

# Застосування цукрознижувальних засобів для контролю серцево-судинного ризику в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

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

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

## ВИКОРИСТАННЯ АГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ ГПП-1

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

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

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

В інших дослідженнях також вивчали СС-ефекти перорального (PINOEER-6) та ін'єкційного семаглутиду (SUSTAIN-6), екзенатиду (EXSCEL), ліксизенатиду (ELIXA). Первинна кінцева точка була переважно трикомпонентною і включала кардіоваскулярну смерть, нефатальний інфаркт або нефатальний інсульт. Ефект різних арГПП-1 проявлявся нерівномірно: від нейтрального (ВР 1,02) у ліксизенатиду до найбільш виразного (ВР 0,74) у ін'єкційного семаглутиду. Сукупний ефект зниження частоти серцево-судинних подій за даними метааналізу досліджень ELIXA, EXSCEL, LEADER та SUSTAIN-6 становив 12% (ВР 0,88; 95% ДІ 0,84-0,94).

Найбільшу користь від терапії отримували пацієнти, які вже мали діагностоване АССЗ (ВР 0,87; 95% ДІ 0,82-0,92). Натомість для популяції первинної профілактики ефект спочатку не підтвердився (ВР 1,03; 95% ДІ 0,87-1,23) [50].

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

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

Додатковим класовим ефектом арГПП-1, який може бути сприятливим для осіб із ЦД 2-го типу, є зниження ваги, що варіювало від 2 до 4% при лікуванні дулаглутидом, екзенатидом та ліраглутидом, або 4-6 кг – семаглутидом у стандартних цукрознижувальних дозах [18, 85-87].

На додаток, арГПП-1 помірно зменшують артеріальний тиск (АТ). Перевагою арГПП-1 є також низький ризик розвитку гіпоглікемії. Терапія ліраглутидом при порівнянні з плацебо на 20% знижувала частоту гіпоглікемічних станів та на 31% – ризик виникнення тяжкої гіпоглікемії [14].

### **Механізм дії**

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

### **Терміни та визначення**

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

### **Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (АССЗ)**

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

### **Високий ризик розвитку АССЗ**

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

### **Великі несприятливі серцево-судинні події**

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

### **Діабетична хвороба нирок**

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

### **Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду**

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

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

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

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

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

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

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

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

| Табл. 1. Показання, протипоказання, рекомендації з дозування та моніторингу побічних ефектів деяких арГПП-1 |   |  |
|---|---|--|
|   | Дулаглутид  | Ліраглутид   |
| Рекомендовані дози зі сприятливими СС-ефектами  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Початкова доза – 0,75 мг підшкірно один раз на тиждень</li> <li>• Далі повільна титрація до 1,5 мг на тиждень або максимальної переносимої дози</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Початкова доза – 0,6 мг підшкірно один раз на тиждень</li> <li>• Далі повільна титрація до 1,8 мг на тиждень або максимальної переносимої дози</li> </ul>   |
| Показання   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Для покращення контролю глікемії у дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу</li> <li>• Для зниження ризику великих СС-подій в осіб із ЦД 2-го типу з/без встановленого ССЗ</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Для покращення контролю глікемії у дорослих хворих на ЦД 2-го типу</li> <li>• Для зниження ризику ІМ, цереброваскулярних подій та СС-смерті у дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають встановлене ССЗ</li> </ul>                      |
| Корекція дози   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Титрувати повільно, щоб уникнути нудоти та блювання</li> <li>• Зупинити терапію при підозрі на панкреатит і не продовжувати, якщо він підтвердиться</li> <li>• При порушенні функції печінки або нирок корекція дози не потрібна; дані про застосування при хворобі нирок кінцевої стадії відсутні</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Титрувати повільно, щоб уникнути нудоти та блювання</li> <li>• Зупинити терапію при підозрі на панкреатит і не продовжувати, якщо він підтвердиться</li> <li>• При порушенні функції печінки або нирок корекція дози не потрібна</li> </ul> |
| Протипоказання  | Реакція гіперчутливості до препарату в анамнезі, вагітність та період годування грудьми, множинна ендокринна неоплазія 2-го типу у пацієнта або в сімейному анамнезі, медулярний рак щитоподібної залози у хворого або в сімейному анамнезі   |  |
| Застереження  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• При застосуванні разом із глінідами, похідними сульфонілсечовини або інсуліном зростає ризик гіпоглікемії</li> <li>• Можуть затримувати спорожнення шлунка, тому не рекомендовані пацієнтам із клінічно значущим гастропарезом</li> <li>• Використовувати обережно у пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання на шлунку, зокрема баріатричні втручання (для зниження ваги)</li> </ul> |  |
| Побічні реакції, які слід моніторувати  | Нудота, блювання, діарея, головний біль, слабкість або запаморочення, гіпоглікемія при поєднанні з інсуліном, похідними сульфонілсечовини або глінідами, втрата ваги, шкірні реакції в місці ін'єкцій   |  |
| Примітка: ІМ – інфаркт міокарда.  |   |  |

