MACE 0,93 (0,84-1,03) Серцево-судинна смерть або госпіталізація через СН 0,83 (0,73-0,95)	ESRD, подвоєння креатиніну або смерть від ниркової чи серцево-судинної хвороби 0,70 (0,59-0,82)	≥ 50% зниження eGFR, ESKD або смерть від ниркової чи серцево-судинної причини 0,61 (0,51-0,72)
Ключовий вторинний результат §	4-точковий MACE 0,89 (0,78-1,01)	Смертність від усіх причин та серцево-судинна смертність (див. нижче)	Смерть з будь-якої причини 0,93 (0,82-1,04)	Серцево-судинна смерть або госпіталізація з СН 0,69 (0,57-0,83) 3-бальний MACE 0,80 (0,67-0,95)	≥ 50% зниження eGFR, ESKD або смерть від ниркової причини 0,56 (0,45-0,68) Композитний нирковий (зниження швидкості eGFR на ≥ 40 % до < 60 мл/хв/1,73 м^2, нова ХПН або смерть від ниркової чи серцево-судинної хвороби 0,76 (0,67-0,87)
Смерть від серцево-судинних захворювань §	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	0,98 (0,82-1,17)	0,78 (0,61-1,00)	0,81 (0,58-1,12)
MI §	0,87 (0,70-1,09)	0,89 (0,73-1,09)	0,89 (0,77-1,01)	—	
Обведення §	1,18 (0,89-1,56)	0,87 (0,69-1,09)	1,01 (0,84-1,21)	—	
СН госпіталізація §	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,73 (0,61-0,88)	0,61 (0,47-0,80)	
Госпіталізація при нестабільній стенокардії §	0,99 (0,74-1,34)	—	—	—	
Смертність від усіх причин §	0,68 (0,57-0,82)	0,87 (0,74-1,01)	0,93 (0,82-1,04)	0,83 (0,68-1,02)	0,69 (0,53-0,88)

Примітки: —, не оцінено/повідомлено; ХСН, застійна серцева недостатність; CV, серцево-судинна; ССЗ, серцево-судинні захворювання; eGFR, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ХНН, термінальна стадія ниркової недостатності; СН, серцева недостатність; MACE, велика несприятлива серцево-судинна подія; ІМ, інфаркт міокарда; SGLT2, натрій-глюкозний котранспортер 2; NYHA, Нью-Йоркська асоціація серця. Дані з цієї таблиці були адаптовані з Cefalu et al. (225) у випуску журналу Diabetes Care за січень 2018 року.*Базові характеристики для EMPEROR-Reduced відображаються як емпагліфлозин, плацебо. †Вік вказувався як середнє значення в усіх дослідженнях; тривалість діабету вказувалася як середнє значення в усіх дослідженнях, за винятком EMPA-REG OUTCOME, яке повідомлялося як відсоток населення з тривалістю діабету > 10 років, і DECLARE-TIMI 58, яке повідомляло медіану. ‡Достовірна різниця в A1C між групами (P < 0,05). ∧ Зміна A1C на 0,30 у EMPA-REG OUTCOME ґрунтується на об'єднаних результатах для обох доз (тобто 0,24 % для 10 мг і 0,36 % для 25 мг емпагліфлозину). §Результати повідомлені як співвідношення ризиків (95 % ДІ). ‖ Визначення погіршення нефропатії відрізнялися між дослідженнями.

хід не дозволяє визначити, які пацієнти з ЦД 2 типу матимуть тиху ішемію на скринінгових тестах (163, 164).

Будь-яка користь від нових неінвазивних методів скринінгу на ІХС, таких як КТ, за оцінкою кальцію та комп'ютерна томографія ангіографія для визначення підгруп пацієнтів з різними стратегіями лікування, залишається недоведеною у безсимптомних пацієнтів з цукровим діабетом, хоча дослідження тривають. Хоча у безсимптомних пацієнтів з цукровим діабетом з високим навантаженням при ІХС в майбутньому спостерігається більше серцевих подій (159, 166), роль цих тестів за межами стратифікації ризику не ясна. У той час, як методи скринінгу коронарних артерій, такі як оцінка

рівня кальцію, можуть покращити оцінку серцево- судинного ризику у людей із ЦД 2 типу (167), їх рутинне використання призводить до радіаційного опромінення і може призвести до непотрібних інвазивних досліджень, таких як: коронарні ангіографії та процедури реваскуляризації. Кінцевий баланс переваг, витрат та ризиків такого підходу у безсимптомних пацієнтів залишається суперечливим, особливо в сучасних умовах агресивного контролю факторів ризику АССЗ.

