

Звіт Саміту CVOT 2024: нові серцево-судинні, ниркові та метаболічні наслідки

Олівер Шнелл, Хайме Альмандос, Ліза Андерсон, Кетрін Барнард-Келлі, Тадей Баттеліно, Маттіас Блюхер, Лука Бусетто, Дойна Катріну, Томас Данне, Антоніо Серіелло, Ксав'єр Кос, Колін М. Даян, Беатріс Фернандес-Фернандес, Стефано Дель Прато, Паола Фіоретто, Томас Форст, Франческо Джорджіно, Джеймс Р. Гевін, Пер-Генрік Груп, Хіддо Дж. Херспінк, Лутц Хайнеманн, Ігор А. Харш, Махмуд Ібрагім, Мішель Жадул, Сара Джарвіс, Лінонг Цзі, Нареш Кануміллі, Михайло Косібород, Ульф Ландмессер, Софія Мацейра, Борис Маньковський, Ніколаус Маркс, Шанталь Матьє, Барбара Макгоуен, Тетяна Міленкович, Отмар Мозер, Дірк Мюллер-Віланд, Ніколаос Папанас, Діпеш К. Патель, Андреас Ф.Х. Пфайффер, Даріо Рахеліч, Хелена В. Родбард, Ларс Райден, Ельке Шеффнер, Венді Спірман, Алін Стірбан, Франк Таке, Пінар Топсевер, Люк Ван Гаал, Еберхард Стендл

Резюме

10-й Саміт з питань серцево-судинних наслідків (CVOT): Конгрес з питань серцево-судинних, ниркових та метаболічних наслідків відбувся онлайн 5–6 грудня 2024 року. Цього року обговорення досліджень серцево-судинних (СС) та ниркових наслідків було зосереджено на нещодавніх результатах досліджень, що включали емплагіфлозін (EMPACT-MI), семаглутид (STEP-HFrEF-DM та FLOW), тирзепатид (SURMOUNT-OSA та SUMMIT) та фінеренон (FINEARTS-HF). Ці дослідження представляють значний прогрес у зниженні ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій (MACE) та покращенні метаболічних результатів при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду (СНЗбФВ), хронічній хворобі нирок (ХХН) та обструктивному апное сну (OSA). Конгрес також включав сесії, присвячені новим та встановленим методам лікування СНЗбФВ, ХХН та ожиріння; рекомендаціям щодо лікування ХХН та метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП); розвитку кардіо-рено-метаболічного синдрому (КРМС); персоналізованій медицині та орієнтованого на пацієнта лікування діабету, ожирінню, серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ХХН; ранньому виявленню цукрового діабету (ЦД) 1-го типу та стратегії затримки його розвитку; безперервному моніторингу глюкози (СГМ) та автоматизованій доставці інсуліну (АІД); кардіальній автономній нейропатії (КАН) та діабетичному серцю та ролі первинної медичної допомоги у ранньому виявленні, профілактиці та лікуванні ХХН. Внесок забруднення навколишнього середовища пластиком у ризик серцево-судинних захворювань, зростаюче розуміння ефективності та безпеки інкретинової терапії в лікуванні ХХН та останні оновлення щодо стратегій харчування для лікування ХХН при терапії на основі інкретинів також були темами, що цікавили широку аудиторію ендокринологів, діабетологів, кардіологів, нефрологів та лікарів первинної медичної допомоги, які активно брали участь в онлайн-дискусіях. 11-й саміт CVOT відбудеться онлайн 20–21 листопада 2025 року (<http://www.cvot.org>).

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок, безперервний моніторинг глюкози (СГМ), діабет, фінеренон, ГПП-1, рекомендації, серцева недостатність, метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, ожиріння, інгібітор НЗКТГ2, тирзепатид.

Історія питання

З моменту свого заснування 10 років тому, Саміт з досліджень серцево-судинних наслідків (CVOT) проводиться щорічно, щоб надати медичній спільноті найновіші знання та докази з досліджень серцево-судинних (СС), ниркових та метаболічних наслідків та їх втілення в клінічну практику. Проведення CVOT стало обов'язковим у 2008 році, коли Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA) видало інструкцію для промисловості [1], яка наразі оновлюється [2], вимагаючи, щоб усі нові методи лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу оцінювалися в рамках довгострокових CVOT. З того часу для лікування ЦД 2-го були впроваджені нові класи цукрознижувальних препаратів, а саме: інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП-4), інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ2), агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та, починаючи з 2022 року, тирзепатід, подвійний глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГПП)/арГПП-1. Фінеренон, нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (нсМРА), також був вивчений і схвалений для пацієнтів з ЦД 2-го типу і хронічною хворобою нирок (ХХН).

Згідно з новими даними, поширеність діабету серед дорослих у світі перевищила 800 мільйонів [3]. Ще одним джерелом занепокоєння, пов'язаним зі зростанням поширеності діабету, є збільшення поширеності ожиріння. Майже 880 мільйонів дорослих і 159 мільйонів дітей та підлітків наразі живуть з цим захворюванням [4].

Більшість людей з ЦД 2-го типу живуть з надмірною масою тіла або ожирінням [5], і на кожну одиницю збільшення індексу маси тіла (ІМТ) ймовірність розвитку діабету значно зростає [6]. Більше того, як ЦД, так і ожиріння незалежно асоціюються з підвищеним ризиком ускладнень і захворювань ССС, які є причиною смерті щонайменше половини осіб з ЦД [7] і більше двох третин осіб з високим ІМТ [8]. Іншими основними ускладненнями ЦД 2-го типу та ожиріння є ХХН [9, 10, 11], серцева недостатність (СН)

[12], метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) [13] та обструктивне апное сну (OSA) [14, 15].

Кілька клінічних досліджень продемонстрували причинно-наслідковий зв'язок між ожирінням і ЦД 2-го типу, розкривши їх тісний взаємозв'язок, і добре відомо, що ефективне лікування ожиріння може затримати прогресування переддіабету до ЦД 2-го типу і поліпшити глікемічний контроль при діабеті [16]. І навпаки, дослідження з арГПП-1 та подвійними ГПП/арГПП-1, які спочатку були розроблені як цукрознижувальні препарати, показали, що ці речовини дуже ефективні для зниження маси тіла [17]. Тому з новими препаратами для лікування ЦД 2-го типу були проведені не тільки дослідження ССЗ, але й дослідження серцево-судинних, ниркових та метаболічних наслідків.

До 2023 року було опубліковано по п'ять CVOT для іДПП-4 [18, 19, 20, 21, 22] і іНЗКТГ2 [23, 24, 25, 26, 27], а також сім CVOT з арГПП-1 [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]. Щодо фінеренону було завершено одне CVOT [35]. Шість досліджень СН були проведені з іНЗКТГ2 [36, 37, 38, 39, 40, 41] і одне з арГПП-1 [42]. Три дослідження з вивчення наслідків для нирок були завершені з іНЗКТГ2 [43, 44, 45] і одне з фінереноном [46].

Загалом, CVOT з іДПП-4, арГПП-1, іНЗКТГ2 та фінереноном включали триточкову комбіновану кінцеву точку основних несприятливих серцево-судинних подій (3Р-МАСЕ): СС смерть, нефатальний інфаркт міокарда (ІМ) та нефатальний інсульт. іДПП-4 не поступалися плацебо в 3Р-МАСЕ [18, 19, 20, 21, 22]. Однак саксагліптин, серед іДПП-4, асоціювався з підвищеним ризиком госпіталізації з приводу СН (ГСН) [18]. Крім того, користь для СС, включаючи зменшення кількості випадків госпіталізації з приводу СН, спостерігали при застосуванні іНЗКТГ2 [23, 24, 25, 26, 27, 36, 37, 38, 39, 40], деяких арГПП-1 [28, 29, 30, 31, 32, 33] та фінеренону [35, 46, 47]. У дослідженнях метаболічних результатів значний вплив на зниження маси тіла продемонстрували семаглутид (арГПП-1) [48, 49, 50, 51] і тирзепатид (подвійний ГПП/арГПП-1) [52, 53, 54, 55, 56, 57] у людей з ЦД 2-го типу або без нього. Нещодавно були опубліковані результати 3-річного дослідження безпеки тирзепатиду (подвійний ГПП/арГПП-1)

у дослідженні SURMOUNT-1, які підтвердили його ефективність у зниженні маси тіла та затримці прогресування ЦД 2-го типу в осіб з ожирінням та переддіабетом [58]. Результати дослідження SURMOUNT-5 (ClinicalTrials.gov ідентифікатор: NCT05822830), в якому оцінювали ефективність і безпеку тирзепатиду (подвійний ГПП/арГПП-1) порівняно з семаглутидом (арГПП-1) у дорослих з ожирінням або надмірною масою тіла, принаймні однією супутньою патологією, пов'язаною з масою тіла, але без ЦД, знаходяться в стадії опрацювання і, як очікується, будуть представлені і опубліковані в 2025 році. Нещодавно опубліковані результати первинних досліджень вказують на 47 % більше зниження маси тіла при застосуванні тирзепатиду порівняно з семаглутидом протягом 72 тижнів лікування [59].

У 2024 році були опубліковані результати ще чотирьох досліджень результатів лікування СН емпагліфлозином (EMPACT-MI) [60], семаглутидом (STEP-HFrEF-DM) [61], тирзепатидом (SUMMIT) [62] і фінареноном (FINEARTS-HF) [63], а також дослідження впливу на нирки семаглутиду (FLOW) [64] і дослідження метаболічних наслідків тирзепатиду (SURMOUNT-OSA) [65].

Наразі проводяться ще два CVOT за участю тирзепатиду: SURPASS-CVOT (ідентифікатор клінічного дослідження NCT04255433) у людей з ЦД 2-го типу та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в анамнезі та SURMOUNT-MMO (ідентифікатор клінічного дослідження NCT05556512) у людей з надмірною масою тіла або ожирінням. Ефективність та безпечність тирзепатиду при ХХН оцінюється в дослідженні TREASURE-CKD (ідентифікатор клінічного дослідження: NCT05536804).

За практикою попередніх років [66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74] ми представляємо та узагальнюємо ключові аспекти, що обговорювалися на 10-му Саміті CVOT: Конгресі з серцево-судинних, ниркових та метаболічних наслідків, що відбувся онлайн 5–6 грудня 2024 року. Саміт був міждисциплінарною платформою, організованою у співпраці з чотирма дослідницькими групами: Primary Care Diabetes Europe (PCDE, www.pcdeurope.org), Diabetes and Cardiovascular Disease Study Group (DCVD,

www.dcvd.org), Forschergruppe Diabetes e.V., Мюнхен, Німеччина, та Робочою групою «Діабет і серце» Німецького діабетичного товариства (DDG) (www.ddg.org), та схвалена чотирма науковими товариствами: Європейською асоціацією з вивчення ожиріння (www.easo.org), Європейською нирковою асоціацією (www.era-online.org), Китайською кардіометаболічною асоціацією та Індійською діабетичною асоціацією (www.diabetesindia.com).

Оновлення щодо досліджень серцево-судинних наслідків

Короткий огляд характеристик та результатів досліджень серцевої недостатності, нирок та метаболічних наслідків за участю іНЗКТГ2, арГПП-1, подвійних ГПП/арГПП-1 та нСМРА, опублікованих у 2024 році, наведено в таблицях 1, 2, 3, 4, 5 та 6.

Інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу

EMPACT-MI [60]

У дослідженні EMPACT-MI вивчали вплив емпагліфлозину (10 мг/добу), доданого до стандартної терапії, у 6522 пацієнтів, які були госпіталізовані з гострим ІМ протягом 14 днів перед рандомізацією і мали або докази нового зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) менше 45 %, або ознаки чи симптоми застійних явищ, що потребували лікування під час госпіталізації (або і те, і інше) [60]. Учасниками дослідження могли бути особи віком ≥ 18 років, які мали принаймні один додатковий клінічний фактор ризику, пов'язаний із госпіталізацією з приводу СН або смертю від будь-якої причини. Такі клінічні фактори включали вік 65 років і старше; нещодавно розвинену ФВЛШ <35 %; ІМ в анамнезі, фібриляцію передсердь або ЦД 2-го типу; розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) менше 60 мл/хв/1,73 м² поверхні тіла; підвищений рівень натрійуретичного пептиду або сечової кислоти; підвищений систолічний тиск в легеневій артерії або правому шлуночку; трисудинне ураження коронарних артерій; ураження периферійних артерій; відсутність реваскуляризації з приводу індексного ІМ.

Критерії виключення включали попередній діагноз СН та поточне або заплановане лікування інгібітором НЗКТГ2 [60].

Пацієнти були рандомізовані 1:1 для отримання емплагліфозину ($n = 3260$) або плацебо ($n = 3262$) і спостерігалися протягом медіани 17,9 місяця. Первинна кінцева точка була визначена як комбінація госпіталізації з приводу СН або смерті від будь-якої причини, що оцінювалася за допомогою аналізу часу до першої події. Використовували заздалегідь визначену ієрархічну процедуру тестування, починаючи з первинної кінцевої точки і переходячи до набору ключових вторинних кінцевих точок, які включали загальну кількість випадків госпіталізації з приводу СН або смерті від будь-якої причини, загальну кількість неелективних госпіталізацій з приводу СС або смерті від будь-якої причини, загальну кількість неелективних госпіталізацій з приводу будь-якої причини або смерті від будь-якої причини, а також загальну кількість госпіталізацій з приводу ІМ або смерті від будь-якої причини (таблиця 1) [60].

Первинну комбіновану кінцеву точку та її компоненти аналізували за принципом «намір лікуватися», а міжгрупові відмінності в ризику виникнення первинної кінцевої

точки оцінювали за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, яка включала такі вихідні коваріати, як вік, географічний регіон, ШКФ, ФВЛШ, ЦД 2-го типу, фібриляція передсердь, попередній ІМ, захворювання периферичних артерій та куріння. Ключові вторинні кінцеві точки аналізували за допомогою моделі негативної біноміальної регресії [75] з використанням тих самих коваріатів, що й для первинної кінцевої точки, та логарифму часу як поправки на час спостереження.

