

## ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ ДІАБЕТУ 2 ТИПУ – МИСТЕЦТВО МОЖЛИВОГО

**К.О. Зуєв, Д.Г. Когут**

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ*



**Зуєв Костянтин Олександрович**  
провідний науковий співробітник відділу  
профілактики і лікування цукрового діабету  
та його ускладнень  
E-mail: endolika@gmail.com



**Когут Дмитро Георгійович**  
провідний науковий співробітник відділу  
Завідувач ендокринологічним відділенням  
E-mail: kogut63@gmail.com

Хворі на цукровий діабет (ЦД) 2 типу є однією з найбільш уразливих категорій пацієнтів щодо розвитку серцево-судинних захворювань, в першу чергу наслідків атеротромбозу (ішемічної хвороби серця, інсульту, ішемії нижніх кінцівок та ін.) [1]. До того ж, хворі з ЦД 2 типу потерпають від специфічних мікровакулярних ускладнень, які є наслідком хронічної гіперглікемії: ураження очей (ретинопатії), нирок (нефропатії) та нервової системи (нейропатії) [2].

Первинною задачею лікаря, який веде пацієнтів з ЦД 2 типу, є застосування таких методів лікування, які б могли вилікувати діабет або сприяти максимально тривалій його ремісії із нормалізацією усіх видів метаболічних порушень. Сьогодні ця мета є абсолютно досяжною у пацієнтів з ЦД 2 типу з супутнім ожирінням або, що більш правильно – внаслідок ожиріння. Ефективність бариатричних операцій щодо досягнення глікемії на рівні здорових осіб без діабету (глікозильований гемоглобін -  $HbA_{1c}$  <6% і глюкоза плазми крові натще <5,5 ммоль/л без цукрознижувальної терапії) прогресивно зростає в залежності від типу втручання - від бандажування і шунтування шлунку до біліодигестивної диверсії, і досягає максимуму в разі останнього типу втручання (до 97%) [3]. Проте поки що в світі, в тому числі і в Україні, «вилікування» пацієнта з ожирінням від ЦД 2 типу за допомогою бариатричного втручання лишається в більшості випадків неможливим. Відсутність інформованої згоди пацієнта на операцію, відсутність державної реімбурсації витратків на оперативне лікування, медичні протипоказання до бариатричної операції чи високий ризик

анестезіологічного забезпечення, «забобони» щодо такого типу втручання у медичній спільноті – ось ті основні причини, чому застосування цього методу так повільно просувається в нашій країні.

У разі ж, якщо з тих чи інших причин «вилікування» діабету неможливе, ми повинні запропонувати пацієнту з ЦД 2 типу «компенсацію» тих наслідків хронічної гіперглікемії, гіпер- і дисліпідемії, гіперкоагуляції, артеріальної гіпертензії та метаболічних порушень тощо, які виникають внаслідок діабету і скорочують його життя, спричиняють розвиток ускладнень та погіршують якість життя. Слід наголосити, що в цьому сенсі під компенсацією слід розуміти не усунення тих чи інших метаболічних змін per se, а в першу чергу профілактику і/або зменшення смертності і ускладнень діабету, що, з сучасної точки зору, і досягається шляхом усунення або корекції вище згаданих метаболічних порушень.

Ще за часів дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1997 р.) було доведено, що зниження рівня глікемії незалежно від виду ліків, які застосовуються з цією метою, призводить до істотного покращення прогнозу у хворих на ЦД 2 типу [4]. Так, зниження рівня  $HbA_{1c}$  хоча б на 1% призводить до статистично вірогідного ( $p < 0,0001$ ) зниження смертності внаслідок діабету на 21%, зниження частоти інфаркту міокарда (ІМ) на 14%, мікровакулярних ускладнень на 37% та ампутації внаслідок захворювання периферичних артерій на 43% [4]. В той же час, у дослідженні UKPDS було показано, що незважаючи на співставне зниження рівня  $HbA_{1c}$ , цукрознижувальні препарати істотно