Стиль життя та фармакологічні втручання

Інтенсифікація способу життя, що спрямована на зниження маси тіла, зменшення споживання калорій та посилення фізичної активності, як це було проведено в дослідженні «Дія за здоров'я при діабеті» (Подивіться AHEAD), може бути використана для поліпшення контролю рівня глюкози, фітнесу та деяких факторів ризику АССЗ (168). Пацієнти з підвищеним ризиком АССЗ повинні отримувати статини, інгібітори АПФ або терапію БРА, якщо у пацієнта гіпертонія — то, можливо, аспірин, якщо немає протипоказань до цього класу лікарських засобів. Очевидна користь від інгібіторів АПФ або терапії БРА у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок або гіпертонічною хворобою і ці засоби рекомендуються для лікування гіпертонії у пацієнтів з відомим АССЗ (зокрема, ішемічною хворобою серця) (59, 60, 169). b-блокатори слід застосовувати пацієнтам з активною стенокардією або серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ) та протягом 3 років після ІМ у пацієнтів із збереженою функцією лівого шлуночка (170,171).

Глюкозознижуюча терапія та серцево-судині наслідки

У 2008 році FDA видала керівництво для промисловості щодо проведення досліджень щодо впливу на серцево-судинні ризики для усіх нових лікарських засобів для лікування ЦД 2 типу (172). Раніше затверджені ліки від ЦД не підпадали під керівництво. Нещодавно опубліковані дослідження серцево-судинних розладів забезпечили додаткові дані щодо кардіоваскулярних та ниркових розладів у пацієнтів з ЦД 2 типу із ССЗ або високим ризиком ССЗ (див. таблицю 10.3.A, таблицю 10.3.B і таблицю 10.3.C). Розширений огляд глюкозознижуючих ефектів терапії у пацієнтів із ХХН міститься у Розділі 11 «Мікросудинні ускладнення та догляд за ногами» (https://doi.org/10.2337/dc21-S011). Дослідження результатів впливу інгібіторів дипептидилпептидази 4 (DPP-4) на серцево-судинну систему досі не мали жодних переваг щодо плацебо. Крім того, Дослідження впливу використання АССССЗ у на ССЗ у Порівнянні з Глімепіридом при Цукровому Діабеті 2 типу (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes CAROLINA)) продемонструвало відсутність невідповідності між інгібітором DPP-4, лінагліптином та сульфонілсечовиною, глімепіридом, щодо серцево-судинних результатів, незважаючи на нижчі показники гіпоглікемії в групі лікування лінагліптином (173). Однак результати від інших нових препаратів дали поєднання ефектів.

Дослідження інгібіторів НЗКТГ2

Дослідження серцево-судинних подій BI 10773 (емпагліфлозин) у хворих на цукровий діабет типу 2 (Cardiovas- cular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA- REG OUTCOME)) було рандомізованим подвійним сліпим, в якому оцінювали вплив емпагліфлозину, інгібіторам НЗКТГ2, порівняно з плацебо на серцево-судинні ризики у 7020 пацієнтів з ЦД 2 типу та наявними ССЗ. Середній вік учасників дослідження склав 63 роки, 57 % страждали на ЦД більше 10 років, а 99 % мали ССЗ. EMPA-REG OUTCOM показав, що в середньому за 3,1 роки, лікування призводило до зниження разом ІМ, інсульту та серцево- судинної смерті на 14 % (абсолютний коефіцієнт 10,5 % проти 12,1% у групі плацебо, HR у групі емпагліфлозину 0,86 [95 % CI 0,74-0,99]; P = 0,04 для переваги) та серцево-судинна смерть на 38 % (абсолютний коефіцієнт 3,7 % проти 5,9 %, HR 0,62 [95 % CI 0,49-0,77]; P<0,001) (8). FDA додала показання для емпагліфлозину щодо зниження ризику серйозної несприятливої серцево- судинної смерті у дорослих із ЦД 2 типу та ССЗ.

Було проведено два великих результативних дослідження інгібітора НЗКТГ2 канагліфлозину, які оцінювали окремо 1) сер-