Первинна комбінована кінцева точка виникла у 267 пацієнтів (8,2 %) у групі емплагліфозину і у 298 пацієнтів (9,1 %) у групі плацебо, з частотою виникнення 5,9 і 6,6 подій відповідно на 100 пацієнто-років (відношення ризиків [BP] 0,90; 95 % довірчий інтервал [ДІ] від 0,76 до 1,06; $p = 0,21$) (табл. 1) [60]. Оскільки ЕМРАСТ-МІ не досягло своєї первинної кінцевої точки, вторинний і подальші аналізи, описані нижче, слід інтерпретувати як дослідницькі. Перша госпіталізація з приводу СН виникла у 118 (3,6 %) пацієнтів у групі емплагліфозину і у 153 (4,7 %) пацієнтів у групі плацебо (BP 0,77; 95 % ДІ від 0,60 до 0,98), а смерть з будь-якої причини настала у 169 (5,2 %) і 178 (5,5 %) пацієнтів відповідно (BP 0,96; 95 % ДІ від 0,78 до 1,19) [60]. У

Таблиця 1. Ключова інформація про дослідження ЕМРАСТ-МІ [60]

Клас та серцево-судинні результати	Ефект емплагліфозину порівняно з плацебо (95 % ДІ)*
Первинна кінцева точка	
Комплекс першої госпіталізації з приводу СН та смерті від будь-якої причини	0,90 (від 0,76 до 1,06) ^{§†}
Ключові вторинні кінцеві точки	
Загальна кількість випадків госпіталізації з приводу СН або смерті від будь-якої причини	0,87 (від 0,68 до 1,10) [#]
Загальна кількість неелективних госпіталізацій з приводу СС3 або смерті від будь-якої причини	0,92 (від 0,78 до 1,07) [#]
Загальна кількість неелективних госпіталізацій з будь-якої причини або смерті від будь-якої причини	0,87 (від 0,77 до 1,0) [#]
Загальна кількість госпіталізацій з приводу ІМ або смерті від будь-якої причини	1,06 (від 0,83 до 1,35) [#]
Інші вторинні кінцеві точки, що представляють інтерес	
Смерть від серцево-судинних захворювань	1,03 (від 0,81 до 1,31) [§]
Загальна кількість госпіталізацій з приводу СН	0,67 (від 0,5 до 0,89) [#]

Примітки: * — Вплив представлено як відношення ризиків (BP) або відношення шансів (ВШ). [§] — BP оцінено за допомогою моделей пропорційного ризику Кокса. [†] $p = 0,21$. [#] — ВШ оцінено за допомогою від'ємного біноміального регресійного аналізу. ДІ — довірчий інтервал, СС3 — серцево-судинні захворювання, СН — серцева недостатність, BP — відношення ризиків, ІМ — інфаркт міокарда.

групах емплагліфозину та плацебо було 317 (9,7 %) та 385 (11,8 %) випадків госпіталізацій з приводу СН або смерті з будь-якої причини відповідно [60]. Неелективна госпіталізація з приводу СС або смерть від будь-якої причини мали місце у 666 (20,4 %) пацієнтів у групі емплагліфозину і 730 (22,3 %) пацієнтів у контрольній групі, тоді як неелективна госпіталізація з приводу СС або смерть від будь-якої причини мали 998 (30,6 %) і 1138 (34,9 %) пацієнтів у групах емплагліфозину і плацебо, відповідно [60]. В обох групах спостерігали однакову кількість госпіталізацій з приводу ІМ або смерті від будь-якої причини [60]. Відношення шансів (ВШ) (емплагліфлозин проти плацебо) для кожної з цих ключових вторинних кінцевих точок показано в таблиці 1. Крім того, серцево-судинна смерть виникла у 132 (4,0 %) пацієнтів у групі емплагліфозину та 131 (4,0 %) пацієнта у групі плацебо (ВР 1,03; 95% ДІ від 0,81 до 1,31). Загальна кількість випадків госпіталізацій з приводу СН становила 148 (4,5 %) у групі емплагліфозину та 207 (6,3 %) у групі плацебо, з частотою 2,4 та 3,6 випадків на 100 пацієнто-років відповідно (ВР 0,67; 95% ДІ від 0,51 до 0,89) (таблиця 1) [60]. Відсоток серйозних небажаних явищ був подібним в основній і контрольній групах [60].

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1

СТЕР-HFrEF [61]

У дослідженні СТЕР-HFrEF [61] оцінювали безпеку та ефективність семаглутиду (2,4 мг/тиждень), що вводився підшкірно, у 616 пацієнтів з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), ожирінням та ЦД 2-го типу. Учасниками дослідження могли бути особи віком ≥ 18 років, які мали ФВЛШ ≥ 45 %, ІМТ ≥ 30 , діагноз ЦД 2-го типу був встановлений щонайменше за 90 днів до скринінгу та рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) не більше 10 % (86 ммоль/моль) [61]. Також була необхідна наявність принаймні одного з наступних симптомів: підвищений тиск наповнення лівого шлуночка; підвищений рівень натрійуретичного пептиду плюс ехокардіографічні відхилення; або госпіталізація з приводу СН впродовж 12 місяців до скринінгу плюс ехокардіографічні відхилен-

ня або постійне лікування діуретиками [61]. Основними критеріями виключення були зміна маси тіла більш ніж на 5 кг протягом 90 днів до скринінгу, наявність в анамнезі ЦД 1-го типу, використання арГПП-1 протягом 90 днів до скринінгу та неконтрольована діабетична ретинопатія [61].

Рандомізація відповідних осіб була стратифікована відповідно до ІМТ (< 35 проти ≥ 35 кг/м²). Потім учасники були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання семаглутиду (n = 310) або плацебо (n = 306) протягом 52 тижнів з подальшим 5-тижневим періодом спостереження [61]. Цільова доза 2,4 мг семаглутиду була досягнута поступово через 16 тижнів лікування, при цьому початкова доза семаглутиду становила 0,25 мг один раз на тиждень протягом 4 тижнів [61].

Було визначено дві первинні кінцеві точки: зміна за Опитувальником кардіоміопатії Канзас-Сіті балів клінічної оцінки (KCCQ-CSS) та відсоткова зміна маси тіла від початкового рівня до 52-го тижня (табл. 2) [61]. Було визначено три підтверджуючі вторинні кінцеві точки: відстань 6-хвилинної ходьби від вихідного рівня до 52-го тижня, ієрархічна композитна кінцева точка та зміна рівня лог-трансформованого С-реактивного білка (СРБ) від скринінгу (2-й тиждень) до 52-го тижня (табл. 2) [61]. Ієрархічна комбінована кінцева точка включала смерть від будь-якої причини від вихідного рівня до тижня 57, кількість і час подій СН, що потребували госпіталізації або невідкладного візиту до кардіолога від вихідного рівня до тижня 57, різницю щонайменше в 15, 10 або 5 балів між вихідним рівнем і тижнем 52 у KCCQ-CSS та різницю щонайменше в 30 м у зміні 6-хвилинної дистанції ходьби від вихідного рівня до тижня 52 [61].

Для оцінки ефективності лікування використовували дві оцінки: оцінку політики лікування (подібну до аналізу наміру лікувати) та оцінку гіпотетичного досліджуваного препарату (якщо лікування було прийнято відповідно до наміру, або аналіз на момент початку лікування) [61]. Оцінка політики лікування оцінює ефект лікування незалежно від того, чи було припинено лікування, чи отримано рятувальне втручання, і була

Таблиця 2. Ключова інформація дослідження STEP-HFrEF DM [61]

Клас та серцево-судинні наслідки	Оцінена різниця або відношення (95 % ДІ)	р-значення
Подвійні первинні кінцеві точки		
Зміна в KCCQ-CSS від вихідного рівня до тижня 52 (бали)	7,3 (від 4,1 до 10,4)*	< 0,001
Зміна маси тіла від початкового рівня до 52-го тижня (%)	-6,4 (від -7,6 до -5,2)*	< 0,001
Підтверджені вторинні кінцеві точки		
Зміна від початкового рівня до тижня 52 за 6 хв дистанції (м)	14,3 (від 3,7 до 24,9)*	0,008
Ієрархічна комбінована кінцева точка (грубий % вигравів)	1,58 (від 1,29 до 1,94) [§]	< 0,001
Зміна рівня С-реактивного білка від початкового рівня до 52-го тижня (%)	0,67 (від 0,55 до 0,80) [#]	< 0,001
Небажані явища	Частота подій (%) в активній групі порівняно з групою плацебо	р-значення
Серйозні небажані явища	17,7 проти 28,8	0,002
Серцеві захворювання	6,1 проти 13,1	0,004
Шлунково-кишкові захворювання	1,6 проти 1,6	1,0
Внесені рішення щодо подій		
Смерть з будь-якої причини	1,9 проти 3,3	–
СС смерть	0,3 проти 1,3	–
Епізод СН	2,3 проти 5,9	–

Примітки: * — Оціночна міжгрупова різниця. [§] — Співвідношення шансів. [#] — Оціночне співвідношення лікування (тобто співвідношення [семаглутид:плацебо] між середнім геометричним співвідношенням значення на 52-му тижні до вихідного значення). Відношення до вихідного значення та відповідне вихідне значення перед аналізом були логарифмічно перетворені. Приблизні відносні зміни були отримані з розрахункових співвідношень шляхом віднімання 1 і множення на 100. Середнє геометричне відношення значення на 52-му тижні до вихідного значення становило 0,58 у групі семаглутиду та 0,87 у групі плацебо. Оціночне співвідношення лікування розраховується як $0,58/0,87 = 0,67$. ДІ — довірчий інтервал, СС — серцево-судинні, СН — серцева недостатність, KCCQ-CSS — опитувальник клінічної сумарної оцінки кардіоміопатії Канзас-Сіті.

використана для оцінки результатів подвійної первинної та підтверджуючої вторинної кінцевих точок, наведених у таблиці 2. Безперервні кінцеві точки на 52-му тижні цього дослідження (подвійна первинна і вторинна кінцеві точки) оцінювалися за допомогою коваріаційного аналізу [61]. Ієрархічну комбіновану кінцеву точку оцінювали за допомогою підходу співвідношення шансів [76, 61]. Відповідне значення, представлене в таблиці 2, є відношенням шансів. Рівні СРБ у двох групах порівнювали, спочатку оцінюючи середнє геометричне відношення значення на 52-му тижні до вихідного значення для кожної групи, а потім обчислюючи співвідношення між значеннями, отриманими для груп семаглутиду та плацебо [61].

Аналіз подвійних первинних кінцевих точок показав середню зміну за шкалою KCCQ-CSS на 52-му тижні на 13,7 бала в групі семаглутиду та 6,4 бала в групі плацебо (оціночна різниця — 7,3 бала; 95 % ДІ від 4,1 до 10,4;

$p < 0,001$) (табл. 2) [61], а також достовірне зниження маси тіла на 52-му тижні на 9,8 % у групі семаглутиду та на 3,4 % у групі плацебо (оціночна різниця в середній масі тіла -6,4; 95 % ДІ від -7,6 до -5,2; $p < 0,001$) (табл. 2) [61]. Результати підтверджуючих вторинних кінцевих точок показали середню зміну дистанції 6-хвилинної ходьби на 52-му тижні на 12,7 м у групі семаглутиду та -1,6 м у групі плацебо (оціночна різниця 14,3 м; 95 % ДІ від 3,7 до 24,9; $p = 0,008$) (таблиця 2) [61], а також більшу ефективність семаглутидину, ніж плацебо, в ієрархічній композитній вторинній кінцевій точці з різницею щонайменше 15 балів у зміні KCCQ-CSS, що забезпечило найбільшу кількість шансів для семаглутидину [61]. Стратифіковане співвідношення вигравів становило 1,58 (95 % ДІ від 1,51 до 1,94; $p < 0,001$) (таблиця 2) [61].

У учасників групи семаглутидину рівень СРБ знизився на 42,0 % на 52 тижні (середнє геометричне відношення [значення на 52

тижні до вихідного значення], 0,58) порівняно зі зниженням на 12,8 % при застосуванні плацебо (середнє геометричне відношення [значення на 52 тижні до вихідного значення], 0,87) (оціночне відношення лікування 0,67; 95 % ДІ від 0,55 до 0,80; $p < 0,001$) (таблиця 2) [61]. Перед лог-трансформацією розрахунковий рівень СРБ на 52-му тижні становив 4,44 мг/л у групі семаглутиду та 6,08 мг/л у групі плацебо, а зміни розрахункових рівнів СРБ від початкового рівня до 52-го тижня становили -2,48 мг/л та -0,84 мг/л відповідно [61].

Серйозні небажані явища були зареєстровані у 17,7 % ($n = 55$) учасників у групі семаглутидину та у 28,8 % ($n = 88$) учасників у групі плацебо ($p = 0,002$) (таблиця 2) і в основному були пов'язані з серцевими розладами [61], про які повідомлялося у 6,1 % ($n = 19$) пацієнтів у групі семаглутидину та у 13,1 % ($n = 40$) пацієнтів у групі плацебо ($p = 0,004$) (таблиця 2). Про шлунково-кишкові розлади повідомили по 5 (1,6 %) пацієнтів у кожній групі ($p = 1,00$) (табл. 2) [61].

Смерть від будь-якої причини, смерть від ССЗ та події, пов'язані з СН, були визначені зовнішнім комітетом як несприятливі події [61]. Загалом під час дослідження померло 16 пацієнтів, 6 у групі семаглутиду і 10 у групі плацебо, з частотою 1,9 % і 3,3 % відповідно (табл. 2) [61]. П'ять смертей були пов'язані з СС причинами (1 у групі семаглутиду та 4 у групі плацебо) [61]. Сім пацієнтів у групі семаглутидину і 18 пацієнтів у групі плацебо пережили СН (госпіталізація з приводу СН або ургентний візит з приводу СН) [61].

FLOW [64]

У дослідженні FLOW [64] вивчали вплив семаглутиду (1,0 мг/тиждень), що вводився підшкірно, у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ХХН. Учасниками дослідження були дорослі пацієнти з діагнозом ЦД 2-го типу, з рівнем $HbA1c \leq 10$ % (86 ммоль/моль), з високим ризиком розвитку ХХН, які отримували стабільну максимальну дозу (або максимальну дозу без неприйнятних побічних ефектів) інгібіторів ренін-ангіотензинового рецептора (RAS) [інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатори

ангіотензинових рецепторів (БРА)]. [64]. Пацієнти, які не могли отримувати інгібітори RAS через побічні ефекти, мали право на включення [64].

Критеріями включення в дослідження були ШКФ від 50 до 75 мл/хв/1,73 м² і співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі (UACR) > 300 мг/г і < 5000 мг/г або ШКФ від 25 до 50 мл/хв/1,73 м² і UACR > 100 мг/г і < 5000 мг/г [64]. Було дозволено використання іНЗКТГ2 і нсМРА, а рандомізація була стратифікована відповідно до використання іНЗКТГ2 на вихідному рівні [64].

Загалом 3533 учасники, 68 % з яких мали дуже високий ризик прогресування захворювання нирок, ниркової недостатності, СС подій або смерті, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на семаглутид ($n = 1767$) або плацебо ($n = 1766$) [64]. Цільова доза 1,0 мг семаглутиду була досягнута поступово після 8 тижнів ескалації дози, причому початкова доза семаглутиду становила 0,25 мг/тиждень протягом 4 тижнів, а потім 0,5 мг/тиждень протягом наступних 4 тижнів, після чого підтримувальна доза становила 1,0 мг/тиждень протягом решти періоду лікування [64].

