

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО АКТУАЛЬНЫМ ВОПРОСАМ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА И АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© От имени рабочей группы экспертов РАЭ:

М.Б. Анциферов¹, Г.Р. Галстян², Т.Ю. Демидова³, А.В. Зилов⁴, Т.Н. Маркова⁵, А.М. Мкртумян⁵, Н.А. Петунина⁴, Ю.Ш. Халимов⁶, М.Ш. Шамхалова², М.В. Шестакова²

¹Эндокринологический диспансер, Москва

²Национальный исследовательский центр эндокринологии, Москва

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

⁵Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

⁶Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа (СД2) характеризуется неизменным ростом во всем мире. Современная терапия СД2 требует комплексного лечения и должна быть направлена не только на снижение показателей гликемии, но и на управление рисками сердечно-сосудистых и почечных осложнений. За последние годы в Российской Федерации вырос процент назначений ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). В настоящее время отдельные компании — производители наиболее популярных арГПП-1 сообщили о снижении поставок препаратов в ряд стран. При участии членов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) был проведен экспертный совет, посвященный актуальным вопросам применения иНГЛТ-2 и арГПП-1 в терапии СД2. По итогу совещания эксперты сделали выводы, что сложившаяся ситуация с ограничением доступности препаратов класса арГПП-1 не представляет серьезного риска для лечения пациентов с СД2; иНГЛТ-2 имеют приоритетность выбора перед арГПП-1 в отношении профилактики прогрессирования хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, а также сопоставимы по степени снижения риска прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и влиянию на оцениваемые клинические исходы. Эффективность иНГЛТ-2 в отношении контроля гликемии уступает таковой у препаратов класса арГПП-1, в связи с чем замена арГПП-1 на иНГЛТ-2 может потребовать дополнительного назначения антидиабетических препаратов других классов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1; сопоставимость

THE ADVISORY BOARD RESOLUTION ON THE USE OF SODIUM–GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS AND GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 RECEPTOR AGONISTS IN TYPE 2 DIABETES

© On behalf of Working Group of Russian Endocrinology Association

Mikhail B. Antsiferov¹, Gagik R. Galstyan², Tatiana Yu. Demidova³, Alexey V. Zilov⁴, Tatiana N. Markova⁵, Ashot M. Mkrtyumyan⁵, Nina A. Petunina⁴, Lurii S. Khalimov⁶, Minara S. Shamkhalova², Marina V. Shestakova²

¹Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁵A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁶Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Type 2 diabetes is characterized by increasing incidence and prevalence all-over the world. Current therapeutic management of type 2 diabetes is complex and is based not only on glycemic control, but also on cardiovascular and renal risks reduction. In previous years the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) increased in Russian Federation. Some manufacturers of the most widely used GLP-1 RA reported the supply decline in several countries. On Advisory board with participation of the Russian Endocrinology Association members the topics of SGLT2i and GLP-1 RA use in type 2 diabetes were discussed. The experts made conclusion that the decrease in access to GLP-1 RA does not pose serious risk for treatment of type 2 diabetes patients. SGLT2i show benefits in risk reduction of HF and CKD progression comparing to GLP-1 RA, and in general show comparable efficacy in risk reduction of ACVD outcomes. SGLT2i show less glycemic efficacy in comparison with GLP-1 RA, and their replacement may need adding antidiabetic agents from other groups.

KEYWORDS: type 2 diabetes; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; glucagon-like peptide 1 receptor agonists; comparability

Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа (СД2) характеризуется неизменным ростом во всем мире. В Российской Федерации отмечаются те же тенденции. По данным РОССТАТА, в 2022 г. на диспансерном учете состояли 5,1 млн пациентов с СД, из которых 93% — пациенты с СД2 [1]. Высокая медико-социальная значимость СД2 определяется не только ростом заболеваемости, но и рисками развития осложнений. Известно, что СД2 ассоциирован с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП).

Современная терапия СД2 требует комплексного лечения и должна быть направлена не только на снижение показателей гликемии, но и на управление рисками сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Среди большого количества антидиабетических средств ключевую позицию занимают современные классы препаратов, такие как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1). Они способны повлиять на такие клинические показатели жизни пациента с СД2, как смертность от сердечно-сосудистых причин, развитие фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, ХСН и ХБП [2].

Во всем мире частота назначения как иНГЛТ-2, так и арГПП-1 повышается пропорционально увеличению числа пациентов с СД2, имеющих АССЗ или факторы риска развития АССЗ. В проспективном наблюдательном исследовании DISCOVER анализировались данные 14 576 пациентов с СД2 из 37 стран мира. На момент включения в исследование (2015 г.) терапия инновационными препаратами в добавление к базовой терапии была инициирована у 10,8% пациентов, из них иНГЛТ-2 получали 8,7%, арГПП-1 — 2,1%. Через 3 года наблюдения (к 2018–2019 гг.) данный показатель увеличился суммарно до 16,1% (из них иНГЛТ-2 получали 12,8%, арГПП-1 — 2,6%, 0,7% пациентов — оба препарата) [3].