цево-судинні ефекти лікування у пацієнтів з високим ризиком серйозних несприятливих серцево-судинних подій та 2) вплив терапії канагліфлозином на серцево-ниркові події у пацієнтів із діабетичною ХХН, (174). По перше, Програма Дослідження Серцево-Судинної Системи Канагліфлозин (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)) інтегрувала дані двох випробувань. Випробування CANVAS, яке розпочалося у 2009 році, було частково розкрито до його завершення через необхідність введення проміжних даних про серцево-судинні результати для схвалення лікарського засобу (175). Після цього в 2014 році після затвердження було розпочато дослідження CANVAS-Renal (CANVAS-R). Поєднуючи обидва ці дослідження, 10 142 учасники з ЦД 2 типу були рандомізовані на канагліфлозин або плацебо і спостерігались у середньому 3,6 року. Середній вік пацієнтів становив 63 роки, а 66 % мали в анамнезі ССЗ. Комбінований аналіз двох досліджень показав, що канагліфлозин суттєво знижує сукупний результат серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту порівняно з плацебо (спостерігається у 26,9 проти 31,5 учасників на 1000 пацієнто-років; HR 0,86 [95 % ДІ 0,75-0,97]). Конкретні оцінки впливу канагліфлозину та плацебо на первинну комбіновану серцево-судинну подію склали HR 0,88 (95 % ДІ 0,75-1,03) для дослідження CANVAS та 0,82 (0,66-1,01) для CANVAS-R, при цьому між дослідженнями не було виявлено гетерогенності. Слід зазначити про підвищений ризик ампутації нижніх кінцівок у випадку застосування канагліфлозину (6,3 проти 3,4 учасника на 1000 пацієнто-років; HR 1,97 [95% ДІ 1,41-2,75]) (9). По друге, у дослідженні впливу канагліфлозину та ниркові події при встановленій діабетичній нефропатії із клінічною оцінкою (CREDENCE) було рандомізовано 4 401 пацієнта з ЦД 2 типу та пов'язаною з діабетом ХХН (UACR>300 мг/г та оцінювалась ШКФ від 30 до < 90 мл/хв/1,73 м2) до канагліфлозину 100 мг щодня або плацебо (174). Первинним точкою було поєднання термінальної стадії захворювання нирок, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або смерті від ниркових або серцево-судинних причин. Дослідження було зупинено достроково через переконливі докази ефективності, виявленої під час попередньо визначеного проміжного аналізу без несподіваних сигналів безпеки. Ризик первинної композиційної точки був на 30 % нижчим при лікуванні канагліфлозином у порівнянні з плацебо (HR 0,70 [95 % ДІ 0,59-0,82]). Більше того, це зменшило задану кінцеву точку самої термінальної хвороби нирок на 32 % (HR0,68 [95 % CI0,54-0,86]). Додатково, було встановлено, що у канагліфлозину менший ризик розвитку комбінованої серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту (HR 0,80 [95 % ДІ0,67-0,95]), а також зменшення ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності (HR 0,61 [95 % ДІ 0,47-0,80]), а також комбінованої серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності (HR 0,69 [95 % ДІ 0,57- 0,83]). У плані безпеки, не було знайдено суттєвого збільшення кількості ампутацій нижніх кінцівок, переломів, гострого ушкодження нирок або гіперкаліємії на канагліфлозині порівняно з плацебо у програмі CREDENCE. Однак, відзначався підвищений ризик діабетичного кетоацидозу: 2,2 та 0,2 події на 1000 пацієнто-років у групах канагліфлозину та плацебо, відповідно (HR 10,80 [95 % ДІ 1,39-83,65]) (174).

Вплив дапагліфлозину на серцево-судинні Події – Тромбоз при інфаркті міокарда 58 дослідження (The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombosis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI58)) — це ще одне рандомізоване подвійне сліпе дослідження, яке оцінювало вплив дапагліфлозину проти плацебо на серцево-судинні та ниркові події у 17 160 пацієнтів із ЦД 2 типу та встановленим АССЗ або множинними факторами ризику АССССЗ (176). Середній вік учасників дослідження був 64 роки, причому у ~ 40% учасників встановили АССЗ на початковому етапі, що характерно для цього дослідження і відрізняє від інших великих серцево-судинних досліджень, де більшість учасників мали вже встановлене серцево-судинне захворювання. DECLARE-TIMI 58 відповідав заданим критеріям щодо плацебо та MACE, але не продемонстрував нижчий показник MACE порівняно з плацебо (8,8 % у групі дапагліфлозину та 9,4 % у групі плацебо; HR 0,93 [95% CI 0,84-1,03]; P = 0,17). Відмічено нижчий рівень серцево-судинної смерті або

госпіталізації через серцеву недостатність (4,9 % проти 5,8 %; HR 0,83 [95 % ДІ 0,73-0,95]; P = 0,005), що відображало нижчий рівень госпіталізації через серцеву недостатність (HR 0,73 [95 % ДІ 0,61-0,88]). Жодної різниці в серцево-судинній смертності між групами не було виявлено. Результати Дослідження дапагліфлозину та профілактики несприятливих наслідків при серцевій недостатності (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF)), яке оцінювало ефекти впливу дапагліфлозину у пацієнтів із встановленою серцевою недостатністю (177), описані в розділі Глюкозознижуюча терапія та серцева недостатність.