Первинним результатом був час до першої події з групи основних подій захворювання нирок: початок стійкого зниження ШКФ на ≥ 50 % порівняно з вихідним рівнем; початок стійкого зниження ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²; початок хронічної замісної ниркової терапії (діаліз або трансплантація нирки), смерть від нирок або ССЗ (табл. 3) [64]. Підтверджуючі вторинні результати, оцінені в ієрархічному порядку, включали річну швидкість зміни ШКФ (загальний нахил ШКФ), композит результатів MACE, що складається з нефатального ІМ, нефатального інсульту або смерті від ССЗ, а також смерті від будь-якої причини [64]. Були визначені додаткові допоміжні вторинні кінцеві точки, вибір яких наведено в таблиці 3.

Час до першої події аналізували за допомогою стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса [64]. Безперервні підтримуючі вторинні результати оцінювали за допомогою коваріаційного аналізу [64].

У групі семаглутиду основні події захворювання нирок виникали рідше (331 пер-

Таблиця 3. Ключова інформація про дослідження FLOW [64]

Клас та ниркові і серцево-судинні результати	Вплив семаглютиду порівняно з плацебо (95 % ДІ)*	р-значення
Первинний результат		
Комбінація основних подій захворювання нирок: поява ниркової недостатності [‡] , зниження ШКФ принаймні на 50 % від вихідного рівня або смерть від ниркової чи серцево-судинної патології	0,76 (від 0,66 до 0,88) [§]	0.0003
Підтверджені вторинні результати		
Середньорічна швидкість зміни ШКФ (мл/хв/1,73м ²)	- 2,19 проти - 3,36 /1,16 (від 0,86 до 1,47) [#]	<0.001
МАСЕ (СС смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт) (%)	0,82 (від 0,68 до 0,98) [§]	0.029
Смертність від будь-якої причини (%)	0,80 (від 0,67 до 0,95) [§]	0.01
Підтримуючі вторинні результати, що представляють інтерес		
Відношення UACR на 104-му тижні до UACR на початковому рівні	0,68 (від 0,62 до 0,75) [§]	–
Середня зміна маси тіла від початкового рівня до тижня 104 (кг)	-4,10 (від -4,56 до -3,65) [#]	–
Середня зміна рівня HbA1c від початкового рівня до тижня 104 (% балів)	-0,81 (від -0,90 до -0,72) [#]	–
Середня зміна систолічного АТ від початкового рівня до тижня 104 (мм рт. ст.)	-2,23 (від -3,33 до -1,13) [#]	–
Середня зміна діастолічного АТ від початкового рівня до тижня 104 (мм рт. ст.)	0,78 (від 0,16 до 1,41) [#]	–
Небажані явища		
Частота подій (%) група семаглютиду порівняно з групою плацебо		
Серйозні небажані явища	49,6 проти 53,8	
Порушення з боку ССС	15,4 проти 18,1	
Розлади з боку очей	3,0 проти 1,7	
Випадки діабетичної ретинопатії	22,8 проти 22,5	
Небажані явища, що призвели до припинення лікування	13,2 проти 11,9	
Шлунково-кишкові розлади	4,5 проти 1,1	

Примітки: * — Ефект представлений як ВР або як оцінена різниця між групами. [§] — ВР оцінено за допомогою моделей пропорційного ризику Кокса. [#] — Оцінена міжгрупова різниця. [‡] — Ниркова недостатність, визначена як початок хронічної ниркової замісної терапії (діаліз або трансплантація нирки) або ШКФ <15 мл/хв/1,73 м². АТ — артеріальний тиск, ДІ — довірчий інтервал, СС — серцево-судинні, ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації, HbA1c — глікований гемоглобін, ВР — відношення ризиків, МАСЕ — серйозна несприятлива серцево-судинна подія, ІМ — інфаркт міокарда, UACR — відношення альбуміну до креатиніну сечі.

ша подія [5,8 на 100 пацієнто-років]), ніж у групі плацебо (410 перших подій [7,5 на 100 пацієнто-років]), що призвело до зниження відносного ризику первинного результату на 24 % у групі семаглютиду (ВР 0,76; 95 % ДІ від 0,66 до 0,88; $p = 0,0003$) (таблиця 3) [64]. Переваги в групі намаглютиніну також спостерігалися для трьох ієрархічних вторинних кінцевих точок. Середньорічний нахил ШКФ був значно менш крутим у групі семаглютиду, ніж у групі плацебо (-2,19 проти -3,36 мл/мл/1,73 м² на рік (міжгрупова оціночна різниця 1,16; 95 % ДІ від 0,86 до 1,47; $p < 0,001$) (табл. 3) [64], що свідчить про повільніше

зниження ШКФ. У групі семаглютиду виникло менше подій МАСЕ (212 подій [12,0 %]), ніж у групі плацебо (254 [14,4 %]), різниця становила 18 % (ВР 0,82 (95 % ДІ від 0,68 до 0,98; $p = 0,029$)) (таблиця 3) [64], а з аналізу даних щодо смерті з будь-якої причини (227 подій у групі семаглютиду проти 279 подій у групі плацебо (ВР 0,80; 95 % ДІ від 0,67 до 0,9; $p = 0,01$)) [64], можна зробити висновок, що пацієнти, які отримували семаглютид, мають на 20 % нижчий ризик смерті.

Результати щодо інших допоміжних вторинних результатів наведені в таблиці 3. Через 104 тижні UACR знизився на 40 % у

групі семаглутиду порівняно з 12 % у групі плацебо (ВР 0,68; 95 % ДІ від 0,62 до 0,75) [64]; середнє зниження маси тіла і HbA1c було на 4,10 кг і 0,81 %, відповідно, більшим у групі семаглутиду порівняно з групою плацебо [64]. Однак щодо артеріального тиску (АТ) відмінностей між двома групами не спостерігалось. Середнє зниження систолічного АТ було на 2,23 мм рт. ст. більшим у пацієнтів, які отримували семаглутид (95 % ДІ від 1,13 до 3,33), але середнє зниження діастолічного АТ було на 0,78 мм рт. ст. більшим у пацієнтів, які отримували плацебо (95 % ДІ від 0,16 до 1,41) (таблиця 3) [64].

Серйозні небажані явища, включаючи СС розлади, були зареєстровані у меншій кількості учасників, які отримували семаглутид, ніж у контрольній групі (877 [49,6 %] проти 950 [53,8 %]) і включали серцеві розлади (табл. 3) [64]. Хоча частота випадків діабетичної ретинопатії була подібною в обох групах (табл. 3), розлади з боку очей були більш поширеними серед учасників, які отримували семаглутид, ніж серед тих, хто отримував плацебо (53 [3,0 %] проти 30 [1,7 %]) [64]. Небажані явища, що призводили до припинення лікування, були частішими в групі семаглутиду і мали переважно шлунково-кишкову природу (табл. 3) [64].

Подвійний глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГПП)/ агоністи рецепторів глюконопоподібного пептиду 1 (арГПП-1) SUMMIT [62]

У дослідженні SUMMIT [62] оцінювали СС наслідки у 731 пацієнта із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) та ІМТ ≥ 30 , які отримували підшкірно тирзепатид один раз на тиждень до максимально переносимої дози (МПД) 15 мг протягом щонайменше 52 тижнів. Середня тривалість спостереження становила 104 тижні. До участі в дослідженні допускалися дорослі пацієнти віком ≥ 40 років з хронічною СН, визначеною як II-IV клас за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), ФВЛШ ≥ 50 % та ІМТ ≥ 30 кг/м². Інші важливі критерії включення включали принаймні один з наступних: підвищений рівень N-кінцевого про-B-типу натрійуретичного

пептиду (NT-proBNP) (>200 пг/мл у пацієнтів з синусовим ритмом або > 600 пг/мл у пацієнтів з фібриляцією передсердь), збільшення лівого передсердя або підвищений тиск наповнення у спокої або при фізичному навантаженні, а також декомпенсація СН протягом 12 місяців до початку дослідження або ШКФ ≤ 70 мл/хв/1,73 м² [62]. Пацієнти, включені в дослідження, мали 6-хвилинну дистанцію ходьби від 100 до 425 м і KCCQ-CSS ≤ 80 [62].

Після стратифікованої рандомізації на основі наявності декомпенсації СН до початку дослідження, наявності ЦД в анамнезі та ІМТ (<35 або ≥ 35 кг/м²) пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання тирзепатиду або відповідного плацебо на додаток до стандартної терапії [62]. Початкова доза тирзепатиду становила 2,5 мг. За відсутності неприйнятних побічних явищ дозу збільшували на 2,5 мг кожні 4 тижні до 15,0 мг на тиждень через 20 тижнів [62].

Було визначено дві первинні кінцеві точки: комбінований показник СС смерті або погіршення СН, оцінений за допомогою аналізу часу до першої події, та зміна від вихідного рівня до 52 тижнів за KCCQ-CSS [62]. Якщо вплив на первинний результат був значущим для будь-якої з первинних кінцевих точок, слід було проаналізувати такі ключові вторинні кінцеві точки: зміна дистанції 6-хвилинної ходьби через 52 тижні, відсоткова зміна маси тіла через 52 тижні і відсоткова зміна рівня С-реактивного білка через 52 тижні [62].

Первинні кінцеві точки аналізували як час до першої події з використанням регресійної моделі Кокса. Міжгрупові відмінності у змінах KCCQ-CSS аналізували за допомогою стратифікованого рангового критерію Вілкоксона, а для оцінки медіани різниці незалежно від дотримання пацієнтами режиму лікування використовували метод Ходжеса-Лемана з множинною імпутацією відсутніх даних та двосторонніми 95 % довірчими інтервалами [62].

На початку дослідження середній вік пацієнтів становив 65,2 року, а середній ІМТ — 38,3. Середній показник KCCQ-CSS становив 53,5 бала, середня відстань 6-хвилинної ходьби — 302,8 м, а 46,9 % пацієнтів були госпіталізовані або звернулися за невідкладною допомогою у зв'язку з погіршенням СН про-

тягом попередніх 12 місяців [62]. Медіанний рівень NT-proBNP був менше 200 пг/мл [62].

Комбінована кінцева точка (СС смерть або погіршення СН) виникла у 36 (9,9 %) пацієнтів у групі тирзепатиду і у 56 (15,3 %) пацієнтів у групі плацебо (BP 0,62; 95 % ДІ від 0,41 до 0,95; $p = 0,026$) (табл. 4) [62]. Погіршення перебігу СН сталося у 29 (8,0 %) пацієнтів у групі тирзепатиду та у 52 (14,2 %) пацієнтів у групі плацебо (BP 0,54; 95 % ДІ від 0,34 до 0,85), а смерть від серцево-судинних захворювань — у 8 (2,2 %) пацієнтів та 5 (1,4 %) пацієнтів відповідно (BP 1,58; 95 % ДІ від 0,52 до 4,83) [62]. Однак слід зазначити, що два випадки смерті в групі тирзепатиду сталися після того, як пацієнти припинили прийом препарату більш ніж на 15 місяців [62]. Через 52 тижні середня ($\pm$ SD) зміна KCCQ-CSS становила $19,5 \pm 1,2$ у групі тирзепатиду порівняно з $12,7 \pm 1,3$ у групі плацебо (різниця між групами 6,9; 95 % ДІ від 3,3 до 10,6; $p < 0,001$) (таблиця 4) [62].

Через 52 тижні середній відсоток зміни маси тіла становив 13,9 % у групі тирзепатиду та — 2,2 % у групі плацебо (міжгрупова різниця — 11,6; 95 % ДІ від -12,9 до -10,4; $p < 0,001$) (табл. 4) [62]. Спостерігалось достовірне збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби на 26,0 м у групі тирзепатиду та на 10,1 м у групі плацебо (різниця між групами 18,3; 95 % ДІ від 9,9 до 26,7; $p < 0,001$) [62], а також достовірне зниження відсоткового рівня С-реактивного білка на -38,8 % та -5,9 % відповідно (різниця між групами -34,9; 95 % ДІ від -45,6 до -22,2; $p < 0,001$) (табл. 4) [62]. Скориговані зміни для інших лабораторних та фізіологічних показників, що представляють інтерес, наведені в таблиці 4.

Кількість серйозних небажаних явищ була подібною в обох групах (табл. 4) [62]. Однак серцева недостатність виникла у 4,1 % пацієнтів, які отримували тирзепатид, що вдвічі менше, ніж у групі плацебо (8,2 %) [62].

Таблиця 4. Ключова інформація про SUMMIT [62]

Клас та серцево-судинні результати	BP або різниця (95 % ДІ)*	p-значення
Первинні кінцеві точки		
Комбінація оціненої СС смерті або погіршення СН [‡]	0,62 (від 0,41 до 0,95) [§]	0.026
Зміна через 52 тижні за шкалою KCCQ-CSS	6,9 (від 3,3 до 10,6) [§]	<0.001
Ключові вторинні кінцеві точки		
Зміна від початкового рівня до 52 тижня за 6 хв ходьби (м)	18,3 (від 9,9 до 26,7) [*]	<0.001
Зміна на 52 тижні маси тіла (%)	-11,6 (від -12,9 до -10,4) [*]	<0.001
Зміна рівня високочутливого С-реактивного білка від початкового рівня до 52 тижня (%)	-34,9 (від -45,6 до -22,2) [¶]	<0.001
Скоригована зміна на 52 тижні у фізіологічних та лабораторних показниках		
NT-proBNP	0,90 (від 0,79 до 1,01) [‡]	—
Систолічний АТ (мм рт. ст.)	-4,7 (від -6,8 до -2,5) [*]	—
Частота серцевих скорочень (уд./хв)	2,8 (від 1,3 до 4,3) [*]	—
Небажані явища	Частота подій (%) група тирзепатиду порівняно з групою плацебо	
Серйозні небажані явища	26,4 проти 25,6	
Серцева недостатність	4,1 проти 8,2	
Несмертельні побічні явища, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату	6,3 порівняно з 1,4	
Шлунково-кишкові розлади	4,1 проти 0	

Примітки: * — BP, оцінені за допомогою моделей пропорційного ризику Кокса для первинних кінцевих точок; всі інші значення для ключових вторинних кінцевих точок, а також фізіологічних і лабораторних показників — це відмінності між групами лікування, представлені як медіани, за винятком NT-proBNP. [‡] — погіршення СН, визначені як погіршення симптомів СН, що вимагають госпіталізації, внутрішньовенної терапії під час невідкладної допомоги або посилення прийому пероральних діуретиків. [§] — BP оцінювали за допомогою моделей пропорційного ризику Кокса. ^{*} — оцінена різниця між групами. [¶] — дані були лог-трансформовані перед аналізом. [‡] — NT-proBNP вимірювали в пг/мл і розраховували співвідношення скоригованих середньгеометричних показників. Перед аналізом дані були лог-трансформовані. АТ — артеріальний тиск, ДІ — довірчий інтервал, СС — серцево-судинна, СН — серцева недостатність, BP — відношення ризиків, KCCQ-CSS — клінічна сумарна оцінка за опитувальником кардіоміопатії Канзас-Cirri, NT-proBNP — N-термінальний натрійуретичний пептид про-В типу.