За последние годы в Российской Федерации также вырос процент назначений иНГЛТ-2 и арГПП-1. Так, по данным Федерального регистра пациентов с СД (ФРСД), с 2016 по 2022 гг. частота назначения больным с СД2 арГПП-1 выросла с 0,1 до 1,0%, а иНГЛТ-2 — с 0,3 до 8,7% [4]. Столь скромные значения далеки от ожидаемой потребности в назначении этих групп препаратов, несмотря на то, что национальные и международные клинические рекомендации позиционируют эти две группы препаратов как болезнь-модифицирующие средства, влияющие на ожидаемую продолжительность жизни [2, 5, 6].

Однако как в мире, так и в России усиливается тенденция к назначению препаратов из группы арГПП-1 больным с ожирением, численность которых во много раз превышает количество больных СД2. Ряд препаратов из группы арГПП-1 (семаглутид, дулаглутид), зарегистрированных в Российской Федерации исключительно для лечения больных СД2, используется пациентами с ожирением или избытком массы тела без СД2 (т.е. не по показаниям — «офф-лейбл»). Эта тенденция поддерживается тем, что в некоторых странах ряд препаратов из группы арГПП-1 уже зарегистрирован для лечения ожирения. В настоящее время отдельные компании-производители наиболее популярных арГПП-1 сообщили о снижении

поставок препаратов в ряд стран, включая Россию. В России выписка арГПП-1 по показанию «СД2» составляет на начало 2023 г. 1% от 4,8 млн больных СД2, т.е. ориентировочно 48 тыс. человек. В этой ситуации необходимо предусмотреть варианты оптимизации терапии для пациентов, которым планировалась инициация лечения арГПП-1.

При участии членов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) 16 февраля 2023 г. был проведен экспертный совет, посвященный актуальным вопросам применения иНГЛТ-2 и арГПП-1 в терапии СД2 и разработке позиции по необходимости реструктуризации терапии пациентов вследствие ограниченной доступности некоторых препаратов класса арГПП-1. В обсуждении под председательством д.м.н., профессора Анциферова М.Б. приняли участие: академик РАН, д.м.н., профессор Шестакова М.В., д.м.н., профессор Галстян Г.Р., д.м.н., профессор Демидова Т.Ю., к.м.н. Зилов А.В., д.м.н., профессор Маркова Т.Н., д.м.н., профессор Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН Петунина Н.А., д.м.н. профессор Халимов Ю.Ш., д.м.н., профессор Шамхалова М.Ш.

В рамках совещания эксперты обсудили международные и российские клинические рекомендации по ведению пациентов с СД2, место иНГЛТ-2 и арГПП-1 в терапии. В начале 2023 г. были опубликованы обновленные рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA), в которых подробно освещен алгоритм выбора сахароснижающей терапии при СД2. Согласно данному алгоритму, при наличии у пациента АССЗ или указаний на высокий сердечно-сосудистый (СС) риск предпочтительным выбором является препарат из классов иНГЛТ-2 или арГПП-1 с доказанными СС-преимуществами. Если у пациента с СД2 имеется ХСН, то следует отдать предпочтение препаратам из класса иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами у данной категории пациентов. В случае наличия ХБП пациенту рекомендован иНГЛТ-2 с убедительными доказательствами по замедлению прогрессирования ХБП. Препараты из группы арГПП-1 могут быть назначены данной категории пациентов при непереносимости иНГЛТ-2 или наличии противопоказаний к их применению. Также эксперты отметили преимущество ряда представителей класса арГПП-1 в плане поддержания гликемического контроля и управления массой тела [5].

Подобный пациентоориентированный подход к выбору терапии отражен и в российских рекомендациях. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (10-й выпуск, 2021 г.) [2], выбор терапии следует осуществлять в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента. Отмечено, что у больных с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска преимущество имеет назначение иНГЛТ-2 или арГПП-1. Пациентам с АССЗ рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии или арГПП-1, или иНГЛТ-2, обладающих доказанными СС-преимуществами, с целью снижения СС и почечных рисков. При наличии ХСН показано применение иНГЛТ-2. У пациентов с СД2 и ХБП рекомендованы иНГЛТ-2 или арГПП-1 с предпочтительным выбором иНГЛТ-2 при наличии выраженной альбуминурии (>30 мг/ммоль). При наличии сопутствующего ожирения у пациентов с СД2 в качестве приоритетной терапии указаны как арГПП-1, так и иНГЛТ-2 [2].

Эксперты также обратили внимание на клинические рекомендации KDIGO (2022) по управлению СД при ХБП. Согласно данному документу, иНГЛТ-2 относятся к терапии первой линии у пациентов с СД2 и ХБП [6].

В отношении влияния на почечные исходы следует подчеркнуть преимущество класса иНГЛТ-2 по сравнению с арГПП-1. По данным сетевого метаанализа, опубликованного в 2022 г., применение иНГЛТ-2 по сравнению с арГПП-1 было ассоциировано с более значимым снижением риска развития почечных исходов у пациентов с СД2 как с альбуминурией, так и без нее [7].