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

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

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

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

## ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ІНЗКТГ-2

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

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

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

Слід зауважити, що зниження частоти госпіталізацій із приводу СН відображає переважно профілактичний ефект ІНЗКТГ-2 відносно розвитку симптомної СН у пацієнтів із ЦД групи високого СС-ризiku. Адже орієнтовно 90% хворих, що були залучені у випробування, не страждали на СН на момент включення. З іншого боку, в дослідженні DAPA-HF були продемонстровані переконливі переваги дапагліфлозину при лікуванні пацієнтів, які вже мали СН.

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

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

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

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

Внаслідок проведених досліджень дапагліфлозин єдиний із класу іНЗКТГ-2 отримав два показання, схвалені FDA, що пов'язані з СН:

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

### **Механізм дії**

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

Глюкозурія особливо виражена на початку приймання іНЗКТГ-2, коли рівень глюкози у крові високий. У міру нормалізації глікемії знижується і глюкозурія.

Ефективність іНЗКТГ-2 зменшується у пацієнтів зі зниженою ШКФ. Ризик розвитку гіпоглікемії на тлі застосування іНЗКТГ-2 дуже низький, якщо тільки ці препарати не приймати разом з інсуліном або секретагогами (як-от похідні сульфонілсечовини чи глініди).

Крім впливу на концентрацію глюкози, іНЗКТГ-2 мають діуретичну і натрійуретичну дію, сприяють зменшенню маси тіла, знижують систолічний АТ [52]. Зміни показників традиційних факторів ризику, таких як глікований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>), або ліпідного профілю не пояснюють позитивних СС-ефектів цих препаратів [20, 21]. Можливими механізмами є зменшення перед- і постнавантаження на серцевий м'яз унаслідок посиленого діурезу, зміни в метаболізмі міокарда, протидія процесам фіброзування [53]. У таблиці 2 зібрані показання, протипоказання, рекомендації з дозування та моніторингу побічних ефектів іНЗКТГ-2.

### **Рекомендації з профілактики та моніторингу побічних ефектів на початку прийому іНЗКТГ-2**

1. Якщо HbA<sub>1c</sub> добре контрольований, або пацієнт має в анамнезі часті епізоди гіпоглікемії, слід знизити дози або припинити застосування похідних сульфонілсечовини / глінідів та розглянути можливість зниження добової дози інсуліну на ~20%, перш ніж починати лікування іНЗКТГ-2.

2. Для запобігання гіпоглікемії може знадобитися знизити дозу діуретика при появі симптомів зневоднення. Варто навчити пацієнта розпізнавати симптоми зневоднення, як-от запаморочення, слабкість, ортостатичні реакції.

3. Необхідно пояснити хворому важливість регулярних вимірювань рівня глюкози вдома у перші чотири тижні терапії (особливо тоді, коли одночасно застосовуються похідні сульфонілсечовини, глініди та інсулін).