Небажані явища, що призвели до відміни досліджуваного препарату, виникли у 23 (6,3 %) пацієнтів у групі тирзепатиду та у 5 (1,4 %) пацієнтів у групі плацебо (табл. 4) і мали переважно шлунково-кишкову природу [62].

Дослідження SURMOUNT-OSA [65]

У дослідженні SURMOUNT-OSA [65] порівнювали ефективність та безпеку МПД тирзепатиду (10 мг або 15 мг) з плацебо у дорослих з помірним та тяжким OSA та ожирінням протягом 52 тижнів. У його плацебо-майстер протокол було включено дві досліджувані популяції. Учасники, які не могли або не бажали використовувати терапію позитивного тиску в дихальних шляхах (РАР), були включені в дослідження 1, тоді як учасники, які використовували РАР-терапію принаймні три місяці поспіль і планували продовжувати її використання під час дослідження, були включені в дослідження 2 [65].

РАР-терапія зменшує симптоми, пов'язані із OSA, та покращує індекс апное-гіпноное (АНІ) — кількість апное та гіпноное протягом години (год) сну. Вимірювання АНІ за допомогою лабораторної полісомнографії було використано для відбору осіб для участі в дослідженні SURMOUNT-OSA [65]. Загалом 469 дорослих з АНІ ≥ 15 подій на годину та ІМТ ≥ 30 (≥ 27 в Японії) були рандомізовані 1:1 для отримання МПД тирзепатиду або плацебо підшкірно один раз на тиждень [65]. Тирзепатид призначали у початковій дозі 2,5 мг, яку збільшували на 2,5 мг кожні чотири тижні до досягнення МПД. Важливо, що ЦД 1-го або 2-го типу був ключовим критерієм виключення, так само як і зміна маси тіла, про яку повідомляли учасники, більш ніж на 5 кг за 3 місяці до скринінгу, запланована операція з приводу апное сну або ожиріння, діагноз центрального або змішаного апное сну, а також серйозні черепно-лицьові аномалії [65].

Первинною кінцевою точкою була зміна АНІ порівняно з вихідним рівнем (таблиця 5) [65]. Ключовими вторинними кінцевими точками були відсоткова зміна АНІ; відсоток учасників зі зниженням АНІ щонайменше на 50 %; відсоток учасників з АНІ менше 5 подій на годину або з АНІ від 5 до 14 подій на годину і балом за шкалою сонливості

Епворта (ESS) 10 або менше; відсоткову зміну маси тіла; зміну концентрації С-реактивного білка; і зміну гіпоксичного навантаження, специфічного для апное уві сні — показник, розрахований на основі полісомнографічного дослідження, що включає частоту, тривалість і глибину насичення киснем, пов'язаного з дихальною подією (табл. 5) [65].

Результати як первинних, так і вторинних кінцевих точок оцінювали і повідомляли з використанням оціночного показника ефективності лікування [65]. У дослідженні 1 зміна АНІ на 52-му тижні лікування становила -25,3 події/год при застосуванні тирзепатиду і -5,3 події/год при застосуванні плацебо, при оціночній різниці лікування -20,0 подій/год (95 % ДІ від -25,8 до -14,2; $p < 0,001$) (табл. 5). У дослідженні 2, де оцінювали схему лікування, зміна АНІ на 52-му тижні становила -29,3 події/год при застосуванні тирзепатиду і -5,5 події/год при застосуванні плацебо, тобто оцінена різниця в лікуванні становила -23,8 події/год (95 % ДІ від -29,6 до -17,9; $p < 0,001$) (табл. 5) [65].

Що стосується ключових вторинних кінцевих точок, то в обох дослідженнях учасники, які отримували тирзепатид, зазнали значного зниження АНІ порівняно з плацебо: -47,7 (95 % ДІ від -65,8 до -29,6; $p < 0,001$) у дослідженні 1 та -56,2 (95 % ДІ від -73,7 до -38,7; $p < 0,001$) у дослідженні 2 (табл. 5) [65]. Крім того, 61,2 % і 72,4 % учасників, які отримували тирзепатид у дослідженні 1 і дослідженні 2, відповідно, досягли зниження на 50 % або більше подій АНІ на 52-му тижні [65]. Слід зазначити, що 42,2 % учасників групи тирзепатиду в дослідженні 1 і 50,2 % в дослідженні 2 досягли зменшення кількості випадків АНІ до 5 або АНІ від 5 до 14 випадків з оцінкою за шкалою ESS 10 балів або менше на 52-му тижні [65]. Розраховані відносні ризики для цих вторинних кінцевих точок наведено в таблиці 5.

В обох дослідженнях також спостерігалося покращення показників маси тіла, систолічного артеріального тиску, гіпоксичного навантаження та С-реактивного білка в групах, які отримували тирзепатид, порівняно з плацебо (табл. 5) [65].

Клінічне дослідження SURMOUNT-OSA також включало оцінку результатів, про які повідомляли пацієнти (PROs), шля-

Таблиця 5. Ключова інформація про дослідження SURMOUNT-OSA [65]

Дослідження 1			Дослідження 2 (пацієнти, які застосовують PAP-терапію)	
Клас та метаболічні і серцево-судинні наслідки	Оцінена різниця в лікуванні або відносний ризик (95 % ДІ)*	р-значення	Оціночна різниця в лікуванні або відносний ризик (95% ДІ)*	р-значення
Первинна кінцева точка				
Зміна АНІ (95 % ДІ) — кількість подій/год	-20,0 (від -25,8 до -14,2)	< 0.001	-23,8 (від -29,6 до -17,9)	< 0.001
Ключові вторинні кінцеві точки				
Відсоткова зміна АНІ (95 % ДІ)	-47,7 (від -65,8 до -29,6)	< 0.001	-56,2 (від -73,7 до -38,7)	< 0.001
Зменшення на ≥ 50 % подій АНІ на 52-му тижні (%)	3,3 (від 2,1 до 5,1) ^o	< 0.001	3,1 (від 2,1 до 4,5)	< 0.001
АНІ < 5 або АНІ від 5 до 14 з ESS ≤ 10 на 52-му тижні (%)	2,9 (від 1,8 до 4,8) ^o	< 0.001	3,3 (від 2,0 до 5,4)	< 0.001
Зміна маси тіла в відсотках (95 % ДІ)	-16,1 (від -18,0 до -14,2)	< 0.001	-17,3 (від -19,3 до -15,3)	< 0.001
Зміна концентрації С-реактивного білка на 52-му тижні (95 % ДІ) (мг/л)	-0,7 (від -1,2 до -0,2)	0.004	-1,0 (від -1,6 до -0,5)	< 0.001
Зміна гіпоксичного навантаження, специфічного для апное увісні, на 52-му тижні (95 % ДІ) (% хв/год)	-70,1 (від -90,9 до -49,3)	< 0.001	-61,3 (від -84,7 до -37,9)	< 0.001
Зміна систолічного АТ на 48-му тижні (95 % ДІ) (мм рт. ст.)	-7,6 (від -10,5 до -4,8)	< 0.001	-3,7 (від -6,8 до -0,7)	0.02
Найчастіші небажані явища, про які повідомлялося	Частота подій (%) в групі тирзепатиду порівняно з групою плацебо			
Діарея	26,3 проти 12,5		21,8 проти 8,8	
Нудота	25,4 проти 10,0		21,8 проти 5,3	
Бльовота	17,5 проти 4,2		9,2 проти 0,9	
Запор	15,8 проти 2,5		15,1 проти 4,4	

Примітки: * — відмінності між групами представлені як оціночні відмінності лікування, якщо не вказано інше. Оцінені відмінності лікування для вторинних кінцевих точок — це відмінності в середніх значеннях за методом найменших квадратів. ^o — відносний ризик. Відносні ризики були розраховані за допомогою методів g-обчислення. АНІ — індекс апное-гіпноє, АТ — артеріальний тиск, ДІ — довірчий інтервал, ESS — шкала сонливості Епворта, PAP — позитивний тиск у дихальних шляхах.

хом вимірювання результатів за шкалами Інформаційної системи порушення сну, про які повідомляють пацієнти (PROMIS) короткої форми 8a (PROMIS-SRI) та 8b (PROMIS-SD) [65]. На основі цих оцінок було виявлено позитивний вплив тирзепатиду на функціонування, пов'язане зі сном, та порушення сну в учасників дослідження.

Небажані явища були зареєстровані у 79,8 % групи тирзепатиду та 76,7 % групи плацебо в дослідженні 1, а також у 83,2 % групи тирзепатиду та 72,8 % групи плацебо в дослідженні 2 [65]. Найпоширенішими явищами в групі тирзепатиду порівняно з

групою плацебо були діарея (26,3 % проти 12,5 %), нудота (25,4 % проти 10,0 %) і блювання (17,5 % проти 4,2 %) у дослідженні 1 та діарея (21,8 % проти 8,8 %), нудота (21,8 % проти 5,3 %) і запор (15,1 % проти 4,4 %) у дослідженні 2 (таблиця 5) [65]. Загалом, тяжкість цих шлунково-кишкових явищ була від легкої до помірної [65]. Загалом 9 пацієнтів, які приймали тирзепатид (5 у дослідженні 1 і 4 у дослідженні 2), і 10 пацієнтів, які приймали плацебо (2 у дослідженні 1 і 8 у дослідженні 2), припинили лікування через небажані явища. Загалом повідомлялося про 35 серйозних небажаних явищ (7,5 %), летальних випадків не було [65].

Нестероїдні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

FINEARTS-HF [63]

У дослідженні FINEARTS-HF [63] оцінювали ефективність і безпеку фінеренону на додаток до звичайної терапії у 6001 пацієнта з СН з помірно зниженою або збереженою фракцією викиду (ФВЛШ ≥ 40 %) протягом медіани спостереження 32 місяці. У дослідження включали пацієнтів віком від 40 років із симптоматичною СН, ФВЛШ ≥ 40 %, ознаками структурної хвороби серця та підвищеним рівнем натріюретичного пептиду [63]. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на фінеренон ($n = 3003$) і плацебо ($n = 2998$). Залежно від вихідного рівня ШКФ фінеренон призначали у максимальній дозі 20 мг або 40 мг на добу [63].

Первинним результатом була комбінація загальної кількості випадків погіршення СН і смерті від СС захворювань (табл. 6) [63]. Погір-

шення СН визначали як першу або повторну незаплановану госпіталізацію або ургентну госпіталізацію з приводу СН. Вторинні результати визначали як загальну кількість випадків погіршення СН; зміну загальної оцінки симптомів за опитувальником кардіоміопатії Канзас-Сіті (KCCQ-OSS) на 6, 9 і 12-му місяцях; збільшення функціонального класу за NYHA на 12-му місяці; та комбінований результат щодо нирок (комбінація стійкого зниження ШКФ на ≥ 50 %, стійкого зниження ШКФ до < 15 мл/хв/1,73 м² або початок тривалого діалізу чи трансплантації нирки) та оцінювали ієрархічно в аналізі «час до події» [63]. Також оцінювали смерть від будь-якої причини.

Первинний аналіз проводили відповідно до підходу «намір лікувати» з використанням методу напівпараметричних пропорційних показників [77], стратифікованих за географічним регіоном і вихідною ФВЛШ (< 60 %

Таблиця 6. Ключова інформація про дослідження FINEARTS-HF [63]

Клас та серцево-судинні результати	Вплив фінаренону порівняно з плацебо (95 % ДІ)*	р-значення
Первинний результат		
Сукупність загальних подій погіршення СН ⁰ та серцево-судинної смерті	0,84 (від 0,74 до 0,95) [#]	0.007
Вторинні результати		
Середня зміна від вихідного рівня за KCCQ-OSS через 6, 9 та 12 місяців (бали)	1,6 (від 0,8 до 2,3) ^а	< 0.001
Покращення функціонального класу за NYHA через 12 місяців	1,01 (від 0,88 до 1,15) ^б	—
Комбіновані результати з боку нирок [†]	1.33 (0.94-1.89) ^б	—
Смерть від будь-якої причини	0,93 (від 0,83 до 1,06) ^б	—
Небажані явища	Частота подій (%) фінаренон у порівнянні з групою плацебо	
Серйозні небажані явища	38,7 проти 40,5	
Рівень креатиніну в сироватці крові $\geq 3,0$ мг/дл	2,0 проти 1,2	
Рівень калію в сироватці крові $> 5,5$ ммоль/л	14,3 проти 6,9	
Рівень калію в сироватці крові $> 6,0$ ммоль/л	3,0 проти 1,4	
Рівень калію в сироватці крові $< 3,5$ ммоль/л	4,4 проти 9,7	
Гіперкаліємія, про яку повідомив дослідник	9,7 проти 4,2	
Гіперкаліємія, що призвела до госпіталізації	0,5 порівняно з 0,2	
Гіперкаліємія, що призвела до смерті	0 проти 0	

Примітки: * — ефект представлений як ВР або як оціночна різниця між групами. [#] — відношення шансів. ^б — ВР, оцінене за допомогою моделей пропорційного ризику Кокса. ^а — міжгрупова різниця. ^б — відношення шансів. ⁰ — Погіршення СН визначали як першу або повторну незаплановану госпіталізацію або ургентний візит з приводу СН. [†] — сукупний результат з боку нирок визначався як сукупність стійкого зниження ШКФ ≥ 50 %, стійкого зниження ШКФ до рівня менше 15 мл/хв/1,73 м² площі поверхні тіла або початку тривалого діалізу чи трансплантації нирки, що оцінювалося в аналізі «час до події». АТ — артеріальний тиск, ДІ — довірчий інтервал, СС — серцево-судинна, СН — серцева недостатність, ВР — відношення ризиків, KCCQ-OSS — Опитувальник кардіоміопатії Канзас-Сіті-загальний підсумковий бал, NYHA — Нью-Йоркська асоціація серця.

або $\geq 60\%$) [63]. Первинні кінцеві події виникли у 624 (20,7 %) пацієнтів у групі фінаферону та у 719 (24,0 %) пацієнтів у групі плацебо (відношення ризиків 0,84; 95 % ДІ від 0,74 до 0,95; $p = 0,007$) (табл. 6) [63]. Загальна кількість подій погіршення СН становила 842 (28 %) у групі фінаферону і 1024 (34,1 %) у групі плацебо (відношення ризиків 0,82; 95 % ДІ від 0,71 до 0,94; $p = 0,006$) [63]. СС смерть настала у 242 (8,1 %) пацієнтів у групі фінаферону та 260 (8,7 %) пацієнтів у групі плацебо (ВР 0,93; 95% ДІ 0,78–1,11) [63].

