

Сучасні підходи до терапії цукрового діабету 2 типу згідно з доказовою базою та міжнародними настановами

13 квітня за підтримки компанії «Берінгер Інгельхайм» відбулася міждисциплінарна дискусія «Кардіодіабетологія: сучасні науково доведені підходи до терапії цукрового діабету 2 типу. У фокусі уваги – ІНЗКТГ2». Модератор заходу – Ольга Миколаївна Барна, завідувачка кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор. Як експертів запрошено кардіолога й ендокринолога – Ларису Анатоліївну Міщенко, керівника відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук, а також Яніну Андріївну Саєнко, провідного наукового співробітника відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (м. Київ), кандидата медичних наук.

На початку міждисциплінарної дискусії О. М. Барна зазначила, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) в осіб із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу з'являються в середньому на 10–15 років раніше (порівняно з пацієнтами без діабету) і є основною причиною смерті. Незважаючи на наявність низки ефективних цукрознижувальних препаратів, більшість пацієнтів із ЦД 2 типу помирають від кардіоваскулярних подій. Тісний зв'язок між ЦД 2 типу та серцево-судинною патологією дає повне право виокремити їх у такий термін, як кардіодіабетологія. На жаль, патологічні зміни з боку судин з'являються ще на стадії предіабету. Саме тому лікування порушень вуглеводного обміну необхідно розпочинати якнайраніше. З такими пацієнтами насамперед мають справу не ендокринологи, а сімейні лікарі. Близько 70 % випадків підвищення рівня глюкози в крові виявляють саме лікарі первинної ланки.

? Які на сьогодні існують настанови щодо лікування пацієнтів із ЦД 2 типу? Чи можуть їх використовувати в своїй практичній діяльності сімейні лікарі?

Я. А. Саєнко. Сьогодні в своїй практичній діяльності як ендокринологи, так і лікарі загальної практики мають користуватися спільними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення діабету (ESC/EASD, 2019), що пропагують відхід від глюкозоцентричного підходу й перехід до лікування ЦД 2 типу з фокусом на контроль серцево-судинного ризику (ССР), тобто лікування ЦД 2 типу має бути спрямованим не лише на нормалізацію показників глікемії, а в першу чергу на профілактику ССЗ та смертності та запобігання прогресуванню хронічної хвороби нирок (ХХН). Розглянемо основні положення цих рекомендацій детальніше. Отже, пацієнти із ЦД 2 типу перед початком призначення лікування повинні бути стратифіковані відповідно до груп ССР. Загалом близько 90 % хворих із ЦД 2 типу належать до груп високого та дуже високого ССР. Ці особи потребують обов'язкового призначення інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози-2 (ІНЗКТГ-2) або препаратів із групи агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). Варто зазначити, що пацієнти високого кардіоваскулярного ризику повинні отримувати ІНЗКТГ-2 незалежно від рівня компенсації глікемії. Саме такий підхід дозволяє ефективно запобігати розвитку серцево-судинних ускладнень та прогресуванню ХХН. ІНЗКТГ-2 є досить новим класом препаратів, які нещодавно призначалися майже винятково ендокринологами з метою інтен-

фікації цукрознижувальної терапії. Однак після виявлення кардіо- та нефропротекторних властивостей показання до їхнього застосування значно розширилися. Відповідно до положень сучасних рекомендацій з лікування ЦД 2 типу лікарі загальної практики зобов'язані призначати ці препарати навіть на етапі стартової цукрознижувальної терапії у пацієнтів високого ССР. Що являють собою ІНЗКТГ-2 та як вони діють? Механізм дії таких препаратів пов'язаний з інгібуванням реабсорбції глюкози із первинної сечі в ниркових канальцях, тобто при застосуванні ІНЗКТГ-2 надлишок глюкози виводиться із сечею.