Дослідження агоністів рецепторів GLP-1

Дослідження Впливу Дії Ліраглутиду при Діабеті: Оцінка Серцево-судинних Результатів (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)) вивчалося рандомізованим подвійно – сліпим дослідженням, яке оцінювало вплив ефекту ліраглутиду, агоністу рецептору глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1), на серцево- судинні події у 9340 пацієнтів з діабетом 2 типу із високим ризиком ССЗ або з ССЗ. Учасники дослідження мали середній вік 64 роки та середню тривалість захворювання на ЦД майже 13 років. У понад 80 % учасників дослідження було встановлено ССЗ. Після періоду спостереження, в середньому протягом 3,8 року LEADER показав, що первинна комбінована точка (ІМ, інсульт або серцево-судинна смерть) спостерігалась у меншої кількості учасників групи лікування (13,0 %) порівняно з групою плацебо (14,9 %) (HR 0,87 [95 % ДІ 0,78-0,97]; P < 0,001 за гіршої якості; P = 0,01 за переваги). Смертність від серцево-судинних причин значно зменшилась у групі ліраглутиду (4,7 %) порівняно з плацебо групою (6,0 %) (HR 0,78 [95% ДІ 0,66-0,93]; P 5 0,007) (178). FDA схвалила використання ліраглутиду для зниження ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій, включаючи серцевий напад, інсульт та серцево-судинну смерть, у дорослих з ЦД 2 типу та встановленими ССЗ.

Результати невеликого дослідження іншого агоніста рецептора GLP-1, семаглутиду, не відповідали дослідженню LEADER (179). Семаглутид — це агоніст рецептора GLP-1, з використанням один раз на тиждень, схвалений FDA для лікування ЦД типу 2. Дослідження Оцінки Серцево-судинних та інших Довгострокових Результатів із Семаглутидом у пацієнтів із ЦД 2 типу (The Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Longterm Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6)) було первинним рандомізованим дослідженням, проведеним з метою перевірки недоліків семаглутиду для затвердження регулятором. У цьому дослідженні 3297 пацієнтів з ЦД типу 2 були рандомізовані для отримання щотижня семаглутиду (0,5 мг, 1,0 мг) або плацебо протягом 2 років. Первинна точка (перша поява серцево-судинної смерті, нефатального ІМ або нефатального інсульту) спостерігалась у 108 пацієнтів (6,6 %) у групі семаглутиду проти 146 пацієнтів (8,9 %) у групі плацебо (HR 0,74 [95 % ДІ 0,58-0,95]; P < 0,001). Більшість пацієнтів припинили лікування у групі семаглутиду через несприятливі події, головним чином шлунково-кишкові. Серцево-судинні ефекти прийому перорального препарату семаглутиду порівняно з плацебо оцінювались у дослідженні Іноваційний Пептид для Раннього Лікування Діабету (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER) 6), у попередньо затвердженому дизайні, для виключення неприйнятного збільшення серцево-судинного ризику. У цьому дослідженні 3183 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та високим серцево-судинним ризиком спостерігалися протягом, в середньому 15,9 місяця, і пероральний семаглутид був невідповідним, по відношенню до плацебо в досягненні первинної композитної точки серцево-судинної смерті, нефатального ІМ або нефатального інсульту (HR 0,79 [95 % ДІ 0.57-1.11]; P < 0,001 для невідповідності) (180). Серцево-судинні наслідки застосування лікарського засобу семаглутиду будуть додатково перевірені у великому, довгостроковому дослідженні.

До дослідження Harmony Outcomes було рандомізовано 9 463 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та ССЗ для підшкірного один раз на тиждень введення альбіглутиду або відповідно плацебо, на додаток до стандартного лікування. В середньому протягом 1,6 року, агоніст рецепторів GLP-1 знизив ризик серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту до

рівня захворюваності 4,6 події на 100 людино-років у групі альбіглутиду проти 5,9 подій у групі плацебо (коефіцієнт HR 0,78, P = 0,0006 за переваги) (181). На даний момент цей засіб недоступний для клінічного використання.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що вивчало наявність серцево-судинні подій при щотижневому введенні інкретинів на тлі ЦД (The Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)) оцінювало вплив агоніста рецепторів GLP-1 дулаглутиду проти плацебо на MACE у ~ 9 990 пацієнтів з діабетом 2 типу із ризиком серцево-судинних подій або з ССЗ в анамнезі (182). Учасники дослідження мали середній вік 66 років та середню тривалість діабету ~ 10 років. Приблизно у 32 % учасників в анамнезі були атеросклеротичні серцево-судинні події на початковому рівні. Після спостереження в середньому 5,4 року первинна комбінована точка нефатального ІМ, нефатального інсульту або смерті від серцево-судинних причин спостерігалась у 12,0 % та 13,4 % учасників груп на дулаглутиді та плацебо (HR 0,88 [95% CI 0,79-0,99]; P = 0,026). Ці висновки прирівнювались до рівня захворюваності 2,4 та 2,7 події на 100 особа-років відповідно. Результати були однаковими в усіх підгрупах пацієнтів з подіями CV та без них. Смертність від усіх причин не відрізнялася між групами (P = 0,067).