відрізняються за ефективністю і безпечністю. Так, у групі пацієнтів, що застосовували метформін, вдалося досягти зниження смертності, пов'язаної з діабетом, на 42% ( $p=0,0023$ ), загальної смертності на 36% ( $p=0,011$ ) та зниження частоти ІМ на 39% ( $p=0,01$ ) [5]. При цьому частота гіпоглікемічних станів при застосуванні метформіну не відрізнялася від такої у групі дієтотерапії. В той же час у групі пацієнтів, які отримували терапію похідними сульфанілсечовини (ПСС) або інсуліном, спостерігалася лише тенденція до зниження загальної смертності ( $p=0,49$ ), смертності від діабету ( $p=0,19$ ) і зниження частоти ІМ ( $p=0,11$ ), при цьому частота випадків гіпоглікемії, в т.ч. тяжкої, зростає більше ніж вдвічі порівняно із групою метформіну і дієтотерапії [5]. Також в дослідженні UKPDS спостерігалася вірогідне збільшення ваги у групі пацієнтів, які отримували інсулін і ПСС, на відміну від групи хворих, які отримували терапію метформіном та за допомогою дієти. Отже, було доведено, що за однакового цукрознижувального ефекту, терапія ПСС та інсуліном, на відміну від терапії метформіном, призводить до збільшення частоти гіпоглікемічних епізодів і збільшення ваги пацієнтів з ЦД 2 типу.

Сьогодні гіпоглікемія розглядається як суттєвий фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу. Виникнення гіпоглікемії спричиняє низку патологічних змін в організмі пацієнта із ЦД 2 типу. Низький рівень цукру в крові призводить до збільшення інтервалу QT, що підвищує ризик раптової смерті, викликає порушення реполяризації міокарда і підвищує ризик виникнення фатальних аритмій серця, а також спричиняє підвищення артеріального тиску (АТ), гіперкоагуляцію та прогресування атеросклеротичного ураження артерій [6]. Виникнення хоча б одного епізоду тяжкої гіпоглікемії впродовж року спричиняє у хворих на ЦД 2 типу зростання частоти макроваскулярних ускладнень, серцево-судинної і загальної смертності більше ніж у 4 рази, а мікроваскулярних ускладнень – у 2 рази [7].

Підвищення серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу, з яких 85% мають надлишкову вагу або ожиріння [8], також залежить від збільшення маси тіла. У Framingham Heart Study після 26 років спостереження було показано, що збільшення ваги хоча б на 5 кг спричинило зростання ризику розвитку ішемічної хвороби серця на 30% [9]. В тому ж дослідженні було показано, що 30-річний ризик розвитку серцево-судинного захворювання серед пацієнтів хворих на діабет в поєднанні з ожирінням

становить 78,8% у жінок і 86,9% у чоловіків, тобто переважна більшість пацієнтів цієї категорії з часом стають, так би мовити, «кардіологічними» хворими [10].

Таким чином, описане ще в UKPDS коло проблем, пов'язаних з лікуванням пацієнтів з ЦД 2 типу, а саме з особливостями пацієнтів (нагромадження серцево-судинних факторів ризику - гіперглікемія, гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, протромботичний стан крові тощо), а також з особливостями цукрознижувальних препаратів, які застосовуються для лікування діабету (обмежена ефективність щодо досягнення необхідного зниження HbA<sub>1c</sub>, збільшення ваги і ризику «передозування» цукрознижувальної активності з виникненням гіпоглікемії) потребувало раніше і досі потребує вирішення.