4. Слід навчити пацієнта розпізнавати симптоми діабетичного кетоацидозу (нудота, блювання, біль у животі, слабкість) та пояснити, що кетоацидоз може розвинути навіть за нормальних показників глюкози крові. За появи таких симптомів хворому треба звернутися по медичну допомогу.

5. Доцільно пояснювати пацієнтам, що існує ризик генітальних грибкових інфекцій, тому слід більше уваги приділяти гігієні.

6. Потрібно навчати пацієнтів догляду за шкірою стоп, особливо за наявності діабетичної невропатії. Хворі мають негайно звернутися до лікаря у разі появи будь-яких ран стопи.

### **ЦІЛЬОВІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ ТА КЛІНІЧНІ СЦЕНАРІЇ ПРИЗНАЧЕННЯ АГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ ГПП-1 АБО ІНГІБІТОРІВ іНЗКТГ-2**

Експерти АСС рекомендують розглянути призначення арГПП-1 чи іНЗКТГ-2 у таких випадках:

- всім пацієнтам із ЦД 2-го типу та АССЗ під час чергового візиту (арГПП-1 або іНЗКТГ-2);
- одразу після встановлення нового діагнозу АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2), діабетичної хвороби нирок та/або СН (переваги має іНЗКТГ-2) в осіб із ЦД 2-го типу, план лікування яких раніше не включав таких препаратів;

- одразу після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу пацієнтам з АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2), діабетичною хворобою нирок та/або СН (переваги має іНЗКТГ-2);
- перед випискою зі стаціонара, де пацієнт отримував лікування із приводу АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2) або СН (переваги має іНЗКТГ-2);
- особам із ЦД 2-го типу та діабетичною хворобою нирок (переваги має іНЗКТГ-2, альтернативою може бути арГПП-1, якщо ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);
- пацієнтам із високим ризиком виникнення АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2) або СН (переваги має іНЗКТГ-2).

Окремо пояснюється рекомендація призначати арГПП-1 або іНЗКТГ-2 у стаціонарі. Госпіталізовані пацієнти не брали участі у клінічних дослідженнях СС-ефектів цих препаратів. Проте комплаєнс хворих зазвичай є вищим деякий час після госпіталізації з приводу гострих СС-подій (інфаркту або інсульту), тому момент виписки зручний для початку нової терапії.