Дослідження оцінки ліксисенатиду при ГКС (The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA)) вивчало використання один раз на день агоніста рецептора GLP-1 ліксисенатиду щодо серцево-судинних наслідків у пацієнтів із діабетом типу 2, що мали гострий коронарний випадок (183). Загалом 6 068 пацієнтів із діабетом 2 типу та нещодавньою госпіталізацією з приводу ІМ або нестабільною стенокардією протягом попередніх 180 днів, були рандомізовані для прийому ліксисенатиду або плацебо на додаток до стандартного лікування та спостереження в середньому протягом ~ 2,1 року. Первинна точка серцево- судинної смерті, ІМ, інсульт, або госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії спостерігалась у 406 пацієнтів (13,4 %) у групі ліксисенатиду проти 399 (13,2 %) у групі плацебо (HR 1,2 [95 % ДІ 0,89-1,17]), що продемонструвало неповноцінність ліксисенатиду до плацебо (P<0,001), але не показав переваги (P = 0,81).

У Дослідженні Ексенатиду щодо Зменшення Серцево-Судинних Подій (The Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL)) повідомлялося про результати застосування ексенатиду GLP-1-рецептор агоністу з пролонгованим вивільненням раз на тиждень та було встановлено, що основні несприятливі серцево-судинні явища були чисельно нижчими при застосуванні ексенатиду з пролонгованим вивільненням порівняно з плацебо, хоча ця різниця була не статистично значущою (184). Загалом 14 752 пацієнтів з діабетом 2 типу (з них 10 782 [73,1 %] мали попередньо ССЗ) були рандомізовані для прийому ексенатиду з пролонгованим вивільненням у дозі 2 мг або плацебо з періодом спостереження в середньому 3,2 року. Первинна кінцева точка серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту спостерігалася у 839 пацієнтів (11,4 %; 3,7 події на 100 людино-років) у групі ексенатидів та у 905 пацієнтів (12,2 %; 4,0 події на 100 людино-років) у групі плацебо (HR 0,91 [95 % ДІ 0,83-1,00]; P, < 0,001 для не меншої ефективності), але ексенатид не перевершував плацебо щодо первинної кінцевої точки (P = 0,06 для переваги). Однак смертність від усіх причин була нижчою в групі ексенатиду (HR 0,86 [95% ДІ 0,77-0,97]). Частота розвитку гострого панкреатиту, раку підшлункової залози, медулярної карциноми щитовидної залози та серйозних побічних явищ не суттєво відрізнялася між двома групами.

Підводячи підсумок, зараз є численні великі РКД, що повідомляють про статистично значуще зменшення серцево-судинних подій для трьох із затверджених FDA- інгібіторів НЗКТГ2 (емпагліфлозин, канагліфлозин та дапагліфлозин) та чотирьох схвалених FDA агоністів рецепторів GLP-1 (ліраглутид, альбіглутид [хоча цей препарат був вилучений з ринку з комерційних причин], семаглутид [менший ризик серцево-судинних подій у клінічному дослідженні середнього розміру, але такий, що не підлягав дослідженню в потужному серцево- судинному дослідженні] і дулаглутид). Метааналізи досліджень, про які повідомлялося на сьогоднішній день, дозволяють припустити, що агоністи рецепто-

рів GLP-1 та інгібітори НЗКТГ2 знижують ризик виникнення основних несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із діабетом 2 типу та встановленими АССЗ (185). Інгібітори НЗКТГ2також знижують ризик госпіталізації з серцевою недостатністю та прогресування захворювання нирок у пацієнтів із встановленим АССЗ, множинними факторами ризику АССЗ або діабетичною хворобою нирок (186). Пацієнтам із діабетом 2 типу та встановленим АССЗ, множинними факторами ризику АССЗ або діабетичною хворобою нирок рекомендується інгібітор НЗКТГ2з продемонстрованою користю для серцево-судинної системи для зменшення ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій та/або госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Пацієнтам із діабетом типу 2 та встановленим АССЗ або множинними факторами ризику АССЗ рекомендується агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 із продемонстрованою користю для серцево-судинної системи для зменшення ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій. Для багатьох пацієнтів доцільним є використання або інгібітора НЗКТГ2, або агоніста рецептора GLP-1 для зменшення серцево-судинного ризику. Невідомо, чи вживання обох класів препаратів призведе до адитивних результатів для серцево-судинної системи.

Глюкозознижуюча терапія та серцева недостатність

У 50 % пацієнтів з ЦД 2 типу може розвинутись серцева недостатність (187). Дані про вплив засобів, що знижують рівень глюкози, на прояви серцевої недостатності продемонстрували, що тіазолідиндіони мають сильний та послідовний взаємозв'язок із підвищеним ризиком серцевої недостатності (188-190). Тому слід уникати застосування тіазолідиндіонів пацієнтам із симптоматичною серцевою недостатністю. Обмеження щодо використання метформіну у пацієнтів із серцево-судинною недостатністю, що контролюється медичними препаратами, було знято FDA у 2006 р. (191). Насправді, наглядові дослідження пацієнтів з діабетом типу 2 та серцевої недостатності свідчать про те, що ті з них, що приймали метформін мали кращі результати, ніж пацієнти, які отримували інші цукрознижуючі засоби (192). Метформін може застосовуватися для лікування гіперглікемії у пацієнтів зі стабільною серцевою недостатністю, доки функція нирок залишається в межах норми (193).