Надію на вирішення проблем подовження життя і зменшення ускладнень ЦД 2 типу деякий час також пов'язували з досягненням найближчого до рівня здорових людей рівня компенсації порушень вуглеводного обміну. Прихильники «глюкоцентричної» концепції допомоги хворим із ЦД 2 типу вважали, і небезпідставно, що для покращення прогнозу у цієї категорії хворих достатньо досягнення такого низького рівня HbA<sub>1c</sub>, за межами якого ускладнення діабету не виникатимуть. 2008 рік, коли було отримано результати трьох мегадосліджень (ACCORD, ADVANCE і VADT), в які було рандомізовано більше 24 000 пацієнтів з ЦД 2 типу, дещо «охолодив» цей запал [11, 12, 13]. В цих дослідженнях, на жаль, не вдалося довести, що досягнення рівня HbA<sub>1c</sub> якомога ближчого до рівня здорових людей ( $\leq 6,5\%$ ), може істотно вплинути на жорсткі кінцеві точки смертності та макроваскулярних ускладнень. І хоча в цілому результат цих досліджень можна вважати незадовільним – в одних дослідженнях рівень серцево-судинних ускладнень і смертність не змінилися [12, 13], а в інших навіть зросли [11] – ми повинні з вдячністю дивитись на історію цих досліджень. Бо саме завдяки ним ми тепер маємо індивідуалізований рівень HbA<sub>1c</sub> в залежності від віку, наявних серцево-судинних захворювань, ризику гіпоглікемії тощо, та стали більш пильними щодо питань серцево-судинної безпеки цукрознижувальних препаратів. Також ми перестали нав'ювати самим собі міф про ефективність і безпеку «старих» препаратів, які так довго застосовували – ми стали готовими до сприйняття нового. Однією з можливих причин фіаско досліджень ACCORD, ADVANCE і VADT розглядають види препаратів, які

застосовувались для досягнення таких «зухвалих» рівнів  $HbA_{1c}$ , бо в цих дослідженнях дуже велика кількість пацієнтів для тривалого утримання глікемічного контролю отримували також інсулін і, знову ж, ПСС.

Дотепер з'являються все нові й нові метааналізи рандомізованих досліджень, які знову й знову стверджують нас в думці, що такі звичні для нас ПСС є небезпечними цукрознижувальними препаратами, призначення яких бажано уникати. Так, в одному з них, який включив дані 33 рандомізованих клінічних досліджень за участю 1 325 446 пацієнтів з ЦД 2 типу, було показано, що застосування ПСС порівняно з усіма іншими цукрознижувальними препаратами призводить до збільшення частоти комбінованої кінцевої точки (ІМ, інсульт, серцево-судинна смерть або госпіталізація з приводу серцево-судинного захворювання) на 27% [14]. І це не єдине свідчення [15, 16]. Тому, викликає неабияке здивування опублікований 2015 р. оновлений узгоджений алгоритм з менеджменту глікемії у пацієнтів з ЦД 2 типу Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету (ADA/EASD), в якому на першому місці на додаток до метформіну стоять ПСС. Пояснити цей вибір експертів можна лише економічними причинами, адже відомо, що подібні клінічні рекомендації є підставою для реімбурсації видатків на лікування, що стимулює на перший план висувати препарати найнижчого цінового сегменту.

Зрозуміло, чому так напружено очікували фахівці усього світу результатів досліджень нових цукрознижувальних препаратів, а саме тих агентів, які впливають на інкретинову систему контролю рівня глюкози в плазмі крові, - інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) і агоністів рецепторів до глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), а також препаратів із новим механізмом впливу, які блокують реабсорбцію глюкози в нирках, - інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (іНЗКТГ-2).