Для вторинних результатів середня зміна ($\pm$) за методом найменших квадратів від вихідного рівня за шкалою KCCQ-OSS, яку оцінювали як загальний ефект лікування протягом 6, 9 та 12 місяців, становила $8,0 \pm 0,3$ бала у групі фінаферону та $6,4 \pm 0,3$ бали в групі плацебо (різниця між групами 1,6; 95% ДІ від 0,8 до 2,3; $p < 0,001$) та покращення функціонального класу за NYHA спостерігалось у 557 (18,6 %) пацієнтів, які отримували фінеренон, та 553 пацієнтів (18,4 %) у групі плацебо (співвідношення шансів 1,01; 95 % ДІ від 0,88 до 1,15). Комбіновані наслідки з боку нирок спостерігалися у 75 (2,5 %) пацієнтів у групі фінеренону та 55 (1,8 %) пацієнтів у групі плацебо, що відповідає ВР 1,33 (95 % ДІ від 0,94 до 1,89) (табл. 6) [63]. Смерть з будь-якої причини настала у 491 (16,4 %) пацієнта в групі фінаферону і у 522 (17,4 %) пацієнтів в групі плацебо (ВР 0,93; 95 % ДІ від 0,83 до 1,06) [63]. У попередньо визначеному аналізі чутливості комбінацію першої події погіршення СН або смерті від ССЗ оцінювали в аналізі «час до події» і спостерігали у 624 (20,8 %) і 719 (24,0 %) пацієнтів у групах фінеренону і плацебо відповідно (ВР 0,84; 95% ДІ від 0,76 до 0,94) [63].

Серйозні небажані явища виникли у 1157 (38,7 %) пацієнтів у групі фінеренону та 1213 (40,5 %) пацієнтів у групі плацебо (табл. 6) [63]. Підвищення рівня креатиніну частіше спостерігалось при застосуванні фінеренону, ніж при застосуванні плацебо (табл. 6) [63]. Фінеренон також асоціювався як з підвищеним ризиком гіперкаліємії (табл. 6) [63], так і з підвищеним ризиком зниження рівня креатиніну (табл. 7) [63].

Фінеренон також асоціювався як з підвищеним ризиком гіперкаліємії (табл. 6) [63],

причому рівень калію понад 6,0 ммоль/л спостерігався у 86 (3,0%) пацієнтів у групі фінеренону та 41 (1,4%) пацієнта у групі плацебо, так і зі зниженим ризиком гіпокаліємії (табл. 6) [63]. Однак жоден епізод гіперкаліємії не призвів до смерті [63].

Ключові теми, обговорені під час 10-го Саміту CVOT

Приклади настанов

Розробка настанов:

рух до персоналізованої медицини

Клінічні настанови (КН) формуються на основі зібраних медичних доказів, отриманих із серій/звітів, досліджень «випадок-контроль», когортних досліджень, рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), систематичних оглядів та метааналізів [78]. Різні джерела доказів ранжуються відповідно до їхньої сили в ієрархічній піраміді [78], на вершині якої знаходяться РКД, систематичні огляди, метааналізи, а в останні 20 років — мережеві (або багатофакторні) метааналізи (БМА). БМА можуть бути звужені для оцінки конкретних популяцій, що може бути корисним для визначення того, які методи лікування демонструють підвищену ефективність і знижену кількість побічних ефектів у контексті лікування гетерогенних станів, таких як цукровий діабет [79] або ожиріння. Однак, щоб відповідати принципам персоналізованої медицини та індивідуального підходу, БМА повинні усунути кілька клінічних прогалин, включаючи вдосконалення методологій для врахування гетерогенності та модифікаторів ефекту, використання реальних доказів (RWE) та включення даних на рівні пацієнта. У зв'язку з цим Робоча група з розробки настанов прагне привернути увагу до диспропорцій, несправедливого лікування та впливу соціальних детермінант здоров'я (СДЗ) на результати лікування діабету, ожиріння, ССЗ і ХХН [80], а також до розгляду цінності збору PRO у цих пацієнтів у стандартизований спосіб також для розробки клінічних настанов. Нещодавно був опублікований консенсусний документ щодо стандартизації PROs в дослідженнях діабету [81]. Однак також важливо збирати PROs в клінічній практиці для вимі-

рювання не тільки задоволеності лікуванням, але і його впливу на якість життя людей, які живуть з діабетом, ожирінням, ССЗ і ХХН, пов'язану зі станом здоров'я. Тільки тоді можна забезпечити персоналізовану медицину.

*Оновлення рекомендацій
з лікування хронічної хвороби нирок
та метаболічно-асоційованої
стеатотичної хвороби печінки*

У 2024 році робоча група з ХХН Kidney Disease: Покращення результатів (KDIGO) оновила клінічну настанову з оцінки та лікування цього захворювання [82]. Окрім загальної рекомендації щодо застосування НЗКТГ2 як терапії першої лінії на додаток до модифікації способу життя у більшості пацієнтів, настанова рекомендує використовувати зовнішньо валідовані рівняння прогнозування ризику для розрахунку абсолютного ризику розвитку ниркової недостатності в осіб з ХХН і категорією рШКФ від G3 до G5 [82]. Оцінка ШКФ та UACR в осіб з ризиком розвитку ХХН також підкреслюється в настановах для виявлення осіб з ХХН, уникнення потенційно нефротоксичних препаратів; коригування дозування препаратів з вузьким терапевтичним діапазоном; зменшення використання об'ємних або контрастних препаратів; мінімізації ризику гострого хронічного пошкодження нирок; а також для прийняття рішення про те, коли починати замісну ниркову терапію [82].

Також цього року Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL), Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету (EASD) та Європейська асоціація з вивчення ожиріння (EASO) опублікували спільну настанову, яка містить оновлені рекомендації щодо визначення, профілактики, скринінгу, діагностики та лікування МАСХП [83]. МАСХП, яку раніше називали неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), визначається як стеатотична хвороба печінки (СХП) за наявності одного або більше кардіометаболічних факторів ризику і відсутності шкідливого вживання алкоголю [83]. Спектр МАСХП широкий і включає стеатоз, стеатогепатит, асоційований з метаболічною дисфункцією (НАСГ), фіброз, цироз і пов'язану з НАСГ гепатоцелюлярну

карциному (ГЦК). Настанови рекомендують проводити скринінг на МАСХП з фіброзом печінки або в осіб з ЦД 2-го типу, абдомінальним ожирінням та ≥ 1 додатковим метаболічним фактором ризику, або з відхиленнями від норми показників функції печінки [83]. Запропоновано стратегію неінвазивної оцінки ризику прогресування фіброзу та наслідків, пов'язаних з печінкою [83].

У всіх осіб з МАСХП слід оцінювати кількість спожитого алкоголю, характер вживання алкоголю та тип алкоголю, що вживається, за допомогою детального анамнезу, психометричних інструментів та/або валідованих біомаркерів [83]. На додаток до модифікації дієти та способу життя рекомендується фармакологічне лікування супутніх захворювань. Переважними варіантами лікування супутніх захворювань є арГПП-1, тирзепатид (подвійний ГПП/арГПП-1), іНКТЗГ2, метформін або інсулін (у разі декомпенсованого цирозу печінки) при ЦД 2-го типу; статини при дисліпідемії; і арГПП-1, тирзепатид (подвійний ГПП/арГПП-1) при ожирінні [83]. Для стадій фіброзу F2/F3 рекомендується лікування резметиромом, агоністом бета-рецепторів тиреотропного гормону, що діє через печінку [83]. Ресметиром був схвалений як таргетна терапія MASH у США, в той час як його схвалення в Європі очікується. Баріатрична хірургія також є варіантом для осіб з МАСХП та ожирінням [83].

*Досягнення в лікуванні серцевої
недостатності та хронічної хвороби нирок*

Зниження захворюваності (тобто зменшення симптомів, покращення пов'язаної зі здоров'ям якості життя та функціонального стану, а також зниження рівня госпіталізації) і смертності є цілями лікування СН. ІАПФ, БРА, інгібітори неприлізину, бета-блокатори, БРА та іНЗКТГ2 є основою фармако-терапії СН зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ) [84]. іНЗКТГ2 також рекомендовані для лікування помірно зниженої фракції викиду (СНпзнФВ) і СНзбФВ [84].

У 2023 і 2024 роках були опубліковані результати досліджень семаглутиду (STEP-HFPEF [42] і STEP-HFPEF-DM [61]), тирзепатиду (SUMMIT [62]) і фінаренону (FINEARTS-HF [63]), і ці класи препаратів

також розглядаються як майбутні стовпи терапії СНзбФВ. Запропонований алгоритм лікування СНзбФВ, який включає і НЗКТГ2, нсМРА і, за наявності ожиріння, семаглутид/тирзепатид як базову терапію для зменшення клінічних подій і поліпшення симптомів, а також фізичних обмежень, був представлений на Конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) 2024 і Саміті CVOT 2024 (Михайло Косибород, усна доповідь).

ХХН є глобальною проблемою, яка створює значні виклики для управління захворюванням. За прогнозами, загальна поширеність ХХН зросте до 436,6 млн випадків до 2027 року (збільшення на 5,8 % порівняно з 2022 роком), при цьому більшість випадків (~80 %) залишаються недіагностованими [85]. іНЗКТГ2 наразі рекомендується як терапія першої лінії, а фінаренон рекомендується на додаток до іНЗКТГ2 у пацієнтів з ХХН та ЦД 2-го типу [82]. Однак нові результати дослідження FLOW [64] стимулювали дебати щодо ролі арГПП-1 у лікуванні ХХН у клінічних настановах. Детальний аналіз дослідження FLOW [64] показав, що раннє зниження нахилу ШКФ, індуковане іНЗКТГ2, зазвичай лише тимчасове, може сприйматися як тривожний симптом на початку лікування і, як видається, послаблюється під впливом семаглутидину [86].

Іншим перспективним класом препаратів для лікування ХХН є інгібітори альдостеронової синтази (ASIs). Система РАС та альдостерон мають важливе значення для регуляції артеріального тиску та функції ССС. Підвищений рівень альдостерону може призвести до пошкодження органів з негативним впливом на серце і нирки та асоціюється з гіршими наслідками у пацієнтів з СН і ХХН [87].

Нещодавно у II фазі дослідження вивчали ефективність вікадростату, ASI, на додаток до емплагліфлозину [10] або плацебо у пацієнтів з ХХН [88]. Вікадростат у дозах 3 мг, 10 мг або 20 мг або плацебо призначали один раз на день протягом 14 тижнів дорослим пацієнтам з ХХН ($n = 714$), з ЦД 2-го типу або без нього, на стабільному фоні лікування іАПФ або БРА протягом більше 4 тижнів до скринінгу, зі ШКФ від

30 до 90 мл/хв/1,73 м² та рівнем UACR від 200 до 5000 г/г [88]. Незалежно від додавання емплагліфлозину, всі дози вікадростату знижували експозицію альдостерону [88]. Крім того, було показано, що вікадростат знижує UACR до 40 % у пацієнтів з ХХН після 8 тижнів застосування емплагліфлозину. Оскільки зниження UACR асоціюється з покращенням результатів у пацієнтів з СНзбФВ [89], можливо, комбінація вікадростату та емплагліфлозину може бути корисною для цієї популяції. Вікадростат досліджується у фазі III дослідження EASi-KIDNEY (ідентифікатор клінічного дослідження: NCT06531824) для лікування ХХН та СН (ФВЛШ ≥ 40 %).

Інший ASI — баксдростат — продемонстрував значне зниження систолічного АТ у пацієнтів з резистентною до лікування артеріальною гіпертензією (АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст.), які приймали стабільні дози щонайменше трьох антигіпертензивних препаратів, включаючи діуретик [90]. Ефективність та безпеку баксдростату в комбінації з дапагліфлозином щодо прогресування ХХН у пацієнтів з ХХН та артеріальною гіпертензією оцінюють у дослідженні III фази (NCT06268873).

Перехресні впливи органів

та кардіо-рено-метаболічний синдром

Накопичення доказів епідеміологічного зв'язку між діабетом, ожирінням і ССЗ, розуміння взаємодії між метаболічними факторами ризику, ХХН і серцево-судинною системою та їх впливу на захворюваність і смертність призвело до того, що Американська асоціація серця (ААС) сформулювала визначення кардіо-рено-метаболічного синдрому (КРМС). КРМС визначається як розлад здоров'я, зумовлений зв'язком між ожирінням, діабетом, ХХН та ССЗ, включаючи серцеву недостатність, фібриляцію передсердь, ішемічну хворобу серця, інсульт та захворювання периферичних артерій [91]. Синдром КРМС охоплює осіб з ризиком розвитку ССЗ і тих, хто вже має ССЗ [91].

Синдром КРМС вражає майже всі основні системи органів, а пов'язані з ним клінічні проблеми включають нир-

кову недостатність, передчасне зниження когнітивних функцій, МАСХП, OSA та підвищений ризик розвитку онкологічних захворювань. Однак найбільший клінічний вплив синдрому КРМС на захворюваність і передчасну смертність проявляється через непропорційний тягар ССЗ [91].

КРМС — це прогресуючий розлад, який поділяється на стадії. Стадія 1 — надлишкова або дисфункціональна жирова тканина; стадія 2 — метаболічні фактори ризику та ХХН; стадія 3 — субклінічні ССЗ при КРМС; стадія 4 — клінічні ССЗ при КРМС [91].

Мікро- та нанопластик як новий фактор ризику серцево-судинних захворювань

Незважаючи на хороший контроль над факторами ризику, смертність від ССЗ залишається дуже високою і становить 32 % від усіх смертей у світі [92]. Зростання захворюваності на ІХС пов'язують із забрудненням повітря, яке, за оцінками, стало причиною 9 мільйонів смертей у світі у 2019 році, з яких 62 % були спричинені ССЗ і 31,7 % — ІХС [93].

Зокрема, мікро- та нанопластик (МНП), який є основним джерелом забруднення навколишнього середовища, схоже, провокує ССЗ [94], оскільки з'являються докази, що описують накопичення дрібних пластикових частинок у різних органах і тканинах організму, головним чином, при пероральному та інгаляційному надходженні [95].

У нещодавньому дослідженні МНП були виявлені в бляшці сонної артерії у 58 % ($n = 150$) пацієнтів з безсимптомним захворюванням сонної артерії [96]. Ці пацієнти мали вищий ризик інфаркту міокарда (ІМ), інсульту або смерті від будь-якої причини, ніж ті, у кого ці речовини не були виявлені (BP 4,53; 95 % ДІ від 2,00 до 10,27; $p < 0,001$) [96].