Нещодавнє вивчення взаємозв'язку між інгібіторами DPP-4 та серцевою недостатністю мало неоднозначні результати. Оцінка Впливу Саксагліптину на Судинні Явища, Зафіксовані у Хворих на Цукровий Діабет — Тромболізис при Інфаркті Міокарда 53 (The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI53)), показала, що пацієнти, які отримували інгібітор DPP-4 саксагліптин, швидше за плацебо групу були госпіталізовані з приводу серцевої недостатності (3,5 % проти 2,8 %, відповідно). (194). Однак три інших результативних дослідження серцево-судинних подій — Дослідження Серцево-судинних Подій з Алогліптином порівняно зі Стандартною медичною Допомогою (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE)) (195), дослідження, що оцінює Серцево-судинні Події із Ситагліптином (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)) (196) та дослідження Серцево-судинних та Ниркових Мікросудинних Подій із Лінагліптином (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin (CARMELINA)) (197) не виявили значного зниження ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності при застосуванні інгібіторів DPP-4 порівняно з плацебо. При вивченні серцево-судинних подій на тлі використання агоністів рецепторів GLP1 ліксисенатиду, ліраглутиду, семаглутиду, ексенатиду один раз на тиждень та альбіглутиду або дулаглутиду не було виявлено підвищеного ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності порівняно з плацебо (таблиця 10.3.B) (178, 179, 182-184).

Зниження частоти серцевої недостатності спостерігалося при застосуванні інгібіторів НЗКТГ2 (174, 176). В EMPA-REG OUTCOME , додавання емпагліфлозину до стандартного лікування призвело до значного зменшення госпіталізації з приводу серцевої недостатності на 35% порівняно з

плацебо (8). Незважаючи на те, що більшість пацієнтів у дослідженні не мали серцевої недостатності на початку, ця перевага була незмінною у пацієнтів, що мали/ні серцеву недостатність в анамнезі (10). Подібним чином у CANVAS та DECLARE-TIMI 58 було зменшено госпіталізацію з приводу серцевої недостатності на 33 % та 27 %, відповідно, при застосуванні інгібітора SGLT2 проти плацебо (9, 176). Додаткові дані дослідження CREDENCE з канагліфлозином показали зниження кількості госпіталізацій із серцевою недостатністю на 39% та зменшення кількості серцево-судинної смерті або госпіталізації від серцевої недостатності на 31% у пацієнтів із діабетичною хворобою нирок з альбумінурією (UACR від > 300 до 5000 мг/г) (174). Ці комбіновані висновки з чотирьох великих результатів випробувань трьох різних інгібіторів SGLT2 є дуже послідовними та чітко вказують на надійні переваги інгібіторів SGLT2 у профілактиці госпіталізацій із серцевою недостатністю. Результати EMPA-REG ISCHMOT, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 та CREDENCE припускали, але не довели, що інгібітори SGLT2 мають бути корисними для лікування пацієнтів із встановленою серцевою недостатністю. Зовсім недавно плацебо-контрольоване дослідження DAPA-HF оцінювало вплив дапагліфлозину на первинний результат сукупності погіршення серцевої недостатності або серцево-судинної смерті у пацієнтів із Нью-Йоркської кардіологічної асоціації класу II, III або IV серцевої недостатності та частоти скорочення 40% або менше. З 4744 учасників випробувань 45 % мали в анамнезі діабет 2 типу. Протягом, в середньому, 18,2 місяця у групи, з дапагліфлозином, ризик первинної точки був нижчий (HR 0,74 [95 % ДІ 0,65-0,85]), менший ризик першого погіршення серцевої недостатності (HR 0,70 [95 % CI 0,59-0,83]) та нижчим ступенем серцево-судинної смерті (HR0,82 [95% ДІ 0,69-0,98]) порівняно з плацебо. Вплив дапагліфлозину на первинний точку був незмінним, незалежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу (177). Тому пацієнтам із ЦД 2 типу та встановленим СНзнФВ інгібітор SGLT2, із доведеною перевагою для цієї групи пацієнтів, рекомендується для зменшення ризику серцевої недостатності та серцево-судинної смерті. Переваги, які спостерігаються у цієї групи пацієнтів, можуть представляти собою ефект класу. Поточні дослідження оцінюють ефекти декількох інгібіторів SGLT2 у пацієнтів із серцевою недостатністю як зі зниженою, так і зі збереженою фракцією викиду.