Препарати інкретинопосередкованої дії мають значні переваги: глюкозозалежний механізм дії і низький ризик гіпоглікемії, нейтральний вплив на масу тіла (іДПП-4) або достовірне зниження ваги (арГПП-1), позитивний вплив на серцево-судинну систему (на відміну від ПСС, які, наприклад, зменшують ефект ішемічного прекодиціонування в міокарді [17]), позитивний ефект *in vitro* на збільшення кількості  $\beta$ -клітин підшлункової залози,

в той час, як ПСС прискорюють виснаження і апоптоз  $\beta$ -клітин [18, 19], а також достовірне зниження АТ (арГПП-1) [20]. Позитивні ефекти іНЗКТГ-2 теж важко переоцінити: низький ризик гіпоглікемії, зниження ваги, осмотичний діуретичний ефект і зниження АТ [21]. Співставна з ПСС цукрознижувальна дія з незаперечно більшою безпекою і зручністю лікування (для більшості препаратів прийом один раз на день без залежності від прийому їжі і без необхідності титрування дози) – ось ті переваги, які виділяють ці три нові групи цукрознижувальних препаратів. Здавалося, що ці переваги дозволять також отримати дані про ефективність впливу гліптинів, арГПП-1 та іНЗКТГ-2, щодо жорстких кінцевих точок серцево-судинного ризику.

Але одна за одною у *New England Journal of Medicine* з'являлися статті з кінцевими результатами рандомізованих клінічних досліджень серцево-судинного ризику при застосуванні різних іДПП-4: саксагліптину (SAVOR-TIMI 53), алогліптину (EXAMINE) і потім сітагліптину (TECOS), які, на жаль, не довели здатності гліптинів знижувати рівень загальної і серцево-судинної смертності, а також макроваскулярних ускладнень, зокрема інфаркту міокарда [22-24].

Звичайно, необхідно розуміти також в якій «системі координат» з'являлися результати цих епохальних досліджень. Так, в дослідженні ACCORD на фоні комбінованої цукрознижувальної терапії, незважаючи на вірогідне зниження частоти нефатального ІМ на 24% ( $p=0,004$ ), було виявлено збільшення смертності від будь-яких причин на 14% ( $p=0,04$ ) [11]. На рік раніше в публікації результатів метааналізу досліджень застосування розіглітазону (S. Nissen і K. Wolski) було виявлено збільшення частоти інфаркту міокарда на 43% ( $p=0,03$ ), що призвело до відкликання препарату і на довгі роки зіпсувало репутацію всього класу глітазонів [25].

Зрозуміло, що отримані після цього результати «нейтрального» ефекту щодо кардіоваскулярної захворюваності і смертності у дослідженнях з гліптинами дозволили заспокоїти медичну громадськість щодо безпеки нового класу іДПП-4. Але таку кардіоваскулярну «нейтральність» іДПП-4 у крупних дослідженнях деякі заангажовані особи, які з самого початку в штики прийняли нову ідею лікування без гіпоглікемії та інших побічних ефектів ПСС, поспішили охрестити слабкістю гліптинів. Ситуацію підігрівали також відомості про вірогідне збільшення випадків госпіталізації з

приводу серцевої недостатності (СН) на фоні терапії саксагліптіном (BP 1,27; 95% ДІ 1,07-1,51; P=0,007) у дослідженні SAVOR-TIMI 53 і про тенденцію до зростання цієї кінцевої точки на фоні лікування алогліптіном у дослідженні EXAMINE (BP 1,07; P=0,66) [22, 23]. Ми ніколи не підтримували цієї думки. ІДПП-4, як препарати другої лінії після метформіну, хоча й поступилися своїм місцем препаратам з доведеною серцево-судинною ефективністю (арГПП-1 та іНЗКТГ-2), тим не менше, вони, як і раніше, завдяки своїй безпеці займають почесне місце препаратів альтернативних ПСС. Сьогодні іДПП-4 є препаратами вибору для тих пацієнтів, які не мають задовільного глікемічного контролю на фоні терапії комбінацією метформіну та іНЗКТГ-2, і не бажають застосувати ін'єкційні препарати інсуліну чи арГПП-1. Проте медична спільнота, пам'ятаючи про надто важкий прогноз у пацієнтів із ЦД 2 типу, очікувала не тільки доказів серцево-судинної безпеки нових цукрознижувальних препаратів, а й доказів їх ефективності.