Обсуждая кардио/нефропротекцию, эксперты подчеркнули более широкий профиль эффектов, характерных для класса иНГЛТ-2, с преимуществами в отношении влияния на почечные исходы и течение ХСН. Таким образом, у пациентов с СД2 и ХСН, а также у пациентов с СД2 и ХБП выбор иНГЛТ-2 предпочтителен [5, 8].

Исходя из анализа доказательной базы, эксперты заключили, что у пациентов с СД2 и установленным СС-заболеванием/указанием на высокий СС-риск препараты классов арГПП-1 и иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами могут рассматриваться как взаимозаменяемые.

Обсуждая возможность замены арГПП-1 на иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 эксперты сошлись во мнении, что следует рассматривать данный вопрос не только с позиций кардио/нефропротекции, но и с точки зрения коррекции гликемии, а также влияния на массу тела.

С позиции коррекции гликемии, при рассмотрении возможности взаимозаменяемости, следует учитывать в целом более выраженный сахароснижающий эффект препаратов класса арГПП-1 по сравнению с иНГЛТ-2. Вопрос о необходимости усиления терапии может быть решен путем комбинирования с препаратами других классов, в т.ч. ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (идПП-4), препаратами инсулина, включая фиксированную комбинацию арГПП-1 с базальным инсулином.

При рассмотрении возможности замены арГПП-1 на иНГЛТ-2 у пациентов с ожирением и СД2 необходимо учитывать большую эффективность арГПП-1 в отношении снижения массы тела. В связи с этим в таких случаях особое внимание следует уделить вопросам соблюдения рационального питания, повышения физической актив-

ности и обучения пациентов с СД2. Кроме того, следует обсудить с пациентами возможные побочные эффекты иНГЛТ-2.

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

1. Сложившаяся ситуация с ограничением доступности препаратов класса арГПП-1 не представляет серьезного риска для лечения пациентов с СД2.
2. иНГЛТ-2 имеют приоритетность выбора перед арГПП-1 в отношении профилактики прогрессирования ХСН.
3. иНГЛТ-2 имеют приоритетность выбора перед арГПП-1 в отношении профилактики прогрессирования ХБП.
4. иНГЛТ-2 и арГПП-1 сопоставимы по степени снижения риска прогрессирования АССЗ и влиянию на оцениваемые клинические исходы.
5. Эффективность иНГЛТ-2 в отношении контроля гликемии уступает таковой у препаратов класса арГПП-1, в связи с чем замена арГПП-1 на иНГЛТ-2 может потребовать дополнительного назначения антидиабетических препаратов других классов (метформин, идПП-4, пиоглитазон, препараты сульфонилмочевины, инсулин, базальный инсулин+арГПП-1).
6. иНГЛТ-2, по сравнению с арГПП-1, в меньшей мере снижают массу тела. В связи с этим пациентам с СД2 и ожирением после замены арГПП-1 на иНГЛТ-2 должна быть дополнительно разъяснена необходимость более строгого контроля питания и соблюдения режима физической активности.
7. Необходимо проводить активную разъяснительную работу с пациентами с целью недопущения случаев получения или покупки арГПП-1 вне официальных аптечных сетей в связи с высоким риском приобретения контрафактных некачественных препаратов и возможности развития неблагоприятных последствий их применения.
8. Адаптацию к выбору терапии рекомендуется отразить в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом», методических и учебных пособиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Демографический ежегодник России. 2021; Стат. Сб. Д 31. — М.: Росстат-М; 2021. — 256 с. [*Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2021; Stat. Sb. D 31. Moscow: Rosstat-M; 2021. 256 p. (In Russ.)*].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №51. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
3. Arnold SV, Tang F, Cooper A, et al. Global use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. Results from DISCOVER. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):111. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01026-2>
4. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2023 года // *Сахарный диабет*. — 2023 (в печати). [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Saharnyy diabet v Rossijskoj Federacii: dinamika jepidemiologicheskij pokazatelej po dannym Federal'nogo registra saharnogo diabeta na 01.01.2023 goda. *Diabetes mellitus*. 2023 (in print). (In Russ.)].
5. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes — 2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S1-S4.
6. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5):S1-S127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
7. Kawai Y, Uneda K, Yamada T, et al. Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;(183):109146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109146>
8. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1117-1145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; Researcher ID: D-3425-2018; Author ID: 7003771623;

eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Зилов Алексей Вадимович, к.м.н., доцент [Alexey V. Zilov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>;

eLibrary SPIN: 8575-1247; e-mail: zilov_a_v@staff.sechenov.ru

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatiana N. Markova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор [Iurii S. Khalimov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н., профессор [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD,

Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>;

eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: Shestakova.Marina@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Зилов А.В., Маркова Т.Н., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Халимов Ю.Ш., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Резолюция совета экспертов по актуальным вопросам применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 211-214. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13034>

TO CITE THIS ARTICLE:

Antsiferov MB, Galstyan GR, Demidova TY, Zilov AV, Markova TN, Mkrtyumyan AM, Petunina NA, Khalimov IS, Shamkhalova MS, Shestakova MV. The advisory board resolution on the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):211-214. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13034>