Список літератури знаходиться в редакції та на сайті журналу Діабет Ожиріння Метаболічний синдром https://doms.org.ua

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	
Микичак Ірина Володимирівна	заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи»;
Товкай Олександр Андрійович	директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Глоба Євгенія Вікторівна	провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Гончарова Ольга Аркадіївна	професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського Національного медичного університету;

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	
Зелінська Наталія Борисівна	завідувач відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Комісаренко Юлія Ігорівна	завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця;
Маньковський Борис Микитович	завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, член- кореспондент Національної академії медичних наук України;
Микитюк Мирослава Ростиславівна	заступник директора державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Орленко Валерія Леонідівна	керівник науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Очеретенко Валентина Дмитрівна	голова громадської організації «Українське громадське об'єднання сприяння хворим на цукровий діабет «Українська діабетична федерація» (за згодою);
Паньків Володимир Іванович	завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Пашковська Наталія Вікторівна	завідуюча кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, д. мед. н., професор (за згодою);
Петренко Людмила Іванівна	директор Міжнародної діабетичної асоціації України (за згодою);
Погадаєва Наталія Леонідівна	завідувач відділення дитячої ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України;
Прудиус Пилип Григорович	головний лікар комунального некомерційного підприємства «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради» (за згодою);
Сіренко Юрій Миколайович	завідувач відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою);
Соколова Любов Костянтинівна	керівник відділу діабетології державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);

DoMc
№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	
Спринчук Наталя Андріївна	завідуюча відділенням дитячої ендокринної патології державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Урбанович Аліна Мечиславівна	завідуюча кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Юзвенко Тетяна Юріївна	заступник директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України.

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення	
Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти	
Дідушко Оксана Миколаївна	професор кафедри ендокринології Івано-Франківського Національного медичного університету, д. мед. н., професор
Вернигородський Віктор Сергійович	професор кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім М. І. Пирогова, д. мед. н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Список скорочень	
БМРГК	безперервний моніторинг глюкози крові
A1C - HbA1C	глікований гемоглобін
MODY	діабет дорослого типу у молодих
real-time CGM	безперервний моніторинг глюкози в реальному часі
АГПП-1	агоніст глюкагоноподібного пептиду-1
АПФ	ангіотензин-перетворювальний фактор
ССЗ	атеросклеротичні серцево-судинні захворювання

Список скорочень	
БПІІ	безперервна підшкірна інфузія інсуліну
пБМРГК	пристрої безперервного моніторингу рівня глюкоз крові
БРА	блокатор рецептора ангіотензину
БЩІІ	багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну
ВВГТТ	внутрішньовенний глюкозотолерантний тест
в/в	внутрішньовенно
ВІТ	відділення інтенсивної терапії
ГБКТ	гіпербарична киснева терапія
ГК	глюкоза крові
ГУН	гостре ураження нирки
ГПН	глюкоза плазми натще
ЗПА	захворювання периферичних артерій
КН	клінічна настанова
ПГН	порушення глюкози натще
ПГ	пострпандіальна глюкоза
ПТГ	порушення толерантності до глюкози
ГПП-1	глюкагоноподібний пептид-1
ГЦД	гестаційний цукровий діабет
ДКА	діабетичний кетоацидоз
ДПП-IV	дипептидилпептидаза-IV
іНЗКТГ-2 (SGLT2)	інгібітор натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
НЗКТГ2	натрій-залежний ко-транспортер глюкози-2
ПКР	позаклітинна рідина
ПТТГ	пероральний тест на толерантність до глюкози
п/ш	підшкірно
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СКГК	самоконтроль глюкози в крові
СНзбФВ	серцева недостатність із збереженою фракцією викиду
СНзнФВ	серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССМ (Chronic Care Model)	модель постійного догляду
АССЗ (ASCVD)	атеросклеротичне серцево-судинне захворювання
ТЗД	тіазолідиндіони
ЦД	цукровий діабет
ЦД1	цукровий діабет 1 типу
ЦД2	цукровий діабет 2 типу