І докази, на щастя, не змусили довго чекати на себе. Розпочався поразок досліджень з вивчення серцево-судинної безпеки цукрознижувальних препаратів, які тягнулися одне за одним з 2008 р., розвіявся після отримання результатів дослідження EMPA-REG OUTCOME з іНЗКТГ-2 емпагліфлозином у вересні 2015 р. В дослідженні, в яке було залучено 7020 пацієнтів з ЦД 2 типу, застосування емпагліфлозину порівняно з плацебо впродовж 3,1 років сприяло вірогідному зниженню первинної кінцевої точки (смерть з кардіоваскулярних причин, нефатальний ІМ і нефатальний інсульт) на 14% (BP 0,86; 95% ДІ 0,74-0,99; P=0,04), кардіоваскулярної смертності на 38% (BP 0,62; 95% ДІ 0,49-0,77; P<0,001), смертності від будь-яких причин на 32% (BP 0,68; 95% ДІ 0,57-0,82, P<0,001) і госпіталізації з приводу СН на 35% (BP 0,65; 95% ДІ 0,50-0,85; P=0,002) [26]. Результати EMPA-REG OUTCOME по суті змінили весь алгоритм надання допомоги хворим на ЦД 2 типу, повернувши завойовану ще за часів UKPDS славу цукрознижувальній терапії, як важливої рушійної сили у вирішенні прогнозу в даній категорії пацієнтів.

Терапія емпагліфлозином добре переносилася в дослідженні. З побічних ефектів емпагліфлозину звертали на себе увагу лише вірогідне збільшення генітальних інфекцій (у 1,8% пацієнтів в групі плацебо і 6,4% в групі емпагліфлозину, P<0,001), а також невірогідне збільшення фатальних і нефатальних інсультів (BP 1,18; 95% ДІ 0,89-1,56;

P=0,26), що можливо пов'язано з вірогідним збільшенням гематокриту і згущенням крові [26]. Невірогідне збільшення кількості інсультів на фоні терапії емпагліфлозином у дослідженні EMPA-REG OUTCOME стало поштовхом для ревізії ефективності та безпеки іНЗКТГ-2. Так, у метааналізі 57 клінічних досліджень за участю 37 525 пацієнтів з вивчення семи молекул сучасних іНЗКТГ-2 було виявлено, що ризик нефатального інсульту зростав на 30% (BP 1,30; 95% ДІ 1,00-1,68; P=0,049) [27]. Ці дані отримані при аналізі лише двох іНЗКТГ-2 (емпагліфлозину і канагліфлозину). Зауважимо також, що велике інтервенційне рандомізоване клінічне дослідження спрямоване на вивчення безпеки іНЗКТГ-2 щодо жорстких кінцевих точок (смертність, кардіоваскулярні наслідки тощо) наявне поки що тільки для емпагліфлозину, а щодо інших іНЗКТГ-2 існують лише попередні дані, отримані у дослідженнях інших кінцевих точок (HbA1c, глюкоза крові натще, АТ, ліпіди, маса тіла тощо). Тому потрібні подальші дослідження, в яких буде визначено ефективність і безпеку іНЗКТГ-2.

Ефективність же класу арГПП-1 в тому ж 2015 р. була поставлена під сумнів після отримання результатів дослідження ELIXA. Результати дослідження, в якому 6068 пацієнтів отримували впродовж більше двох років терапію ліксісенатідом або плацебо, були невтішними, хоча й обнадійливими щодо безпеки. Ліксісенатід порівняно з плацебо не виявив переваг щодо впливу на первинну кінцеву точку (смерть від кардіоваскулярних причин, нефатальний інсульт, нефатальний інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія) (BP 1,02; 95% ДІ 0,89-1,17; P=0,81), смертність (BP 0,94; 95% ДІ 0,78-1,13), а також на госпіталізацію з приводу СН (BP 0,96; 95% ДІ 0,75-1,23). Здавалося, що під питання була поставлена серцево-судинна ефективність всього класу арГПП-1.