**Табл. 2. Показання, протипоказання, рекомендації з дозування та моніторингу побічних ефектів іНЗКТГ-2**

|   | Канагліфлозин*  | Дапагліфлозин   | Емпагліфлозин  |
|---|---|---|--|
| Рекомендовані дози зі сприятливими СС-ефектами**  | 100 мг/добу перорально  | 10 мг/добу перорально   | 10 мг/добу перорально  |
| Показання   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Для покращення контролю глікемії у дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу на додачу до дієти та фізичних вправ</li> <li>• Для зниження ризику ІМ, інсульту, СС-смерті у дорослих хворих на ЦД 2-го типу та ССЗ</li> <li>• Для зниження ризику хвороби нирок останньої стадії, подвоєння креатиніну сироватки, СС-смерті та госпіталізації з приводу СН в осіб із ЦД 2-го типу та діабетичною нефропатією з альбумінурією</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Для поліпшення контролю глікемії у дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу на додачу до дієти та фізичних вправ</li> <li>• Для зниження ризику госпіталізації з приводу СН у дорослих хворих на ЦД 2-го типу та зі встановленим ССЗ або множинними СС-факторами ризику</li> <li>• Для зниження ризику СС-смерті та госпіталізації через СН у дорослих хворих на СНзНФВ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Для покращення контролю глікемії у дорослих із ЦД 2-го типу на додачу до дієти та фізичних вправ</li> <li>• Для зниження ризику СС-смерті в осіб із ЦД 2-го типу та встановленим ССЗ</li> </ul> |
| Корекція дози   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо ШКФ є 30-59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, максимальна доза – 100 мг/добу</li> <li>• Якщо ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, не використовувати для покращення контролю глікемії</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо ШКФ &lt;45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, не використовувати для поліпшення контролю глікемії</li> <li>• Якщо ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – протипоказаний</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо ШКФ &lt;45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – не рекомендовано застосовувати</li> </ul>  |
| Протипоказання  | Реакція гіперчутливості до препарату в анамнезі, вагітність та період годування грудьми, діаліз, ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> (для дапагліфлозину), кінцева стадія хвороби нирок (для дапагліфлозину та емпагліфлозину), тяжке ураження нирок (для емпагліфлозину)   |   |  |
| Застереження  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Припинити приймання препарату за три дні до запланованого хірургічного втручання для запобігання післяопераційному кетоацидозу</li> <li>• Якщо НbA<sub>1c</sub> добре контрольований, або пацієнт має в анамнезі епізоди гіпоглікемії, знизити дози або припинити застосування похідних сульфонілсечовини і глінідів та розглянути можливість зниження добової дози інсуліну на ~20%, перш ніж починати використання іНЗКТГ-2</li> <li>• Розглянути можливість зниження доз діуретиків або припинення застосування, адже іНЗКТГ-2 можуть сприяти перерозподілу об'єму рідини в судини</li> <li>• Застосовувати обережно у пацієнтів з ампутаціями, тяжкою периферичною невропатією, захворюваннями периферійних артерій, активними діабетичними виразками стопи та інфекціями м'яких тканин</li> <li>• Можливе підвищення ризику переломів (для канагліфлозину)</li> </ul> |   |  |
| Побічні реакції, які слід монітувати  | Генітальні грибкові інфекції, інфекції сечових шляхів, еуглікемічний діабетичний кетоацидоз, виразки нижніх кінцівок та інфекції м'яких тканин  |   |  |
| Примітки: ІМ – інфаркт міокарда. * Станом на 30.08.2020 р. канагліфлозин не зареєстрований в Україні (прим. ред.).  |   |   |  |
| ** * Наведені мінімальні дози, які довели СС-переваги у клінічних дослідженнях. Оскільки немає доказів дозозалежного покращення СС-прогнозу, наступне титрування не потрібне. Але якщо необхідно поліпшити контроль глікемії, дозу можна збільшувати. |   |   |  |

На додачу, в експертному консенсусі надані рекомендації, як специфічним лікуванням охопити більше пацієнтів в амбулаторній практиці. Оскільки ЦД 2-го типу є досить поширеним серед осіб із ССЗ та нирковою недостатністю, кардіологи мають розглянути можливість запровадження у своїй практиці регулярного скринінгу на ЦД шляхом періодичних вимірювань  $HbA_{1C}$  з інтервалами, що вказані в інших настановах (наприклад, щороку в осіб із предіабетом). Разом із тим, у пацієнтів із підтвердженим АССЗ або високим ризиком розвитку АССЗ та/або СН слід розглядати початок терапії іНЗКТГ-2 або аналогом ГПП-1 незалежно від рівня  $HbA_{1C}$ .

### ВИБІР МІЖ АГОНІСТАМИ РЕЦЕПТОРІВ ГПП-1 ТА ІНГІБОРАМИ ІНЗКТГ-2

Переваги та потенційні побічні ефекти арГПП-1 та іНЗКТГ-2 рекомендовано обговорювати з пацієнтом, а остаточний вибір слід робити з урахуванням індивідуального профілю СС-ризиків, очікувань хворого та супутніх станів, що можуть бути протипоказаннями й обмеженнями для альтернативних цукрознижувальних препаратів. У таблиці 3 представлені критерії вибору між лікарськими засобами іНЗКТГ-2 та арГПП-1.

Всередині класів експерти не віддають переваги конкретним молекулам. Хоча канагліфлозин, дапагліфлозин та емпагліфлозин мають деякі відмінності у СС-показаннях, схвалених FDA, всі вони, ймовірно, чинять зіставні кардіо- й нефропротективні ефекти. Оскільки доказів дозозалежного покращення СС-прогнозу немає, препарати іНЗКТГ-2 слід призначати в мінімальних дозах, що довели ефективність у клінічних дослідженнях. Серед арГПП-1 СС-переваги мають дулаглутид, ліраглутид та ін'єкційний семаглутид.