№3 (XII) | ТРАВЕНЬ ЧЕРВЕНЬ | 2023

Diabetes. Clinical guidelines

The multidisciplinary team of athors

Abstract

Diabetes is one of the most common human diseases. In various countries of the world, the number of patients with diabetes is 4-7 % of the total population. The incidence of diabetes increases with age and reaches 10-15% after the age of 65. The prevalence of diabetes in the world has a significant tendency to increase. A comparison of the prevalence of diabetes shows that in developed countries, a significant increase in diabetes is predicted for 2030 in people over 65; at the same time, developing countries are characterized by an increase in the number of diabetes patients aged 45-64. Today, there are 371 million people with diabetes in the world, and by 2025, 552 million people with diabetes are expected. Epidemiological studies of diabetes in Ukraine indicate a constant increase in the number of patients. This clinical guideline (CG) is a version of the clinical guideline of the American Diabetes Association (ADA) Releases Standards of Medical Care in Diabetes, 2021, USA, adapted for the health care system of Ukraine, which was chosen by the working group as an example of the best practice of providing medical care assistance to patients with diabetes and is based on evidence-based medicine data regarding the effectiveness and safety of medical interventions, pharmacotherapy and organisational principles of its provision. The clinical guideline was selected on the basis of objective evaluation criteria using an international tool — the AGREE II Guideline Expertise and Evaluation Questionnaire. The proposed CG should not be regarded as a standard of medical treatment. Compliance with the provisions of the CG is not a guarantee of successful treatment in each specific case, it cannot be considered as a guide that includes all necessary treatment methods or, on the contrary, excludes others. The final decision regarding the choice of a specific clinical procedure or treatment plan should be made by the doctor, taking into account the clinical condition of the patient and the possibilities for carrying out diagnostic and treatment measures in a medical institution. CG "Diabetes" aims to provide assistance to the doctor and patient in making a rational decision in various clinical situations, is informational support for improving the quality of clinical practice based on evidence of the effectiveness of the use of certain medical technologies, drugs and organisational resources of medical care.

Key words: diabetes, American Diabetes, Association,Standards of Medical Care in Diabetes, Ukraine, medical care

Примітка редакції: продовження «Цукровий діабет. Клінічна настанова, заснована на доказах» див. в журналі ДІАБЕТ ОЖИРІННЯ МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ №4, 2023.

Українська діабетологічна асоціація
Рупор ендокринології

U.E.M.S.

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Актуальні питання сучасної діабетології»

20–23 квітня
Одеса

20–23 квітня в місті Одеса відбулась науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології». Конференція пройшла у змішаному форматі, онлайн та офлайн. В конференції прийняли участь в якості слухачів більш як 150 ендокринологів з різних куточків нашої країни, а офлайн доповіді дивились більш як 2500 лікарів. Лекторами, як завжди, були провідні українські та іноземні спеціалісти.

Конференцію було розпочато зі звернення президента Європейської асоціації ендокринологів (European Society of Endocrinology) професора Мартіна Райнке (Німеччина) зі словами підтримки в нашій країні, українським колегам та пацієнтам.

Зокрема професор Райнке від імені Європейської асоціації ендокринологів запропонував безкоштовну участь нашим лікарям у освітніх заходах асоціації, а саме: у конгресах та численних освітніх програмах, які проводять провідні експерти цієї асоціації, та інші форми підтримки.

Протягом конференції доповідачі розглядали найважливіші питання діабетології, світові тенденції у лікуванні цукрового діабету та цікаві клінічні випадки.

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології» — єдиний в Україні захід з акредитацією EACCME.

EACCME надало заходу 18 балів акредитації, завдяки чому кожен учасник за результатами тестування отримав сертифікат 20 балів БПР.

Дякуємо за інтерес до нашої конференції та до нових зустрічей!

Слава Україні!

КИЇВ
ЛЬВІВ
ХМЕЛЬНИЦЬКИЙ
ВІННИЦЯ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬК
ЧЕРНІВЦІ
ОДЕСА

КЛУБ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИХ НОВАЦІЙ

Протягом березня-червня 2023 року відбулися засідання Клубу ендокринологічних новацій (КЕН) в містах України. Зокрема Київ, Одеса, Львів, Дніпро, Полтава, Івано-Франківськ, Чернівці, Хмельницький та Вінниця! Захід проходив в очному форматі. Живе спілкування, обмін досвідом, обговорення важливих наукових питань, аналіз клінічних випадків, сучасні методи підходу в медицині, лікування пацієнтів в умовах війни.

Дозвольте ще раз подякувати всім колегам, які прийшли на наші очні зустрічі у рамках засідань нашого Клубу ендокринологічних новацій.

Ми впевнені, що очні зустрічі не можливо замінити онлайн заходами, і для всіх нас таке спілкування є особливо важливим у період випробувань під час війни.

Дякуємо всім учасникам та нашим партнерам!

До нових зустрічей!

АКАДЕМІЯ ДІАБЕТУ: ВІД А ДО Я

УКРАЇНСЬКА ДІАБЕТОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

МІЖНАРОДНИЙ ОСВІТНІЙ ПРОЄКТ

Проєкт має на меті презентацію актуальної сучасної інформації
про всі аспекти діагностики й лікування цукрового діабету
для лікарів усіх спеціальностей, що цікавляться проблемами діабету

Борис Маньковський

Борис Дражнін

Яніна Саєнко

Євген Мошкович

ПРОЄКТ, ЩО НАДИХАЄ ПРАЦЮВАТИ!

diabetes-academy.org