Проте вже в 2016 р. після оприлюднення результатів дослідження LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) ситуація докорінно змінилася на користь арГПП-1 ліраглутиду [28]. В дослідженні LEADER під спостереженням впродовж в середньому 3,8 років перебували 9340 пацієнтів з ЦД 2 типу віком  $\geq 50$  років з наявними серцево-судинними захворюваннями або нирковою недостатністю, або віком  $\geq 60$  років з наявністю хоча б одного фактору кардіоваскулярного ризику. За критеріями включення пацієнти повинні були мати HbA1c  $\geq 7\%$

при застосуванні дієтотерапії або одного чи більше цукрознижувальних препаратів (окрім препаратів, що впливають на інкретинову систему). Пацієнтів у дослідженні LEADER було рандомізовано у дві групи лікування: ліраглутид 0,6-1,8 мг або плацебо під шкірно 1 раз на день. Метою лікування було досягнення метаболічного контролю над усіма добре відомими серцево-судинними факторами ризику: досягнення  $HbA_{1c} \leq 7\%$ ,  $AT \leq 130/80$  мм рт. ст.,  $ЛПНЩ \leq 2,5$  ммоль/л (для осіб з перенесеними кардіоваскулярними подіями  $\leq 1,8$  ммоль/л). Також багатьом пацієнтам призначалася антитромбоцитарна терапія (аспірин або клопідогрель). Для досягнення цих цільових значень вже на початку дослідження пацієнти отримували стандартну терапію серцево-судинних захворювань: антигіпертензивні препарати отримували більше 90%, ліпідзнижуючі препарати - приблизно 80% і антитромботичні препарати - приблизно 70% пацієнтів. В якості цукрознижувальної терапії на початку дослідження 75% пацієнтів отримували метформін, 50% - ПСС і 45% - інсулін. Таким чином, пацієнти у дослідженні LEADER отримували усі можливі за сучасними уявленнями препарати для корекції усіх основних кардіоваскулярних ризик-факторів. Дослідження завершили 96,8% із залучених в нього пацієнтів.

За результатами дослідження LEADER первинна кінцева точка (смерть від серцево-судинних причин,

нефатальний інфаркт міокарду або нефатальний інсульт) на 13% рідше реєструвалася у пацієнтів, які отримували ліраглутид порівняно з плацебо (BP 0,87; 95% ДІ 0,78-0,97;  $P=0,01$ ). Також у групі ліраглутиду порівняно з плацебо була нижчою на 22% кардіоваскулярна смертність (BP 0,78; 95% ДІ 0,66-0,93;  $P=0,007$ ) і на 15% смертність від усіх причин (BP 0,85; 95% ДІ 0,74-0,97;  $P=0,02$ ). В дослідженні на фоні терапії ліраглутидом спостерігалася достовірне зниження частоти фатального і нефатального ІМ на 14% (BP 0,86; 95% ДІ 0,73-1,00;  $P=0,046$ ), тенденції до зниження частоти нефатального інсульту і госпіталізацій з приводу СН, які, на жаль, не досягли достовірності.

Крім того, було відмічено достовірне зниження частоти поєднаної мікроvasкулярної кінцевої точки (частота виникнення ретинопатії та нефропатії) на 16% (BP 0,84; 95% ДІ 0,73-0,97;  $P=0,02$ ) за рахунок більшого зниження частоти нефропатії - на 22% (BP 0,78; 95% ДІ 0,67-0,92;  $P=0,003$ ). При цьому частота виникнення ретинопатії залишилася без змін (BP 1,15; 95% ДІ 0,87-1,52;  $P=0,33$ ).