Згідно з рекомендаціями ESC/EASD (2019), пацієнтам із ЦД 2 типу високого/ дуже високого ССР і ССЗ для профілактики серцево-судинних подій (ССП) може бути призначений будь-який із зазначених представників ІНЗКТГ-2 (емпагліфлозин (Джардінс®), канагліфлозин або дапагліфлозин). Однак лише емпагліфлозин (Джардінс®) рекомендований для зниження ризику смертності. Саме тому слід надавати перевагу цьому препарату, коли йдеться про збереження життя наших пацієнтів.

? Яка роль контролю глікемії у профілактиці ССЗ?

Я. А. Саєнко. Контроль глікемії, безумовно, є важливим фактором профілактики ССЗ і ССП у пацієнтів із ЦД 2 типу, але на сьогодні певні цукрознижувальні препарати довели ефективність щодо зниження ССР, тому саме ці лікарські засоби мають призначатися пацієнтам із ЦД 2 типу та високим ССР. Наприклад, лікування інсуліном (хоча він і є ефективним засобом контролю глікемії) мало впливає на зниження ризику ССП. На сьогодні в групі ІНЗКТГ-2 єдиним цукрознижувальним препаратом, який продемонстрував достовірне зниження смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ, є емпагліфлозин, про що переконливо свідчать результати дослідження EMPA-REG OUTCOME®. В цьому випробуванні емпагліфлозин продемонстрував максимальне зниження ризику госпіталізації щодо серцевої недостатності (СН) (на 35 %), достовірне зниження кардіоваскулярної смертності (на 38 %) у пацієнтів із ЦД 2 типу та діагностованим ССЗ атеросклеротичного генезу.

? Наскільки ефективним і безпечним є емпагліфлозин з огляду на його цукрознижувальні властивості?

Я. А. Саєнко. Джардінс® (емпагліфлозин) має високу ефективність і здатен знижувати рівень НbA1c на 3,7 % в осіб із декомпенсованим перебігом захворювання; водночас важливо зазна-

чити, що він демонструє глюкозозалежний цукрознижувальний ефект. В Україні найпоширенішими цукрознижувальними препаратами є похідні сульфонілсечовини, однак ризик розвитку гіпоглікемії на тлі їхнього прийому є занадто високим. Для порівняння: в емпагліфлозину цей показник у 12 разів нижчий. Необхідно пам'ятати, що тяжка гіпоглікемія – фактор ризику розвитку фатальних серцево-судинних ускладнень в осіб із ЦД 2 типу, тому не варто ставитися легковажно до обрання цукрознижувальної терапії. Під час призначення лікування пацієнту із ЦД 2 типу необхідно враховувати його вплив на масу тіла. Порівняли вплив емпагліфлозину та препарату з групи похідних сульфонілсечовини гліметіриду на динаміку маси тіла протягом 104-тижневого періоду лікування. Наприкінці випробування середня втрата маси тіла в пацієнтів групи емпагліфлозину становила 3,12 кг. У хворих групи гліметіриду, навпаки, спостерігалось збільшення маси тіла в середньому близько на 1 кг.

? Які предстваники іНЗКТГ2 наявні на вітчизняному фармацевтичному ринку?

Я. А. Саєнко. Наразі в Україні зареєстровано 2 препарати іНЗКТГ-2 – емпагліфлозин і дапагліфлозин. На сьогодні маємо результати 2 досліджень з оцінки ССР у пацієнтів із ЦД 2 типу при застосуванні емпагліфлозину (дослідження EMPA-REG OUTCOME®) і дапагліфлозину (дослідження DECLARETIMI 58), у яких лише емпагліфлозин довів здатність знижувати серцево-судинну та загальну смертність у пацієнтів із ЦД 2 типу та діагностованим ССЗ атеросклеротичного генезу.

? Чи можна комбінувати іНЗКТГ-2 емпагліфлозин з інсулінотерапією?