Відповідно до результатів клінічних досліджень, арГПП-1 спочатку необхідно призначати у мінімальній дозі, а далі титрувати до оптимальної або максимально переносимої.

### **?** Чи потрібно пацієнтові приймати метформін, перш ніж розпочинати терапію іНЗКТГ-2 або аналогом ГПП-1?

У чинній настанові Американської діабетичної асоціації (ADA) метформін, як і раніше, рекомендований у межах терапії першої лінії для контролю рівня глюкози у пацієнтів із ЦД 2-го типу [97].

**Табл. 3. Критерії вибору між іНЗКТГ-2 та арГПП-1 з огляду на докази переваг та профілі побічних ефектів**

| Переваги та пріоритети  | іНЗКТГ-2  | арГПП-1  |
|---|---|--|
| Профілактика великих СС-подій   | +++   | +++  |
| Профілактика СН   | +++   |  |
| Втрата ваги   | +   | +++  |
| Профілактика прогресування ураження нирок   | +++   | +  |
| Шлях уведення   | Перорально  | Підшкірні ін'єкції   |
|   | Вибір на користь арГПП-1  | Вибір на користь іНЗКТГ-2  |
| Дані з анамнезу пацієнта на користь вибору альтернативного класу  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжке ураження нирок*</li> <li>• Ампутації, тяжка патологія периферійних судин, активна діабетична виразка стопи (протипоказання для канагліфлозину)</li> <li>• Рецидивний генітальний кандидоз</li> <li>• Епізоди діабетичного кетоацидозу в анамнезі</li> <li>• Переломи в анамнезі (протипоказання для канагліфлозину)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Постійна нудота незважаючи на корекцію дієти і низьку дозу</li> <li>• Гастропарез*</li> <li>• Активне захворювання жовчного міхура</li> <li>• Множинна ендокринна неоплазія 2-го типу або медулярний рак щитоподібної залози в анамнезі (протипоказання для всіх арГПП-1)</li> <li>• Проліферативна ретинопатія (для дулаглутиду та семаглутиду)</li> </ul> |
| Спільні протипоказання  | іНЗКТГ-2 та і арГПП-1 протипоказані вагітним, на етапі планування вагітності та під час годування грудьми   |  |
| Примітки: * ШКФ <45 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> є обмежувальним чинником через зниження глюкозуричного ефекту іНЗКТГ-2, але не з міркувань безпеки. Особливої уваги потребують пацієнти зі зниженою функцією нирок, яким планується одночасно розпочати терапію іАПФ або БРА. |   |  |

Натомість Європейське товариство кардіологів (ESC) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) вказують на доцільність починати з іНЗКТГ-2 або аналога ГПП-1 без обов'язкового призначення метформіну в пацієнтів із новим діагнозом ЦД 2-го типу, які до цього не отримували лікування і мають діагностоване ССЗ або дуже високий СС-ризик [22].

Експерти АСС все ж очікують, що більшість осіб із ЦД 2-го типу і ССЗ продовжать приймати метформін у поєднанні з арГПП-1 або іНЗКТГ-2.

До опорних клінічних досліджень СС-ефектів арГПП-1 та іНЗКТГ-2 залучали переважно пацієнтів, які вже приймали метформін (близько 75%), але значна частка учасників не отримувала препарат. Беручи до уваги лише кардіоваскулярні кінцеві точки, експерти АСС зазначили, що кардіопротективні ефекти арГПП-1 та іНЗКТГ-2 між вказаними підгрупами пацієнтів не відрізнялися.