За частотою розвитку побічних ефектів досліджувані групи достовірно не відрізнялися. Хоча не обійшлося без «шорсткостей»: у групі ліраглутиду відмічалася вірогідно більш часте загострення жовчно-кам'яної хвороби (3,1%) порівняно з групою плацебо (1,9%;  $P<0,001$ ), а

Таблиця

**Порівняльна ефективність емплагліфлозину в дослідженні EMPA-REG OUTCOME і ліраглутиду в дослідженні LEADER відносно клінічних кінцевих точок серцево-судинного ризику**

Критерій	Емплагліфлозин (EMPA-REG OUTCOME)		Ліраглутид (LEADER)	
	BP	P	BP	P
Первинна кінцева точка	0,86	0,04	0,87	0,01
Серцево-судинна смерть	0,62	<0,001	0,78	0,007
Смерть від будь яких причин	0,68	<0,001	0,85	0,02
Інфаркт міокарда	0,87	0,23	0,86	0,046
Інсульт	1,18	0,26	0,86	0,16
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	0,65	0,002	0,87	0,14

**Примітка:** первинна кінцева точка - смерть з кардіоваскулярних причин, нефатальний ІМ і нефатальний інсульт, BP – відносний ризик.

також частіше спостерігалися ускладнення в місцях ін'єкцій: 0,7% і 0,3% в групі ліраглутиду і плацебо відповідно ( $P=0,002$ ). Не було вірогідної різниці щодо виникнення гострого панкреатиту між групами ліраглутиду і плацебо, хоча й спостерігалася тенденція до зменшення частоти цих подій серед пацієнтів, які отримували ліраглутид.

Таким чином, отримані в дослідженні LEADER результати дозволили поставити ліраглутид на один щабель з двома іншими препаратами – метформіном та емплагліфлозином – які раніше вже довели свою здатність знижувати серцево-судинну і загальну смертність у хворих на ЦД 2 типу.

В чому ж різниця між препаратами емплагліфлозину і ліраглутиду з огляду на дані, отримані в останніх дослідженнях цукрознижувальної терапії ЦД 2 типу? Ми спробували провести порівняння цих таких різних за механізмом цукрознижувальної дії препаратів (табл.). Відмінностей щодо впливу на смертність (кардіоваскулярну і загальну), а також на первинну кінцеву точку відмічено не було. Проте у дослідженні з емплагліфлозином відмічено вірогідне зниження частоти госпіталізацій з приводу СН, тоді як терапія ліраглутидом не достовірно впливала на цю вторинну кінцеву точку. В той же час, терапія емплагліфлозином не виявила позитивного ефекту на частоту ІМ, на відміну від ліраглутиду, під впливом якою відмічене достовірне зменшення частоти цього макроваскулярного ускладнення діабету. Що ж до частоти виникнення інсульту, то, як на фоні терапії емплагліфлозином, так і ліраглутидом, у вищезазначених дослідженнях різниця між основною групою і групою плацебо хоча й не досягла вірогідності, проте була відмічена тенденція до збільшення частоти цього ускладнення при застосуванні емплагліфлозину та її зниження при застосуванні ліраглутиду.

Підбиваючи підсумки можна сказати, що цукрознижувальна терапія ЦД 2 типу за останні роки пройшла насправді нелегкий тернистий шлях: крізь оп'яніння успіхами (дослідження UKPDS), розпач поразок (ACCORD, ADVANCE, VADT), очікування, яке затягнулося (SAVOR TIMI 53, EXAMINE, TECOS, ELIXA), і нарешті - до повернення минулої слави. Прогрес розробки і вивчення нових цукрознижувальних препаратів призвів до змін наших уявлень про терапію діабету: від необхідності досягнення нормоглікемії будь-яким чином до свідомого вибору препаратів з доведеною ефективністю і безпекою щодо жорстких кінцевих точок метаболічного

контролю і серцево-судинної безпеки. З цієї точки зору, станом на сьогодні ми маємо потужну зброю, що включає старий, перевірений часом метформін і «наступаючі йому на п'яти» препарати іНЗКТГ-2 (поки що лише емплагліфлозин) та аргПП-1 (тільки ліраглутид). Сподіваємося, подальші дослідження з іншими молекулами з цих фармакологічних груп, а може ще й інших, поповнять наш арсенал ще новими і ефективними засобами, а широке призначення лікарями препаратів з уже доведеною ефективністю призведе до зниження їх вартості та збільшить наші можливості сучасного і ефективного лікування ЦД 2 типу.