Я. А. Саєнко. ЦД 2 типу є невідносно прогресуючим захворюванням, тому із часом з'являється потреба в підсиленні цукрознижувальної терапії. Рано чи пізно пероральні цукрознижувальні засоби не забезпечують належного контролю ЦД 2 типу, що потребує додаткового призначення інсуліну. Джардінс® (емпагліфлозин) ефективно та безпечно сприяє додатковому зниженню глікемічних показників, що може відтермінувати призначення інсулінотерапії, а також знизити дозу інсуліну більше ніж на 20 % при його застосуванні.

? Чи можна комбінувати метформін та іНЗКТГ-2 емпагліфлозин?

Я. А. Саєнко. Метформін уже декілька десятиліть залишається препаратом першої лінії у пацієнтів із ЦД 2 типу. Поєднаний прийом метформіну й емпагліфлозину є досить безпечною стратегією.

На сьогодні великою популярністю серед ендокринологів користується фіксована комбінація метформіну та емпагліфлозину, представлена у вигляді препарату Сінджарді® (1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну), який застосовується по 1 таблетці 2 рази на добу.

? Як оцінити ССР у пацієнта із цукровим діабетом 2 типу?

Л. А. Міщенко. Стратифікацію ССР як кардіологи, так і сімейні лікарі застосовують у своїй практичній діяльності досить давно. Ці дані необхідні для призначення адекватної антигіпертензивної терапії, статинотерапії, а також антитромботичних препаратів. Цукрознижувальні засоби тривалий час не входили до цього

переліку, оскільки не демонстрували своєї ефективності щодо зниження ССР. Утім, після отримання результатів дослідження EMPA-REG OUTCOME® з емпагліфлозином ситуація змінилася. На сьогодні доведено зниження СС смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ при застосуванні емпагліфлозину. Згідно з рекомендаціями ESC/EASD (2019), пацієнтам із ЦД 2 типу й атеросклеротичним кардіоваскулярним захворюванням або дуже високим / високим ССР для профілактики ССП і зниження ризику смерті має бути призначений емпагліфлозин. До високого ССР належить пацієнт із ЦД 2 типу, який хворіє на діабет понад 10 років і має хоча б один із факторів ССР (вік >50 років, артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, куріння, ожиріння).

? Якщо пацієнт із ЦД 2 типу має високий СС ризик, але він компенсований, чи маємо додати Джардінс®?

Л. А. Міщенко. Таким хворим, безумовно, необхідно до схеми лікування додати емпагліфлозин. У цьому випадку навіть не йдеться про додаткове зниження показників глікемії, адже призначення емпагліфлозину насамперед спрямоване на подовження тривалості життя пацієнта, зменшення СС ризику. За результатами досліджень Джардінс® (емпагліфлозин) продемонстрував також і виражені нефропротекторні властивості у хворих на ЦД 2 типу. Саме тому на сьогодні емпагліфлозин широко використовують не лише ендокринологи, а й кардіологи. В дослідженні EMPA-REG OUTCOME® емпагліфлозин продемонстрував достовірне зниження кардіоваскулярної смертності (на 38 %) у хворих із ЦД 2 типу та діагностованим ССЗ захворюванням атеросклеротичного генезу порівняно з пацієнтами, які отримували адекватну цукрознижувальну й антигіпертензивну терапію, а також статини. Достовірна розбіжність показників серцево-судинної смертності в групах досягалася досить швидко – всього через 2 міс від початку лікування, що є вражаючим результатом. Відтак, необхідно якомога раніше призначити Джардінс® пацієнтам із ЦД 2 типу та високим СС ризиком для збереження якості та подовження тривалості життя. Ще однією перевагою препарату Джардінс® (емпагліфлозин) є покращення прогнозу в пацієнтів із ЦД 2 типу та СН. Зокрема, дослідження EMPA-REG OUTCOME® продемонструвало зниження частоти госпіталізацій щодо СН у пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ у разі лікування емпагліфлозином на 35 %. EMPA-REG OUTCOME® – перше дослідження, яке продемонструвало вражаючі серцево-судинні переваги емпагліфлозину в пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ: зниження серцево-судинної смертності на 38 %; зниження госпіталізації щодо СН на 35 %; зниження смерті від усіх причин на 32 %.