Роль первинної медичної допомоги в навчанні діабету та оцінці кардіо-рено-метаболічного синдрому

Незважаючи на прогрес у методах лікування діабету, глікемічні та кардіометаболічні результати продовжують погіршуватися в усьому світі. Доведено, що навчання та підтримка самоконтролю діабету (DSMES) є ефективним

засобом покращення результатів і життєво важливим компонентом лікування. Переваги структурованого навчання та підтримки самоконтролю діабету включають зниження рівня HbA1c та частоти епізодів гіпоглікемії та гіперглікемії. Крім того, DSMES підвищує задоволеність лікуванням і прихильність до нього, самоконтроль рівня глюкози в крові, емоційне благополуччя, якість життя і здорову поведінку (фізичні вправи, дієта, відмова від куріння). DSMES також розширює можливості людей, які живуть з діабетом, надаючи їм впевненості в тому, що вони можуть успішно контролювати свій стан і покращувати загальний стан здоров'я [97]. Ефективність DSMES слід оцінювати в рамках рутинної медичної допомоги при встановленні діагнозу, щорічно та/або коли цілі лікування не досягаються, коли розвиваються ускладнюючі фактори (медичні, фізичні, психосоціальні), а також коли відбуваються зміни в житті та догляді [98]. Первинна медична допомога може відігравати ключову роль у підтримці пацієнтів при реєстрації в DSMES.

Первинна медична допомога також відіграє центральну роль при КРМС, оцінюючи хронічні запальні стани, високий тягар несприятливих ССЗ, етнічну приналежність, розлади психічного здоров'я, порушення сну, статеві фактори підвищеного ризику (передчасна менопауза, синдром полікістозу яєчників, еректильна дисфункція), а також сімейний анамнез ниркової недостатності та цукрового діабету, що є важливими для визначення стадії прогресування цього захворювання [91].

Раннє виявлення цукрового діабету 1-го типу та стратегії відтермінування його початку

Приблизно 5–10 % всіх людей з діабетом мають ЦД 1-го типу [99], аутоімунне захворювання, при якому бета-клітини підшлункової залози, що виробляють інсулін, руйнуються. ЦД може бути спровокований факторами навколишнього середовища, такими як вірусні інфекції, дієта та ріст (у дітей) у генетично схильних осіб [100]. Як правило, люди з діагнозом ЦД 1-го типу все життя залежать від екзогенного інсуліну. Однак особи на

ранній 3-й стадії (рівень глюкози відповідає визначенню цукрового діабету) не відразу потребують інсуліну [101]. Це означає, що існує вікно можливостей для втручання та відтермінування інсулінотерапії, якщо ЦД виявлено на пресимптоматичній (стадії 1 і 2) або ранній клінічній стадії (стадія 3).

На стадії 1 люди мають нормоглікемію та позитивний результат на аутоантитіла до антигенів β -клітин. Потім хвороба прогресує до безсимптомної стадії 2 з дисглікемією. За наявності сімейного анамнезу ЦД 1-го типу скринінг на аутоантитіла може виявити дітей на ранніх стадіях ЦД 1-го типу. На жаль, такі випадки становлять лише 10 % людей з ЦД 1-го типу [102]. Існують й інші фактори ризику, такі як генетичні фактори та сімейний анамнез інших аутоімунних захворювань, які слід враховувати.

Скринінг на ранніх стадіях ЦД 1-го типу має перевагу, оскільки знижує ймовірність розвитку кетоацидозу 3 стадії ЦД 1-го типу, який пов'язаний із захворюваністю, смертністю та довгостроковими наслідками. Крім того, це дає пацієнту та його родині час на навчання та підготовку до прогресування захворювання, а також дозволяє довше жити з ЦД 1-го типу без інсуліну, уникаючи ризику гіпоглікемії. Ці міркування нещодавно були опубліковані в консенсус-документі [102]. Безумовно, скринінг на ЦД 1-го типу також тягне за собою психологічний тягар, тому слід забезпечити адекватну супровідну психологічну допомогу.

Затримати початок клінічного ЦД можна за допомогою імунотерапії. Теплізумаб був схвалений для затримки початку 3 стадії ЦД 1-го типу у осіб на 2 стадії [103], але дослідження також зосереджені на затримці початку діабету вже на 1 стадії. Лікування абатацептом протягом 1 року мало певний вплив на збереження вироблення інсуліну у родичів з групи ризику на 1 стадії, але не досягло первинної кінцевої точки — затримки прогресування до 2/3 стадії [104].

Діабет, ожиріння та серце

Підгрупа пацієнтів з діабетом і СН може мати ураження міокарда внаслідок діабету (раніше — діабетична кардіоміопатія), що

спричиняє систолічну та/або діастолічну дисфункцію [105]. На сьогодні прийнято вважати, що дисфункція міокарда виникає переважно при діабеті в поєднанні з артеріальною гіпертензією, ожирінням, ішемічною хворобою серця та ХХН [105].

Патогенез, що лежить в основі, частково зрозумілий. Системні фактори, включаючи гіперглікемію, інсулінорезистентність, гіперліпідемію, надмірне утворення кінцевих продуктів глікування (КПГ), активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та вегетативну дисрегуляцію, сприяють патологічним клітинним та молекулярним процесам у міокарді, що призводять до від'єднання мітохондріальних білків та мітохондріальної дисфункції з подальшим посиленням оксидативного стресу [106]. Циркуючі метаболіти, що вказують на порушення мітохондріального окислення жирних кислот, виявляються підвищеними в осіб з ЦД 2-го типу, у яких згодом розвивається МАСЕ, і нещодавно були запропоновані як біомаркери для прогнозування ризику ССЗ [107].

Кардіальна автономна нейропатія

Кардіальна автономна нейропатія (КАН) є основним мікросудинним ускладненням ЦД 1-го і 2-го типу, що визначається як порушення вегетативного контролю ССС у пацієнтів з встановленим діабетом після виключення інших причин [108]. Характеризується порушенням відчуття болю в грудях, зазвичай пов'язаного з ішемією міокарда, ортостатичною гіпотензією, тахікардією спокою, погіршенням толерантності до фізичного навантаження та порушенням регуляції артеріального тиску, але може також залишатися безсимптомним [109].

У патогенезі КАН беруть участь системні фактори, включаючи гіперглікемію, оксидативний стрес, запалення, пошкодження мікросудин, дисліпідемію та інсулінорезистентність [110]. Контроль рівня глюкози має першорядне значення для запобігання його розвитку, оскільки високий рівень глюкози в крові призводить до утворення КПГ, які пошкоджують нерви та судини [110].

*Досягнення в безперервному
моніторингу глюкози
та автоматизованій доставці інсуліну*

На сьогоднішній день CGM вважається стандартом лікування людей з ЦД 1-го типу або людей з ЦД 2-го типу, які отримують інтенсивну інсулінотерапію, але накопичуються докази, що підтверджують переваги CGM у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які отримують базальні або багатоденні ін'єкції інсуліну або починають терапію арГПП-1 [111]. РКД та обсерваційні дослідження дійсно підтверджують клінічну цінність CGM при ЦД 2-го незалежно від лікування [112]. CGM також довела свою цінність у пацієнтів з ЦД 2-го типу та встановленим ССЗ [113]. Тяжка гіпоглікемія тісно пов'язана з підвищеним ризиком макро- і мікросудинних подій та смерті у людей з ЦД 2-го типу [114, 115]. У людей з ЦД 2-го типу та нещодавно перенесеним ІМ CGM значно знижує ризик гіпоглікемії порівняно з самоконтролем рівня глюкози в крові [113]. Таким чином, розширення використання CGM при ЦД може мінімізувати гіпоглікемію, забезпечити ефективну корекцію та ескалацію терапії [112], а також, можливо, покращити результати лікування ССЗ, що потребує подальшого дослідження [112].

В останні роки з'явилися системи автоматизованої доставки інсуліну (AID), що розширюють можливості досягнення рекомендованого часу в діапазоні (TIR) і рівня глюкози в крові, що є особливо складним завданням для людей з ЦД під час фізичної активності та фізичних вправ. Нещодавно було опубліковано позиційний документ EASD та Міжнародного товариства дитячого та підліткового діабету (IASP), який містить рекомендації щодо використання всіх наявних на сьогодні систем доставки інсуліну під час фізичної активності та фізичних вправ [116, 117].

*Терапія інкретином при ожирінні,
захворюваннях печінки
та обструктивному апное сну*

Ожиріння (ектопічний жир) підвищує ризик ССЗ і передчасної смерті. Кілька ро-

ків тому було запропоновано розглядати епікардіальний жир як частину концепції ектопічного жиру [118]. Епікардіальна жирова тканина може впливати на функцію серця через запалення, нейронну дисрегуляцію та фіброз [119]. Ліпогенез також запускає фіброз через запалення в печінці при запущених формах МАСХП. Дослідження з коагоністами інкретину показали значне зниження маси тіла і жиру, а також покращення серцево-судинних результатів, і зараз семаглутид оцінюється для покращення фіброзу печінки при МАСХП і помірного та прогресуючого фіброзі печінки (стадія або 2 чи 3) у дослідженні II фази ESSENCE [120].

Також були опубліковані нові дані фази 2 досліджень тирзепатиду (подвійний ГПП/арГПП-1) [121] та суводутиду (подвійний глюкагон/арГПП-1) [122], які показали покращення фіброзу на стадіях F2/F3. Залишається незрозумілим, чи мають міметики інкретину прямий, незалежний вплив на MASH, чи вони впливають на патофізіологію через покращення маси тіла, інсулінорезистентності та глікемічного контролю.

Важливих успіхів також було досягнуто у застосуванні агоністів інкретину для лікування OSA, що було продемонстровано в дослідженні SURMOUNT-OSA [65]. OSA характеризується повторюваними спазмами глотки під час сну, що призводять до апное та гіпопное, з подальшою гіпоксемією, гіперкапнією та періодичними пробудженнями, і супроводжується клінічно значущими симптомами, такими як надмірна денна сонливість, та є незалежним фактором ризику ССЗ [123].

Рекомендується лікування безперервними PAP, але прихильність до лікування є неоптимальною: 46–83 % осіб не дотримуються режиму [124]. Приблизно 50 % пацієнтів скаржилися щонайменше на один побічний ефект, пов'язаний з носовою маскою (алергія на обличчі, витоки повітря, садна на перенісці) [124]. Таким чином, нещодавні результати дослідження SURMOUNT-OSA [65] пропонують нові терапевтичні можливості.

*Дієта та харчування при терапії
на основі інкретину*

Модифікація дієти має важливе значення в лікуванні ЦД 2-го типу та ожиріння. У всьому світі дієтичні рекомендації здебільшого наголошують на такі здорові компоненти, як харчові волокна, споживання овочів, бобових і фруктів, а також пропагують адекватне споживання високоякісного білка і низького вмісту жирів. Однак існує міжіндивідуальна варіабельність метаболічної реакції на конкретні дієти [125], що базується на генетиці, харчових звичках, схемах харчування, фізичній активності, мікробіоті та метаболомі [125]. Персоніфіковане харчування на основі метаболічних фенотипів може підвищити ефективність втручань. Нещодавно було продемонстровано, що модуляція складу макронутрієнтів в рамках дієтичних рекомендацій на основі тканинно-специфічних фенотипів інсулінорезистентності покращує кардіометаболічне здоров'я [126].

У міру того, як персоніфіковане харчування прокладає собі шлях у дослідженнях харчування, інші аліментарні міркування враховуються при лікуванні діабету та ожиріння за допомогою терапії на основі інкретину. Зокрема, у цьому зв'язку обговорюється зміна харчових уподобань і зменшення споживання білка [127]. До міметиків інкретину належать ліраглутид і семаглутид (арГПП-1), тирзепатид (подвійний агоніст рецепторів ГПП-1 і ГПП) і ретатрутид (потрійний агоніст рецепторів ГПП-1, ГПП і глюкагону), які індукують втрату маси тіла приблизно на 15–24 % у дорослих з надмірною масою тіла і ожирінням [128], а також сприятливо впливають на кардіометаболічні фактори, включаючи глікемію, МАСХП/НАСГ та OSA. Однак найпоширенішою причиною припинення лікування в клінічних дослідженнях цих препаратів є шлунково-кишкові розлади, причому нудота, блювання, діарея або запор є найчастішими побічними ефектами, про які повідомлялося. Крім того, ці пептиди з агоністичною активністю інкретину можуть спричинити швидку і значну втрату безжирової маси тіла (~10 % або ~6 кг), яку можна порівняти з десятирічним або більше

старінням [128]. Збереження м'язової маси та функції під час старіння має вирішальне значення для уникнення саркопенії та слабкості, які тісно пов'язані із захворюваністю та смертністю, а збереження сухої маси під час терапії інкретином може затримувати відновлення маси тіла (та жиру) після припинення фармакотерапії ожиріння. Однак рекомендується хронічне лікування.

Існує обмежена кількість проспективних даних щодо впливу фізичної активності або тренувань з опором на результати зміни складу тіла у людей, які отримують терапію на основі інкретину. Виявлено, що фізичні вправи в поєднанні з ліраглутидом після 8-тижневої низькокалорійної дієти збільшують суху масу тіла на 0,8 % порівняно з ліраглутидом (0,0 %) і лише фізичними вправами (3,4 %), а також зменшують жирову масу тіла на 3,5 %, що майже вдвічі більше, ніж при застосуванні ліраглутиду (1,6 %) і лише фізичних вправ (1,8%) [129].

Окрім фізичної активності, слід також звернути увагу на соціальне та емоційне здоров'я [130]. Змінити харчові звички нелегко. Тому оцінка базових дієтичних моделей та вподобань важлива для індивідуалізованого лікування, а також постійного моніторингу для полегшення раннього виявлення та лікування шлунково-кишкових симптомів або недостатнього споживання поживних речовин чи рідини. Основна увага в управлінні дієтою при терапії на основі інкретину повинна бути зосереджена на збалансованості харчування, а не на його обмеженні [130]. Нещодавно були опубліковані деякі рекомендації, що ґрунтуються на доказах [130]. Під час схуднення безпечним вважається споживання енергії на рівні 1200–1500 ккал/добу для жінок і 1500–1800 ккал/добу для чоловіків [130]. Споживання білків має становити >1,5 г/кг маси тіла на добу, а вуглеводів і жирів — 135–290 г/добу та 25–70 г/добу відповідно [130].

Рекомендується пити щонайменше 2–3 л на день, переважно воду, низькокалорійні напої або напої з високим вмістом поживних речовин [130]. Ці рекомендації повинні бути адаптовані до індивідуальних профілів здоров'я, особливо за наявності супутніх за-

хворювань і ризиків недоїдання. Лікарям, які призначають терапію на основі інкретину, рекомендується проводити ретельну первинну оцінку стану здоров'я та розглянути можливість скерування пацієнтів з групи ризику до зареєстрованого дієтолога для всебічного обстеження та подальшого спостереження.