## REFERENCES

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv anne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(13):1635-701. Epub 2012 May 3.
2. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes.* 2008;26(2):77-82.
3. Marinari GM, Papadia FS, Briatore L, Adami G, Scopinaro N. Type 2 diabetes and weight loss following biliopancreatic diversion for obesity. *Obes Surg.* 2006;16(11): 1440-1444.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
6. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia

- and cardiovascular risks. *Diabetes Care*. 2011 May;34 Suppl 2:S132-7.
7. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010 Oct 7;363(15):1410-8.
  8. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes—United States, 1988–1994 and 1999–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 Nov 19;53(45):1066-8.
  9. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutrition*. 2003;22(5):331-339.
  10. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB Sr. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1582-4.
  11. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
  12. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
  13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129-39.
  14. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1160-71.
  15. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR. Comparative Effectiveness of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2012 Nov 6;157(9):601-10.
  16. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA, Fonseca VA. Is the Combination of Sulfonylureas and Metformin Associated With an Increased Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality? *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1672-8.
  17. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Mügge A, Nauck MA. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? *Heart*. 2004 Jan;90(1):9-12.
  18. Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zycband E, Feng Y, Zhu L, Li C, Howard AD, Moller DE, Thornberry NA, Zhang BB. Chronic Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 With a Sitagliptin Analog Preserves Pancreatic  $\beta$ -Cell Mass and Function in a Rodent Model of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2006 Jun;55(6):1695-704.
  19. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):501-6.
  20. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, Ni Y, Liu D, Zhu Z. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Aug;15(8):737-49.
  21. Jabbour SA. SGLT2 inhibitors to control glycemia in type 2 diabetes mellitus: a new approach to an old problem. *Postgrad Med*. 2014 Jan;126(1):111-7.
  22. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
  23. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
  24. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl*

- J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42.
25. *Nissen S, Wolski K.* Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2457-71.
26. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
27. *Wu JH, Foote C, Blomster J, et al.* Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(5):411-419.
28. *Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):311-22.

## РЕЗЮМЕ

**Цукрознижувальна терапія діабету 2 типу – мистецтво можливого****К.О. Зуєв, Д.Г. Когут**

В огляді літератури в історичній послідовності подані відомості про ключові дослідження з вивчення ефективності й безпеки цукрознижувальної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу з точки зору впливу цукрознижувальних препаратів на жорсткі кінцеві точки загальної та серцево-судинної смертності, макро- та мікрovasкулярних ускладнень діабету.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, цукрознижувальна терапія, метформін, емпагліфлозин, ліраглутид.

## РЕЗЮМЕ

**Сахароснижающая терапия диабета 2 типа – искусство возможного****К.А. Зуев, Д.Г. Когут**

В обзоре литературы в исторической последовательности приведены данные о ключевых исследованиях по изучению эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа с точки зрения влияния сахароснижающих препаратов на жесткие конечные точки общей и сердечно-сосудистой смертности, а также макро- и микроваскулярных осложнений диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, метформин, эмпагліфлозин, ліраглутид.

## SUMMARY

**Glucose lowering therapy of type 2 diabetes – the art of possible****Zuiev KO, Kogut DG**

This literature review in historical sequence reflects the key studies on effectiveness and safety of glucose lowering therapy in patients with type 2 diabetes from the perspective of the impact of antidiabetic drugs on the hard end points - total and cardiovascular mortality, as well as macro- and microvascular diabetes complications.

**Key words:** type 2 diabetes, glucose lowering therapy, metformin, empagliflozin, liraglutide

Дата надходження до редакції 09.11.2016 р.