Так, у проведених клінічних випробуваннях EMPA-REG OUTCOME та LEADER ефекти емпагліфлозину або ліраглутиду не залежали від супутніх призначень, зокрема метформіну. Найбільш переконливі докази відсутності залежності СС-ефектів іНЗКТГ-2 від  $HbA_{1c}$  та базисної протидіабетичної терапії були отримані в дослідженні DAPA-HE. Більшість учасників взагалі не мали ЦД 2-го типу і не приймали цукрознижувальних препаратів, але отримали від лікування дапагліфлозином переваги у вигляді зниження СС-смертності, а також профілактики декомпенсації СН [49].

**?** Чи слід призначати препарати арГПП-1 або іНЗКТГ-2, якщо  $HbA_{1c}$  вже добре контрольований?

Як було зазначено вище, рішення про призначення арГПП-1 або іНЗКТГ-2 з метою кардіо- та нефропротекції не має залежати від вихідного рівня  $HbA_{1c}$ . Проте якщо ці препарати додають до терапії ЦД 2-го типу, яка раніше забезпечувала належний контроль глюкози, може виникнути потреба в корекції доз для уникнення гіпоглікемії. Особливо це стосується таких лікувальних режимів, які містять похідні сульфонілсечовини, інсуліни або глініди.

Звісно, стратегія контролю СС-ризиків у осіб із ЦД не обмежується призначенням арГПП-1 чи іНЗКТГ-2, а передбачає досягнення цільових показників АТ, ліпідного профілю, використання антитромбоцитарної терапії за показаннями, припинення куріння й інші заходи первинної/вторинної профілактики, про які йдеться у відповідних настановах.

**?** Чи можна одночасно призначати препарати арГПП-1 та іНЗКТГ-2?

На момент складання консенсусу не було проведено досліджень комбінованої терапії іНЗКТГ-2 та аналогами ГПП-1 з демонстрацією впливу на частоту СС-подій. У випробуванні III фази DURATION-8 вивчали ефективність і безпеку екзенатиду з дапагліфлозином порівняно з монотерапією одним із них. У групі комбінованого лікування спостерігалось суттєвіше зниження АТ та ваги [97]. Сумісне застосування іНЗКТГ-2 та аналогів ГПП-1 для контролю глікемії узгоджується з чинними настановами щодо лікування ЦД 2-го типу [22, 75].

У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях дулаглутид, ліраглутид та семаглутид виявили додаткові переваги у зниженні рівня глюкози в пацієнтів, які вже приймали іНЗКТГ-2, що може свідчити про незалежність ефектів цих двох класів [98-100]. У підсумку, виглядає доцільним одночасне призначення арГПП-1 та іНЗКТГ-2, якщо пацієнт має відповідні показання, навіть за відсутності прямих доказів впливу на частоту СС-подій.



**ВИСНОВКИ**

Роль фахівців, що спеціалізуються на ССЗ, у веденні пацієнтів із ЦД 2-го типу змінюється, що відображено в консенсусі АСС. Кардіологи і раніше брали участь у корекції факторів ризику в осіб із ЦД (шляхом призначення антигіпертензивних засобів, статинів, антиагрегантів тощо), але не втручалися у прийняття рішення ендокринологами щодо ліків для контролю рівня глюкози.

Досі цукрознижувальні засоби не мали впливу на кардіоваскулярні кінцеві точки, наразі ж наявні прямі докази, що іНЗКТГ-2 та аналоги ГПП-1 здатні попереджати інфаркти, інсульты та СС-смертність незалежно від впливу на  $HbA_{1C}$ . Тому кардіологи отримали нову можливість покращувати прогноз хворих на ЦД. Для цього необхідна координована співпраця з ендокринологами, щоб забезпечити належну оцінку факторів ризику в пацієнтів і оптимальні режими цукрознижувальної терапії, яка одночасно захищатиме їх від СС-ускладнень.

При належній імплементації в протоколи надання медичної допомоги іНЗКТГ-2 та аналоги ГПП-1 здатні суттєво знизити СС-захворюваність і смертність у популяції хворих, що страждають на ЦД 2-го типу.

*Підготував **Сергій Романюк***

*Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті [www.onlinejacc.org](http://www.onlinejacc.org)*