? Яким чином емпагліфлозин впливає на функцію нирок?

Я. А. Саєнко. За даними дослідження EMPA-REG OUTCOME®, в групі емпагліфлозину ШКФ залишалася стабільною (порівняно із групою плацебо) у пацієнтів із ЦД. Загалом спостерігалось зниження ризику виникнення або прогресування нефропатії на 39 %, стійкої макроальбумінурії – на 38%, подвоєння креатиніну – на 44%, початку ниркової замісної терапії – на 55%. Об'єднана ниркова кінцева точка, що включала розвиток термінальної стадії ХХН або стійке значне зниження ШКФ, була вдвічі нижчою в групі емпагліфлозину (відносний ризик 0,5; 95 % довірчий інтервал 0,32–0,77). Подальший підгруповий аналіз продемонстрував, що

нефропротекторний ефект емплагліфлозину проявляється незалежно від початкових показників ШКФ. Наведені результати беззаперечно свідчать про потужні нефропротекторні властивості емплагліфлозину.

? Про які додаткові сприятливі ефекти препарату Джардінс® (емпагліфлозин) корисно знати клініцистам?

Л. А. Міщенко. Препарати групи ІНЗКТГ-2, зокрема емплагліфлозин, можуть бути корисними в лікуванні АГ у пацієнтів із ЦД 2 типу. Лікарі добре знають, що особи із ЦД 2 типу часто мають резистентну АГ, яка складно піддається лікуванню. Наприклад, у дослідженні EMPA-REG OUTCOME® призначення емплагліфлозину сприяло додатковому зниженню систолічного артеріального тиску в середньому на 7,7 мм рт. ст. Звичайно, що емплагліфлозин не належить до класичних антигіпертензивних препаратів, однак його застосування в пацієнтів із ЦД 2 типу здатне посилити ефективність останніх.

? Які побічні ефекти притаманні ІНЗКТГ2 та емплагліфлозину зокрема?

Я. А. Саєнко. Побічна дія пов'язана зі збільшенням ризику генітальних інфекцій та інфекцій сечовивідних шляхів. Генітальні інфекції (найчастіше молочниця) зазвичай мають слабку чи помірну інтенсивність, з'являються нечасто (приблизно в 4 % пацієнтів) і рідко потребують припинення терапії. Інфекції сечовивідних

шляхів взагалі досить часто зустрічаються в осіб з діабетом і можуть загострюватися на тлі прийому емплагліфлозину. За наявності ознак інфекції необхідно провести адекватне її лікування без відміни препарату. Якщо в процесі лікування розвивається ускладнена інфекція сечовивідних шляхів, рекомендується тимчасово відмінити препарат і провести адекватну санацію хворого.

Отже, ІНЗКТГ2 мають потужну доказову базу кардіо- і нефропротекції та посідають важливе місце в алгоритмі лікування ЦД 2 типу згідно із сучасними рекомендаціями; вони є препаратами першого вибору після метформіну для пацієнтів із ЦД 2 типу та високим /дуже високим кардіоваскулярним ризиком, уже існуючим ССЗ атеросклеротичного генезу, ХХН або СН. Серед усіх представників ІНЗКТГ-2 Джардінс® (емпагліфлозин) демонструє найпереконливіші докази щодо зниження серцево-судинної та загальної смертності пацієнтів із ЦД 2 типу і ССЗ та подовження тривалості життя. Призначати Джардінс® (емпагліфлозин) хворим на ЦД 2 типу з високим СС ризиком необхідно якомога раніше, в ідеалі – на первинній ланці медичної допомоги, що забезпечить найкращі віддалені результати щодо СС ризику, ниркових ускладнень та зниження ризику смерті.

*Підготував В'ячеслав Килимчук
Вперше опубліковано в Медичній газеті
«Здоров'я України 21 сторіччя» № 10 (503), 2021 р.*