Висновки

10-й Саміт CVOT: Конгрес з серцево-судинних, ниркових та метаболічних наслідків надав інтерактивну та мультидисциплінарну платформу для обговорення ключових результатів нещодавно опублікованих досліджень iNKT3G2 (EMPACT-MI), arГПП-1 (STEP-HFrEF-DM і FLOW), подвійного ГПП/

arГПП-1 (SUMMIT і SURMOUNT-OSA) і nsMRA (FINEARTS-HF). Були обговорені ці та інші аспекти, включаючи ЦД 1-го типу і CGM. Нові дані про ожиріння, включаючи аспекти харчування під час терапії інкретином, а також діагностику та лікування захворювань печінки також обговорювалися широкою аудиторією спеціалістів та лікарів первинної ланки. 11-й Саміт CVOT відбудеться онлайн 20–21 листопада 2025 року (<http://www.cvot.org>).

Доступність даних та матеріалів

Під час поточного дослідження не було створено та проаналізовано жодного набору даних.

Склад робочої групи з опрацювання Звіту Саміту CVOT 2024	
Олівер Шнелл	Діабетична дослідницька група, Центр Гельмгольца, Інгольштедтер Ландштрассе 1, 85764, Нойерберг (Мюнхен), Німеччина
Хайме Альмандос	Відділення ендокринології, кафедра внутрішньої медицини, Південно-Західний медичний центр Техаського університету, Даллас, Техас, США
Ліза Андерсон	Науково-дослідний інститут молекулярних та клінічних наук, Лондонський університет Святого Георгія, Лондон, Великобританія; Лікарня Університету Святого Георгія NHS Foundation Trust, Лондон, Великобританія
Кетрін Барнард-Келлі	Southern Health NHS Foundation Trust, Саутгемптон, Великобританія
Тадей Баттеліно	Університетський медичний центр, Любляна, Словенія; Медичний факультет Люблянського університету, Любляна, Словенія
Маттіас Блюхер	Інститут метаболізму, ожиріння та судинних досліджень ім. Гельмгольца (HI-MAG) Мюнхенського центру ім. Гельмгольца при Лейпцизькому університеті та Університетській клініці Лейпцига, Лейпциг, Німеччина; Медичний відділ III — ендокринологія, нефрологія, ревматологія, Медичний центр Лейпцизького університету, Лейпциг, Німеччина
Лука Бусетто	Медичний факультет (DIMED), Падуанський університет, Падуя, Італія
Дойна Катріну	Медичний факультет, Університет Овідія в Констанці, Констанца, Румунія
Антоніо Черіелло	IRCCS MultiMedica, Мілан, Італія
Ксав'єр Кос	Дослідницька група DAP Cat, Інститут досліджень первинної медико-санітарної допомоги Університету Фундації Хорді Голь і Горіна, Барселона, Іспанія
Томас Данне	Медична школа NOVA, Лісабон, Португалія
Колін М. Даян	Медичний факультет Кардіфського університету, Кардіфф, Великобританія
Стефано Дель Прато	Міждисциплінарний дослідницький центр «Наука про здоров'я», Вища школа Сант-Анна, Піза, Італія
Беатріс Фернандес-Фернандес	Відділення нефрології та гіпертензії, Університетська лікарня Fundación Jiménez Díaz, Мадрид, Іспанія; Медичний факультет, Автономний університет Мадрида, Мадрид, Іспанія
Паола Фіоретто	Медичний факультет, Падуанський університет, Падуя, Італія

Склад робочої групи з опрацювання Звіту Саміту CVOT 2024	
Томас Форст	CRS Clinical Research Services Mannheim GmbH, Мангейм, Німеччина
Джеймс Р. Гевін	Школа медицини Університету Еморі, Атланта, Джорджія, США
Франческо Джорджіно	Кафедра персоніфікованої та регенеративної медицини та Іонічного регіону, Університет Барі Альдо Моро, Барі, Італія
Пер-Генрік Груп	Кафедра нефрології, Університет Гельсінкі та Університетська лікарня Гельсінкі, Гельсінкі, Фінляндія; Дослідницький центр Folkhälsan, Biomedicum, Гельсінкі, Фінляндія; Кафедра діабету, Центральна медична школа, Університет Монаша, Мельбурн, Австралія; Інститут серця та діабету Бейкера, Мельбурн, Вікторія, Австралія
Ігор А. Харш	Відділення ендокринології та метаболізму, кафедра внутрішньої медицини II, Тюринзька клініка Заальфельд «Георгій Агрікола», Заальфельд, Німеччина
Хіддо Дж. Херспінк	Кафедра клінічної фармації та фармакології, Університетський медичний центр Гронінгена, Університет Гронінгена, Гронінген, Нідерланди
Лутц Хайнеманн	Науковий консалтинг у сфері діабету ГмбХ, Дюссельдорф, Німеччина
Махмуд Ібрагім	EDC, Центр освіти з питань діабету, Шарлотт, США
Мішель Жадул	Відділення нефрології, Університетська клініка Сен-Люк, Католицький університет Лувена, Брюссель, Бельгія
Сара Джарвіс	Лікар загальної практики, Лондон, Великобританія
Лінон Цзі	Народна лікарня Пекінського університету, район Січенг, Пекін, Китай
Нареш Кануміллі	Фонд Манчестерського університету, Манчестер, Великобританія
Михайло Косібород	Відділення серцево-судинних захворювань, Середньоамериканський інститут серця Святого Луки, Школа медицини Університету Міссурі-Канзас-Сіті, Канзас-Сіті, штат Міссурі, США
Ульф Ландмессер	Кафедра кардіології, ангіології та інтенсивної терапії, Берлінський медичний університет, Берлін, Німеччина
Софія Мацейра	Sciarcs GmbH, Байербрунн, Німеччина
Борис Маньковський	Кафедра терапії, вік-асоційованих захворювань та діабетології, Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика
Ніколаус Маркс	Клініка кардіології, пневмології, ангіології та внутрішньої інтенсивної терапії (Медична клініка I), Університетська лікарня RWTH Аахен, Аахен, Німеччина
Шанталь Мат'є	Кафедра ендокринології, Лувенський католицький університет, Лувен, Бельгія
Барбара Макгоуен	Лікарня Гая і Святого Томаса, Королівський коледж Лондона, Лондон, Великобританія
Тетяна Міленкович	Університетська клініка ендокринології, діабету та метаболічних захворювань, Скоп'є, Північна Македонія; Медичний факультет Університету «Святих Кирила і Мефодія», Скоп'є, Північна Македонія
Отмар Мозер	Інститут спортивних наук, Університет Байройта, Байройт, Німеччина; Міждисциплінарний відділ випробувань метаболічної медицини, відділення ендокринології та діабетології, Медичний університет Граца, Грац, Австрія
Дірк Мюллер-Віланд	Кафедра медицини I, Університетська лікарня Аахена, Аахен, Німеччина
Ніколаос Папанас	Центр діабету, Клініка діабетичної стопи, Другий факультет внутрішньої медицини, Фракійський університет ім. Демокрита, Александруполіс, Греція
Діпеш К. Пател	Королівський вільний Лондон, Університетський коледж Лондона, Лондон, Велика Британія
Хелена В. Родбард	Ендокринний та метаболічний консультант, Роквілл, штат Мічиган, США

Склад робочої групи з опрацювання Звіту Саміту CVOT 2024	
Андреас Ф. Х. Пфайффер	Кафедра ендокринології та метаболічних захворювань, Берлінський благодійний медичний університет, кампус Бенджаміна Франкліна, Берлін, Німеччина; Німецький центр дослідження діабету., Центр Гельмгольца, Мюнхен, Нойхерберг, Німеччина
Даріо Рахеліч	Університетська клініка діабету, ендокринології та метаболічних захворювань ім. Вука Врховаца при Університетській лікарні Меркур, Загреб, Хорватія
Ларс Райден	Кафедра медицини K2, Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція
Ельке Шеффнер	Інститут громадського здоров'я, Благодійний університетський медичний центр Берліна, Берлін, Німеччина
Венді Спірман	Відділення гепатології, медичний факультет, факультет наук про здоров'я, Кейптаунський університет, Кейптаун, Південна Африка
Алін Штірбан	Клініка Асклепос, Біркенвердер, Німеччина
Франк Такке	Кафедра гепатології та гастроентерології, Charité - Universitätsmedizin Berlin, кампус Virchow-Klinikum та кампус Charité Mitte, Берлін, Німеччина
Пінар Топсевер	Кафедра сімейної медицини, Медичний факультет Університету імені Мехмета Алі Айдинлара, Стамбул, Туреччина
Люк Ван Гаал	Відділення ендокринології-діабетології та метаболізму, Університетська лікарня Антверпена, Антверпен, Бельгія
Еберхард Штандл	Діабетична дослідницька група, Центр Гельмгольца в Мюнхені, Інгольшtedтер Ландштрассе 1, 85764, Нойерберг (Мюнхен), Німеччина

Українські скорочення			
АССЗ	Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання	МПД	Максимально переносима доза
АТ	Артеріальний тиск	НАЖХП	Неалкогольна жирова хвороба печінки
БРА	Блокатори ангіотензинових рецепторів	НАСГ	Неалкогольний стеатогепатит
ВР	Відношення ризику	нсМРА	Нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів
ГАМК	Гамма-аміномасляна кислота	РАС	Ренін-ангіотензинова система
ГСН	Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	РААС	Ренін-ангіотензин-альдостеронова система
ДІ	Довірчий інтервал	рШКФ	Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
ДПН	Діабетична периферична нейропатія	СРБ	С-реактивний білок
ДСПН	Діабетична сенсомоторна полінеuropatія	СС	Серцево-судинні
іАПФ	Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	ССЗ	Серцево-судинні захворювання
іДПП-4	Інгібітор дипептидилпептидази 4	СН	Серцева недостатність
інЗКТГ2	Інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу	СНзбФВ	Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду
ІМ	Інфаркт міокарда	СНзнФВ	Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
ІМТ	Індекс маси тіла	СНпзнФВ	Серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду
КАН	Кардіальна автономна нейропатія	ФВЛШ	Фракція викиду лівого шлуночка
КРМС	Кардіо-рено-метаболічний синдром	ХХН	Хронічна хвороба нирок
КПК	Кінцеві продукти глікування	ЦД	Цукровий діабет
ЛШ	Лівий шлуночок	АДА	Американська діабетична асоціація
МАСХП	Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки		

Англійські скорочення			
AGP	Амбулаторний профіль глюкози	KCCQ-CSS	Опитувальник кардіоміопатії Канзас-Сіті-клінічна сумарна оцінка
ANH	Індекс апное-гіпноное	KCCQ-OSS	Опитувальник кардіоміопатії Канзас-Сіті-загальний підсумковий бал
ALA	Альфа-ліпоева кислота	MACE	Основна несприятлива серцево-судинна подія
AR-GLP-1	Агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1	MASH	Метаболічна дисфункція, асоційована зі стеатогепатитом
ASI	Інгібітор альдостеронової синтази	MNP	Мікро- та нанопластик
CGM	Безперервний моніторинг глюкози	NSS	Шкала симптомів нейропатії
CVOT	Дослідження серцево-судинних наслідків	NYHA	Нью-Йоркська кардіологічна асоціація
DALYs	Роки життя, скориговані на інвалідність	OSA	Обструктивне апное сну
DKD	Захворювання нирок внаслідок діабету	PAP	Терапія позитивного тиску в дихальних шляхах
ESC	Європейське товариство кардіологів	PCDE	Primary Care Diabetes Europe
ESS	Шкала сонливості Епворта	PROs	Результати, про які повідомляє пацієнт
FDA	Управління з контролю за продуктами і ліками США	RCT	Рандомізоване контрольоване дослідження
GIP	Глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид	TIR	Час в межах діапазону
HbA1c	Глікований гемоглобін A1c	UACR	Співвідношення альбуміну до креатиніну сечі
hsCRP	Високочутливий СРБ		
IASP	Міжнародне товариство дитячого та підліткового діабету		

Подяки

Ми хотіли б подякувати всім доповідачам та учасникам 10-го Саміту CVOT за їхню активну участь у наукових дискусіях, що призвели до створення цього звіту. Ми також хотіли б подякувати доктору Рене Ретцеру та Мартіну Мішону, Sciaro GmbH, за написання та редакторську підтримку рукопису. Крім того, ми хочемо подякувати нашим галузевим партнерам за їхню люб'язну підтримку 10-го Саміту CVOT.

Фінансування

Створення цього рукопису не було підтримано жодним фінансуванням.

Вперше опубліковано: Schnell et al. CVOT summit report 2024: new cardiovascular, kidney, and metabolic outcomes *Cardiovascular Diabetology* (2025) 24:187 <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02700-0>. Публікується згідно ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Література

1. FDA. Guidance for industry diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes—guidance document. 2008.
2. (FDA) USFDA. Type 2 diabetes mellitus: evaluating the safety of new drugs for improving glycemic control guidance for

- industry (Draft) 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/type-2-diabetes-mellitus-evaluating-safety-new-drugs-improving-glycemic-control-guidance-industry>].
3. (NCD-RisC) NRFC. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet* 2024; 404(10467): 2077–93.
4. Federation WO. Prevalence of obesity 2024 [Available from: <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity>].
5. Blüher M, Ceriello A, Davies M, Rodbard H, Sattar N, Schnell O, et al. Managing weight and glycaemic targets in people with type 2 diabetes-how far have we come? *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(3): e00330.
6. Gupta S, Bansal S. Does a rise in BMI cause an increased risk of diabetes?: Evidence from India. *PLoS ONE*. 2020;15(4): e0229716.
7. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83.
8. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27.
9. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017;12(12):2032–45.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(1):S1–232.
11. Kounatidis D, Vallianou NG, Stratigou T, Voukali M, Karampela I, Dalamaga M. The kidney in obesity: current evidence perspectives and controversies. *Curr Obes Rep*. 2024;13(4):680–702.
12. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the heart failure association of the European society of cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853–72.
13. Vidal-Cevallos P, Sorroza-Martínez AP, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Montalvo-Javé EE, Nuño-Lámbardi N. The relationship between pathogenesis and possible treatments for the MASLD-cirrhosis spectrum. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4397.

14. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841–58.
15. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687–98.
16. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus—an overview. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1882.
17. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):201–23.
18. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–26.
19. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergental RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–35.
20. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42.
21. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(1):69–79.
22. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155–66.
23. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57.
24. 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.
25. 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.
26. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425–35.
27. 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.
28. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–57.
29. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44.
30. 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.
31. 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.
32. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519–29.
33. 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.
34. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–32.
35. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252–63.
36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber 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.
37. 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.
38. 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.
39. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–61.
40. 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.
41. James S, Erlinge D, Storey RF, McGuire DK, de Belder M, Eriksson N, Andersen K, Austin D, Arefalk G, Carrick D, Hofmann R. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure. *NEJM Evid*. 2024;3(2):2300286.
42. Kosiborod MN, Abildström SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069–84.
43. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–306.
44. Heerspink HJL, Stefánsson 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.
45. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–27.
46. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–29.
47. Filippatos G, Anker SD, Pitt B, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, et al. Finerenone and heart failure outcomes by kidney function/albuminuria in chronic kidney disease and diabetes. *JACC Heart Fail*. 2022;10(11):860–70.
48. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingway I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002.
49. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971–84.
50. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroлева A, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403–13.
51. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414–25.
52. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143–55.

53. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503–15.
54. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frías JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10300):583–98.
55. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10313):1811–24.
56. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of subcutaneous Tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(6):534–45.
57. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205–16.
58. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, Wilding JP, Perreault L, Zhang S, Battula R, Bunck MC. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *N Engl J Med.* 2025;392(10):958–71.
59. Lilly's Zepbound® (tirzepatide) superior to Wegovy® (semaglutide) in head-to-head trial showing an average weight loss of 20.2% vs. 13.7% [press release]. 2024.
60. Butler J, Jones WS, Udell JA, Anker SD, Petrie MC, Harrington J, et al. Empagliflozin after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2024;390(16):1455–66.
61. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1394–407.
62. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, Ge J, Weerakkody GJ, Ou Y, Bunck MC, Hurt KC. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2025;392(5):427–37.
63. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2024;391(16):1475–85.
64. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391(2):109–21.
65. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med.* 2024;391(13):1193–205.
66. Schnell O, Standl E, Catrinioiu D, Genovese S, Lalic N, Skra J, et al. Report from the 1st cardiovascular outcome trial (CVOT) summit of the diabetes & cardiovascular disease (D&CVD) EASD study group. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:33.
67. Schnell O, Standl E, Catrinioiu D, Genovese S, Lalic N, Skra J, et al. Report from the 2nd cardiovascular outcome trial (CVOT) summit of the diabetes & cardiovascular disease (D&CVD) EASD study group. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):35.
68. Schnell O, Standl E, Catrinioiu D, Genovese S, Lalic N, Lalic K, et al. Report from the 3rd cardiovascular outcome trial (CVOT) summit of the diabetes & cardiovascular disease (D&CVD) EASD study group. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):30.
69. Schnell O, Standl E, Catrinioiu D, Itzhak B, Lalic N, Rahelic D, et al. Report from the 4th cardiovascular outcome trial (CVOT) summit of the diabetes & cardiovascular disease (D&CVD) EASD study group. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):30.
70. Schnell O, Standl E, Cos X, Heerspink HJ, Itzhak B, Lalic N, et al. Report from the 5th cardiovascular outcome trial (CVOT) summit. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):47.
71. Schnell O, Cos X, Cosentino F, Forst T, Giorgino F, Heerspink HJL, et al. Report from the CVOT summit 2020: new cardiovascular and renal outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):75.
72. Schnell O, Battelino T, Bergenstal R, Blüher M, Böhm M, Brosius F, et al. Report from the CVOT summit 2021: new cardiovascular, renal, and glycemic outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):50.
73. Schnell O, Battelino T, Bergenstal R, Birkenfeld AL, Ceriello A, Cheng A, et al. CVOT summit 2022 report: new cardiovascular, kidney, and glycemic outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):59.
74. Schnell O, Barnard-Kelly K, Battelino T, Ceriello A, Larsson HE, Fernández-Fernández B, et al. CVOT summit report 2023: new cardiovascular, kidney, and metabolic outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):104.
75. Hilbe JM. Negative binomial regression. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
76. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J.* 2011;33(2):176–82.
77. Lin DY, Wei LJ, Yang I, Ying Z. Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol.* 2002;62(4):711–30.
78. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Med.* 2016;21(4):125–7.
79. Tobias DK, Merino J, Ahmad A, Aiken C, Benham JL, Bodhini D, et al. Second international consensus report on gaps and opportunities for the clinical translation of precision diabetes medicine. *Nat Med.* 2023;29(10):2438–57.
80. Gavin JR, Rodbard HW, Battelino T, Brosius F, Ceriello A, Cosentino F, et al. Disparities in prevalence and treatment of diabetes, cardiovascular and chronic kidney diseases—recommendations from the taskforce of the guideline workshop. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;211: 111666.
81. Barnard-Kelly K, Marrero D, de Wit M, Pouwer F, Khunti K, Hermans N, et al. Towards the standardisation of adult person-reported outcome domains in diabetes research: a consensus statement development panel. *Diabetic Med J Br Diabetic Assoc.* 2024;41(8): e15332.
82. Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024; 105(4s): S117–S314.
83. (EASO). EAftSoTLEEAFitSoDEEAftSoO. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024; 81(3): 492–542.
84. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–39.
85. Chertow GM, Correa-Rotter R, Eckardt KU, Kanda E, Karasik A, Li G, et al. Projecting the clinical burden of chronic kidney disease at the patient level (inside CKD): a microsimulation modelling study. *EClinicalMedicine.* 2024;72: 102614.
86. Abasheva D, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B. GLP-1 receptor agonists in patients with chronic kidney disease and either overweight or obesity. *Clin Kidney J.* 2024;17(Suppl 2):19–35.
87. Parksook WW, Williams GH. Aldosterone and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res.* 2022;119(1):28–44.
88. Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, Caramori ML, Cherney D, Cronin L, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2024;403(10424):379–90.
89. Selvaraj S, Claggett B, Shah SJ, Anand I, Rouleau JL, O'Meara E, et al. Prognostic value of albuminuria and influence of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2018;11(11): e005288.
90. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, et al. Phase 2 trial of Baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388(5):395–405.
91. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland JJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American heart association. *Circulation.* 2023;148(20):1606–35.

92. (WHO) WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) 2021 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-%28cvs%29>].
93. Rajagopalan S, Landrigan PJ. Pollution and the heart. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1881–92.
94. Zhu X, Wang C, Duan X, Liang B, Genbo XuE, Huang Z. Micro- and nanoplastics: a new cardiovascular risk factor? *Environ Int*. 2023;171: 107662.
95. Microplastics are everywhere—we need to understand how they affect human health. *Nat Med* 2024; 30(4): 913.
96. Marfella R, Prattichizzo F, Sardù C, Fulgenzi G, Graciotti L, Spadoni T, et al. Microplastics and nanoplastics in atheromas and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2024;390(10):900–10.
97. The Lancet Diabetes E. Diabetes education: the key to a brighter tomorrow. *Lancet Diabet Endocrinol*. 2022; 10(12): 827.
98. Committee ADAPP. American diabetes association—standards of care 2024. *Diabetes Care*. 2024; 47: S1–S313.
99. Network GBoDC. Global burden of disease study 2021. Results. Institute for health metrics and evaluation. 2024 [Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>].
100. Quinn LM, Wong FS, Narendran P. Environmental determinants of type 1 diabetes: from association to proving causality. *Front Immunol*. 2021;12: 737964.
101. Tatovic D, Narendran P, Dayan CM. A perspective on treating type 1 diabetes mellitus before insulin is needed. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(6):361–70.
102. Phillip M, Achenbach P, Addala A, Albanese-O'Neill A, Battelino T, Bell KJ, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(8):1276–98.
103. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, et al. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2151–61.
104. Russell WE, Bundy BN, Anderson MS, Cooney LA, Gitelman SE, Goland RS, et al. Abatacept for delay of type 1 diabetes progression in stage 1 relatives at risk: a randomized, double-masked. *Controlled Trial Diabetes Care*. 2023;46(5):1005–13.
105. Seferović PM, Paulus WJ, Rosano G, Polovina M, Petrie MC, Jhund PS, et al. Diabetic myocardial disorder: A clinical consensus statement of the heart failure association of the ESC and the ESC working group on myocardial & pericardial diseases. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(9):1893–903.
106. Boudina S, Sena S, Theobald H, Sheng X, Wright JJ, Hu XX, et al. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins. *Diabetes*. 2007;56(10):2457–66.
107. Regan JA, Mentz RJ, Nguyen M, Green JB, Truby LK, Ilkayeva O, Newgard CB, Buse JB, Sourij H, Sjöström CD, Sattar N. Mitochondrial metabolites predict adverse cardiovascular events in individuals with diabetes. *JCI Insight*. 2023;8(17):e168563.
108. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639–53.
109. Davis TME, Tan E, Davis WA. Prevalence and prognostic significance of cardiac autonomic neuropathy in community-based people with type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study phase II. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):102.
110. Eleftheriadou A, Spallone V, Tahrani AA, Alam U. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: an update with a focus on management. *Diabetologia*. 2024;67(12):2611–25.
111. Jancev M, Vissers T, Visseren FLJ, van Bon AC, Serné EH, DeVries JH, et al. Continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2024;67(5):798–810.
112. Ajjan RA, Battelino T, Cos X, Del Prato S, Philips JC, Meyer L, et al. Continuous glucose monitoring for the routine care of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(7):426–40.
113. Ajjan RA, Heller SR, Everett CC, Vargas-Palacios A, Higham R, Sharples L, et al. Multicenter randomized trial of intermittently scanned continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in individuals with type 2 diabetes and recent-onset acute myocardial infarction: results of the LIBERATES trial. *Diabetes Care*. 2023;46(2):441–9.
114. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410–8.
115. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364(9):818–28.
116. Moser O, Zaharieva D, Adolfsson P, Battelino T, Bracken RM, Buckingham BA, et al. The use of automated insulin delivery around physical activity and exercise in type 1 diabetes: a position statement of the European association for the study of diabetes (EASD) and the international society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD). *Horm Res Paediatr*. 2024;68:1–28.
117. Moser O, Zaharieva DP, Adolfsson P, Battelino T, Bracken RM, Buckingham BA, et al. The use of automated insulin delivery around physical activity and exercise in type 1 diabetes: a position statement of the European association for the study of diabetes (EASD) and the international society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD). *Diabetologia*. 2025;68(2):255–80.
118. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875–80.
119. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(9):593–606.
120. Newsome PN, Sanyal AJ, Engebretsen KA, Kliers I, Østergaard L, Vanni D, et al. Semaglutide 2.4 mg in participants with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: baseline characteristics and design of the phase 3 ESSENCE trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60(11–12):1525–33.
121. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391(4):299–310.
122. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, et al. A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391(4):311–9.
123. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736–47.
124. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173–8.
125. de Toro-Martín J, Arsénault BJ, Després JP, Vohl MC. Precision nutrition: a review of personalized nutritional approaches for the prevention and management of metabolic syndrome. *Nutrients*. 2017;9(8):913.
126. Trouwborst I, Gijbels A, Jardon KM, Siebelink E, Hul GB, Wanders L, et al. Cardiometabolic health improvements upon dietary intervention are driven by tissue-specific insulin resistance phenotype: a precision nutrition trial. *Cell Metab*. 2023;35(1):71–83.e5.
127. Quast DR, Nauck MA, Schenker N, Menge BA, Kapitza C, Meier JJ. Macronutrient intake, appetite, food preferences and exocrine pancreas function after treatment with short- and long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(10):2344–53.
128. Locatelli JC, Costa JG, Haynes A, Naylor LH, Fegan PG, Yeap BB, et al. Incretin-based weight loss pharmacotherapy: can resistance exercise optimize changes in body composition? *Diabetes Care*. 2024;47(10):1718–30.
129. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1719–30.
130. Almandoz JP, Wadden TA, Tewksbury C, Apovian CM, Fitch A, Ard JD, et al. Nutritional considerations with antiobesity medications. *Obesity*. 2024;32(9):1613–31.

CVOT 2024 Summit Report: Emerging Cardiovascular, Renal, and Metabolic Outcomes

Oliver Schnell, Jaime Almandoz, Lisa Anderson, Catherine Barnard-Kelly, Tadej Battelino, Matthias Blücher, Luca Busetto, Doina Catrinu, Antonio Ceriello, Xavier Kos, Thomas Dunne, Colin M. Dayan, Stefano Del Prato, Beatriz Fernandez-Fernandez, Paola Fioretto, Thomas Forst, James R. Gavin, Francesco Giorgino, Per-Henrik Grupp, Igor A. Harsh, Hiddo J. Herspink, Lutz Heinemann, Mahmoud Ibrahim, Michel Jadul, Sarah Jarvis, Linong Ji, Naresh Kanumilli, Mikhail Kosiborod, Ulf Landmesser, Sofia Maceira, Boris Mankowski, Nikolaus Marx, Chantal Mathieu, Barbara McGowan, Tatiana Milenkovic, Otmar Moser, Dirk Müller-Wieland, Nikolaos Papanas, Dipesh K. Patel, Andreas F. H. Pfeiffer, Dario Rahelić, Helena V. Rodbard, Lars Ryden, Elke Scheffner, Wendy Spearman, Aline Stirban, Frank Take, Pinar Topsever, Luc Van Gaal, Eberhard Standl

Abstract

The 10th Cardiovascular Outcomes Research Summit (CVOT): Congress on Cardiovascular, Renal and Metabolic Outcomes was held online on 5–6 December 2024. This year, discussions on cardiovascular (CV) and renal research focused on the latest results from studies involving empagliflozin (EMPACT-MI), semaglutide (STEP-HFpEF-DM and FLOW), tirzepatide (SURMOUNT-OSA and SUMMIT), and finerenon (FINEARTS-HF). These studies demonstrate significant progress in reducing the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) and improving metabolic outcomes in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), chronic kidney disease (CKD), and obstructive sleep apnea (OSA). The Congress also included sessions on new and existing therapies for heart failure with preserved ejection fraction, CKD, and obesity; guidelines for the treatment of CKD and metabolic-associated steatosis (MAS); cross-organ interactions and the development of cardiorenometabolic syndrome (CRMS); precision medicine and personalized treatment of diabetes, obesity, cardiovascular disease (CVD) and CKD; early detection of type 1 diabetes mellitus (DM) and strategies to delay its onset; continuous glucose monitoring (CGM) and automated insulin delivery (ADI); cardiac autonomic neuropathy (CAN) and the diabetic heart; the role of primary care in the early detection, prevention and treatment of diseases associated with CKD. The contribution of environmental plastic pollution to CVD risk, the growing understanding of the efficacy and safety of incretin therapy in the treatment of CKD, and the latest evidence on incretin-based nutritional strategies in the treatment of CKD were also topics of interest to a broad audience of endocrinologists, diabetologists, cardiologists, nephrologists, and primary care physicians who actively participated in the online discussions. The 11th CVOT Summit will be held online on November 20–21, 2025 (<http://www.cvot.org>).

Keywords: Cardiovascular disease, Chronic kidney disease, CGM, CKM, Diabetes, Finerenone, GLP-1 RA, Guidelines, Heart failure, MASLD, Obesity, SGLT2 inhibitor, Tirzepatide